

Адипоцитокينات в научной и клинической практике

А.В. Косыгина

ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, НИИ детской эндокринологии, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. В последние десятилетия избыточная масса тела и ожирение стали одной из важнейших проблем для жителей большинства стран мира. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более миллиарда человек на планете имеют лишний вес, зарегистрировано более 300 млн больных ожирением. Данные клинических и экспериментальных исследований показывают отчетливую взаимосвязь между ожирением и рядом хронических заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа (СД2), атеросклероз, ИБС, высоким риском развития онкологической патологии, нарушениями в репродуктивной сфере, патологией опорно-двигательного аппарата, а также отклонениями в психическом статусе и процессах социальной адаптации. Поэтому значительные усилия современной эндокринологии направлены на изучение этиопатогенетических аспектов, лежащих в основе этих заболеваний и идентификацию возможных маркеров. *Ключевые слова:* ожирение, адипоцитокينات, адипонектин, RBP4, резистин, висфатин, ФНО- α , интерлейкин

Resume. In recent decades, overweight and obesity have become a major problem for most countries. According to the World Health Organization (WHO), more than a billion people worldwide are overweight and more than 300 million are obese. These clinical and experimental studies highlight a clear relationship between obesity and several chronic diseases such as type 2 diabetes mellitus (T2DM), atherosclerosis, coronary heart disease, high risk of oncological diseases, disorders of the reproductive sphere, pathology of the musculoskeletal system, as well as deviations in mental status and processes of social adaptation. Therefore, considerable efforts of modern endocrinology focused on the study of etiopathogenetic aspects that underlie these diseases and identification of possible markers. *Keywords:* obesity, adipocytokines, adiponectin, RBP4, interleukin, TNF-alpha, visfatin, resistin

Жировая ткань как эндокринный орган

В последние годы активно обсуждается самостоятельная роль жировой ткани в патогенезе ожирения и связанных с ним заболеваний. Известно, что ожирение сопровождается хроническим вялотекущим воспалением белой жировой ткани [53], что может быть ассоциировано с развитием инсулинорезистентности и метаболических нарушений.

Жировая ткань синтезирует и секретирует большое количество биологически активных пептидов, так называемых адипоцитокитов, которые действуют как на локальном (аутокринном/паракринном) уровне, так и системно. Некоторые из этих адипоцитокитов могут влиять на чувствительность к инсулину, метаболизм глюкозы, воспаление и атеросклероз и лежать в основе молекулярной связи ожирения и СД2, метаболического синдрома и сердечно-сосудистой патологии.

В 1993 г. было обнаружено, что в жировой ткани у мышей с ожирением повышена экспрессия фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- α) [22]. Еще больше роль жировой ткани как эндокринного органа стала обсуждаться после открытия в 1994 г. лептина. На сегодняшний день известно, что около 20–30% всех генов, экспрессирующихся в жировой ткани, кодируют секреторные протеины.

У взрослых людей размер большинства органов, достигая максимального, остается неизменным в течение всей жизни. В этом плане жировая ткань – уникальный орган, так как имеет практически неограниченный потенциал роста, и может стать самым большим органом

в организме человека. Общее количество секретируемых ею адипоцитокитов может оказывать воздействие на все звенья гомеостаза.

Белая жировая ткань содержит разные типы клеток, включая преадипоциты, адипоциты и стромальные васкулярные клетки. Более того, при ожирении отмечается инфильтрация жировой ткани макрофагами [53]. Увеличение массы жировой ткани ведет к дисрегуляции секреции и изменению уровней циркулирующих адипоцитокитов, что может вносить вклад в патогенез осложнений ожирения. Исходя из этого, предполагается, что адипоцитокиты могут быть высокочувствительными биомаркерами для оценки ассоциированной с ожирением патологии.

Адипонектин

Адипонектин – наиболее высоко экспрессируемый жировой тканью протеин, с молекулярной массой 30кДа, был идентифицирован четырьмя независимыми группами исследователей в 1995 и 1996 гг., использовавших различные методы его выделения, поэтому ему были даны различные названия: apM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1), Acrp30 (adipocyte complement related protein), adipoQ и GBP28 (gelatine binding protein 28) [3].

В крови адипонектин циркулирует в виде нескольких изоформ (тример, гексамер, мультимер); при этом наибольшей биологической активностью обладает именно высокомолекулярная форма адипонектина. Содержание циркулирующего адипонектина в кровотоке значительно – около 10–16 мкг/мл, что со-

