

Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома

С.А. Бутрова, Ф.Х. Дзгоева

ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Проблема ожирения в сочетании с различными метаболическими нарушениями и/или заболеваниями находится в центре внимания современной медицинской науки и здравоохранения. Распространенность ожирения в мире столь велика, что приобрела характер глобальной эпидемии. С распространением ожирения по планете множатся и усугубляются связанные с ним тяжелые соматические заболевания: сахарный диабет типа 2 (СД2), артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, онкологические заболевания и др., снижающие качество жизни и повышающие уровень смертности среди трудоспособного населения [2]. По сообщениям экспертов ВОЗ, от заболеваний, связанных с ожирением, только в Европе ежегодно умирает 320 тысяч человек. Наиболее значимыми медицинскими последствиями ожирения являются СД типа 2 и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), причем риск их развития в значительной степени определяется особенностями отложения жировой ткани в организме [1,3].

Впервые на проблему связи риска сопряженных с ожирением заболеваний и характера локализации жировой ткани обратил внимание в своих трудах J. Vague ещё в 1947 г. [46]. Он выделил два типа ожирения на основании топографии жировой ткани – андройдный и гиноидный – и показал, что у пациентов с андройдным типом ожирения чаще развиваются СД2, АГ и ССЗ. Проведенные в дальнейшем исследования, основанные на общепринятых критериях оценки типа распределения жировой ткани и показателях риска развития сопутствующих заболеваний, доказали, что абдоминальное ожирение – самостоятельный фактор риска дислипидемии, нарушений углеводного обмена и свертывающей системы крови, независимый от степени ожирения в целом. Так, данные Гётебургского исследования подтвердили, что соотношение окружности талии и бедер (ОТ/ОБ) – независимый фактор риска инфаркта миокарда, инсульта, а также смертности от них; ОТ/ОБ имеет более тесную связь с этими

заболеваниями, чем индекс массы тела (ИМТ) [23]. С внедрением в медицинскую практику компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) абдоминальный тип ожирения был разделен на два подтипа – абдоминально-висцеральный и абдоминально-подкожный. Выяснилось, что именно абдоминально-висцеральное ожирение сочетается, как правило, с неблагоприятным метаболическим профилем. В работах J.-P. Despres, B. Wajchenberg и многих других исследователей было показано, что площадь висцерального жира у мужчин более 130 см², а у женщин пре- и постменопаузального возраста более 110 см² свидетельствует об увеличенном риске коронарной болезни сердца. Была выявлена четкая корреляция между площадью висцеральной жировой ткани, определяемой методом КТ и МРТ, и показателем ОТ.

Опасному порогу накопления висцеральной жировой ткани – 130 см² у лиц обоего пола до 40 лет – соответствует окружность талии более 100 см, а в возрасте 40–60 лет – уже от 90 см. Исследования Т. Нап и соавт. [15], как и другие работы, основанные на сопоставлении суммарного риска для здоровья с показателями окружности талии при абдоминально-висцеральном ожирении, подтвержденном компьютерной томографией, выявили, что при ОТ 94–101 см у мужчин и 80–87 см у женщин имеется повышенный риск, а при еще больших значениях ОТ – высокий риск развития ССЗ и СД2. Y. Matsuzawa и соавт., определяя с помощью КТ топографию жировой ткани в абдоминальной области, показали, что накопление жира в висцеральных депо даже при нормальных значениях ИМТ, как правило, сопровождается метаболическими и гемодинамическими нарушениями, а у 40% пациентов с коронарной болезнью сердца имеется висцеральное ожирение при нормальной массе тела [28].

В последние десятилетия различные гормонально-метаболические нарушения и/или заболевания, ассоциированные с ожирением, стали рассматриваться в

комплексе, поскольку практически каждое из них, являясь фактором риска развития ССЗ, в сочетании многократно увеличивает риск развития макрососудистых атеросклеротических заболеваний. В 1988 г. G. Reaven описал так называемый «синдром X» [38], объединив артериальную гипертензию, дислипидемию и нарушения углеводного обмена, и впервые высказал предположение о том, что объединяющей основой этих нарушений может быть инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ). В 1989 г. N. Kaplan описал «смертельный квартет», включив абдоминальное ожирение в число важнейших составляющих синдрома наряду с АГ, нарушением толерантности к глюкозе и гипертриглицеридемией. В 90-е годы метаболические нарушения и заболевания, развивающиеся у лиц с ожирением, объединили рамками «метаболического синдрома».

Смысл введения в научную терминологию данного понятия заключается в том, что оно объединило комплекс гормональных и метаболических нарушений и заболеваний, значительно ускоряющих развитие и прогрессирование атеросклеротических сосудистых заболеваний, занимающих, по оценкам экспертов ВОЗ, первое место среди причин смертности населения индустриально развитых стран мира. Многие современные исследователи рассматривают метаболический синдром как прелюдию сахарного диабета.

