

Влияние диабета и ожирения на гистологию печени у пациентов с гепатитом С

The impact of diabetes and obesity on liver histology in patients with hepatitis C. F. Friedenberг, S. Pungprapong, N. Zaeri, L.E. Braitman. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2003, 5: 150-155. Англ.

Изучены истории болезни 264 пациентов с хроническим гепатитом С, обратившихся в Центр по заболеваниям печени (Филадельфия, Пенсильвания, США) с января 1991 г. по декабрь 1999 г. Все больные имели положительные сывороточные антитела к гепатиту С, другие причины заболеваний печени были исключены с использованием серологических тестов. Диагноз сахарного диабета (СД) был установлен по истории болезни до проведения биопсии печени. Проводилась оценка демографических, антропометрических, лабораторных данных и результатов биопсии печени. Ни одному из пациентов не проводилась терапия гепатита С до биопсии печени.

Распространенность диабета в изученной группе составила 16,3%. Статистически значимых различий по полу, степени стеатоза, уровням аминотрансфераз и железа у пациентов с СД и без него не получено (для всех показателей $p > 0,05$). Средний возраст больных диабетом был выше, чем у лиц без ди-

абета (49,8 против 44,3; $p = 0,003$). Распространенность СД была существенно выше у афро-американцев ($p = 0,001$) и у пациентов с ИМТ > 30 ($p = 0,015$). Хотя степень фиброза была выше у больных СД ($p = 0,14$, $p = 0,03$), полученная взаимосвязь не сохранялась после коррекции по другим факторам риска диабета ($p > 0,3$). Оценивалась связь между ожирением и патологией печени. Степень стеатоза и фиброза увеличивалась с повышением ИМТ ($p = 0,47$, $p < 0,001$ и $p = 0,13$, $p = 0,03$, соответственно). Даже после многофакторного статистического анализа с учетом наличия или отсутствия диабета, возраста, пола, происхождения и употребления алкоголя эта связь сохранялась ($p < 0,001$). В данном исследовании распространенность диабета была выше, чем в других ранее проведенных исследованиях. Показано, что степень фиброза не зависит от наличия или отсутствия СД. Независимым предиктором развития как фиброза, так и стеатоза у пациентов с гепатитом С является ИМТ.

Ожирение, воспаление и диабет типа 2

Obesity, inflammation and type II diabetes. DT Finegood. Int. J. Obesity, 2003, 27: S4-S5. Англ.

По данным Центра по контролю и предотвращению заболеваний в Атланте за последние 15 лет наблюдается быстрый рост числа пациентов с избыточной массой тела и ожирением в США и Канаде, что приводит к увеличению относительного риска развития различных хронических заболеваний, включая сахарный диабет типа 2 (СД2), кардиоваскулярные заболевания и некоторые виды рака, что требует дополнительных исследований. В июне 2000 г., в Канаде создано новое национальное учреждение по финансированию исследований состояния здоровья – Канадский институт исследования здоровья (CIHR), объединивший 13 исследовательских центров, включая Институт питания, метаболизма и диабета. Основным направлением деятельности этого учреждения является поддержание биомедицинских и клинических исследований преимущественно в области изучения проблем ожирения и здорового образа жизни.

Первая сессия CIHR посвящена ожирению, воспалению и СД2. Подчеркивается значение инсулинорезистентности (ИР) в развитии СД2. Отмечена роль веществ, секретируемых жировой тканью, в

развитии ИР. Moller представил данные, поддерживающие идею о том, что ожирение фактически является состоянием воспаления. Подчеркнуто, что адипоциты секретируют множество факторов, описанных как про- или противовоспалительные, таких как TNF- α , α -1 кислотный гликопротеин, сывороточный амилоид А3 и адипонектин. В жировой ткани широко представлен рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR γ). Активация этого рецептора тиазолидиндионами приводит к снижению продукции медиаторов воспаления адипоцитами и улучшает чувствительность к инсулину. PPAR γ также синтезируется макрофагами, но активация этого рецептора в клетках этого типа не оказывает влияния на секрецию цитокинов, хотя, возможно, влияет на клеточную миграцию и секрецию хемокинов. Результаты изучения отношений между массой жировой ткани и секрецией цитокинов и между цитокинами и ИР позволяют предположить, что низкое содержание жировой ткани связано с высокой чувствительностью к инсулину. Однако данные, полученные Shulman, свидетельствуют о более сложных взаимоотноше-

ниях между массой жировой ткани, ИР и секрецией цитокинов. Повреждение β -клеток в результате адаптации к ИР при ожирении сочетается с развитием СД2. В моделях СД2 на животных заполненные жиром островки β -клеток более восприимчивы к токсическому воздействию цитокинов.

