

Взаимосвязь интерлейкина-15 с ожирением:

интерлейкин-15 как потенциальный регулятор массы жировой ткани

Association between interleukin-15 and obesity: interleukin-15 as a potential regulator of fat mass

Nielsen A.R., Hojman P., Erikstrup C., Fischer C.P., Plomgaard P., Mounier R., Mortensen O.H., Broholm C., Taudorf S., Krogh-Madsen R., Lindegaard B., Petersen A.M., Gehl J., Pedersen B.K.

J Clin Endocrinol Metab. 2008 Nov;93(11):4486-93

Интерлейкин-15 (ИЛ-15) экспрессируется в скелетных мышцах человека и известен как анаболический фактор, стимулирующий рост мышечной ткани. Примечательно, что ИЛ-15 оказывает свой эффект на полностью дифференцированные мышечные волокна, независимо от инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). В культуре скелетных мышечных волокон ИЛ-15 стимулирует синтез белков и подавляет их разрушение.

Помимо анаболического эффекта, ИЛ-15, по всей видимости, способствует снижению массы жировой ткани, что было показано в ряде исследований на экспериментальных животных. Тем не менее, ни в преадипоцитах, ни в зрелых адипоцитах не было выявлено м-РНК ИЛ-15. Введение ИЛ-15 в культуру дифференцирующихся преадипоцитов линии 3T3-L1 подавляет в них аккумуляцию жира и стимулирует секрецию адипонектина, подтверждая предположение о значении ИЛ-15 как звена цепи мышцы — жировая ткань, участвующего в регуляции композиционного состава тела.

Настоящее исследование было проведено с целью изучения взаимосвязи между экспрессией м-РНК ИЛ-15 в скелетных мышцах, плазменным уровнем ИЛ-15 и массой жировой ткани.

В исследование было включено 199 человек, которые были разделены на 4 группы в зависимости от

наличия у них ожирения (ИМТ ≥ 30) и сахарного диабета 2 типа (СД2).

При проведении мультифакториального регрессионного анализа выявлена независимая от наличия СД2 отрицательная ассоциация между уровнем ИЛ-15 в плазме крови и общей массой жировой ткани ($p < 0,05$), массой жировой ткани туловища ($p < 0,01$) и процентным содержанием жировой ткани в организме ($p < 0,05$). У лиц без СД2 была выявлена отрицательная корреляция между содержанием м-РНК ИЛ-15 в биоптатах скелетных мышц и параметрами ожирения (ИМТ ($p < 0,001$), общей массой жировой ткани ($p < 0,001$), массой жировой ткани туловища ($p < 0,01$), конечностей ($p < 0,001$), процентным содержанием жира в организме ($p < 0,01$)). У пациентов с СД2 подобных взаимосвязей выявлено не было.

Изучение повышенной экспрессии ИЛ-15 в скелетных мышцах мышей показало, что данное повышение приводит к снижению количества интраабдоминального, но не подкожного жира в организме экспериментальных животных.

Полученные результаты позволяют предположить, что ИЛ-15 участвует в регуляции массы жировой ткани в организме.

Чувствительность к глюкокортикоидам in vivo и in vitro у лиц с ожирением и кушингоидной внешностью

In vivo and in vitro glucocorticoid sensitivity in obese people with cushingoid appearance

Syed A.A., Redfern C.P., Weaver J.U.

Obesity (Silver Spring). 2008 Oct;16(10):2374-8

Согласно предположению ряда исследователей, участие глюкокортикоидов (ГК) в создании и поддержании положительного энергетического баланса — функция, которая усиливается при синдроме Кушинга — играет определенную роль и в этиопатогенезе первичного ожирения. Лица с идиопатическим ожирением имеют нормальные циркулирующие концентрации кортизола, не зависящие от запасов жира в организме, однако демонстрируют повышенный уровень метаболизма кортизола и увеличенную реактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. У здоровых людей отмечается значительная инди-

видуальная вариабельность чувствительности к ГК. Данный факт особенно отчетливо виден, когда у некоторых пациентов развивается медикаментозный синдром Кушинга на фоне приема низких доз ГК по поводу таких заболеваний, как бронхиальная астма, в то время как другие больные оказываются резистентны к гораздо более высоким дозам этих препаратов. В связи с этим было предположено, что ожирение с кушингоидной внешностью является состоянием повышенной чувствительности к ГК.