С развитием концепции метаболического синдрома рамки его расширились, объединив следующие симптомы и проявления:

- абдоминально-висцеральное ожирение,
- инсулинорезистентность и гиперинсулинемию,
- дислипидемию,
- артериальную гипертензию,
- нарушение толерантности к глюкозе/сахарный диабет типа 2,
- ранний атеросклероз/ИБС,
- нарушения гемостаза,
- гиперурикемию и подагру,
- микроальбуминурию,
- гиперандрогению.

В последние годы многие исследователи предлагают включить в качестве составляющих синдрома также стеатоз печени и синдром обструктивных апноэ во сне. Распространенность метаболического синдрома в общей популяции довольно высока. По данным исследования состояния здоровья и питания (NHANES III), проведенного в США с 1988 по 1994 г. и охватившего почти 9000 мужчин и женщин, метаболический синдром — согласно критериям Adult Treatment Panel III (АТР III), был выявлен у 6,7% пациентов в возрасте 20–29 лет, у 43,5% в возрастной группе 60–69 лет и у 42% — от 70 лет и старше [13,44]. Специфика населения США позволила выявить в этом исследовании этнические различия в распространенности метаболического синдрома: чаще он встречается у пациентов испанского происхождения (32%) в сравнении с другими этническими группами (20–24%).

В отношении популяции результаты NHANES III показали, что метаболическим синдромом в США страдают 24% населения, что составляло около 47 млн человек.

Выявленные этнические особенности предрасположенности к развитию метаболического синдрома подтверждают роль генетических факторов. В то же время возрастающее число пациентов с этой патологией во всех регионах планеты можно расценивать как результат взаимодействия современного образа жизни и генотипических особенностей.

По данным P. Zimmet, опубликованным в 2003 г., около четверти населения стран Западной Европы имеют нарушенную толерантность к глюкозе или метаболический синдром. Последний наиболее часто встречается в северных европейских странах. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в Финляндии и Швеции, метаболический синдром без нарушений углеводного обмена имеют 10% женщин и 15% мужчин [6,47].

В России, по результатам исследования *WHO MONICA*, 40% неорганизованной популяции г. Новосибирска в возрасте 25–64 лет имеют 2 и более составляющих метаболического синдрома с преобладанием его распространенности среди женщин (в исследовании были использованы дефиниции данной патологии, разработанные ВОЗ) [4].

При изучении частоты встречаемости метаболического синдрома среди больных ожирением, обратившихся в ЭНЦ РАМН, он был выявлен (по диагностическим критериям АТР III) у 49%, а в возрастной группе от 16 до 22 лет у 35% пациентов.

Впервые диагностические критерии метаболического синдрома были разработаны и сформулированы рабочей группой ВОЗ. Однако опубликованные в 2001 г. [44] комитетом экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (The National Cholesterol Education Program) критерии диагностики метаболического синдрома АТР III в большей степени отвечают требованиям клинической практики (см. таблицу).

В предложенных дефинициях метаболического синдрома самостоятельное место отведено висцеральному ожирению. Это обосновано результатами целого ряда крупных исследований, продемонстрировавших тесную взаимосвязь между абдоминально-висцеральным ожирением и комплексом гормональных и метаболических факторов риска, составляющих основу рассма-

Диагностические критерии метаболического синдрома

Факторы риска	Значение
Абдоминальное ожирение	Окружность талии
Мужчины	> 102 см
Женщины	> 88 см
Триглицериды	> 3,95 ммоль/л
ХС ЛПВП	
Мужчины	< 1,1 ммоль/л
Женщины	< 1,3 ммоль/л
АД	> 130/ > 85 мм рт. ст.
Гликемия натощак	> 6,1 ммоль/л

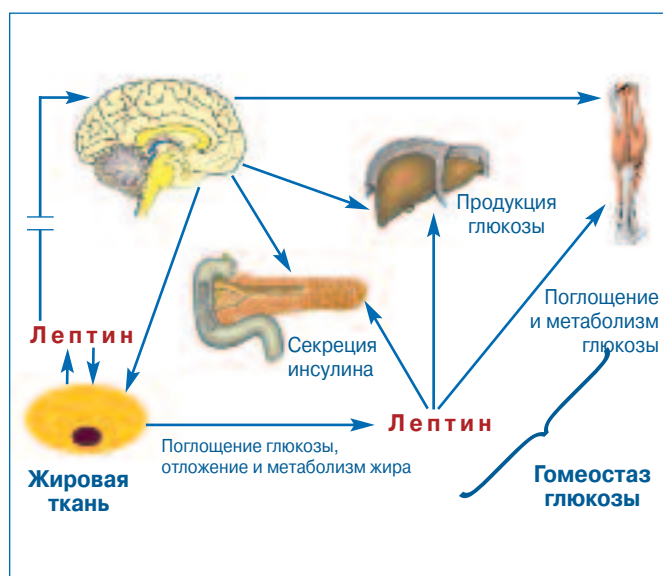


Рис. 1. Эффекты лептина.

