Роль интерлейкина-6 в развитии инсулинорезистентности, распределении жировой ткани и энергетическом балансе

The role of interleukin-6 in insulin resistence, body fat distribution and energy balance.

M. Hoene and C. Weigert.
Department of Internal Medicine, Devision of Endocrinology, Metabolism, Nephrology, Angiology, Pathobiochemistry and Clinical Chemistry, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany.

Obesity reviews (2008) 9, 20–29

Обнаружение эндогенной продукции цитокинов в жировой ткани и работающих мышцах привело к появлению двух новых групп сигнальных молекул – адипокинов и миокинов. Среди них особого внимания заслуживает интерлейкин-6 (IL-6), благодаря своему регуляторному влиянию на метаболизм и действие инсулина.

Молекула человеческого IL-6 представляет собой простую полипептидную цепь, состоящую из 185 аминокислот, формирующих клубок из четырех α-спиралей. Молекулярная масса IL-6 колеблется от 21 до 28 kDa в зависимости от степени его гликозилирования и фосфорилирования.

Рецептор IL-6 состоит из двух мембранных гликопротеинов: специфической рецепторной субъединицы IL-6R и gp130, который является общим сигнальным звеном для IL-6, IL-11, лейкемического ингибиторного фактора, онкостатина M, цилиарного нейротрофического фактора (ciliary neurotrophic factor, CNTF) и кардиотрофина-1. IL-6R экспрессируется как в мембранной, так и в растворимой формах (sIL-6R). В отличие от многих других растворимых рецепторов, sIL-6R обладает агонистическими свойствами и способен проводить сигнал IL-6 в клетки, не имеющие мембранного его рецептора. Напротив, gp130, также экспрессирующийся в растворимом виде, способен блокировать проведение сигнала IL-6 через sIL-6R. В норме в плазме присутствуют обе растворимые субъединицы рецептора в концентрациях, превышающих содержание самого IL-6, что позволяет предположить их буферную роль в отношении данного цитокина.

Действие IL-6 опосредуется двумя основными пострецепторными механизмами: путем Janus киназы и сигнального трансдуктора и активатора транскрипции (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) и каскадом митогенно-активируемой протеинкиназы (Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK).

Особенностью IL-6, как и других цитокинов, является его секреция целым рядом различных клеток: эндотелиоцитами, фибробластами, кератоцитами, остеобластами, миоцитами, адипоцитами, β-клетками поджелудочной железы и др. Кроме того, IL-6 продуцируется рядом иммунокомпетентных клеток, преимущественно моноцитами/макрофагами, участвующими в процессе воспаления. IL-6 играет центральную роль в регуляции воспаления, гемопоэза, иммунного ответа и защитных реакций организма. Особого внимания заслуживает синтез и действие IL-6 в жировой и мышечной тканях, а также в печени.

В покое у здорового человека около 10–35% циркулирующего в плазме IL-6 синтезируется в жировой ткани. До сих пор остается открытым вопрос о том, способны ли сами адипоциты синтезировать и секретировать IL-6, или его источником в жировой ткани являются стромо-васкулярные клетки. In vitro изолированный висцеральный жир синтезирует больше IL-6, чем подкожный, а гипертрофическое увеличение адипоцитов сопровождается повышением продукции IL-6. Было показано, что высвобождение IL-6 из культуры адипоцитов человека тормозится глюкокортикоидами и стимулируется инсулином и катехоламинами. Провоспалительные стимулы, такие как фактор некроза опухолей-α (TNF-α) и сам IL-6, также усиливают продукцию IL-6 in vitro.

Ожирение сопровождается небольшим, но значимым повышением уровня IL-6 в плазме, также как и других провоспалительных маркеров, в том числе TNF- и IL-1, а также инфильтрацией макрофагов в жировую ткань. По этой причине ожирение рассматривается как состояние хронического подострого воспаления. Также как и TNF-α, IL-6 привлек к себе особое внимание после того, как была обнаружена прямая взаимосвязь его плазменного уровня с инсулинорезистентностью. Тем не менее данные о связи IL-6, ожирения и метаболического синдрома довольно противоречивы. В некоторых исследованиях была показана четкая взаимосвязь повышенного уровня IL-6 с наличием инсулинорезистентности или СД 2, в то время как результаты других исследований позволяют предположить, что повышенный уровень IL-6 и избыточный вес не являются независимыми факторами риска развития инсулинорезистентности, так как большая масса жировой ткани продуцирует соответственно больше IL-6. Особого внимания заслуживает тот факт, что уровень IL-6 ассоциирован не с индексом массы тела, а с характером распределения жира в организме: было показано, что физические упражнения, не приводящие к потере веса, способствуют снижению как уровня IL-6, так и количества висцерального жира.

Содержание IL-6 в жировой ткани в сотни раз больше, чем в плазме, что предполагает его важные ауто- и паракринные регуляторные функции в этой ткани. По некоторым данным, IL-6 обладает липолитическими свойствами: культивирование адипоцитов с IL-6 приводит к усилению липолиза, а инфузия IL-6 in vivo повышает уровень свободных жирных кислот и окисления жиров в организме.

Физические упражнения сопровождаются почти 100-кратным повышением плазменных концентраций IL-6, при этом выраженность этого повышения зависит от длительности и интенсивности нагрузок. Ответ IL-6 на физическую нагрузку не связан с повреждением мышц или активацией циркулирующих моноцитов и не сопровождается повышением TNF-α и других провоспалительных цитокинов. Главным источником повышенного уровня IL-6 в данном случае являются непосредственно работающие мышцы.