Целью настоящего исследования было выяснение, является ли повышенная чувствительность к

ГК (при отсутствии их избытка) отличительной характеристикой пациентов с ожирением и кушингоидными чертами.

В исследование было включено 12 пациентов с ожирением и кушингоидной внешностью; группу контроля составили 6 лиц с нормальной массой тела. Чувствительность к ГК *in vivo* определялась на основании результатов малой дексаметазоновой пробы с 0,25 мг дексаметазона. С целью исследования чувствительности к ГК *in vitro* проводился анализ дексаметазон-индуцированной супрессии секреции интерлейкина-6 (ИЛ-6) в культурах фибробластов кожи. *In vitro* повышенная чувствительность к ГК была выявлена у 5 пациентов с ожирением, у остальных 7 этот показатель оказался в пределах нормальных значений. При проведении малой дексаметазоновой пробы медиана снижения уровня кортизола в сыворотке крови составила 32% у пациентов с нормальной чувствительностью к ГК и 60% — у пациентов с повышенной. Значимых отличий по каким-либо другим клиническим или биохимическим параметрам между этими двумя группами выявлено не было. Результаты этих двух независимых определений чувствительности к ГК говорят о том, что повышенная чувствительность к ГК может являться отличительной чертой существенной части пациентов с ожирением и кушингоидными чертами.

Ожирение с кушингоидной внешностью, разделяя ряд общих клинических черт с синдромом Кушинга, повышает вероятность наличия гиперчувствительности к нормальным циркулирующим уровням эндогенных ГК. Для измерения клеточной чувствительности к ГК авторы разработали биологическую пробу для определения чувствительности к ГК, основанную на измерении ГК-индуцированного подавления секреции ИЛ-6 в фибробластах кожи. Результаты данной пробы не зависят от циркулирующего уровня ГК *in vivo* и отражают устойчивое, наследственно-обусловленное свойство клеток отдельно взятого пациента.

С целью выявления синдрома гиперкортицизма обычно проводится малая дексаметазоновая проба с 1 мг дексаметазона, однако эта доза приводит к значительному подавлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что делает невозможным выявление индивидуальных различий в чувствительности к ГК. В то же время, на фоне малой дексаметазоновой пробы с 0,25 мг дексаметазона отмечается достаточно широкий разброс

концентраций кортизола, что дает возможность углубленного изучения чувствительности к ГК и дифференцирования нормальной регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси от нарушенной. Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что данная проба может быть использована в клинической практике для выявления пациентов с ожирением, имеющих повышенную чувствительность к ГК, что, однако, требует подтверждения в исследованиях на больших когортах.

Секреция лептина — адипокина, участвующего в регуляции потребления пищи по механизму обратной отрицательной связи — индуцируется ГК как у лиц с нормальной массой тела, так и при ожирении. Сам же лептин, наоборот, способен подавлять секрецию ГК в надпочечниках. Таким образом, было предположено, что на тканевом уровне существуют «петли» обратной связи, регулирующие концентрации кортизола в пределах индивидуальных физиологических значений, что приводит к ослаблению обратной отрицательной связи на более высоких уровнях гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В настоящем исследовании не было выявлено значимых отличий по уровням лептина, резистина и ИЛ-6 между группами с повышенной и нормальной чувствительностью к ГК, однако эти показатели были значимо выше у пациентов с ожирением, по сравнению с контрольной группой. Подобным же образом, несмотря на то, что в целом пациенты с ожирением имели значимо большую инсулинорезистентность, чем лица с нормальной массой тела, значимых различий в этом показателе между группами с повышенной и нормальной чувствительностью к ГК выявлено не было. Такой результат позволяет предположить, что инсулинорезистентность является скорее непосредственной чертой ожирения, нежели признаком чувствительности к ГК.

