

Уровень обестатина в плазме снижен при ожирении и после гастрэктомии и не изменяется в ответ на прием пищи

Plasma obestatin levels are lower in obese and post-gastrectomy subjects, but do not change in response to a meal
Int J Obes (Lond). 2008 Jan; 32(1):129–35.
Huda M.S., Durham B.H., Wong S.P., Deepak D., Kerrigan D., McCulloch P., Ranganath L., Pinkney J., Wilding J.P.

В 2005 году Zhang J.V. с соавт. открыли новый продукт гена грелина — обестатин. Этот пептид выделен из желудка крысы; было показано, что он связывается с G-белок-ассоциированным рецептором GPR39, относящимся к семейству рецепторов грелина. GPR39 экспрессируется в различных тканях в организме человека и грызунов, в том числе в желудке, тонкой кишке, гипофизе и гипоталамусе.

В ряде исследований было показано, что обестатин оказывает эффекты, противоположные эффектам грелина: центральное и периферическое введение обестатина в организм грызунов вызывало снижение потребления пищи и замедляло опорожнение желудка. В отличие от грелина, кормление грызунов после 48-часового голодания не вызывало изменения уровня обестатина.

В настоящее исследование было включено 9 пациентов с морбидным ожирением, 8 пациентов после гастрэктомии и 9 здоровых лиц. Участники получали стандартный завтрак энергетической ценностью 1550 кДж. Уровни обестатина и грелина в плазме крови определялись исходно, а затем каждые 30 минут в течение трех часов после завтрака. У пациентов с ожирением уровень обестатина натощак оказался значимо ниже, по сравнению с группой контроля ($p=0,03$). У пациентов после гастрэктомии уровень обестатина натощак был незначимо ниже, чем в кон-

трольной группе ($p=0,3$). На фоне пищевой нагрузки значимого изменения уровня обестатина выявлено не было. Пациенты с ожирением и лица из группы контроля имели сходные значения соотношения обестатин/грелин ($p=0,32$), а у пациентов после гастрэктомии это соотношение было значимо выше ($p<0,001$).

При ожирении отмечается отрицательная корреляция уровня обестатина с ИМТ, окружностью талии и массой тела. Снижение уровня обестатина при ожирении, возможно, обусловлено подавлением экспрессии гена грелина. Вполне вероятно, что сниженный уровень обестатина является дезадаптивным и может, в свою очередь, способствовать поддержанию и прогрессированию ожирения. Можно также предположить, что обестатин играет определенную роль в долговременной регуляции массы тела.

Уровни грелина и обестатина положительно коррелируют друг с другом. Отсутствие значимого снижения уровня обестатина у пациентов после гастрэктомии может быть обусловлено наличием в организме иных мест синтеза обестатина, помимо желудка. Интересен тот факт, что у пациентов после гастрэктомии отношение уровней обестатин/грелин значимо выше, чем в контрольной группе. Это может объясняться тем, что экспрессия гена в различных тканях может варьировать, что ведет к изменению соотношения продуктов мРНК.

Основопологающие механизмы развития артериальной гипертензии при метаболическом синдроме
The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome.

Yanai H., Tomono Y., Ito K., Furutani N., Yoshida H., Tada N.
Nutr J. 2008 Apr 17; 7:10

Повышенное артериальное давление (АД) является одним из основных компонентов метаболического синдрома (МС). Показано, что до 30% пациентов с артериальной гипертензией (АГ) имеют МС. Уровень АД тесно ассоциирован с лежащими в основе МС висцеральным ожирением и инсулинорезистентностью.

Висцеральное ожирение является основной причиной АГ при МС и способствует ее развитию посредством целого ряда механизмов. В частности, висцеральная жировая ткань продуцирует адипоцитокينات, часть из которых вызывает вазоконстрикцию или активизацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что ведет к повышению АД.

Инсулинорезистентность, являющаяся патофизиологической основой МС, обуславливает развитие АГ при МС по нескольким механизмам: за счет анги-натрийуретического эффекта инсулина в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии увеличивается реабсорбция натрия в почках, кроме того, инсулин стимулирует как продукцию эндотелина-1, так и его вазоконстрикторное воздействие на сосудистую стенку.

