

Прогностическое значение адипонектина в определении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности
Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality.

Dekker J.M., Funahashi T., Nijpels G., Pilz S., Stehouwer C.D., Snijder M.B., Bouter L.M., Matsuzawa Y., Shimomura I., Heine R.J.
Institute for Research in Extramural Medicine, Vrije Universiteit Medical Center, Van der Boechorststraat 7, 1081 BT Amsterdam, The Netherlands. jm.dekker@vumc.nl.

J Clin Endocrinol Metab. 2008 Apr; 93(4):1489-96

Адипонектин — адипокин, продуцируемый, главным образом, жировой тканью. Несмотря на то, что он синтезируется в адипоцитах в большом количестве, при ожирении наблюдается снижение его уровня в плазме крови. Предположение о том, что сниженное содержание адипонектина отражает повышенный сердечно-сосудистый риск, основано на ассоциации гипoadипонектинемии с компонентами метаболического синдрома, прежде всего, с инсулинорезистентностью, высоким уровнем триглицеридов и низким — холестерина ЛПВП. Помимо прогностического значения, адипонектин обладает противовоспалительными свойствами и оказывает антиатерогенное и кардиопротективное действия. Клинические исследования показали, что низкий уровень адипонектина ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией, утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий и ишемической болезнью сердца (ИБС). Напротив, высокие уровни адипонектина, независимо от других сердечно-сосудистых факторов риска, коррелируют с меньшей распространенностью острого коронарного синдрома.

Адипонектин рассматривается как протективный фактор относительно развития ССЗ, в связи с его прямым воздействием на сердечно-сосудистую систему и ассоциацией со снижением сердечно-сосудистого риска. Адипонектин тормозит проатерогенные процессы в эндотелиальных клетках, уменьшает трансформацию макрофагов в пенистые клетки и оказывает противовоспалительное действие, в том числе, за счет подавления NF-κB. Активация АМФ-киназы под действием адипонектина уменьшает инсулинорезистентность, а данные, полученные в большом популяционном исследовании Hoorn, включавшем 2484 участника в возрасте 50–75 лет, свидетельствуют о том, что высокие уровни адипонектина ассоциированы с меньшим риском развития нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и сахарного диабета 2 типа. Более того, ряд перекрестных и генетических исследований подтверждает представление о том, что низкий уровень адипонектина ассоциирован со всеми компонентами метаболического синдрома и служит фактором риска развития ССЗ. Тем не менее, в недавних проспективных исследованиях, посвященных взаи-

мосвязи адипонектина с сердечно-сосудистой заболеваемостью/смертностью, были получены противоречивые результаты. Неожиданно, в некоторых из этих исследований, особенно с участием лиц с уже имеющимися ССЗ или с высоким риском их развития, было выявлено, что высокий уровень адипонектина ассоциирован с повышением смертности. Было предположено, что гипoadипонектинемия является предиктором развития ССЗ в популяциях с низким сердечно-сосудистым риском, тогда как в группах высокого риска, наоборот, повышенный уровень адипонектина положительно коррелирует с сердечно-сосудистой смертностью. С целью проверки этой гипотезы авторы настоящей статьи проанализировали взаимосвязь адипонектина с 15-летней общей и сердечно-сосудистой смертностью и с 10-летней заболеваемостью нефатальными ССЗ в исследовании Hoorn. Высокий уровень адипонектина был ассоциирован со значимым снижением риска нефатальных ССЗ среди женщин, тогда как среди мужчин такой закономерности выявлено не было. Напротив, высокое содержание адипонектина не коррелировало со снижением смертности, а после поправки на традиционные факторы риска оказалось ассоциированным с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности. Данная взаимосвязь высокого уровня адипонектина со смертностью была более выражена у лиц с анамнезом ССЗ, чем без них.

В качестве объяснения этих результатов была выдвинута гипотеза о том, что при наличии ССЗ повышение адипонектина выступает как защитный механизм против повреждения сердечно-сосудистой системы и провоспалительного состояния, ассоциированного с ССЗ. Эти данные свидетельствуют о том, что адипонектин предохраняет от развития ССЗ, но он может компенсаторно повышаться в ответ на сердечно-сосудистое повреждение. С другой стороны, возможно, что причиной повышения уровня адипонектина служит резистентность к данному адипокину в результате даун-регуляции его рецепторов, имеющей место при ожирении и инсулинорезистентности.