Таблица 1

Основные результаты клинических исследований уровня адипонектина сыворотки крови		
Обследованные пациенты	Основные результаты	Ссылки
Ожирение	Снижен	Hu et al. (1996) Arita et al. (1999) Бутрова С.А. и соавт. (2006)
	Снижен у пациентов с МС	Xydakis et al. (2004)
	Ассоциирован с ИР независимо от ожирения	Abbasi et al. (2004) Yang et al. (2001)
	Повышается после редукции веса	Bruun et al. (2003)
Пациенты с ИБС	Снижен	Ouchi et al. (1999) Nakamura et al. (2004) Rothenbach et al. (2005)
	Высокий уровень адипонектина – предиктор смертности	Cavusoglu et al. (2006) Pilz et al. (2006) Dekker et al. (2008)
		Hotta et al. (2000) Майоров А.Ю (2009)
СД2	Снижен	Weyer et al. (2001)
Европеоиды и индейцы Пима	Ассоциирован с развитием ИР	Stefan et al. (2002)
Индейцы Пима	Низкий уровень предшествует развитию ИР	Lindsay et al. (2002)
Женщины (без диабета)	Снижен у пациентов с СД2	Matsubara et al. (2002)
Популяционная выборка (средний возраст)	Обратная корреляция с уровнем ТГ	Snop et al. (2003) Kwon et al. (2005)
	Ассоциирован с объемом висцеральной жировой ткани	Tschritter et al. (2003)
Практически здоровые люди	Положительная корреляция с уровнем ЛПВП	Spranger et al. (2003)
Дети и подростки	Ассоциирован с риском развития СД2	Косыгина А.В. с соавт. (2010)
Дети с ожирением	Отрицательная корреляция с ИМТ	Butte et al. (2005) Косыгина А.В. с соавт. (2010)
	Обратная корреляция с ИР	

ставляет 0,1% от общего количества белка сыворотки крови [5].

Адипонектин – уникальный адипокин, обладающий инсулин-сенситизирующими свойствами, антиатерогенной и противовоспалительной активностью. Адипонектин снижает уровень продукции глюкозы печенью, повышает утилизацию глюкозы и окисление жирных кислот в мышцах, ингибирует экспрессию молекул адгезии и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, а также подавляет конверсию макрофагов в пенные клетки (липофаги).

Большое число исследований доказало клиническую значимость уровня циркулирующего адипонектина (табл. 1). В отличие от большинства других адипоцитокинов уровень экспрессии гена в жировой ткани и сывороточный уровень адипонектина снижен при ожирении [5]. Плазменные концентрации адипонектина отрицательно коррелируют с ИМТ [5]. Проспективные исследования на животных показали, что уровень адипонектина прогрессивно снижается по мере развития ожирения [23], и напротив, при снижении веса наблюдается повышение уровня циркулирующего адипонектина [55]. Адипонектин сыворотки крови в большей степени ассоциирован с абдоминальным перераспределением жировой ткани. Так, по данным Спор М. и соавт., уровень адипонектина сыворотки крови негативно коррелировал с объемом интраабдоминальной жировой ткани [13]. Низкий показатель отношения окружности талии к окружности бедер был ассоциирован с более высокими показателями адипонектинемии, независимо от общей массы жировой ткани, выраженной в процентном соотношении [45]. Уровень адипонектина плазмы ниже у пациентов с СД2, чем у людей без диабета, сравнимых по показателю ИМТ [4]. Вместе с этим показана сильная корреляционная зависимость уровня адипонектина

с показателем чувствительности к инсулину, что может свидетельствовать о взаимосвязи низкого уровня адипонектина и развития инсулинорезистентности [46]. В исследованиях индейцев Пима, популяции с одним из самых высоких уровней распространенности ожирения, инсулинорезистентности и СД2, высокий уровень адипонектинемии был протективным фактором развития СД2 [31]. В дополнение к этому уровень адипонектина ассоциирован с компонентами метаболического синдрома. По данным Бутровой С.А. и соавт., гипoadипонектинемия у мужчин с абдоминальным ожирением ассоциирована с метаболическими нарушениями: у 42% больных выявлена гипертриглицеридемия, 58% – гиперхолестеринемия, 41% – низкий уровень ХСЛПВП, 52% – инсулинорезистентность. При низком уровне адипонектина у 52% мужчин с абдоминальным ожирением диагностирован метаболический синдром [1]. Высокий уровень этого адипокина взаимосвязан с более благоприятным липидным профилем [6]. У пациентов с гипертензией было выявлено снижение уровня циркулирующего адипонектина, независимо от наличия и выраженности инсулинорезистентности [25].

Гипoadипонектинемия может вносить вклад в развитие низкоактивного хронического воспаления. Так, в исследовании Ouchi N. и соавт., была показана отрицательная корреляция между уровнем экспрессии адипонектина и С-реактивного протеина в жировой ткани [35]. Все эти механизмы могут лежать в основе протективного эффекта адипонектина в прогрессии атеросклероза. Недавние исследования показали, что уровень адипонектина может быть использован как биомаркер метаболического синдрома уже в детском возрасте [52].

Известно, что плазменные концентрации адипонектина снижены у людей с кардиоваскулярной пато-

Таблица 2

Основные результаты клинических исследований уровня RBP4 сыворотки крови		
Обследованные пациенты	Основные результаты	Ссылки
Ожирение и СД2	Повышен у пациентов с НТГ и СД2	Yang et al. (2005) Cho et al. (2006) Graham et al. (2006)
	Коррелирует со степенью выраженности ИР	Takebayashi et al. (2007)
	Ассоциирован с уровнем проатерогенных липопротеинов	von Eynatten et al. (2007)
	Снижается при редукции веса	Hider et al. (2007) Vitkova et al. (2007)
	Нет взаимосвязи с ИР	Erikstrup et al. (2006)
Японская популяция	Не взаимосвязан с ИМТ	Takashima et al. (2006)
Китайская популяция	Ассоциирован с МС	Qi et al. (2007)
Европейская популяция	Не ассоциирован с ожирением	Janke et al. (2006)
	Обратная корреляция с секрецией инсулина	Broch et al. (2007)
	Ассоциирован с жировым гепатозом	Stefan et al. (2007)
Пациенты без СД	Ассоциирован с накоплением эктопического жира	Perseghin et al. (2007)
	Не коррелирует с ИР	Yao-Borengasser et al. (2007)

