

**Церамиды: новая составляющая парадигмы воспаление–инсулинорезистентность?**

Ceramides: a new player in the inflammation-insulin resistance paradigm?

Gill J.M., Sattar N.

Diabetologia 2009; 52(12): 2475–7

Церамиды относятся к семейству липидных молекул и содержат сфингозин, соединенный с жирной кислотой. Целый ряд научных данных указывает на каузальную роль церамидов в патогенезе инсулинорезистентности.

В перекрестном исследовании на 33 пациентах с сердечно-сосудистой патологией de Mello V.D. с соавт. продемонстрировали выраженную положительную корреляцию между концентрациями общих церамидов и ИЛ-6 в плазме крови, а также умеренную, погранично значимую корреляцию между концентрацией церамидов и индексом инсулинорезистентности НОМА. При проведении многофакторного анализа уровень церамидов обуславливал около 35% вариабельности концентрации ИЛ-6, причем данная взаимосвязь оказалась независимой от содержания ФНО-α в крови и НОМА-IR. При этом значимой корреляции между концентрациями церамидов и ФНО-α выявлено не было, что, однако, могло быть обусловлено недостаточной мощностью исследования.

Результаты исследования de Mello V.D. с соавт. принципиально согласуются с данными Haus J.M. с соавт., которые выявили сильные положительные корреляции между плазменными концентрациями подтипов церамидов с инсулинорезистентностью (по данным клэмп-метода) и уровнем ФНО-α в плазме крови (уровень ИЛ-6 не определялся) среди взрослых с СД2 и без него. Таким образом, в двух различных популяциях было получено свиде-

тельство о взаимосвязи содержания церамидов в циркуляторном русле с воспалением и инсулинорезистентностью.

Однако остается невыясненным ряд вопросов. В частности, исходя из имеющихся данных, невозможно установить направление причинно-следственной связи между концентрациями церамидов и провоспалительных маркеров, поскольку провоспалительные цитокины активируют синтез церамидов, а последние, в свою очередь, индуцируют воспаление. В этой связи было бы интересным выяснить, имеется ли у лиц с аутоиммунной патологией повышение плазменных концентраций церамидов и, что особенно важно, влияет ли ИЛ-6- и ФНО-α-блокирующая терапия на содержание церамидов в крови. Также интересно было бы установить, может ли новый противовоспалительный препарат, такой как антагонист рецепторов ИЛ-1 (ИЛ-1RA, анакинра), улучшающий гликемический контроль при сахарном диабете, параллельно снижать плазменные концентрации церамидов.

Неясны также биологическое и патофизиологическое значение церамидов в крови, механизмы их взаимосвязи с инсулинорезистентностью, соотношение с содержанием церамидов в тканях, ассоциация с диетическими особенностями, а также их предикторное значение и взаимосвязь с клиническими исходами. Все это является предметом дальнейших исследований.

**Жир пищи и чувствительность к инсулину**

Dietary fat and insulin sensitivity

Frayn K.N., Hodson L., Karpe F.

Diabetologia 2010; 53(5): 799–801

Вариабельность чувствительности к инсулину, даже среди лиц без сахарного диабета, довольно велика и зависит от генетических факторов, физической активности, массы жировой ткани в организме, особенностей питания. Большой интерес представляет изучение роли пищевого жира в развитии инсулинорезистентности.

Основой для первых исследований в данной области послужил тот факт, что жирные кислоты присутствуют в составе фосфолипидов скелетных мышц. Различные жирные кислоты могут влиять на физико-химические свойства фосфолипидов и, таким образом, клеточных мембран, которые они образуют. Например, фосфолипиды, содержащие преимущественно насыщенные жирные кислоты, имеют более высокую температуру плавления, по сравнению с фосфолипидами, преимущественно содержащими

полиненасыщенные жирные кислоты, что обуславливает снижение «текучести» образуемой ими мембраны. Учитывая, что проведение сигнала инсулина и привлечение GLUT4 к клеточной стенке в скелетных мышцах являются преимущественно мембрано-ассоциированными процессами, более «жидкая» мембрана должна быть ассоциирована с лучшей чувствительностью к инсулину. В ряде работ была продемонстрирована четкая взаимосвязь между составом жирных кислот в фосфолипидах мышц и чувствительностью к инсулину; была доказана положительная ассоциация «индекса ненасыщенности» фосфолипидов и отрицательная ассоциация содержания основной насыщенной жирной кислоты – пальмитиновой – в них с чувствительностью к инсулину.