триваемого синдрома [13,21,22,39]. Тесная связь между абдоминальным ожирением и сердечно-сосудистыми факторами риска позволила специалистам АТРИП определить метаболический синдром как совокупность метаболических осложнений ожирения.

Ключевым звеном, объединяющим различные нарушения, развивающиеся при метаболическом синдроме, являются первичная инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия.

Патогенез ИР при висцеральном ожирении имеет гетерогенный характер и обуславливается взаимодействием ряда факторов: генетического, полового, возрастного, гормональных влияний, условиями внутриутробного развития, внешних воздействий и др.

Результаты исследований последних лет показали, что жировая ткань секретирует целый ряд активных молекул — адипокинов, влияющих на потребление пищи, метаболические процессы, формирование оксидативного стресса и нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, т. е. обладающих различными локальными, периферическими и центральными эффектами. Во многих работах подчеркивается, что при ожирении развитие и прогрессирование инсулинорезистентности и ее различных проявлений может быть отражением липотоксических эффектов свободных жирных кислот и дисбаланса адипокинов [18,28,29,45]. Следовательно, сама жировая ткань, обеспечивая поступление большого количества СЖК и цитокинов в кровоток, является ключевым фактором в развитии основных нарушений и проявлений метаболического синдрома.

По мнению многих исследователей, топографические и метаболические особенности висцеральной жировой ткани являются определяющими в развитии инсулинорезистентности и осложнений ожирения (портальная теория).

При преимущественном отложении жира в висцеральной области высвобождающиеся вследствие интенсивного липолиза СЖК в больших количествах поступают в воротную вену и печень. Это приводит к

уменьшению связывания гепатоцитами инсулина и его деградации и развитию ИР в печени, к торможению супрессивного действия инсулина на глюконеогенез, а также к системной гиперинсулиемии, в свою очередь, способствующей развитию периферической инсулинорезистентности [8,9,30].

Предполагается также самостоятельное воздействие СЖК на гликогенолиз и глюконеогенез.

Попадая в системный кровоток, СЖК способствуют нарушению поглощения глюкозы и ее утилизации в мышечной ткани через цикл Randle и, таким образом, усилению периферической инсулинорезистентности. Избыточное содержание СЖК в крови служит источником накопления триглицеридов и продуктов неокислительного метаболизма СЖК в скелетных мышцах, мышцах сердца и, соответственно, нарушения инсулинзависимой утилизации глюкозы в этих тканях [7]. Показано также, что СЖК оказывают прямое токсическое воздействие на β -клетки поджелудочной железы (эффект липотоксичности).

В условиях инсулинорезистентности и избытка СЖК нарушается обмен липидов и развивается атерогенная дислипидемия. Вследствие замедления катаболизма триглицеридов и богатых триглицеридами липопротеидов, повышенной аккумуляции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) происходит накопление эфиров холестерина в макрофагах, повышение уровня модифицированных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), обладающих высокой способностью к окислению и проникновению в субэндотелиальное пространство сосудистой стенки, высоким сродством с протеогликанами и сниженной аффинностью к рецепторам ЛПНП. Все эти свойства способствуют активному включению малых плотных частиц ЛПНП в процесс атерогенеза [24].

Наряду с нарушением метаболизма липидов в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулиемии происходит усиление пролиферации гладкомышечных клеток, фибробластов, синтеза коллагена, также способствующих развитию атеросклеротического поражения сосудов [11,12].

Среди адипокинов, секретируемых жировой тканью и влияющих на развитие составляющих метаболического синдрома, наиболее изученными в настоящее время являются лептин, фактор некроза опухолей- α и адипонектин.

Лептин — многофункциональный гормон жировой ткани, секретируемый адипоцитами пропорционально массе жировой ткани. Доказано воздействие лептина на центральную нервную систему, ряд нейроэндокринных функций, иммунную систему, костный метаболизм, липидный и углеводный обмен (рис. 1).