логией. В исследовании на японской популяции было выявлено, что люди с гипoadипонектинемией ниже 4 мг/мл имеют высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии и неблагоприятный метаболический профиль, что может указывать на ключевую роль гипoadипонектинемии в развитии метаболического синдрома [28]. В большом ретроспективном исследовании Pischon T. и соавт. показали, что высокий уровень адипонектина сыворотки крови значительно снижает вероятность развития инфаркта миокарда у мужчин, независимо от отягощенности наследственности, ИМТ, потребления алкоголя, диабета или гипертонии в анамнезе, уровней гликированного гемоглобина и липидограммы [40]. В другом исследовании была продемонстрирована обратная корреляционная взаимосвязь уровня адипонектина сыворотки крови и толщины средней оболочки сонных артерий [38]. Эти данные указывают на клиническую значимость гипoadипонектинемии как фактора риска развития сердечно-сосудистой патологии.

В то же время, по данным нескольких эпидемиологических исследований, гипотеза о протективном действии адипонектина в отношении кардиоваскулярной патологии не была подтверждена [16]. Проспективное исследование, проведенное в 2008 г. в Германии, не нашло достоверной ассоциации между уровнем адипонектина и риском развития повторных инфарктов у лиц с ИБС [51], авторами делается вывод, что уровень адипонектина, возможно, более важен на ранних стадиях развития атеросклероза. Kistorp C. и соавт. [26] обнаружили, что адипонектин сыворотки крови положительно коррелирует с риском смертности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Авторы предполагают, что повышение уровня адипонектина может отражать ухудшение состояния пациентов с высоким риском смертности. В двух других исследованиях также была обнаружена взаимосвязь высокого содержания адипонектина с уровнем кардиоваскулярной и некардиоваскулярной смертности [16, 39]. Механизмы, лежащие в основе ассоциации уровня адипонектина и риска смерти остаются не до конца понятными, что диктует необходимость проведения дальнейших проспективных исследований в этой области.

Важно отметить, что некоторые физиологические факторы, такие как возраст, пол и пубертат, могут оказывать значительное влияние на уровень циркулирующего адипонектина. По данным нескольких исследований, отмечено повышение содержания адипонектина с возрастом [16, 24]. Уровень адипонектина сыворотки крови значительно выше у женщин, что может указывать на участие половых гормонов в регуляции секреции адипонектина [16]. У подростков отмечено снижение уровня адипонектина по мере полового созревания, параллельно развитию пубертатной инсулинорезистентности [52]. Также по данным ряда работ было выявлено, что уровень адипонектина сыворотки крови может быть повышен при ряде заболеваний, ассоциированных с воспалением, что может указывать на компенсаторный характер такого повышения с целью снижения уровня воспаления [42, 44].

Ретинол-связывающий протеин 4 (RBP4)

RBP4 – специфический протеин, связывающий ретинол в крови, один из большого количества белков, растворяющих и стабилизирующих гидрофобные молекулы ретиноидов в экстра- и интрацеллюлярном пространстве. Физиологическая функция данного протеина заключается в связывании ретинола и предотвращает, таким образом, потерю его через почки. Несмотря на то, что большое количество RBP4 продуцируется печенью, этот протеин секретируется и в жировой ткани, причем его секреция повышена при ожирении и вносит вклад в нарушение действия инсулина [54]. В исследованиях на трансгенных моделях грызунов, гиперэкспрессия RBP4 или инъекции рекомбинантного RBP4 индуцировали развитие инсулинорезистентности, в то время как животные с нокаутом данного гена имели высокие показатели чувствительности к инсулину [54]. Этими же авторами было показано, что высокое содержание RBP4 ассоциировано с инсулинорезистентностью у людей [54]. В работе Cho Y.M. и соавт. [12] было обнаружено, что уровень RBP4 в сыворотке крови выше у пациентов с нарушениями углеводного обмена (НТГ или СД2), по сравнению с людьми с нормальной толерантностью к глюкозе. В большом поперечном исследовании, проведенном в Китае, была найдена ассоциация высо-

Таблица 3

Основные результаты клинических исследований уровня резистина сыворотки крови		
Обследованные пациенты	Основные результаты	Ссылки
Ожирение	Повышен	Degawa-Yamauchi et al. (2003)
	Коррелирует с ИМТ	Azuma et al. (2003) Бутрова С.А. и соавт. (2007)
	Коррелирует с индексом НОМА	Silha et al. (2004)
	Не изменяется после снижения веса	Monzillo et al. (2003)
СД2	Повышен у пациентов с СД2	Youn et al. (2004) Fujinami et al. (2004)
	Снижен у пациентов с СД2, НТГ и НГН	Майоров А.Ю. (2009)
	Не коррелирует с ИР	Pfutzner et al. (2003)
	Коррелирует с С-РБ	Shetty et al. (2004)
	Взаимосвязь с жировым гепатозом	Bajaj et al. (2004)
Пациенты без ожирения	Коррелирует с массой жировой ткани	Yannakoulia et al. (2003)
	Коррелирует с чувствительностью к инсулину	Heilbronn et al. (2004)
	Коррелирует с С-РБ	Bo et al. (2005)
	Ассоциирован с ССЗ	Ohmori et al. (2005)