Выраженное повышение содержания IL-6 в мышечной ткани в течение уже первых секунд после начала физических упражнений позволяет предположить, что сами скелетные мышцы являются важной мишенью действия этого цитокина. Недавние исследования показали, что IL-6 может способствовать захвату и утилизации глюкозы работающими мышцами. По данным исследований in vitro, IL-6 усиливает базальный и инсулин-зависимый транспорт глюкозы в мышечные волокна, а также окисление жирных кислот в них. Предполагается, что медиатором действия IL-6 на метаболизм в мышечной ткани является IL-6-зависимая активация АМФ-активируемой протеинкиназы, ключевого регулятора транспорта глюкозы и окисления липидов в мышцах.

Как было выяснено в недавних исследованиях, IL-6 обладает также центральным действием, влияя таким образом на расход энергии и распределение жировой ткани в организме. Однократная интрацеребровентрикулярная (ИЦВ) инъекция IL-6 в организм трансгенной IL-6-дефицитной мыши приводит к резкому повышению поглощения кислорода, а хроническое ИЦВ-введение IL-6 уменьшает потребление пищи и массу жировой ткани. Данные центральные эффекты IL-6 могут иметь физиологическую обоснованность, так как было показано, что концентрация IL-6 в цереброспинальной жидкости отрицательно коррелирует с наличием ожирения, а физическая нагрузка усиливает продукцию IL-6 в головном мозге. Была продемонстрирована также возможная роль IL-6 в снижении потребления пищи после физической нагрузки: повышенная чувствительность гипоталамуса к инсулину и лептину, индуцированная физической нагрузкой, устранялась анти-IL-6 антителами.

Как было показано в ряде исследованиий на животных и в культурах клеток, IL-6 оказывает влияние на действие инсулина в печени и жировой ткани, тормозит инсулин-зависимый гликогеногенез в печени и захват глюкозы адипоцитами.

В мышечной ткани, напротив, IL-6 может увеличивать чувствительность мышечных волокон к действию инсулина, что проявляется повышением инсулин-зависимого гликогеногенеза и захвата глюкозы.

Регуляция IL-6 печеночного глюконеогенеза до сих пор остается предметом дискуссий. В то время как в одних исследованиях инфузия IL-6 во время физической нагрузки усиливала эндогенный синтез глюкозы, а однократное введение IL-6 в покое повышало уровень гликемии натощак, в других исследованиях выявить увеличение продукции глюкозы печенью под действием IL-6 не удалось.

Обобщая результаты исследований, можно сделать вывод, что IL-6 обладает липолитическим действием, тем самым способствуя снижению веса. В то же время IL-6 играет важную роль в развитии координированной воспалительной реакции, а также способен индуцировать развитие периферической инсулинорезистентности в печени и жировой ткани, поэтому системное повышение уровня IL-6 ведет скорее к негативным, чем к благоприятным последствиям. В целом хроническое повышение плазменного уровня IL-6 ассоциировано с ожирением, инсулинорезистентностью и атеросклерозом, в то же время, снижение секреции и нарушение действия IL-6 является доказанным фактором риска развития ожирения. Вероятнее всего, что благоприятное воздействие IL-6 на регуляцию веса и чувствительность к инсулину неразрывно связаны с физической активностью, при которой имеет место локальное повышение содержания IL-6 в работающих мышцах, тогда как системный уровень его увеличивается в меньшей степени и кратковременно. Можно предположить, что повышение продукции IL-6 в работающих мышцах во время физических упражнений может давать возможность усиления положительного воздействия физической активности на чувствительность к инсулину и энергетический баланс. Снижение содержания гликогена в мышцах после физической нагрузки или на фоне малоуглеводной диеты приводит к повышению уровня РНК IL-6 и его секреции, а терапия антиоксидантами смягчает системное увеличение уровня IL-6 во время физической активности. Таким образом, представляется возможным повлиять на уровень секреции IL-6 при помощи диетических манипуляций, однако благоприятный эффект таких мероприятий еще требует уточнения.

В настоящее время попытки создания нового лекарственного препарата для лечения ожирения и инсулинорезистентности, мишенью действия которого являлся бы IL-6, пока не увенчались успехом. Однако дальнейшее изучение метаболических функций IL-6, возможно, откроет возможности для создания новых терапевтических стратегий.

Гиперурикемия и риск сахарного диабета 2 типа в китайской популяции

Plasma uric acid and the risk of type 2 diabetes in a Chinese community.

Chien KL, Chen MF, Hsu HC, Chang WT, Su TC, Lee YT, Hu FB.
Department of Nutrition, School of Public Health, Harvard University, Boston, MA, USA.

Clin Chem. 2008 Feb;54(2):310-6. Epub 2007 Dec 18.