Ведущей функцией лептина, как показали последние исследования, является защита периферических тканей от эктопического накопления липидов. По мнению Н. Unger и L. Orci, лептин является антистеатогенным гормоном и подобно инсулину, регулирующему гомеостаз глюкозы и предотвращающему развитие глюкотоксичности, регулирует гомеостаз жирных кислот, предохраняя от развития липотоксикоза [45]. Влияние лептина на инсулинорезистентность было

выявлено путем изучения метаболических показателей при лептиндефицитных синдромах, которые сопровождаются гиперфагией, ожирением, гиперкортизолиемией и СД типа 2 [43]. Введение экзогенного лептина способствовало нормализации метаболических показателей независимо от динамики массы тела, что послужило основанием для вывода о самостоятельной роли лептина в воздействии на инсулинемию и инсулинорезистентность.

Ряд авторов не исключает возможного влияния лептина на чувствительность к инсулину посредством прямого воздействия на уровне периферических тканей. При висцеральном ожирении сочетание повышенной концентрации в плазме СЖК, триглицеридов, ЛПНП, хиломикрон и периферической лептинорезистентности, развивающейся на фоне гиперкортизолиемии, приводит к отложению жирных кислот в виде триглицеридов в скелетных мышцах, печени, мышце сердца, поджелудочной железе. Избыточное отложение ТГ в органах является потенциальным источником поступления в клетки СЖК в количестве, значительно превышающем их окислительные потребности.

В норме при избыточном поступлении жирных кислот в ткани происходит повышение активности ферментов окисления СЖК, а неиспользованная энергия рассеивается в виде тепла с помощью ацил-КоА-редуктазы и UCP-2, то есть включается система так называемого компенсаторного окисления СЖК. Оно, очевидно, усиливается самими СЖК, которые являются лигандами PPAR- γ , увеличивающего экспрессию ферментов на конечных этапах данного процесса [5]. Эта система компенсаторного окисления требует нормального функционирования системы лептина. При лептинорезистентности компенсаторного окисления СЖК не происходит, активируется неокислительный путь их метаболизма (перекисное окисление и образование керамидов). Накопление неокисленных метаболитов свободных жирных кислот и керамидов может стимулировать развитие липотоксических нарушений, конечным результатом которых являются проявления метаболического синдрома: инсулинорезистентность, гиперлипидемия, сахарный диабет, кардиомиопатия, повышение артериального давления (АД). При нарушении действия лептина происходит также увеличение синтеза жирных кислот *de novo* из глюкозы вследствие гиперэкспрессии ряда протеинов, участвующих в процессе, причем этот синтез происходит независимо от концентрации СЖК.

В условиях висцерального ожирения и лептинорезистентности, вероятно, усиливается влияние лептина на кальцификацию сосудов, аккумуляцию холестерина макрофагами, инициацию оксидативного стресса, повышение тонуса симпатической нервной системы, повышение АД. Все эти факторы в совокупности снижают комплаентность артерий в отношении атеросклеротических процессов. Таким образом, при висцеральном ожирении нарушение действия лептина может быть одним из ведущих факторов в развитии инсулинорезистентности, нарушении функции β -клеток и процессов атерогенеза.



Рис. 2. Предполагаемые эффекты адипонектина.

Одним из уникальных продуктов, секретируемых жировой тканью, является *адипонектин*. Однако в отличие от других адипокинов, секреция которых увеличивается пропорционально нарастанию массы жировой ткани, его уровень при ожирении ниже, чем у людей с нормальной массой тела [10,43]. Полученные экспериментальные данные продемонстрировали тормозящее влияние адипонектина на дифференцировку преадипоцитов, что подтверждает его возможное влияние на регуляцию жировой массы тела [49]. В экспрессии и секреции самого адипонектина принимают участие ФНО- α , интерлейкин-6 (ИЛ-6) и PPAR γ [26].

Многоцентровые исследования показали, что уровень адипонектина плазмы обратно пропорционален степени ожирения, массе жировой ткани, показателю ОТ/ОБ, дислипидемии, сердечно-сосудистым заболеваниям и инсулинорезистентности.

Снижение показателя адипонектинемии имеет более тесные корреляционные взаимоотношения с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, чем с ожирением в целом и массой жировой ткани.

Проспективное исследование, проведенное среди индейцев племени Пима, выявило, что низкий уровень адипонектина в плазме крови предшествует возникновению инсулинорезистентности [25]. В эксперименте показано, что адипонектин способствует уменьшению инсулинорезистентности, стимулируя фосфорилирование тирозина рецептора инсулина, а также снижает поступление жирных кислот в печень и стимулирует их окисление путем активации протеинкиназы, способствуя снижению продукции глюкозы печенью и синтеза триглицеридов ЛПОНП [35,41,48]. В мышечной ткани адипонектин стимулирует подобно лептину окисление СЖК, уменьшает интрамиоцеллярные накопления липидов и улучшает чувствительность мышечной ткани к инсулину (рис. 2). Возможно, что стимуляцию окисления СЖК адипонектин осуществляет путем экспрессии генов, кодирующих CD36, ацил-КоА-оксидазу и UCP-2, а также активации АМФ-протеинкиназы.