ких уровней RBP4 с компонентами метаболического синдрома [41]. Подобно другим адипокинам, уровень RBP4 в большей степени зависит от характера распределения жировой ткани, нежели от массы тела, были найдены более значимые корреляционные взаимосвязи между содержанием RBP4 и отношением ОТ/ОБ и площадью висцерального жира [29]. В то же время по данным ряда других авторов не было обнаружено такой зависимости (табл. 2). Эти несоответствия могут быть обусловлены возрастными и этническими различиями обследованных групп пациентов, а также методами определения RBP4.

В двух недавно проведенных исследованиях была выявлена взаимосвязь между уровнем RBP4 и жировым гепатозом и, предположительно, с печеночной инсулинорезистентностью [36, 47]. Известно, что у грызунов только 20% циркулирующего RBP4 продуцируется жировой тканью [50]. Таким образом, возможно, что повышение RBP4 в системной циркуляции не объясняется повышением экспрессии его в жировой ткани. Суммируя все вышесказанное, можно сделать вывод о том, что для подтверждения взаимосвязи высокого уровня RBP4 с развитием метаболического синдрома, СД2 и, возможно, сердечно-сосудистой патологией, необходимы дальнейшие исследования.

Резистин

Резистин – адипоцитокин, получивший свое название вследствие того, что при внутривенном введении этого протеина у мышей развивалась инсулинорезистентность [48]. После идентификации этого протеина как адипоцитокина в 2001 г., было проведено значительное число исследований, посвященных изучению патофизиологической роли и клинической значимости этой молекулы. Первые исследования этого адипоцитокина показали, что у мышей с ожирением и инсулинорезистентностью уровень резистина был повышен и снижался при применении сенситайзеров инсулина – тиазолидиндионов, а иммунонейтрализация резистина приводила к снижению гипергликемии и улучшению чувствительности к инсулину [48], что позволило говорить о потенциальной этиологической роли резистина в развитии ожирения, инсулинорезистентности и СД2.

У грызунов резистин высоко и специфично экспрессируется белой жировой тканью [30], в то время как у человека экспрессия резистина в адипоцитах происходит на значительно более низком уровне, и основным ресурсом резистина в жировой ткани являются макрофаги [14]. Физиологическая роль резистина изучена недостаточно, и данные разных исследований зачастую противоречивы, что может быть объяснено методологическими и популяционными различиями. К тому же, к настоящему времени остается неизвестным точный механизм действия резистина, т.к. рецептор резистина не обнаружен.

Результаты исследований взаимосвязи резистина с развитием ожирения и инсулинорезистентности у людей довольно противоречивы. Некоторые исследования демонстрируют, что уровень резистина выше у лиц с ожирением, инсулинорезистентностью и СД2 и положительно коррелирует с ИМТ и объемом висцеральной жировой ткани, индексами инсулинорезистентности и другими маркерами метаболического синдрома. В других исследованиях такой связи обнаружено не было (табл. 3).

Спорность результатов этих исследований может быть объяснена тем, что в большинстве работ изучались сравнительно малые группы. Однако в 2007 г. были проведены два крупных исследования в Японии и США. В исследовании Osawa H. и соавт. [34], целью которого было выявление взаимосвязи полиморфизма гена резистина с предрасположенностью к развитию СД2, было показано, что один из полиморфизмов в промоторе гена *Retn*-SNP-420 – связан с высоким риском развития СД2. В этой же работе была выявлена зависимость уровня резистина плазмы от возраста и пола: уровень резистина был выше у женщин и положительно коррелировал с возрастом, также отмечалась положительная корреляция с индексом НОМА, уровнем ЛПНП, С-реактивного белка независимо от пола и возраста. В исследовании Hivert M.F. с соавт. [21] была проанализирована взаимосвязь между уровнями адипоцитокинов, инсулинорезистентностью и риском развития СД2. По результатам этой работы было выявлено, что уровень резистина сыворотки крови положительно коррелируется с показателями инсулинорезистентности, выше у людей с НТГ, и эта вза-

Основные результаты клинических исследований уровня висфатина сыворотки крови		
Обследованные пациенты	Основные результаты	Ссылки
СД 2	Повышен	Dogru et al. (2007) Chen et al. (2006)
	Повышен при гестационном СД	Krzyzanowska et al. (2006) Lewandowski et al. (2007)
	Снижен при гестационном СД	Chan et al. (2006)
Ожирение	Повышен	Haider et al. (2006)
	Снижен	Pagano et al. (2006)
	Снижается при редукции веса	Haider et al. (2006)
	Повышен у детей с ожирением	Haider et al. (2006)
	Не коррелируется с ИМТ у детей	Косыгина и соавт. (2010)
	Коррелируется с С-РБ, ИЛ-6	Oki et al. (2007)
	Не взаимосвязан с ИР	Oki et al. (2007)
СПКЯ	Повышен	Chan et al. (2007) Tan et al. (2006)

имосвязь остается достоверной при проведении мультивариационного анализа, учитывающего показатели ИМТ, пола, возраста и уровни адипонектина и ФНО- α .

