

Метаболический синдром

Инсулиновая резистентность	28
Показатели липидного обмена	28
Аполипопротеины	28
Маркеры жировой ткани	29
Микроальбуминурия	34
Другие маркеры МС	34

NEW

сокращения раздела:

АГ – артериальная гипертензия
АС – атеросклероз
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
МС – метаболический синдром
СД – сахарный диабет
СЖК – свободные жирные кислоты
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды
ХС – холестерин

Согласно современным представлениям метаболический синдром – это комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в основе которых лежит первичная инсулинорезистентность и компенсаторная системная гиперинсулинемия. По данным М. Hanefeld, около 15% всех людей в возрасте от 40 до 75 лет страдают этим сложным симптомокомплексом, включающим в себя как минимум три компонента из нижеперечисленных: нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет (СД) II типа, абдоминальный тип ожирения, дислипидемию, артериальную гипертензию (АГ), гиперурикемию, микроальбуминурию и тенденцию к быстрому прогрессированию атеросклероза (АС) и его осложнений. Именно больные с метаболическим синдромом входят в группу риска быстрого развития СД и различных форм ишемической болезни сердца (ИБС). Приоритет в описании данного синдрома принадлежит G. Reaven, который в 1998 году описал его как синдром X.

По данным ВОЗ в Европе от 40 до 60 млн. человек страдает метаболическим синдромом (МС). В 2000 г. в Швеции и Дании было завершено исследование, в котором были применены новые подходы к диагностике МС. Его результаты продемонстрировали, что даже при ненарушенной толерантности к глюкозе МС выявлялся у 10% женщин и у 15% мужчин. При развитии нарушения толерантности к глюкозе процент ее выявления возрастает до 42 у женщин и до 64 у мужчин, а при наличии СД – соответственно до 78 и 84.

МС длительное время протекает без явной клинической симптоматики. Зачастую уже развитие осложнений заставляет больных обратиться за меди-

цинской помощью. Очень важно диагностировать МС на ранних этапах его развития. В этих случаях лечебные мероприятия могут способствовать приостановлению прогрессирования, а возможно, и обратному развитию его основных симптомов. Лечение МС, неосложненного СД II типа, может намного улучшить прогноз жизни пациентов и является первичной профилактикой СД, АС, ИБС и ишемии головного мозга. Терапия МС, осложненного СД и АС, требует больших усилий. При этом прогноз заболевания и жизни хуже и более непредсказуемы.

Основными этиологическими факторами МС являются: генетическая предрасположенность, избыточное потребление жиров и гиподинамия.



Механизмы развития МС

К группе риска относят пациентов, у которых выявлены следующие заболевания:

- АГ
- СД II типа (или преддиабет)
- избыточная масса тела и ожирение
- наличие ИБС, заболевания периферических сосудов, цереброваскулярные заболевания, связанные с АС
- прямые родственники с гиперлипидемией и/или ожирением, и/или СД, и/или ИБС
- постменопаузальный период у женщин
- другие заболевания (синдром поликистозного яичника, эректильная дисфункция, нарушение обмена мочевой кислоты – гиперурикемия или подагра)

Предпринимается множество попыток систематизировать и разработать единые диагностические критерии МС. Впервые такие критерии были сформулированы и предложены для использования Рабочей группой ВОЗ в 1998 г.:

- систолическое АД более 160 мм рт. ст., диастолическое АД более 90 мм рт. ст.
- общее ожирение с индексом массы тела (ИМТ) более 30 (ИМТ = масса тела (кг)/рост (м)²) или признаки абдоминального ожирения с показателем объем талии (ОТ)/объем бедер (ОБ) более 0,9 для мужчин и более 0,85 для женщин
- гипертриглицеридемия выше 1,7 ммоль/л отдельно или в сочетании со снижением уровня ХС ЛПВП менее 0,9 ммоль/л для мужчин и менее 1,0 ммоль/л для женщин
- МАУ (скорость экскреции альбумина с мочой более 20 мкг/мин.)

Нарушение углеводного обмена представлено в этих рекомендациях в виде нарушения толерантности к глюкозе либо СД II типа. Согласно рекомендациям ВОЗ, при наличии СД II типа или нарушения толерантности к глюкозе достаточно наличия двух из перечисленных симптомов, а при отсутствии признаков

нарушения углеводного обмена рекомендуется оценить чувствительность тканей к инсулину. Однако эти рекомендации имеют некоторые несоответствия.