В рамках проспективного изучения проблем рака и питания в Европе (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) выявлено, что низкий уровень адипонектина имеет независимую корреляцию с увеличенным риском развития СД2 у относительно здоровых людей. Результаты научных работ дали основание многим исследователям рассматривать адипонектин в качестве маркера инсулинорезистентности у больных СД типа 2.

Клинические исследования также показали, что низкий уровень адипонектина ассоциируется с атерогенным липидным профилем и высокими показателями АД. М. Matsubara и соавт. выявили, что у женщин без нарушений углеводного обмена концентрация адипонектина в плазме крови имеет четкую отрицательную корреляцию с индексом атерогенности (ОХ/ХС ЛПВП), уровнем триглицеридов и аполипопротеинов В и Е, а также положительную корреляцию с ЛПВП и апопротеином А-1 [27].

К. Notta и соавт. сообщили о выраженной отрицательной корреляции уровня адипонектина с триглицеридами и положительной с ЛПВП у больных СД типа 2. Было также показано, что у пациентов с СД-2 и ИБС уровень адипонектина ниже, чем у пациентов без ИБС, что может свидетельствовать о его антиатерогенных свойствах. Гипоадипонектинемия, имеющаяся у пациентов с метаболическим синдромом, может способствовать нарастанию у них атеросклеротических изменений. Введение же таким больным рекомбинантного адипонектина приводит к усилению подавляющего действия инсулина на глюконеогенез. Этот эффект связан со снижением экспрессии таких ферментов глюконеогенеза, как глюкоза-6-фосфатаза и фосфоэнолпируваткарбоксикиназа.

Обнаруженная взаимосвязь между низким уровнем адипонектина, ожирением, инсулинорезистентностью, ИБС и дислипидемией позволяет рассматривать адипонектин в качестве еще одного маркера метаболического синдрома [31,32,34].

В работах японских ученых показано, что адипонектин тормозит адгезию тромбоцитов к эндотелию, подавляет трансформацию макрофагов в пенистые клетки, тормозит пролиферацию и миграцию миоцитов, захват ЛПНП формирующейся атеросклеротической бляшкой, подавляет активность миеломоноцитов, фагоцитов и снижает продукцию макрофагами ФНО- α . Более того, было обнаружено, что адипонектин оказывает тормозящее влияние на обусловленную ростовым фактором пролиферацию гладкомышечных клеток в аорте.

Физиологические концентрации адипонектина подавляют экспрессию адгезивных молекул. Один из наиболее важных антиатерогенных механизмов действия адипонектина — подавление адгезии моноцитов к эндотелию — происходит за счет снижения активности ядерного транскрипционного фактора каппа В (ЯТФ- κ В), блокируя фосфорилирование его субъединицы I- κ В [33]. Более того, было обнаружено, что адипонектин оказывает тормозящее влияние на обусловленную ростовым фактором пролиферацию гладкомышечных клеток в аорте. Перечисленные протектив-

ные механизмы адипонектина в отношении развития атеросклероза утрачиваются при ожирении, особенно при его абдоминально-висцеральном подтипе. Кроме того, висцеральная жировая ткань секретирует целый ряд цитокинов, подавляющих действие адипонектина, основным из которых является фактор некроза опухолей- α .

Во многих публикациях отмечены положительная корреляция между экспрессией ФНО- α и величинами ОТ/ОБ, ИМТ, систолическим АД, а также снижение экспрессии ФНО- α и его концентрации в крови при уменьшении массы тела. Механизм воздействия ФНО- α на чувствительность к инсулину заключается в снижении активности тирозинкиназы инсулинового рецептора и усилении фосфорилирования серина — субстрата инсулинового рецептора, а также в торможении экспрессии ГЛЮТ-4 в мышечной и жировой ткани. ФНО- α также тормозит дифференцировку адипоцитов. Полагают, что этот цитокин оказывает ауто- и паракринное действие и имеет наибольшее значение для развития инсулинорезистентности в жировой ткани. ФНО- α также может способствовать развитию инсулинорезистентности путем стимуляции липолиза в адипоцитах [16,29,36,37,50].

При ожирении ФНО- α играет важную роль в повышении экспрессии ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), продукции лептина, интерлейкина-6 и снижении экспрессии и активности адипонектина. ФНО- α стимулирует активацию ядерного транскрипционного фактора каппа В, что увеличивает продукцию NO — основу воспалительной реакции в сосудистой стенке, внутриклеточной адгезии моноцитов и всего каскада оксидативного стресса [40,42]. Одним из эффектов ЯТФ- κ В является нарушение сигнала инсулинового рецептора и развитие инсулинорезистентности.