Несколько исследований показали, что среди метаболических факторов, определяемых в сыворотке крови, наиболее значительные корреляции выявляются между уровнем циркулирующего резистина и С-реактивным белком [43], что позволило авторам высказать предположение о том, что гиперрезистинемия может быть маркером системного воспаления. Эту теорию подтверждает факт наличия высоких показателей данного адипокина у пациентов с ревматоидным артритом.

Висфатин

Висфатин был выделен в 2004 г. группой японских исследователей как гормон, который продуцируется преимущественно висцеральной жировой тканью и обладает инсулиномиметическими свойствами [20]. При внутривенной инфузии рекомбинантного висфатина ККАу мышам (экспериментальная модель полигенного наследования ожирения, инсулинорезистентности и СД2) наблюдалось значительное снижение гликемии, подобное введению инсулина [20].

Для более детального изучения биологических функций висфатина были исследованы мыши с генетически обусловленным дефицитом висфатина. Гомозиготные животные (Visfatin $-/-$) погибали на стадиях раннего эмбриогенеза. У гетерозиготных особей (Visfatin $+/-$) концентрация висфатина была на треть ниже, чем у «дикого» типа, при этом не наблюдалось значительных отличий в росте-весовых показателях и пищевом поведении. Также не отмечалось значительной разницы в концентрациях инсулина, но, несмотря на это, уровень гликемии как натощак, так и при проведении теста с нагрузкой глюкозой был значительно выше у животных с дефицитом висфатина. Эти данные позволили говорить о физиологической инсулиноподобной роли висфатина в регуляции углеводного обмена. Эффекты висфатина опосредованы его связыванием с рецептором инсулина, фосфорилицией субстратов рецептора инсулина 1 и 2 (IRS 1 и 2). В исследовании Fukuhara A. было показано, что сродство висфатина к рецептору инсулина очень

высоко и сравнимо с инсулином. Интересен тот факт, что висфатин стимулирует фосфорилицию IRS 1 и 2 в десятикратно более низкой молярной концентрации, чем инсулин. Используя метод конкурентного связывания, Fukuhara A. с соавт. выяснили, что висфатин связывается с другим участком рецептора, нежели инсулин [20].

Другим важным аспектом биологической роли висфатина является его иммуномодуляторный эффект. Наряду с адипоцитами, значительное количество циркулирующего висфатина вырабатывается макрофагами. При воздействии на сосудистую стенку провоспалительных агентов (например, ЛПНП) экспрессия висфатина макрофагами в месте повреждения значительно повышается [15]. Рекомбинантный висфатин активизирует лейкоциты и стимулирует синтез цитокинов (интерлейкинов 1 и 6 (ИЛ-1, ИЛ-6) и ФНО- α) [32]. В исследовании Oki K. с соавт. [33] было обнаружено, что сывороточные концентрации висфатина коррелируют с уровнем С-реактивного белка и ИЛ-6.

Эпидемиологические данные по висфатину чрезвычайно противоречивы, что можно объяснить различиями исследуемых популяционных выборок и использованием разных методов количественного и качественного определения висфатина в сыворотке крови (табл. 4).

В исследовании Fukuhara A. с соавт. [20] концентрация висфатина в сыворотке крови положительно коррелировала с объемом висцеральной жировой ткани, оцененным по данным компьютерной томографии. Berndt J. с соавт. [8] обнаружили, что уровень висфатина плазмы положительно коррелирует с ИМТ и процентным содержанием жировой ткани, но не было выявлено такой зависимости от возраста, соотношения объема талии и бедер и объема висцеральной жировой ткани. Более того, не было найдено ассоциации между концентрациями висфатина, глюкозы и инсулина, как натощак, так и при проведении клэмп-теста. В работе Chen M. P. с соавт. [11] были обследованы пациенты с СД2 и сопоставимая по основным показателям группа контроля. По данным этого исследования, уровень висфатина сыворотки крови был значительно выше у пациентов с СД2 и был взаимосвязан с показателями уровней

Таблица 5

Основные результаты клинических исследований уровней маркеров воспаления сыворотки крови