Следует также заметить, что уровень адипонектина отрицательно коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации и повышен у пациентов с альбинурией. Механизм, лежащий в

основе повышения уровня адипонектина при хроническом заболевании почек, до конца не ясен, однако, по крайней мере частично, связан с уменьшением почечного клиренса.

Уровень адипонектина также положительно коррелирует с возрастом, что может отражать его компенсаторное повышение в ответ на старение организма.

Наконец, нельзя исключить и тот факт, что адипонектин может оказывать вредоносное воздействие, способствующее увеличению смертности при повышении его уровня. Можно предположить, что благоприятное воздействие адипонектина может стать отрицательным на выраженной стадии ССЗ, особенно при его чрезмерном компенсаторном повышении.

Помимо низких концентраций глобулярной формы, которая «откалывается» от полноразмерного протеина, адипонектин формирует мультимеры, которые циркулируют в плазме в виде низко-, средне- и высокомолекулярной

форм. Эти изоформы имеют разную аффинность к рецепторам адипонектина (AdipoR1 и AdipoR2) и могут вследствие этого проявлять различную биоактивность. По данным недавних исследований, высокомолекулярный адипонектин является наиболее активной и клинически значимой формой, по крайней мере, в отношении метаболических и ангиопротективных эффектов адипонектина. Напротив, было показано, что глобулярный адипонектин может способствовать развитию гипертрофии миокарда, а это означает, что не все изоформы адипонектина защищают от развития ССЗ.

Авторы предполагают, что адипонектин предохраняет от развития метаболических и сосудистых заболеваний, но у пациентов с уже имеющимися ССЗ его уровень компенсаторно повышается на выраженной стадии заболевания и, таким образом, становится предиктором высокой смертности у данной категории больных.

Центральное ожирение и повышенный риск деменции

Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later.

Whitmer R.A., Gustafson D.R., Barrett-Connor E., Haan M.N., Gunderson E.P., Yaffe K.

From Kaiser Permanente Division of Research (R.A.W., E.P.G.), Oakland, CA; Goteberg University (D.R.G.), Goteberg, Sweden; the Department of Family Medicine (E.B.-C.), University of California, La Jolla; the Department of Epidemiology (M.N.H.), University of Michigan, Ann Arbor; and the Departments of Psychiatry, Neurology and Epidemiology (K.Y.), University of California, San Francisco.

Neurology. 2008 Mar 26 [Epub ahead of print]

Результаты множества исследований подтверждают тот факт, что центральный (висцеральный) тип ожирения является наиболее опасным в плане развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа. Однако до сих пор не было работ, оценивающих риск развития деменции при висцеральном ожирении. В исследовании, проведенном авторами статьи, приняли участие 6583 участника Kaiser Permanente of Northern California. Диагноз деменции устанавливался в среднем через 36 лет после первичного обследования. Деменция развилась у 1049 участников исследования (15,9%). После статистической поправки на возраст, пол, расу, уровень образования, семейное положение, сахарный диабет, артериальную гипертензию, дислипидемию, острые нарушения мозгового кровообращения и болезни сердца участники из наиболее высокого по уровню сагиттального абдоминального диаметра (SAD) квартиля имели практически трехкратно повышенный риск развития

деменции, по сравнению с группой из наиболее низкого квартиля (относительный риск (hazard ratio, HR) 2,72, 95% доверительный интервал (confidence interval, CI) 2,33–3,33). Этот риск лишь незначительно снижался после дополнительной поправки на индекс массы тела (ИМТ) (HR 1,92, 95% CI 1,58–2,35). Кроме того, лица с высоким SAD (>25 см) и нормальным ИМТ (18,5–24,9 кг/м²) имели более высокий риск (HR 1,89, 95% CI 0,98–3,81), чем участники с более низким SAD и нормальным ИМТ, а максимальный риск развития деменции отмечался у лиц с ожирением (ИМТ>30 кг/м²) и высоким SAD (HR 3,60, 95% CI 2,85–4,55). Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что центральное ожирение в среднем возрасте увеличивает риск развития деменции независимо от сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Учитывая, что около 50% взрослых имеют центральное ожирение, необходимым является изучение механизмов, связывающих его с деменцией.