Показано, что пропорционально нарастанию массы жировой ткани в крови увеличивается концентрация интерлейкина-6. Продукция интерлейкина-6 жировой тканью сальника в 2–3 раза превышает таковую подкожной абдоминальной жировой тканью. В связи со спецификой расположения висцеральной жировой ткани секретируемый ею ИЛ-6 имеет возможность прямого воздействия на метаболические процессы в печени путем подавления чувствительности рецепторов инсулина печени. Этот адипокин стимулирует образование С-реактивного белка, который является маркером воспалительного процесса сосудистой стенки [12,17]. ИЛ-6 снижает экспрессию липопротеиновой липазы, оказывая локальное влияние на поглощение СЖК адипоцитами, увеличивает продукцию триглицеридов, что может иметь значение для развития гипертриглицеридемии при висцеральном ожирении. Этот цитокин оказывает также прямое стимулирующее воздействие на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и имеет положительные корреляционные взаимоотношения с инсулинорезистентностью, развитием СД2 и инфарктом миокарда.

Установлено, что у пациентов с абдоминальным ожирением жировая ткань сальника является основным источником повышенного уровня в плазме крови ин-

гибатора активатора плазминогена-1. При нормальной массе тела синтез ИАП-1 происходит в основном в гепатоцитах и эндотелиальных клетках, в меньшей степени — в клетках гладкой мускулатуры и тромбоцитах. ИАП-1 является сериновым ингибитором протеаз и основным регулятором фибринолитической системы. Он связывает и тормозит активаторы плазминогена тканевого типа и урокиназы, модулирующих эндогенный фибринолиз. Как свидетельствуют многие авторы, высокий уровень ИАП-1 является независимым предиктором инфаркта миокарда у мужчин с ИБС. Ряд проспективных исследований показал зависимость между повышенным уровнем ИАП-1 и риском развития атеросклероза и тромбоза, особенно коронарного [19,20]. При ожирении имеет место повышенная экспрессия ИАП-1 гена и четкая положительная корреляция между уровнем ИАП-1 и параметрами метаболического синдрома, особенно между уровнем глюкозы и инсулина натощак, триглицеридов, ХС ЛПНП, массой висцеральной жировой ткани и ИМТ.

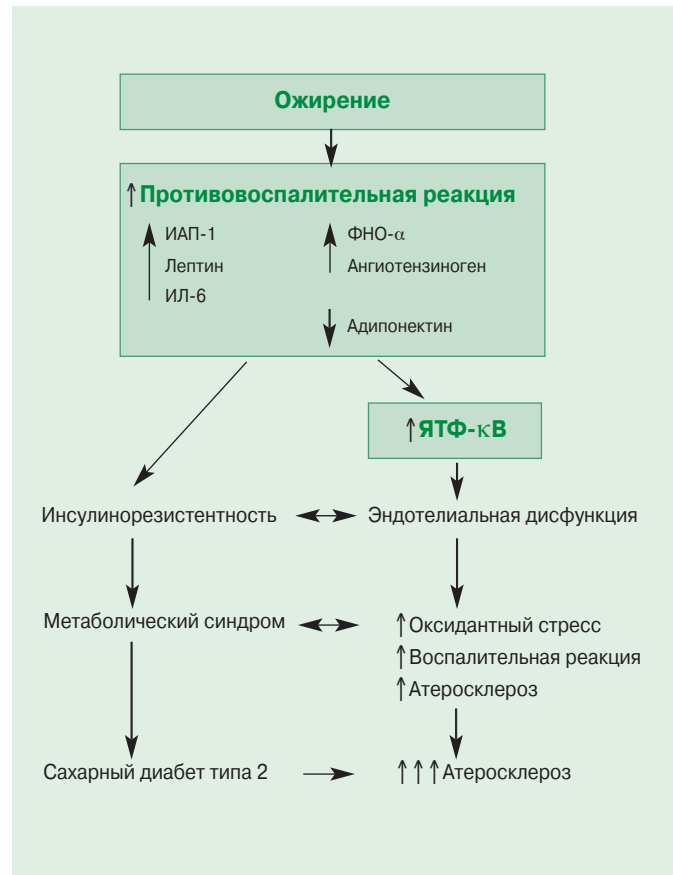
В 2001 г. был выделен полипептид — резистин, который секретируется преимущественно преадипоцитами и в меньшей степени зрелыми адипоцитами в основном абдоминальной локализации. В экспериментах было показано, что введение рекомбинантного резистина мышам без ожирения приводит к развитию инсулинорезистентности, а введение антител к резистину улучшает чувствительность к инсулину у животных с ожирением и ИР. По экспериментальным данным, резистин нейтрализует тормозящее влияние инсулина на продукцию глюкозы печенью и снижает поглощение глюкозы скелетной мускулатурой независимо от ГЛЮТ-4. Однако роль резистина в механизмах развития ИР еще недостаточно ясна: имеются работы, в которых не удалось подтвердить его роль в патогенезе инсулинорезистентности при ожирении. Кроме того, большая часть известных механизмов действия резистина найдена в эксперименте с мышами, а человеческий резистин сходен по строению с мышинным только на 59%.