Обследованные пациенты	Основные результаты	Ссылки
ФНО-α		
СД2	Повышен у пациентов с СД2	Pfeiffer et al. (1997) Майоров А.Ю. (2009) Winkler et al. (1998)
	Коррелирует с площадью висцерального жира	Katsuki et al. (1998)
Ожирение	Повышен	Corica et al. (1999)
	Выше у пациентов с абдоминальным ожирением	Winkler et al. (1999)
	Коррелирует с ИР	Zinman et al. (1999) Бутрова С.А. с соавт. (2007)
	Снижается при редукции веса	Ziccardi et al. (2002) Marfella et al. (2004) Kern et al. (2001)
	Не взаимосвязан с ИМТ	Бутрова С.А. с соавт. (2007)
ИЛ-6		
СД2	Ассоциирован с ИР	Natali et al. (2006)
	Коррелирует с ИМТ	Yudkin et al. (1999) Hak et al. (1999)
Ожирение	Коррелирует с ожирением и ИР	Kern et al. (2001)
	Снижается при редукции веса	Esposito et al. (2003) Kopp et al. (2003) Giugliano et al. (2004) Marfella et al. (2004)
Индейцы Пима	Коррелирует с ИР	Vojarova et al. (2001)
Подростки	Коррелирует с ИМТ	Herder et al. (2007)
С-РБ		
СД2	Повышен у пациентов с СД2, НТГ, НГН	Майоров А.Ю. (2009)
	Предиктор развития СД2	Freeman et al. (2002)
	Коррелирует с показателями ИР	Natali et al. (2006)
Ожирение	Повышен	Visser et al. (1999)
	Коррелирует с ИМТ	Yudkin et al. (1999) Hak et al. (1999)
	Коррелирует с ИР независимо от ИМТ	McLaughlin et al. (2002)
	Снижается при редукции массы тела	Esposito et al. (2003) Marfella et al., (2004) Moran et al. 2007)

инсулина натошак, адипонектина, индекса НОМА, что позволило авторам сделать вывод, что висфатин вовлечен в патогенез развития СД. В другом, недавно проведенном исследовании, включавшем пациентов с ожирением и различными типами нарушений углеводного обмена, были получены следующие результаты: в группе больных СД2 плазменные концентрации висфатина оказались достоверно выше, чем в группе пациентов с НТГ и в группе контроля, но не было обнаружено взаимосвязи концентрации висфатина с ИМТ, артериальным давлением, уровнями адипонектина, С-реактивного белка, инсулина, глюкозы и липидным профилем [17]. Несколько исследований продемонстрировали взаимосвязь висфатина с развитием гестационного СД и синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [27, 49].

Маркеры воспаления

Ожирение ассоциировано с хроническим низкоактивным воспалением, характеризующимся нарушением продукции цитокинов в белой жировой ткани. Обычно в белой жировой ткани содержится порядка 5–10% макрофагов, однако при ожирении отмечается массивная макрофагальная инфильтрация жировой ткани. Такое увеличение содержания макрофагов в жировой ткани ассоциировано с увеличением экспрессии провоспалительных адипоцитокинов [53],

что в свою очередь может вносить значительный вклад в развитие связанного с ожирением хронического воспаления и метаболических нарушений.

По данным ряда исследований, несколько гуморальных маркеров воспаления повышены при ожирении и СД2 [2, 4, 22] (табл. 5). Pfeiffer A. и соавт. [37] показали, что уровень ФНО- α повышен у пациентов с СД2. В то же время, несколько других исследований не выявили взаимосвязи высокого уровня ФНО- α и чувствительности к инсулину. Вследствие того, что концентрация ФНО- α в артериальном и венозном русле практически одинакова, предполагается, что данный адипоцитокин обладает преимущественно ауто- и паракринными эффектами, и большее значение имеет именно локальная концентрация ФНО- α в ткани. К тому же, по данным Engelberts I. и соавт. [18], в сыворотке крови ФНО- α ингибируется растворимой формой его рецептора. Суммируя эти данные, представляется, что определение уровня ФНО- α как маркера ассоциированной с ожирением патологии, и в частности инсулинорезистентности, не является оправданным.

Другим цитокином, секретируемым жировой тканью, является интерлейкин-6 (ИЛ-6). По имеющимся данным, около 25% циркулирующего ИЛ-6 продуцируется жировой тканью. В нескольких работах была показана ассоциация между ожирением, ин-

сулинорезистентностью и содержанием ИЛ-6 в сыворотке. Так, в исследовании Bastard J.P. и соавт. [7] было выявлено, что уровень ИЛ-6 более тесно коррелирует с ожирением и параметрами инсулинорезистентности, нежели ФНО- α , и на фоне соблюдения очень низкокалорийной диеты и снижения веса отмечается значительное снижение уровня этого цитокина. В то же время в ряде других исследований были показаны обратные результаты, указывающие на протективную роль ИЛ-6 в развитии инсулинорезистентности [10, 19].

ИЛ-6, вырабатываемый висцеральной жировой тканью, через порталную систему достигает печени и вызывает повышение продукции С-реактивного белка (С-РБ), еще одного цитокина, ассоциированного с ожирением и его осложнениями. До недавнего времени считалось, что данный цитокин синтезируется исключительно в печени, однако последние исследования показали, что С-РБ может секретироваться и другими тканями. В экспериментах *in vitro* было показано, что адипоциты, выделенные из белой жировой ткани, могут экспрессировать С-РБ в ответ на воздействие других провоспалительных цитокинов [9]. К тому же предполагается, что в регуляции продукции С-РБ может принимать участие и адипонектин. Так, у мышей с генетически обусловленным дефицитом адипонектина уровень экспрессии С-РБ в жировой ткани значительно выше, чем у дикого типа [35].

Результаты нескольких исследований показали, что уровень С-РБ коррелируется с показателями инсулинорезистентности выше, чем ФНО- α и ИЛ-6, и взаимосвязан с массой жировой ткани и уровнем других провоспалительных маркеров. К настоящему времени накоплено достаточно большое количество данных об ассоциации высокого уровня С-РБ и метаболического синдрома, риска развития СД2 и сердечно-со-

судистой патологии, независимо от «традиционных» факторов риска.