Во многих перекрестных исследованиях было показано широкое распространение гиперурикемии среди лиц с метаболическим синдромом, однако проспективных данных об ассоциации гиперурикемии с риском развития сахарного диабета 2 типа (СД 2) недостаточно. В настоящем проспективном исследовании была изучена взаимосвязь между уровнем мочевой кислоты в плазме крови и заболеваемостью СД 2 в китайской популяции. МЕТОДЫ: В популяционное проспективное когортное исследование было включено 2690 пациентов (возраст 35–97 лет), принимавших участие в Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort Study, не страдающих СД 2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями на момент начала исследования, в 1990 году. РЕЗУЛЬТАТЫ: В течение 9 лет наблюдения у 548 из них развился СД 2. Повышенный уровень мочевой кислоты был ассоциирован с наличием метаболического синдрома. После поправки на возраст, пол, индекс массы тела и другие ковариации относительные риски развития СД 2, соответственно квинтилям уровня мочевой кислоты, составили 1,11, 1,29, 1,40, 1,63 (95% CI 1,20-2,23, $p < 0,001$). После дополнительной поправки на наличие метаболического синдрома относительный риск в пятом квинтиле, по отношению к первому, составил 1,40 (95% CI 1,02–1,92, $p = 0,027$). Было показано, что у лиц, находящихся в наибольшем (пятом) квинтиле по уровню мочевой кислоты и одновременно имеющих метаболический синдром, относительный риск развития СД 2 в 3,3 раза выше, по сравнению с лицами в первом квинтиле и без метаболического синдрома (95% CI 2,27–4,94). Таким образом, настоящие данные демонстрируют наличие положительной ассоциации между концентрацией мочевой кислоты в плазме крови и заболеваемостью СД 2 в китайской популяции.

Нарушения обмена глюкозы и риск рака ротовой полости

Disorders of glucose metabolism and risk of oral cancer.

Suba Z, Ujpa I M.
Semmelweis University Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Oral Pathology Unit, Budapest.

Fogorv Sz. 2007 Oct;100(5):250-7, 243-9

Главными факторами риска рака ротовой полости считаются алкоголь и табак. В последние десятилетия снижение потребления алкоголя и табакокурения в развитых странах позволило снизить заболеваемость и смертность от рака ротовой полости. Некогда очень высокое значение соотношения распространенностей рака ротовой полости у мужчин и у женщин приобрело тенденцию к снижению во всем мире. Традиционно это объяснялось значительным увеличением потребления алкоголя и табака среди женщин. Однако данные исследований свидетельствуют о том, что среди случаев заболевания раком ротовой полости у женщин преобладают именно женщины, не курящие и не употребляющие алкоголь. Это обусловливает необходимость изучения механизмов инициации рака ротовой полости. В числе таких механизмов выделяются метаболические и гормональные нарушения и заболевания, характеризующиеся наличием инсулинорезистентности – метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа. Компенсаторная гиперинсулинемия, увеличенная продукция инсулиноподобных ростовых факторов, гипергликемия и ее негативные последствия – все эти факторы доказанно являются проканцерогенными. Сниженная перфузия крови в тканях, обусловленная диабетическими макро- и микроваскулярными осложнениями, повреждением экстрацеллюлярного матрикса, воспалительными и иммунопатологическими реакциями при сахарном диабете 2 типа, также является предиктором развития рака. Согласно литературным данным и наблюдениям авторов статьи, имеет место четкая ассоциация между сахарным диабетом 2 типа и развитием рака ротовой полости. Более того, сахарный диабет оказывает значительное негативное влияние на местное распространение и метастазирование рака ротовой полости. Возможно, изучение корреляции между нарушениями углеводного обмена и онкологическими заболеваниями откроет новые возможности в предотвращении и лечении рака ротовой полости.

Перевод М.А. Берковской

Длительность лактации ассоциирована со снижением частоты метаболического синдрома у женщин среднего возраста: исследование SWAN (the study of women's health across the nation)

Duration of lactation is associated with lower prevalence of the metabolic syndrome in midlife--SWAN, the study of women's health across the nation.

Ram KT, Bobby P, Hailpern SM, Lo JC, Schocken M, Skurnick J, Santoro N.
Department of Obstetrics and Gynecology, Jacobi Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY 10461, USA. kavitha_t_ram@yahoo.com

Am J Obstet Gynecol. 2008 Mar;198(3):268.e1-6. Epub 2008 Jan 14

Целью перекрестного когортного исследования, включавшего 2516 рожавших женщин среднего возраста, являлось выяснение наличия взаимосвязи между длительностью лактации и частотой развития метаболического синдрома в среднем возрасте. Среди женщин, включенных в исследование, 536 (21,3%) имели метаболический синдром, 1620 (64,4%) в прошлом кормили грудью, при этом средняя суммарная продолжительность периодов лактации в течение жизни составила 1,16 лет. Адаптированный (с учетом поправки на возраст, курение, паритет, этническую принадлежность, социально-экономический статус, уровень образования, физическую активность, калорийность рациона и индекс массы тела) многофакторный логистический регрессионный анализ выявил независимую корреляцию факта предшествующей лактации со значительно меньшей частотой развития метаболического синдрома в среднем возрасте (OR 0,79, 95% CI 0,63 to 0,99). Более того, увеличение суммарной длительности периодов лактации также было ассоциировано со снижением частоты метаболического синдрома (OR 0,88, 95% CI 0,77 to 0,99). Таким образом, исследователями был сделан вывод о том, что длительность лактации ассоциирована со снижением частоты развития метаболического синдрома у рожавших женщин среднего возраста.

Переводы М.А. Берковской

Недостаточность витамина D и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний

Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease.

Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS.
Framingham Heart Study, Framingham, Mass, USA. tjwang@partners.org

Circulation. 2008 Jan 29;117(4):503-11. Epub 2008 Jan 7

Недостаточность витамина D широко распространена во всем мире. Пониженный уровень 25-гидрокси-витамина D (25-OH D), главной циркулирующей и аккумулируемой формы витамина D, отмечается у 1/3–1/2 здорового населения среднего и пожилого возраста. Основными причинами снижения уровня 25-OH D являются недостаточный его синтез в коже вследствие неадекватной солнечной экспозиции или пигментации кожи, а также недостаточное потребление витамина D с пищей.

Хотя основные последствия недостаточности витамина D касаются скелетно-мышечной системы, все большее количество научных данных указывает на то, что снижение уровня витамина D оказывает, кроме того, влияние и на сердечно-сосудистую систему. Рецепторы витамина D имеют широкое представительство в различных тканях, в том числе в гладкомышечной ткани сосудов, эндотелии и кардиомиоцитах. In vitro активированный 1,25-дигидроксивитамин D (1,25-OH D) напрямую подавляет экспрессию гена ренина, регулирует рост и пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов, тормозит высвобождение цитокинов из лимфоцитов. Исследования на мышах показали, что блокада этого рецептора влечет за собой стойкую активацию ренин-ангиотензиновой системы и развитие артериальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка сердца.

По данным клинических исследований, сниженные уровни витамина D ассоциированы с активацией ренин-ангиотензиновой системы, повышением уровня АД, кальцификацией коронарных артерий и увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Кроме того, исследования установили, что распространенность ИБС и артериальной гипертензии увеличивается по мере отдаления от экватора, что было объяснено большей частотой недостаточности витамина D в регионах с меньшей солнечной экспозицией.

Настоящее проспективное исследование направлено на изучение взаимосвязи уровня витамина D с развитием ССЗ в большой популяционной выборке исходно здорового населения.

Было обследовано 1739 участников Framingham Offspring Study (белой расы, средний возраст 59 лет, 55% женщин), исходно не имеющих ССЗ и почечной патологии. Уровень витамина D оценивался на основании определения концентрации 25-OH D: при уровне < 15 нг/мл диагностировалась недостаточность витамина D, при уровне < 10 нг/мл – его тяжелая недостаточность. При статистической обработке результатов был использован многофакторный регрессионный анализ Cox с

поправкой на традиционные факторы риска. В целом по группе 28% имели уровень 25-OH D менее 15 нг/мл и 9% – менее 10 нг/мл. В течение периода наблюдения (в среднем 5,4 года) у 120 участников исследования было впервые диагностировано сердечно-сосудистое событие (острый инфаркт миокарда, коронарная недостаточность в виде продолжительной загрудинной боли с характерными документированными ЭКГ-изменениями, стенокардия, сердечная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), транзиторная ишемическая атака, перемежающаяся хромота). При этом участники с исходным уровнем 25-OH D < 15 нг/мл имели больший относительный риск развития ССЗ по сравнению с теми, у кого уровень 25-OH D составлял ⩾ 15 нг/мл (относительный риск 1,62, 95% доверительный интервал 1,1–2,36, p=0,01). Данный эффект был особенно выраженным у участников с артериальной гипертензией (относительный риск 2,13, 95% доверительный интервал 1,3–3,48), и невыраженным – среди участников без гипертензии (относительный риск 1,04, 95% доверительный интервал 0,55–1,96). При разделении участников на 3 категории по исходному уровню 25-OH D (⩾15, ⩾10 и <15, <10 нг/мл) наблюдалось увеличение риска ССЗ от категории к категории: относительный риск при 25-OH D ⩾ 15 нг/мл – 1,0; при 10 ⩽ 25-OH D < 15 – 1,53; при 25-OH D < 10 – 1,80. Дальнейшие поправки на уровни С-реактивного белка, физической активности и потребления витамина D с пищей не привели к изменению полученных результатов.

Данные настоящего исследования указывают на то, что недостаточность витамина D ассоциирована с повышенным сердечно-сосудистым риском, дополнительным и независимым по отношению к традиционным факторам риска. Повышенный риск, ассоциированный с недостаточностью витамина D, особенно значим у пациентов с артериальной гипертензией. Исследование расширяет результаты предшествующих, более мелких перекрестных исследований, посвященных изучению взаимосвязи недостаточности витамина D с сердечно-сосудистым риском. В этих работах было выявлено снижение уровня 25-OH D у пациентов с острым инфарктом миокарда, ОНМК, сердечной недостаточностью. По данным недавних проспективных исследований, недостаточность витамина D ассоциирована с повышением сердечно-сосудистой смертности у больных, находящихся на хроническом гемодиализе.

Взаимосвязь недостаточности витамина D с ССЗ может быть объяснена несколькими механизмами. Во-первых, экспериментальные данные указывают на то, что биологически активная, гормональная форма витамина D – 1,25-OH D (кальцитриол) – участвует в регуляции активности ренин-ангиотензиновой системы путем непосредственного подавления экспрессии гена ренина. Повышение экспрессии ренина может быть получено в эксперименте на мышах путем фармакологической блокады синтеза витамина D. Во-вторых, гладкомышечные клетки сосудов и эндотелиоциты экспрессируют рецепторы к витамину D и способны осуществлять конверсию циркулирующего 25-OH D в биологически активный 1,25-OH D. Предполагаемые сосудистые эффекты витамина D многочисленны и включают в себя модуляцию воспаления, тромбообразования и пролиферации гладкомышечных клеток. В-третьих, недостаточность витамина D ведет к развитию вторичного гиперпаратиреоза. Паратгормон, в свою очередь, способствует гипертрофии миоцитов и ремоделированию сосудов. По данным ряда исследований, паратгормон имеет провоспалительный эффект, стимулируя высвобождение цитокинов из гладкомышечных клеток сосудов.