Установлено, что жировая ткань является вторым после печени источником секреции ангиотензина, причем его экспрессия более выражена в висцеральных, чем в подкожных адипоцитах. Ферменты, конвертирующие ангиотензиноген в ангиотензин I и ангиотензин II, также экспрессируются в жировой ткани. Ангиотензин II, продуцируемый жировой тканью, ускоряет дифференцировку преадипоцитов в адипоциты посредством стимуляции продукции простагландина I₂. Предполагается также, что усиленная продукция ангиотензиногена через ангиотензин II может иметь значение в механизмах артериальной гипертензии у пациентов с ожирением. Ангиотензин II является проатерогенным белком, стимулирующим внутриклеточную адгезию молекул в сосудистую стенку, образование свободных радикалов, нарушение целостности сосудистой стенки. Все эти процессы провоцируют эндотелиальную дисфункцию [14].

Практически все составляющие метаболического синдрома — абдоминально-висцеральное ожирение,

Механизмы развития сахарного диабета типа 2 и атеросклероза при ожирении

(по Ch. Lyon, R. Law и W. hsueh, 2003)



ИР и ГИ, дислипидемия, АГ, НТГ/СД-2, ранний атеросклероз/ИБС, нарушения гемостаза, гиперурикемия и подагра, микроальбуминурия, гиперандрогения — являются установленными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, их сочетание многократно ускоряет развитие ССЗ.

Последнее время в связи с углубленным изучением молекулярных механизмов воспалительной реакции сосудистой стенки в патогенезе формирования атеросклеротической бляшки все больший интерес вызывает влияние транскрипционного ядерного фактора каппа В. Характерное для висцерального ожирения повышение уровней TNF-α, СЖК, ИЛ-6, ИАП-1, ангиотензиногена II самостоятельно или опосредованно стимулируют активацию ЯТФ-кВ, что провоцирует эндотелиальную дисфункцию, воспалительный каскад цитокинов, формирование оксидативного стресса сосудистой стенки, приводя к образованию атеросклеротических изменений и развитию инсулинорезистентности. Единственный протективный фактор — адипонектин — помимо снижения количества и активности его при висцеральном ожирении подавляется действием ряда цитокинов (см. схему).

Таким образом, нарушения, сопровождающие висцеральное ожирение, взаимосвязаны друг с другом подобно звеньям «порочного круга», когда неблагоприятное изменение одного может привести к усугублению другого, а в конечном итоге — к развитию метаболического синдрома.

1. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. РМЖ 2001; 2 (9): 56-60.
2. Дедов И. И., Сунцов Ю. И., Кудрякова С. В. Эпидемиология сахарного диабета. В кн.: Сахарный диабет. Руководство для врачей. — М. — Универсум паб-блишинг 2003; 75-93.
3. Мельниченко Г. А. Ожирение в практике эндокринолога. РМЖ. 2001; 2 (9): 82–87.
4. Никитин Ю. П., Казека Г. Р., Симонова Г. И. Распространенность компонентов метаболического синдрома X в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование). Кардиология 2001; 9: 37–40.
5. Auwerx J, Mangelsdorf D. X-receptors, nuclear receptors for metabolism. *Excerpta Medica, Atherosclerosis XII* 2000: 21-40.
6. Beck-Nielsen H. General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Drugs* 1999; 58: 5–7.
7. Bergman R. Non-esterified fatty acids and the liver: why is insulin secreted into the portal vein? *Diabetologia* 2000; 43: 946-953.
8. Boden G, Shulman GI. Free acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002, 32 (Suppl 3): 14-23.
9. Bollheimer L, Skelly R, Chester M, McGarry J, Rhodes C. Chronic exposure to free fatty acid reduces pancreatic beta cell insulin content by increasing basal insulin secretion that is not compensated for by a corresponding increase in proinsulin.
10. Chandron M., Phillips S. A., Ciaraldi T., Henry R. R. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26: 2442–50.
11. Despres J-P, Marette A. Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 274-289.
12. Despres J-P. Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link? *Int J Obes* 2003, 27 (Suppl): 22-24.
13. Gillum R, Mussolino M, Madans J. Body fat distribution, obesity, overweight and stroke incidence in women and men: the NHANES I Epidemic Follow-up Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 628-638.
14. Goossens GH, Blaak EE, van Baak MA. Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders. *Obesity Rev* 2003, 4: 43-55.
15. Han T, van Leer E, Seidell J, Lean M. Waist Circumference Abdominal Sagittal Diameter. Best Simple Anthropometric Indexes of Abdominal Visceral Adipose Tissue Accumulation and Related Cardiovascular Risk in Men and Women. *Am J Cardiol* 1994; 73; 460-468.
16. Hauner H, Petruschke T, Russ M, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha (TNF α) on glucose transport and lipid metabolism of newly differentiated human fat cells culture. *Diabetologia* 1995, 38: 764-771.
17. Hernandez-Rodriguez J, Seragha M, Vilardell C, et al. Elevated production of interleukin-6 is associated with a lower incidence of disease-related ischemic events in patients with giant-cell arteritis. Angiogenic activity of interleukin-6 as a potential protective mechanism. *Circulation* 2003, 107: 2428-2434.
18. Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89(2): 447-460.
19. Juhan-Vague I, Alessi C, Vague P. Thrombogenic and Fibrinolytic Factors and Cardiovascular Risk in non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. The Finnish Medical society DUODECIM, *Ann Med* 1996; 28: 371-380.
20. Juhan-Vague I, Stephen D, Pyke M et al. Fibrinolytic Factors and the Risk of Myocardial Infarction or Sudden Death in Patients With Angina Pectoris. *Circulation* 1996; 94: 2057-2063.
21. Kalkhoff RD, Hartz AJ, Ruplay DC, Kissebah A, Kelber S. Relationship of body fat distribution to blood pressure, carbohydrate tolerance, and plasma lipids in healthy obese women. *J Lab Clin Med* 1983; 102: 621-627.
22. Kissebah A, Krakower G. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994; 74: 761-811.
23. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjstr_m L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *BMJ* 1984; 289: 1261-1263.
24. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002, 105: 1135-1143.
25. Lindsay RS, Funahashi T, Habson RL et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002, 360: 57-58.
26. Maeda N, Takanashi M, Funahashi T et al. PPAR γ ligands increase expression and plasma concentration of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001, 50: 2094-2099.
27. Matsubara M, Maruoka S., Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2764–9.
28. Matsuzawa Y., Funahashi T., Nacamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892: 146–54.
29. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998, 22: 1145-1158.
30. Neel J, Julius S, Weder A et al. Syndrome X: is it for real? *Genet Epidemiol* 1998; 15: 19-32.
31. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000, 32: 47-50.
32. Ouchi N., Kihara S, Nishida M et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppress lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001, 103: 1057-1063.
33. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Adiponectin, adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through camp-dependent pathway. *Circulation* 2000, 102: 1296-1301.
34. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473–6.
35. Pajvani UB, Scherer PE. Adiponectin: systemic contributor to insulin sensitivity. *Curr Diab Rep* 2003, 3: 207-213.
36. Porter MH, Cuthins A, Fine JB, et al. Effects of TNF- α on glucose metabolism and lipolysis in adipose tissue and isolated fat-cell preparations. *J Clin Med* 2002, 139: 140-146.
37. Rabinovitch A, Soares-Pinzon WL. Cytokines and their roles in pancreatic islet β -cell destruction and insulin-dependent diabetes mellitus. *Biochem Pharmacol* 1998, 55: 1139-1149.
38. Reaven G. M. Banting Lecture: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
39. Rexrode K, Buring J, Manson J. Abdominal and adiposity and risk of coronary heart disease in men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1047-1056.
40. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obesity Research* 2004, 12 (2): 180-192.
41. Spranger J, Kroke A, M_hlig M et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003, 361: 226-228.
42. Sun Z, Andersson R. NF- κ B activation and inhibition: a review. *Shock* 2002, 18: 99-106.
43. Takanashi M, Funahashi T, Shimomura I et al. Plasma leptin levels and body fat distribution. *Horm Metab Res* 1996, 28: 751-752.
44. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication 2001; 5. N 01-3670.
45. Unger R H. Lipotoxic Diseases. *Annu Rev Med* 2002; 53: 319–36.
46. Vague J. La diff_renciation sexuelle, facteur d_terminant des formes de l'obesit_. *Presse Med* 1947; 30: 339-340.
47. Vanhala M G, Pitkajarvi T K, Kumpusalo E J, Takala J K. Metabolic syndrome in middle-aged Finnish population. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4: 291–5.
48. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 1930-1935.
49. Yokota T, Reddy Mekka, Medina K L et al. Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectine and prostaglandins. *J Clin Invest* 2002, 109: 1303-1310.
50. Zinman B, Hanley A J G, Harris S B et al. Circulating tumor necrosis factor- α concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 2172-2178.