На сегодняшний день, по крайней мере, в трех интервенционных диетических исследованиях пока-

зано, что замена насыщенных жиров пищи на моно- или полиненасыщенные приводит к улучшению чувствительности к инсулину. Однако неясно, как долгосрочные пищевые привычки в отношении качества потребляемого жира влияют на данный показатель.

Маркером качества и количества жира в рационе питания может являться уровень различных классов жирных кислот в отдельных компартментах организма. Так, состав жирных кислот в триглицеридах жировой ткани может отражать качество потребляемого жира за достаточно длительный период (время полужизни триглицеридов жировой ткани составляет приблизительно 1 год). В исследовании Iggman D. с соавт., включавшем большую группу 71-летних мужчин, была продемонстрирована положительная ассоциация содержания наиболее распространенной насыщенной пальмитиновой кислоты в жировой ткани с инсулинорезистентностью, а также положительная ассоциация содержания основной полиненасыщенной (линолевой) кислоты с чувствительностью к инсулину. Также Iggman D. с соавт. выявили положительную корреляцию содержания в жировой ткани менее распространенных насыщенных жирных кислот — лауриновой (12:0), миристиновой (14:0) и стеариновой (18:0) — с чувствительностью к инсулину. Данное наблюдение согласуется с результатами другого исследования, проведенного с участием более молодых мужчин и женщин, и является неожиданным, если предположить пищевое происхождение указанных насыщенных жирных кислот. По мнению Roberts R. с соавт., положительная ассоциация содержания стеариновой кислоты с чувствительностью к инсулину может отражать известную ассоциацию с размером адипоцитов: лица с более мелким средним

размером адипоцитов более чувствительны к инсулину и, по данным Roberts R. с соавт., имеют большее содержание стеариновой кислоты в жировой ткани, отражающей активность липогенеза *de novo* в более мелких адипоцитах.

В исследовании Iggman D. с соавт. была, кроме того, продемонстрирована положительная ассоциация между чувствительностью к инсулину и содержанием еще одной второстепенной насыщенной жирной кислоты (17:0), являющейся маркером потребления говядины, ягнатины и молочных продуктов.

Информация о взаимосвязи потребления насыщенных жирных кислот с чувствительностью к инсулину неоднозначна. С одной стороны, содержание кислоты 17:0 в жировой ткани — маркера потребления насыщенных жиров — положительно коррелировало с чувствительностью к инсулину. С другой стороны, в отношении пальмитиновой кислоты эта взаимосвязь была негативной. Также остаются необъяснимыми положительные ассоциации содержания кислот 14:0 и 18:0 в жировой ткани с чувствительностью к инсулину и невыясненной вероятностью пищевого происхождения данных кислот.

Таким образом, несмотря на важность исследования Iggman D. с соавт., оно указывает на имеющуюся на сегодняшний день неопределенность научных знаний в отношении происхождения отдельных жирных кислот в жировой ткани, их взаимосвязи с качественным составом потребляемого жира и роли в развитии СД2. Для ответа на эти вопросы необходимы дальнейшие исследования с применением современных технологий, в первую очередь, изотопных меток, которые позволят пролить свет на взаимоотношения пищевого жира и инсулинорезистентности.

### Внутренняя среда: как кишечная микрофлора может влиять на метаболизм и композиционный состав тела

The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition

Vrieze A., Holleman F., Zoetendal E.G., de Vos W.M., Hoekstra J.B., Nieuwdorp M.

Diabetologia 2010; 53(4): 606–13

В ряде исследований последних лет продемонстрирована важная роль кишечной микрофлоры как фактора, способствующего повышению энергоемкости диеты, влияющего на периферический обмен веществ и, таким образом, вызывающего увеличение массы тела.

Желудочно-кишечный тракт человека содержит большое количество микроорганизмов, основную и наиболее разнообразную часть которых представляют бактерии. В целом, микробиом более чем в 100 раз превосходит геном человека и представлен, по крайней мере,  $10^4$  бактериями, среди которых преобладают анаэробы 500–1000 различных видов. Кишечная микрофлора может рассматри-

ваться как своеобразный самостоятельный орган, участвующий в общем метаболизме и высвобождении энергии из потребляемой пищи.

Исследования указывают на наличие тесной взаимосвязи между кишечной микрофлорой и обменом веществ хозяина. Впервые данный вопрос был рассмотрен в работе Backhed F. с соавт., где было показано, что молодые мыши, выращенные в обычных условиях, имели на 42% больше общего жира и на 47% больше гонадного жира по сравнению со стерильными мышами, несмотря на меньшую энергоемкость их рациона. Очевидно, что присутствие микрофлоры повышало энергетическую «урожайность» пищи, потребляемой хозяи-