Настоящее исследование также освещает возможное наличие взаимодействия между недостаточностью витамина D с артериальной гипертензией. Гипертензия играет ключевую роль в развитии гипертрофии левого желудочка и сосудистого ремоделирования. Поскольку недостаточность витамина D также способствует кардиальному и сосудистому ремоделированию, артериальная гипертензия может усугублять пагубное воздействие недостатка витамина D на сердечно-сосудистую систему. Кроме того, клинические и экспериментальные данные указывают на то, что недостаточность витамина D напрямую ведет к развитию артериальной гипертензии, что предполагает еще один возможный механизм, связывающий недостаточность витамина D, артериальную гипертензию и сердечно-сосудистый риск.

Полученные данные позволяют предположить, что коррекция недостаточности витамина D путем фармакологических или поведенческих мероприятий позволит снизить риск развития ССЗ. Однако результаты клинических исследований по данному вопросу противоречивы. В ряде небольших исследований было показано, что терапия препаратами витамина D способствует снижению уровня АД, гипертрофии левого желудочка, уровней провоспалительных цитокинов. С другой стороны, J. Hsia et al. показали, что назначение препаратов кальция и витамина D не приводило к снижению сердечно-сосудистого риска в исследовании Women s Health Initiative. Однако следует отметить, что витамин D способен снижать сердечно-сосудистый риск у тучных пациентов, склонных к развитию эндогенного дефицита этого витамина, а также у пациентов с множественными факторами риска.

Таким образом, результаты настоящего исследования указывают на важное значение недостаточности витамина D как фактора риска развития ССЗ. Эти данные могут иметь большую клиническую значимость, учитывая широкую распространенность недостаточности витамина D в развитых странах, зависимость ее от образа жизни и географического положения, а также простоту, безопасность и невысокую стоимость ее лечения. Для оценки полученных результатов, изучения механизмов, лежащих в основе увеличения сердечно-сосудистого риска при недостаточности витамина D, а также для выяснения, предотвращает ли коррекция сниженного уровня витамина D развитие ССЗ, необходимы дальнейшие клинические и экспериментальные исследования.

Перевод М.А. Берковской

Пролактин, синтезируемый адипоцитами: регуляция секреции и предполагаемые функции

Adypocyte prolactin: regulation of release and putative functions

T. Brandebourg, E. Hugo and N. Ben-Jonathan
Department of Cell Biology, University of Cincinnati School of Medicine, Cincinnati, OH, USA

Diabetes, Obesity and Metabolism, 9, 2007, 464-476

Пролактин синтезируется во многих тканях организма человека. Гетерогенная природа пролактин-секретирующих клеток, а также экспрессия рецепторов пролактина практически во всех тканях организма отражают двойственную роль пролактина как гормона и как цитокина и подчеркивают множественность его функций. Недавние исследования показали, что пролактин синтезируется адипоцитами, происходящими из различных жировых депо организма и различных клеточных линий. Настоящая статья обобщает современные данные о пролактине как об аутокринном/паракринном факторе в жировой ткани, в частности о его клеточном распределении, регуляции синтеза и локальных функциях.

Жировая ткань является активно функционирующим органом, играющим важную роль в регуляции метаболизма, поддержании энергетического и эндокринного гомеостаза. Основную массу жировой ткани в организме взрослого человека составляет белая жировая ткань, образующая подкожное и висцеральное депо, отличающиеся друг от друга по морфологии и выполняемым функциям.

Продукция пролактина адипоцитами человека была обнаружена случайно при изучении секреции пролактина в культурах клеток молочных желез. Предполагалось использовать культуру адипоцитов молочных желез как контрольную клеточную линию, в которой в отличие от культуры железистых клеток синтез пролактина отсутствует. Однако секреция пролактина в культуре адипоцитов оказалась в 10–15 раз больше, чем в культуре железистых клеток. Секреция пролактина в гландулярных клетках подавлялась под действием прогестерона, в то время как ни прогестерон, ни эстрогены не влияли на его секрецию в адипоцитах. Данный факт указывает на различную регуляцию синтеза и секреции пролактина в изучаемых тканях.

Наряду с молочными железами, пролактин также секретируется адипоцитами других жировых депо организма, причем уровень его секреции зависит от наличия ожирения. При сравнении двух групп пациентов – с нормальной массой тела и с морбидным ожирением – было показано, что в последнем случае имеет место более низкая секреция пролактина в культурах адипоцитов как подкожного, так и висцерального происхождения. При этом уровень секреции этого гормона висцеральными адипоцитами был выше у тучных мужчин, по сравнению с тучными женщинами. Важно отметить, что синтез пролактина адипоцитами характерен только для человека, тогда как продукции этого гормона в культурах адипоцитов мышей и крыс не выявлено.

Каждый отдельный адипоцит синтезирует на несколько порядков меньше пролактина, чем отдельный лактотроф гипофиза, однако, учитывая огромное число адипоцитов, суммарная продукция ими пролактина может быть сопоставимой с продукцией этого гормона гипофизом. Авторы статьи предполагают, что основная масса синтезируемого в жировой ткани пролактина удерживается в ее межклеточном веществе протеогликанами, и данный факт подтверждает значение пролактина как ауто- и паракринного фактора.