Заключение

Ожирение и ассоциированная с ним патология — общепризнанная проблема практического здравоохранения во всем мире. И в этой связи поиск простых, но в то же время точных методов прогнозирования осложнений ожирения является одной из основных задач современной эндокринологии. Жировая ткань — эндокринный орган, который общается с другими органами и системами посредством секреции адипоцитокинов. Адипоцитокины, обладающие разнообразными метаболическими и провоспалительными эффектами, представляются хорошими кандидатами на роль предикторов риска развития СД и кардиоваскулярной патологии. Однако необходимо отметить, что только небольшое число адипоцитокинов циркулирует в системном кровотоке в концентрациях, определяемых современными методами анализа. Эффекты некоторых адипоцитокинов более выражены на ауто- или паракринном уровне, и уровень их в сыворотке крови может указывать только на избыток секреции жировой тканью, но не взаимосвязан с метаболическими нарушениями. В дополнение к этому все адипоцитокины, за исключением адипонектина, могут продуцироваться не только адипоцитами, но и другими клетками и тканями, и сама жировая ткань обладает депо-специфическими особенностями экспрессии и секреции таких белков, что может служить причиной получения зачастую противоречивых результатов работ различных авторов.

Суммируя вышесказанное, можно сделать вывод о том, что для выделения оптимальных для применения в клинической практике биомаркеров ассоциированной с ожирением патологии необходимы дальнейшие эпидемиологические исследования.

Литература

1. Бутрова С.А., Ершова Е.В., Ильин А.В., Мельниченко Г.А. Адипонектин у мужчин с абдоминальным ожирением // Ожирение и метаболизм. — 2006. — Т. 2. — С. 32–36.
2. Бутрова С.А., Ершова Е.В., Ильин А.В. Адипоцитокины: резистин и фактор некроза опухолей- α у мужчин с абдоминальным ожирением // Ожирение и метаболизм. — 2007. — Т.4. — С. 30–33.
3. Косыгина А.В., Васюкова О.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины — гормоны жировой ткани // Проблемы эндокринологии 2009. — Т. 55. (1) — С. 44–51.
4. Майоров А.Ю. Состояние инсулинорезистентности в эволюции сахарного диабета 2 типа. Автореф. докт. дисс. Москва. С. 25–27.
5. Arita Y. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem J. Biophys. Res. Commun.* — 1999. — № 257. — P. 79–83.
6. Baratta R., Amato S., Degano C. et al. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — № 89. — P. 2665–71.
7. Bastard J.P., Jardel C., Bruckert E. et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — № 85. — P. 3338–42.
8. Berndt J., Kloting N., Kralisch S. et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans // *Diabetes.* — 2005. — № 54. — P. 2911–2916.
9. Calabro P., Chang D.W., Willerson J.T., Yeh E.T. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — № 46. — P. 1112–3.
10. Carey A.L., Bruce C.R., Sacchetti M. et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α are not increased in patients with Type 2 diabetes: evidence that plasma interleukin-6 is related to fat mass and not insulin responsiveness // *Diabetologia.* — 2004. — № 47. — P. 1029–37.
11. Chen M., Lee Y. et al. Elevated Plasma Level of Visfatin/Pre-B Cell Colony-Enhancing Factor in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — № 91. — P. 295–299.
12. Cho Y.M., Youn B.S., Lee H. et al. Plasma retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes // *Diabetes Care.* — 2006. — № 29. — P. 2457–61.
13. Snop M., Havel P.J., Utzschneider K.M. et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex // *Diabetologia.* — 2003. — № 46. — P. 459–69.
14. Curat C.A., Bouloumie A. et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin // *Diabetologia.* — 2006. — № 49. — P. 744–7.
15. Dahl T.B., Yndestad A., Skjelland M. et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization // *Circulation.* — 2007. — № 115. — P. 972–980.
16. Dekker J.M., Funahashi T., Nijpels G. et al. Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — № 93. — P. 1489–96.
17. Dogru T., Sonmez A., Tasci I. et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2007. — № 76. — P. 24–29.