Наиболее адаптированными к амбулаторной и эпидемиологической практике являются Рабочие критерии экспертов Национального института здоровья США. Согласно этим рекомендациям, МС можно предположить у пациента при наличии трех из указанных ниже симптомов или более:

- абдоминальный тип ожирения по показателю ОТ более 89 см для женщин и более 102 см для мужчин, уровень глюкозы натощак более 6,1 ммоль/л
- уровень ТГ более 1,69 ммоль/л
- снижение уровня ХС-ЛПВП менее 1,29 ммоль/л для женщин и менее 1,04 ммоль/л для мужчин
- уровень АД более 135/85 мм рт. ст.

В 2004 г. на Совещании Международной федерации диабета (IDF) был достигнут консенсус в определении критериев МС: для постановки диагноза достаточно наличие абдоминального ожирения в сочетании с любыми двумя факторами риска, приведенными в таблице.

Критерии МС по версии Международной федерации диабета (IDF)

Показатель	Значение
Окружность талии	> 94 см для европеоидов мужчин и > 80 см для женщин с учетом этнической специфики для других групп
Триглицериды	> 1,7 ммоль/л (> 150 мг/дл) или специфическое лечение данного нарушения
ХС-ЛПВП	< 1,03 ммоль/л (< 40 мг/дл) у мужчин, < 1,29 ммоль/л (< 50 мг/дл) у женщин, или специфическое лечение данного нарушения
Артериальное давление	Систолическое АД > 130 или диастолическое АД > 85 мм рт. ст., или лечение ранее диагностированной АГ
Глюкоза плазмы натощак	> 5,6 ммоль/л (> 100 мг/дл) или ранее диагностированный СД II типа <i>При гликемии натощак выше 5,6 ммоль/л, рекомендуется проведение перорального глюкозотолерантного теста, не являющегося необходимым для постановки диагноза МС</i>

МС может протекать с преобладанием нарушения того или иного вида обмена, что, в конечном счете, определяет приоритетные направления его терапии в том или ином случае. Главными целями терапии МС являются лечение ожирения, воздействие на инсулинорезистентность, нормализация углеводного и липидного обмена, лечение АГ, и, как следствие, профилактика СД II типа, развития ССЗ и их осложнений. Модификация образа жизни – важнейший компонент немедикаментозного лечения пациентов с МС. Снижение массы

тела может быть достигнуто при уменьшении калоража пищи и регулярных аэробных физических нагрузках.

Инсулиновая резистентность

Необходимым критерием диагноза МС является наличие **инсулиновой резистентности**, которая устанавливается на основании выявления одного из следующих признаков: СД II типа, повышение уровня глюкозы в крови натощак, нарушение толерантности к углеводам или нарушение транспорта глюкозы в ткани при проведении эугликемического гиперинсулинового клэмп-теста у лиц с уровнем глюкозы в крови натощак ниже 6,1 ммоль/л. В случае преобладания изменений углеводного обмена, отсутствии достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД II типа или АС показано присоединение препаратов, влияющих на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен периферического действия.

При необходимости **дифференциальной диагностики МС** с болезнью Иценко–Кушинга, акромегалией, феохромоцитомой, гипотиреозом и другими эндокринными заболеваниями, сопровождающимися АГ, ожирением и ИР, требуется проведение дополнительных исследований: КТ или МРТ гипофиза и надпочечников; УЗИ щитовидной железы; определение содержания в крови гормонов (кортизола, альдостерона, ренина, АКТГ, пролактина, гормона роста, тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина и т.д.).

Показатели липидного обмена

При СД II типа расстройства липидного обмена достаточно выражены. В связи с этим при рассмотрении компенсации метаболических процессов следует учитывать и **показатели липидного обмена**. Определение уровня общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП помогает не только выявить наличие дислипидемии, но и оценить тип нарушений липидного обмена. Для больных МС наиболее характерными нарушениями показателей липид-транспортной системы является гипертриглицеридемия, повышение ХС-ЛПНП и снижение ХС-ЛПВП, указанные изменения объединены в понятие «липидная триада». Каждая составляющая этой липидной триады является независимым фактором риска ИБС, а наличие всех составляющих многократно увеличивает риск ИБС (таблица). Кроме того, для дислипидемии при МС характерно снижение активности липопротеинлипазы, увеличение окисления липидов и нарушение обмена жирных кислот в печени.

Есть случаи, когда одновременно присутствуют низкий «плохой» ХС-ЛПНП и высокие ТГ. Или: высокий общий ХС, сопряженный с высоким «хорошим» ХС-ЛПВП.

Для того чтобы отнести лиц с такими соотношениями разного ХС в группу высокого или низкого риска, подсчитывается соотношение рисков путем деления концентрации общего ХС на концентрацию ХС-ЛПВП или на концентрацию ХС-ЛПНП.