Большой интерес представляет изучение механизмов регуляции синтеза пролактина в адипоцитах различной степени зрелости. В ряде исследований in vitro показано, что продукция пролактина преадипоцитами стимулируется катехоламинами и другими активаторами цАМФ (например, 1-метилксантином), причем эта активация опосредуется несколькими сигнальными путями. По данным недавних исследований, экспрессия гена пролактина в адипоцитах регулируется дистальным промоутером пролактина, в пределах которого было идентифицировано два стимулирующих и один ингибирующий домен. Предположительно, стимуляторами промоутера служат активаторы цАМФ, а возможными ингибиторами – аннексин-1 и некоторые интерлейкины (ИЛ-1 , ИЛ-2, ИЛ-6).

Представления об участии пролактина в процессе адипогенеза в настоящее время основаны на предположительных и фрагментарных данных. Так, например, было показано, что для нормальной дифференцировки в культуре мышиных преадипоцитов необходимо присутствие фетальной бычей сыворотки (FBS), содержащей большое количество пролактина. В последующих исследованиях было выявлено, что FBS может быть заменена введением в культуру пролактина или гормона роста. Примечательно, что в культуре человеческих преадипоцитов, синтезирующих собственный пролактин, добавление FBS для дифференцировки клеток не требуется. В некоторых (но не во всех) клеточных линиях адипоцитов в процессе дифференцировки наблюдалось увеличение экспрессии рецепторов пролактина (PRLR). Инкубация адипоцитов с пролактином приводила к дополнительному повышению уровня мРНК PRLR, что отражает способность пролактина стимулировать экспрессию PRLR на разных этапах дифференцировки адипоцитов. По данным ряда исследований, пролактин увеличивает экспрессию ключевых транскрипционных факторов, регулирующих адипогенез – C/EBP и PPARγ.

В пользу возможного воздействия пролактина на жировой обмен говорит тот факт, что хроническая гиперпролактинемия, обусловленная наличием пролактиномы или терапией нейролептиками из группы блокаторов дофаминовых рецепторов, нередко ассоциирована с прибавкой в весе и развитием инсулинорезистентности, причем данные нарушения могут быть значительно менее выражены при назначении агонистов дофамина, блокирующих гипофизарную секрецию пролактина. Вопрос о воздействии локально продуцируемого в адипоцитах пролактина на развитие ожирения в настоящее время остается открытым.

Существуют данные о регулирующем влиянии пролактина на жировой обмен. Так, было показано, что пролактин подавляет липолиз в культурах клеток адипоцитов как человека, так и крыс, и, вероятнее всего, этот эффект опосредован снижением экспрессии гена гормон-чувствительной липазы (HSL) или перилипина.

Изучается также возможное воздействие пролактина на секрецию адипоцитокинов. Так, в ряде исследований на экспериментальных животных и in vitro было показано, что пролактин тормозит высвобождение адипонектина, ИЛ-6 и, возможно, лептина из адипоцитов. В совокупности с установленной способностью пролактина стимулировать рост β-клеток поджелудочной железы и секрецию инсулина эти факты могут иметь значение в обосновании потенциального участия пролактина в развитии инсулинорезистентности.

В настоящее время продукция и функции пролактина как адипоцитокина, а также его вклад в регуляцию адипогенеза, жирового обмена и развитие инсулинорезистентности изучены недостаточно. Возможно, что появление и внедрение новых клеточных линий человеческих пролактин-секретирующих адипоцитов (таких, как LS14-клетки) будет способствовать дальнейшим успехам в изучении этих вопросов.

Перевод М.А. Берковской

Более выраженная абсолютная польза Фенофибрата у пациентов в исследовании FIELD, имевших атерогенную дислипидемию и метаболический синдром

По материалам презентации профессора Энтони Кича: Признаки метаболического синдрома позволяют выявить категорию лиц с СД 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, которые получат наибольшую абсолютную пользу от терапии фенофибратом.

(Доклад на научных сессиях Американской кардиологической Ассоциации (АНА) в 2007 году в Орландо, Флорида, США)

Один из запланированных анализов в исследовании FIELD заключался в оценке влияния фенофибрата на общую частоту сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в зависимости от проявлений метаболического синдрома. В этот комбинированный показатель ССЗ включались случаи инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смерти, а также проведения коронарной и каротидной реваскуляризации.

Для проведения этого анализа 9795 пациентов с СД 2, участвующих в исследовании FIELD, были распределены на группы в зависимости от наличия признаков метаболического синдрома по критериям NCEP-ATP III:

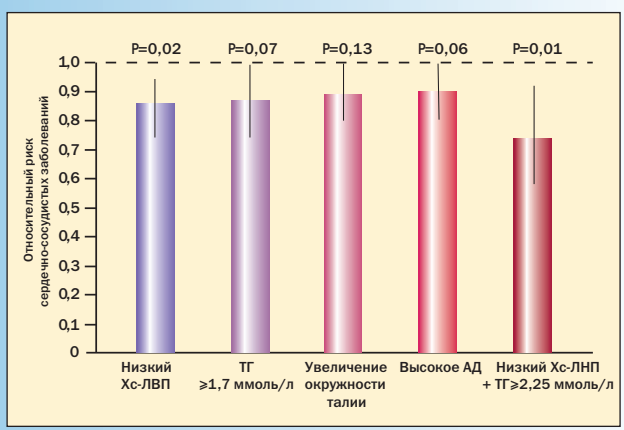

Рисунок. Относительный риск сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от наличия проявлений метаболического синдрома у пациентов в исследовании FIELD, получавших терапию фенофибратом. По определению, величина риска ССЗ была равной единице у пациентов с аналогичными характеристиками, однако получавших плацебо. Вертикальные столбики соответствуют диапазону 95%-ного доверительного интервала

- **Холестерин ЛВП (Хс-ЛВП):**
  <1,03 ммоль/л – для мужчин;
  <1,29 ммоль/л – для женщин.
- **Триглицериды (ТГ):**
  ⩾1,7 ммоль/л.
- **Окружность талии (ОТ):**
  ⩾102 см – для мужчин;
  ⩾88 см – для женщин.
- **Артериальное давление (АД):** систолическое/диастолическое ⩾130/85 мм Hg, или проведение лечения по поводу артериальной гипертонии.

Профиль дислипидемии, включавший первые два указанных критерия, соответствует характерному типу дислипидемии, которая часто наблюдается у пациентов с СД 2. Наличие дислипидемии этого типа не требовалось для включения в исследование FIELD.

С целью проведения ретроспективного (post-hoc) сравнительного анализа с другими исследованиями с назначением фибратов, была также определена категория «выраженной дислипидемии», включавшей низкий уровень холестерина ЛВП в сочетании с высоким уровнем триглицеридов ⩾2,25 ммоль/л.

Представляя результаты данного анализа, Энтони Кич (Сидней, Австралия), ведущий автор исследования FIELD, продемонстрировал данные, подтверждающие значение гиполипидемического действия фенофибрата в реализации благоприятных клинических эффектов у пациентов с СД 2.

Прежде всего, результаты показали, что метаболический синдром имелся у 84% участников исследования FIELD. Наиболее частым проявлением метаболического синдрома являлось повышение АД (у 84% участников исследования), вторым по частоте являлось наличие увеличенной окружности талии (у 68%).

Низкий уровень холестерина ЛВП и высокие уровни ТГ имелись у 59% и 52% участников исследования, соответственно. Выраженная дислипидемия, по указанным выше критериям, имелась у 21% пациентов.

Фенофибрат уменьшает риск ССЗ на 26% у пациентов с диабетом, имеющих низкий уровень Хс-ЛВП и высокий уровень ТГ (⩾2,25 ммоль/л).

Фенофибрат снижал относительный риск ССЗ у пациентов с низким Хс-ЛВП, высокими уровнями ТГ⩾1,7 ммоль/л, увеличенной окружностью талии и высоким АД на 15%, 12%, 10% и 11%, соответственно. У пациентов с выраженной дислипидемией препарат снижал относительный риск ССЗ на 26% (см. рисунок).

- Показатели снижения абсолютного и относительного риска свидетельствуют о том, что на каждые 23 пациента, получающих терапию фенофибратом в течение 5 лет, приходится один или более случай предупреждения сердечно-сосудистого заболевания.
- Эти наблюдения согласуются с эффектами фенофибрата на уровни липидов крови, которые заключаются в снижении высоких уровней триглицеридов и повышении низких уровней Хс-ЛВП, т. е. устранении двух независимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, влияние фенофибрата на макрососудистые осложнения было более выраженным среди лиц с низкими уровнями Хс ЛВП и высокими уровнями ТГ (⩾2,25 ммоль/л).

Благоприятное влияние фенофибрата на макро- и микрососудистые исходы характерно для всех категорий пациентов с диабетом.

В этом отношении естественно возникает вопрос, заданный профессором Энтони Кичем: «Следует ли ограничивать лечение фенофибратом только пациентами с дислипидемией?» Ведь, как было только что отмечено, снижение относительного риска ССЗ на 26% свидетельствует о том, что наиболее выраженные макрососудистые эффекты фенофибрата проявляются у пациентов с дислипидемией.

Представляя другие результаты исследования FIELD, которые демонстрируют эффективность фенофибрата в отношении микрососудистых осложнений диабета, в частности последние наблюдения по частоте развития и прогрессирования диабетической ретинопатии, профессор Энтони Кич сказал, что: «У всех пациентов с диабетом при использовании фенофибрата можно ожидать благоприятное влияние в отношении как макро-, так и микрососудистых осложнений. У пациентов с диабетом без дислипидемии фенофибрат также должен рассматриваться в качестве дополнительной терапии, поскольку позволяет в еще большей степени снизить остаточный риск, связанный с диабетом и его микрососудистыми осложнениями».

Фенофибрат уменьшает частоту безболевого инфаркта миокарда, госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома, а также ампутаций нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

По материалам презентации Дэвида Бургесса: Влияние фенофибрата на частоту безболевого инфаркта миокарда, госпитализаций по поводу острых коронарных синдромов и ампутаций нижних конечностей у пациентов с СД 2: исследование FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes).