Таким образом, высокие уровни провоспалительных цитокинов и отложение жира в островки β -клеток может делать их более восприимчивыми к гибели. Продemonстрировано, что лечение тиазолидиндионами уменьшает гибель β -клеток *in vivo* у ZDF крыс. Предполагается, что уменьшение уровней циркулирующих цитокинов и снижение количества жира в островках β -клеток, возможно, за-

щищает β -клетки от гибели. Newgard изучает ген bcl-2 и пути внутриклеточной передачи сигналов, которые дают устойчивость к цитокининдуцированной гибели в INS-1 клетках. Эти исследования помогут в разработке новых препаратов не только для защиты островков β -клеток при трансплантации, но также и для улучшения функции β -клеток и выживания у людей с высоким риском развития СД2.

Показано, что ожирение и СД-2 признаны воспалительными болезнями, и воспаление играет важную роль в развитии ИР и дисфункции β -клеток. Полученные данные помогут в разработке новых подходов к предотвращению развития ожирения.

Энергетический гомеостаз, ожирение и пищевые нарушения: последние успехи в эндокринологии.

Energy Homeostasis, Obesity and Eating Disorders: Recent Advances in Endocrinology. Susan M. Gale, V. Daniel Castracane and Christos S. Mantzoros, J. Nutr, 2004, 134: 295-298. Англ.

Ожирение часто сочетается с различными заболеваниями и, возможно, является главным фактором риска их развития в развитых странах, отесняя на второй план курение. Болезни сердца, сахарный диабет (СД), рак, бронхиальная астма, нарушения дыхания во время сна, артриты, репродуктивные осложнения и психологические нарушения, в основе развития которых лежит ожирение, не только приводят к росту общей заболеваемости, но и являются причиной не менее чем 300 000 летальных исходов в год. Естественно, что увеличение заболеваемости ожирением привело к ощутимому росту числа научных и клинических исследований энергетического гомеостаза и патогенеза этого заболевания.

Открытие **лептина**, продукта гена ожирения, повысило интерес к гормональной регуляции энергетического баланса. Лептин играет важную роль во многих физиологических процессах, но прежде всего вовлечен в регуляцию энергетического гомеостаза. Обсуждаются данные, подтверждающие его значение в указанном процессе. **Инсулин**, секретируемый β -клетками поджелудочной железы, как и лептин проникает через гематоэнцефалический барьер и влияет на специфические рецепторы в дугообразном ядре гипоталамуса. Рассматриваются сходство и различия в механизмах действия лептина и инсулина на потребление пищи и регуляцию массы тела.

Адипонектин, названный также apMI, AdipoQ и Acrp30, синтезируется и секретируется исключительно белой жировой тканью. При ожирении и СД2 отмечается уменьшение уровня адипонектина в плазме крови. Представлены данные, подтверждающие роль адипонектина как гормона, повышающего чувствительность к инсулину.

Резистин, является полипептидом, секретируемым

жировой тканью. Изучена структура этого гормона, однако его роль в развитии инсулинорезистентности у человека не ясна и продолжает обсуждаться.

Грелин, липофильный гормон, обнаруженный Kojima и соавторами, секретируется прежде всего специфическими клетками слизистой оболочки дна желудка. Описываются метаболические эффекты грелина, во многом противоположные эффектам лептина озвучьте.

Другим пептидом, секретируемым желудочно-кишечным трактом, является **пептид YY3-36**. Совместно с лептином он проникает через гемато-энцефалический барьер и действует на уровне дугообразного ядра гипоталамуса, стимулируя чувство насыщения и уменьшая потребление пищи. Представлены данные о том, что в отличие от лептина при ожирении отмечается низкий уровень пептида YY3-36, а при его введении уменьшение потребления пищи в течение 24 ч. Та же группа исследователей представила данные о том, что панкреатический полипептид обладает сходным с лептином влиянием на энергетический гомеостаз.

Таким образом, потребление пищи регулируется взаимодействием гормональных и нервных механизмов. В дугообразном ядре гипоталамуса существуют две противоположные нейрональные системы: одна стимулирующая, другая угнетающая аппетит. Взаимодействие этих систем влияет на пищевое поведение. Периферические гормоны, способные преодолеть гематоэнцефалический барьер (лептин, инсулин, грелин и пептид YY3-36), оказывают влияние на нейрональные системы. Обсуждаются механизмы их взаимодействия. Необходимость изучения гормонов, регулирующих энергетический баланс, поможет в создании фармакологических препаратов для лечения ожирения.