18. Engelberts I., Stephens S., Francot G.J. et al. Evidence for different effects of soluble TNF-receptors on various TNF measurements in human biological fluids // *Lancet*. – 1991. – № 338. – P. 515–6.
19. Febbraio M.A., Pedersen B.K. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles // *FASEB J*. – 2002. – № 16. – P. 1335–47.
20. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M. et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin // *Science*. – 2005. – № 307. – P. 426–30.
21. Hivert M.F., Meigs J.B. et al. Associations of Adiponectin, Resistin, and TNF- α with Insulin Resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – № 93(8). – P. 3165–72.
22. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance // *Science*. – 1993. – № 259. – P. 87–91.
23. Hotta K., Funahashi T., Bodkin N.L. et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys // *Diabetes*. – 2001. – № 50. – P. 1126–33.
24. Isobe T., Saitoh S., Takagi S., et al. Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study // *Eur. J. Endocrinol.* – 2005. – № 153. – P. 91–8.
25. Iwashima Y., Katsuya T., Ishikawa K. et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension // *Hypertension*. – 2004. – № 43. – P. 1318–23.
26. Kistorp C., Faber J., Galatius S. et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure // *Circulation*. 2005. – № 112. – P. 1756–62.
27. Krzyzanowska K., Krugluger W., Mittermayer F. et al. Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus // *Clin. Sci.* – 2006. – № 110. – P. 605–609.
28. Kumada M., Kihara S., Sumitani S. et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler. // Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – № 23. – P. 85–9.
29. Lee J.W., Im J.A., Lee H.R. et al. Visceral adiposity is associated with serum retinol binding protein-4 levels in healthy women // *Obesity*. – 2007. – № 15. – P. 2225–32.
30. Levy J.R., Davenport B., Clore J.N., Stevens W. Lipid metabolism and resistin gene expression in insulin-resistant Fischer 344 rats // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2002. – № 282. – E626–E633.
31. Lindsay R.S., Funahashi T., Hanson R.L. et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population // *Lancet*. – 2002. – № 360. – P. 57–8.
32. Moschen A.R., Kaser A., Enrich B. et al. Visfatin, and adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties // *J. Immunol.* 2007. – № 178. – P. 1748–1758.
33. Oki K., Kohno N. et al. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance // *Clin. Endocrinol.* – 2007. – № 67. – P. 796–800.
34. Osawa H., Makino H. et al. Plasma resistin, associated with single nucleotide polymorphism-420, is correlated with insulin resistance, lower HDL cholesterol, and high sensitivity C-reactive protein in the Japanese general population // *Diabetes Care*. – 2007. – № 30. – P. 1501–6.
35. Ouchi N., Kihara S., Funahashi T. et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue // *Circulation*. – 2003. – № 107. – P. 671–4.
36. Perseghin G., Lattuada G., De Cobelli F., et al. Serum retinol-binding protein-4, leptin, and adiponectin concentrations are related to ectopic fat accumulation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – № 92. – P. 4883–8.
37. Pfeiffer A., Janott J., Mohlig M. et al. Circulating tumor necrosis factor alpha is elevated in male but not in female patients with type II diabetes mellitus // *Horm. Metab. Res.* – 1997. – № 29. – P. 111–4.
38. Pilz S., Horejsi R., Moller R. et al. Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – № 90. – P. 4792–6.
39. Pilz S., Mangge H., Wellnitz B. et al. Adiponectin and mortality in patients undergoing coronary angiography // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – № 91. – P. 277–86.
40. Pischon T., Bamberger C.M., Krazsch J. et al. Association of plasma resistin levels with coronary heart disease in women // *Obes. Res.* – 2005. – № 13. – P. 1764–71.
41. Qi Q., Yu Z., Ye X. et al. Elevated retinol-binding protein 4 levels are associated with metabolic syndrome in Chinese people // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – № 92. – P. 4827–34.
42. Senolt L., Pavelka K., Housa D., Haluzik M. Increased adiponectin is negatively linked to the local inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis // *ytokine*. – 2006. – № 35. – P. 247–52.
43. Shetty G.K., Economides P.A., Horton E.S. et al. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes // *Diabetes Care*. – 2004. – № 27. – P. 2450–7.
44. Shoji T., Shinohara K., Hatsuda S. et al. Altered relationship between body fat and plasma adiponectin in end-stage renal disease // *Metabolism*. – 2005. – № 54. – P. 330–4.
45. Staiger H., Tschritter O., Machann J. et al. Relationship of serum adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans // *Obes. Res.* – 2003. – № 11. – P. 368–72.
46. Stefan N., Vozarova B., Funahashi T. et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans // *Diabetes*. – 2002. – № 51. – P. 1884–8.
47. Stefan N., Hennige A.M., Staiger H. et al. High circulating retinol-binding protein 4 is associated with elevated liver fat but not with total, subcutaneous, visceral, or intramyocellular fat in humans // *Diabetes Care*. – 2007. – № 30. – P. 1173–8.
48. Stepan C.M., Bailey S.T., Bhat S. et al. The hormone resistin links obesity to diabetes // *Nature*. – 2001. – № 409. – P. 307–312.
49. Tan B.K., Randeve H.S. et al. Increased visfatin messenger ribonucleic acid and protein levels in adipose tissue and adipocytes in women with polycystic ovary syndrome: parallel increase in plasma visfatin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – № 91. – P. 5022–5028.
50. Tsutsumi C., Okuno M., Tannous L. et al. Retinoids and retinoid-binding protein expression in rat adipocytes // *J. Biol. Chem.* – 1992. – № 267. – P. 1805–10.
51. von Eynatten M., Hamann A., Twardella D. et al. Atherogenic dyslipidaemia but not total- and high-molecular weight adiponectin are associated with the prognostic outcome in patients with coronary heart disease // *Eur. Heart J.* – 2008. – № 9. – P. 1307–15.
52. Winer J.C., Zern T.L., Taksali S.E. et al. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – № 91. – P. 4415–23.
53. Xu H., Barnes G.T., Yang Q. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance // *J. Clin. Invest.* – 2003. – № 112. – P. 1821–30.
54. Yang Q., Graham T.E., Mody N. et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes // *Nature*. 2005. – № 436. – P. 356–62.
55. Yang W.S., Lee W.J., Funahashi T. et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – № 86. – P. 3815–9.