При ожирении и МС отмечается увеличение плазменных концентраций катехоламинов, а также повышение мышечной симпатической нервной активности (MSNA), что свидетельствует о значительной гиперактивации симпатической нервной системы. Важную роль в развитии АГ при МС играют обусловленные гиперактивацией симпатической нервной системы повышенный уровень ЧСС в покое и нарушение барорефлекторной функции. Кроме того, активности симпатической нервной системы и РААС связаны друг с другом положительной обратной связью, что усиливает их гипертензивный эффект при МС. Возможными факторами, активирующими симпатическую систему при МС, считаются инсулинорезистентность и повышенные уровни лептина и свободных жирных кислот (СЖК).

Важную роль в развитии АГ при МС играет эндотелиальная дисфункция, обусловленная оксидативным стрессом, инактивацией эндогенного оксида азота (NO) и даун-регуляцией NO-синтазы и ее эндотелиального активатора. Кроме того, показано, что оксидативный стресс, нарастающий при МС, ассоциирован с увеличением почечной реабсорбции натрия.

У пациентов без сахарного диабета уровень перекисного окисления липидов коррелирует с индексом массы тела и окружностью талии. В Framingham Offspring Study было показано, что оксидативный стресс ассоциирован с инсулинорезистентностью. Последняя вызывает нарушение фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K)-зависимого проведения сигнала, что приводит к дисбалансу продукции NO и секреции эндотелина-1 в эндотелии и, как результат, к эндотелиальной дисфункции. В проспективном когортном исследовании были получены убедительные данные в пользу того, что эндотелиальная вазомоторная дисфункция предвещает и предсказывает развитие АГ.

Одним из важнейших патогенетических звеньев развития АГ при МС является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Гены ангиотензиногена, ангиотензин-превращающего фермента и рецептора ангиотензина I типа широко экспрессируются в жировой ткани человека, а

продукция ангиотензина II и ангиотензиногена в жировой ткани увеличивается при ожирении. По данным Goodfriend T.L. с соавт., уровень альдостерона в плазме при ожирении повышен, что не может быть объяснено активностью ренина или концентрацией калия; лучшим предиктором повышения альдостерона служит абдоминальное ожирение. Уровень альдостерона тесно ассоциирован с МС и связанной с ним АГ.

Накопленные данные указывают на способность ангиотензина II угнетать активность инсулина, воздействуя на рецепторы ангиотензина I типа в гладкомышечных клетках сосудов. Данный эффект ангиотензина II опосредован активацией белков RhoA и усилением оксидативного стресса. Повышение активности RhoA угнетает PI3K/протеинкиназа В-опосредованное проведение сигнала инсулина, что ведет к снижению продукции NO в эндотелии и вазоконстрикции.

Значимую роль в патогенезе АГ при МС играют провоспалительные медиаторы, уровень которых при МС повышается. В частности, многие исследования свидетельствуют о выраженной ассоциации С-реактивного белка с риском развития АГ. Другим провоспалительным цитокином, вовлеченным в патогенез АГ, является фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), стимулирующий продукцию эндотелина-1 и ангиотензиногена. Было показано, что плазменный уровень ФНО- α положительно коррелирует с систолическим АД и инсулинорезистентностью, а в моноцитах пациентов с АГ была выявлена повышенная секреция этого цитокина. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является многофункциональным цитокином, опосредующим воспалительный ответ. Он стимулирует центральную нервную систему и симпатическую нервную систему, что может приводить к повышению АД. Введение ИЛ-6 женщинам приводило к увеличению ЧСС и повышению уровня норадреналина в плазме. Кроме того, ИЛ-6 способствует увеличению содержания ангиотензиногена и ангиотензина II в плазме, что также ведет к развитию АГ.

Одним из факторов развития АГ при МС может являться синдром обструктивных апноэ во сне (СОАС). По данным исследований, частота АГ в группе пациентов с СОАС значительно выше, чем у лиц без него. Более того, Коно М. с соавт. показали, что СОАС ассоциирован с АГ, дислипидемией и гипергликемией независимо от висцерального ожирения. СОАС сопровождается увеличением числа симпатических атак, плазменных концентраций норадреналина и снижением чувствительности барорецепторов, что в совокупности свидетельствует об активации симпатической системы. При СОАС ночные эпизоды гипоксии и гиперкапнии стимулируют артериальные хеморецепторы, которые, в свою очередь, опосредуют симпатостимулирующие эффекты.

Таким образом, висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, активация РААС, провоспалительное состояние и СОАС являются предполагаемыми патогенетическими факторами развития АГ при МС. Эти факторы способны вызывать активацию симпатической нервной системы, вазоконстрикцию, задержку жидкости и нарушение вазодилатации, что в совокупности ведет к повышению уровня АД.