(Доклад на Научных сессиях Американской кардиологической Ассоциации (АНА) в 2007 году в Орландо, Флорида, США)

От имени авторов исследования FIELD Дэвид Бургесс (Национальный совет по исследованиям в области здоровья и медицинским исследованиям, Центр клинических исследований, Университет Сиднея, Австралия) представил результаты анализа предустановленных третичных конечных точек в исследовании FIELD, которые включали развитие безболевого инфаркта миокарда (появление зубца Q на ЭКГ при отсутствии клинических симптомов), все случаи госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома и нетравматических ампутаций нижних конечностей.

Полученные данные основывались на анализе общей популяции 9 795 пациентов с СД 2, рандомизированных на группы с терапией фенофибрата или назначением плацебо, и оценке за весь период 5-летнего наблюдения.

Как известно, безболевой инфаркт миокарда (ИМ) более часто развивается у пациентов с СД 2, чем у лиц без диабета. В связи с отсутствием болей в грудной клетке и других характерных симптомов ИМ, диагностика и лечение этого типа ИМ часто запаздывает, в связи с чем прогноз у пациентов с безболевым ИМ хуже, чем у лиц с классическим симптоматическим ИМ.

В исследовании FIELD выявление безболевого ИМ основывалось на данных ЭКГ, проводившейся на исходном этапе, через 2 года и 5 лет, в конце периода исследования.

Результаты ЭКГ анализировались специалистами в централизованной лаборатории, слепым методом (специалисты не знали о назначенном пациенту лечении, порядке регистрации ЭКГ и клиническом исходе, включая симптоматический ИМ).

Интерпретация электрокардиограмм проводилась по Минессотскому коду, любые разногласия разрешались путем привлечения третьего специалиста.

Острый коронарный синдром регистрировался в случае госпитализации пациента в связи с коронарным событием и соответствующего диагноза при выписке, при отсутствии критериев острого ИМ, при этом все заключения анализировались слепым методом специальной комиссией по оценке исходов.

Фенофибрат достоверно снижает риск развития инфаркта миокарда любого типа (безболевого и симптоматического), а также других клинических сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших безболевой инфаркт миокарда.

В общей популяции исследования FIELD, представленной пациентами с СД 2, частота безболевого ИМ была высокой и составляла практически 40% всех случаев ИМ.

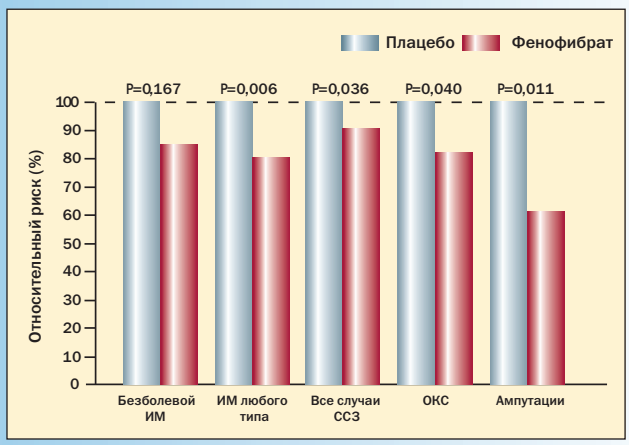

Рисунок. Относительный риск безболевого инфаркта миокарда (ИМ), инфаркта миокарда любого типа, сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), острого коронарного синдрома (ОКС) и нетравматических ампутаций нижних конечностей у пациентов в исследовании FIELD, получавших фенофибрат

Фенофибрат снижал на 16% частоту первичного безболевого ИМ; тем не менее этот результат не был статистически достоверным (p=0,154).

Благоприятные эффекты фенофибрата в виде снижения риска острого коронарного синдрома, безболевого инфаркта миокарда и нетравматических ампутаций нижних конечностей свидетельствует о выраженной пользе препарата в профилактике как макро-, так и микрососудистых осложнений диабета.

У пациентов, получавших терапию фенофибратом, отмечалась более низкая частота развития ОКС и безболевого ИМ, а также нетравматических ампутаций нижних конечностей, что в целом свидетельствует о выраженной пользе препарата в профилактике событий, связанных как с макро-, так и микрососудистыми осложнениями, СД 2.

Таким образом, снижение риска развития этих и других клинических исходов убедительно свидетельствует в пользу необходимости применения фенофибрата у всех пациентов с СД 2.

Данная публикация стала возможной благодаря специальному гранту, предоставленному фармацевтической компанией Solvay Pharmaceuticals.

- Фенофибрат значимо снижал риск развития инфаркта миокарда любого типа (симптоматического и безболевого) на 20% (95% ДИ: 6 31%, p=0,006).
- У пациентов в группе фенофибрата отмечался более низкий риск развития последующих клинических сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших безболевой ИМ (p=0,008).
- Фенофибрат значимо снижал частоту госпитализаций в связи с ОКС на 18% (p=0,04).
- Фенофибрат значимо снижал частоту нетравматических ампутаций нижних конечностей на 38% (p=0,011).

Литература

1. Scott R, d'Emden M, Best J, et al; on behalf of the FIELD Investigators. Features of metabolic syndrome identify individuals with type 2 diabetes mellitus at high risk for cardiovascular events and greater absolute benefits of fenofibrate. Circulation 2007;116(Suppl II):838 (abstract 3691).
2. Burgess D, Hunt D, Li LP, et al; on behalf of the FIELD Investigators. Effects of fenofibrate on silent myocardial infarction, hospitalization for acute coronary syndromes and amputation in type 2 diabetes: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. Circulation 2007;116(Suppl II):838 (abstract 3693).