В заключение авторы предполагают, что повышенная чувствительность к ГК может являться характеризующей чертой части пациентов с ожирением и кушингоидной внешностью. Учитывая тот факт, что клинические особенности пациентов не имеют необходимой диагностической ценности, для первичного выявления лиц с повышенной чувствительностью к ГК может быть использована малая дексаметазоновая проба с 0,25 мг дексаметазона.

Удержание массы тела после ее успешного снижения:

хирургические и нехирургические методы

Weight-loss maintenance in successful weight losers: surgical vs non-surgical methods

Bond D.S., Phelan S., Leahey T.M., Hill J.O., Wing R.R.

Int J Obes (Lond). 2009 Jan;33(1):173-80

Примерно для каждого двадцатого пациента с морбидным ожирением ($ИМТ \geq 40$) бариатрические хирургические методы рассматриваются как наиболее эффективные для значимого снижения и длительного удержания массы тела. В среднем в течение 12 месяцев после бариатрической операции пациенты теряют около 25% от исходной массы тела, по сравнению с 10% ее снижением на фоне консервативных методов лечения ожирения. Однако в двух недавних исследованиях с использованием более интенсивных поведенческих методик у пациентов с морбидным ожирением среднее снижение массы тела составило 25% от исходной, а 18% участников потеряли 100 фунтов (примерно 45,4 кг — *прим. переводчика*) и более.

Несмотря на то, что хирургические методы более надежны в отношении первоначального значительного снижения массы тела, до сих пор оставалось неясным, позволяют ли бариатрические операции лучше удерживать достигнутое снижение веса, по сравнению с нехирургическими методами. В большом проспективном интервенционном исследовании the Swedish Obese Subjects study с участием пациентов с морбидным ожирением было показано, что в течение 6 лет после хирургического лечения происходил набор примерно одной трети от исходной потери массы тела. В двух исследованиях поведенческих методов терапии, упомянутых выше, пациенты, добившиеся значительного первоначального снижения массы тела на 100 фунтов и более, в течение последующих двух лет набрали от 35 до 38% от исходного снижения, а в течение 5 лет — около 50%. До сих пор не проводилось исследований, посвященных непосредственному сравнению эффективности удержания массы тела после ее значительного снижения на фоне хирургических и нехирургических методов лечения. Возможность такого сравнения предоставляет продолжающееся в настоящее время продольное исследование NWCR (the National Weight Control Registry).

Настоящее исследование посвящено сравнению величин повторного набора массы тела, а также поведенческих и психологических характеристик у пациентов — участников NWCR, первоначально достигших сопоставимого значительного снижения массы тела на фоне хирургических и нехирургических методов лечения ожирения. Группы сравнения составили 105 пациентов после бариатрических операций и 210 пациентов после консервативного лечения ожирения. Пациенты были сопоставимы по полу, исходной максимальной массе тела, первоначальному снижению веса (около 56 кг, или 40–41% от исходной массы тела), а также эффективному

удержанию достигнутого снижения в течение в среднем 5,5 лет на момент включения в исследование.

По результатам исследования, значимых различий в величинах повторного набора веса между двумя группами пациентов выявлено не было: в обеих группах прибавка массы тела составила около 2 кг за 1 год. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что пациенты, добившиеся значительного снижения и стабилизации массы тела на фоне нехирургического лечения, могут так же успешно удерживать достигнутую массу тела, как и пациенты, потерявшие сопоставимое количество килограммов за счет бариатрических операций.

В исследовании были выявлены значительные поведенческие различия между хирургическими и нехирургическими пациентами как исходно, так и по истечении 1 года наблюдения. Было показано, что пациенты, добившиеся значительного снижения массы тела благодаря нехирургическим методам лечения, вынуждены прикладывать гораздо больше усилий для поддержания достигнутой массы тела, по сравнению с пациентами после бариатрических операций. Несмотря на сопоставимую калорийность рациона в обеих группах, нехирургические пациенты демонстрировали более сознательный контроль над питанием и меньшее содержание жиров в рационе как исходно, так и через 1 год исследования. Кроме того, у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, отмечалось более частое употребление «фаст фуда». Большее употребление жиров у хирургических пациентов может зависеть от времени, прошедшего с момента операции. По мере увеличения послеоперационного периода происходит растяжение как оперированного желудка, так и его выходного отверстия, что ведет к лучшему усвоению и возможности потребления больших объемов жирной пищи. У хирургических пациентов также отмечалось уменьшение процентного содержания углеводов в рационе, что отчасти может быть объяснено возникновением демпинг-синдрома после приема легкоусвояемых углеводов, а также изменениями вкусового восприятия после оперативного вмешательства на желудочно-кишечном тракте. Эффекты различных диет на длительное удержание массы тела и профиль факторов риска у пациентов после хирургических и нехирургических методов лечения ожирения в настоящее время изучены недостаточно и требуют дополнительных исследований.

При сравнении физической активности в двух группах было выявлено, что у хирургических пациентов отмечались значимо меньшие энергозатраты, связанные с физическими нагрузками, по

сравнению с нехирургическими пациентами. Среди пациентов после хирургического лечения лишь одна треть придерживалась рекомендуемого уровня физической активности, по сравнению с 60% в группе нехирургических методов лечения. Несмотря на тот факт, что хирургические пациенты, по сравнению с нехирургическими, демонстрировали такое же эффективное удержание массы тела на фоне меньшей физической активности, долгосрочные последствия такого малоподвижного образа жизни для данной категории пациентов еще не ясны. Продольные исследования показывают, что темп выздоровления от сопутствующих патологий после бариатрических операций замедляется по мере повторного набора веса.

Исследование психологических характеристик участников показало, что в обеих группах отмечалось увеличение депрессивных симптомов в течение 1 года исследования, по сравнению с исходным уровнем. Тем не менее, невозможно было определить, оставался ли депрессивный уровень значимо более низким, по сравнению с таковым до лечения ожирения, поскольку оценка симптомов депрессии производилась только после снижения массы тела. В ряде предшествующих исследований было показано, что в целом эффективное снижение массы тела на фоне как хирургического, так и нехирургического лечения ведет к улучшению депрессивных показателей.

Представляет интерес тот факт, что среди хирургических пациентов отмечался более высокий уровень депрессии как исходно, так и по истечении

1 года исследования. Интерпретация данного факта затруднена, учитывая, что первоначальное разделение на группы хирургического и консервативного лечения ожирения не было рандомизированным, и, как указывалось выше, определение уровня депрессии до снижения массы тела не производилось. Тем не менее, следует обратить внимание на то, что у 44% хирургических пациентов были выявлены депрессивные синдромы на уровне, превышающем минимальный порог клинической выраженности, что особенно важно в свете недавних научных данных о повышенном риске суицида у пациентов, подвергшихся бариатрическим операциям. Учитывая вышесказанное, необходимо дальнейшее исследование и мониторинг динамики психологических характеристик пациентов на протяжении более длительных периодов после хирургического лечения ожирения.

В заключение авторы подчеркивают, что, согласно результатам проведенного ими исследования, консервативные методы лечения ожирения позволяют добиться результатов — значительного снижения и эффективного удержания массы тела, — сопоставимых с результатами бариатрической хирургии, что, однако, требует больших усилий и времени. С целью повышения эффективности длительного удержания массы тела и улучшения прогноза у пациентов после хирургического лечения ожирения требуются дальнейшие исследования, посвященные разработке методов повышения физической активности и улучшения мониторинга психологического состояния у данной категории больных.