Критерии состояния липидного обмена у больных СД II типа (Европейская группа экспертов по изучению СД, 1998)

Показатель (ммоль/л)	Низкий риск	Риск макроангиопатии	Риск микроангиопатии
Общий ХС	<4,8	4,8–6,0	>6,0
ХС-ЛПНП	<3,0	3,0–4,0	>4,0
ХС-ЛПВП	>1,2	1,0–1,2	<1,0
ТГ	<1,7	1,7–2,2	>2,2

Приняты следующие прогностические значения соотношений «общий ХС/ХС-ЛПВП» – индекса атерогенности:

- идеальное соотношение – 3,5 или ниже
- соотношение – 4,5 (средний риск)
- соотношение – 5 или выше (потенциальная опасность)

По данным исследования UKPDS, у больных СД, увеличение ХС-ЛПНП на 1 ммоль/л повышает риск развития ИБС на 57%. Определение ХС в крови должно быть обязательным элементом обследования всех больных, обращающихся к терапевту и кардиологу, мужчин – начиная с 30 лет, женщин – начиная с 40 лет. В ряде случаев (например, при наличии факторов риска ИБС, в первую очередь неблагоприятной наследственности) определение ХС в крови следует рекомендовать и в более молодом возрасте.

Преобладание в клинической картине МС дислипидемии может служить основанием для назначения гиполипидемической терапии. Показания к назначению данного вида терапии определяются степенью сердечно-сосудистого риска и уровнем основных показателей липид-транспортной системы.

Аполипопротеины (Апо)

Апо входят в состав ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП. Апо-А-I – основной компонент ХС-ЛПВП, составляет около 30% всей частицы. Является кофактором для реакции, осуществляемой LCAT и обеспечивает удаление (поглощение) ХС из клеток. Апо-В – основной компонент ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП и хиломикронов. Апо-В способствует проникновению ХС в сосудистую стенку и образованию АС-бляшек.

Измерение соотношения концентраций Апо-В-100/Апо-А-I может быть более информативным, чем измерение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП. Согласно недавним ис-

следованиям, измерение Апо-В и соотношений Апо-А- I и Апо-В/Апо-А-I – это лучший маркер риска ИБС, чем ХС-ЛПНП, т.к. уровень Апо-В отражает не только уровень самого Апо-В, но и уровни других атерогенных белков, таких как ХС-ЛПОНП и ЛП промежуточной плотности. Более того, этот маркер сохраняет свой предикторный потенциал даже при терапии, понижающей уровень липидов.

Аполипопротеин А (Апо-А)

NEW

Апо-А – это гликопротеин, связанный дисульфидными мостиками с Апо-В с образованием липопротеиновой (а) частицы (Лп(а)). Апо-А сформирован из трех различных структурных доменов. Один из доменов, названный «крингл 4», присутствует в многочисленных копиях, число которых варьирует и генетически наследуется. В результате образуются различные по величине Апо-А и, соответственно, Лп(а).

В последнее время большой интерес привлекает Лп(а), поскольку имеются многочисленные свидетельства о том, что его уровень циркуляции представляет собой независимый фактор риска развития ССЗ. Обнаружено, что уровень Лп(а) является наследуемым фактором риска для ИБС.

Высокий уровень Лп(а) был выявлен при семейной гиперхолестеринемии, и его измерение может быть использовано в клинике для профилактики данного заболевания. Есть данные, что именно у пожилых женщин, но не у мужчин, есть повышенный риск высокого ЛП(а). Мужчины защищены от Лп(а) тестостероном. Также были опубликованы результаты о том, что Лп(а) является важным индикатором заболеваний сосудов головного мозга. Апо(а) гомологичен проферменту плазминогену. Лп(а) ингибирует активацию плазминогена. Последние исследования показали, что Апо(а) и Лп(а) конкурируют с плазминогеном за связывание с рецептором. Этими свойствами Апо(а) можно объяснить взаимосвязь высоких концентраций Лп(а) с инфарктом миокарда. Концентрации выше 300 мг/л связаны с двукратным повышением коронарного риска, если уровень ХС-ЛПНП также повышен.

Оксисленные липопротеины низкой плотности (Oxidized LDL, oLDL)

NEW

Окислительное превращение ЛПНП в oLDL в настоящее время признано ключевым моментом биологического процесса, который начинает и ускоряет развитие жировой прослойки и раннего АС-поражения. Экспериментальные исследо-

вания показали, что нативные ЛПНП становятся атерогенными после превращения в oLDL. oLDL найдены в макрофагах при АС-поражениях, но не в макрофагах нормальных артерий. Захват ЛПНП макрофагами не происходит с участием классического рецептора ЛПНП Брауна и Гольдштейна, а опосредуется через сквенджер-рецепторы или рецепторы oLDL. Связывание oLDL с макрофагами – необходимая стадия, с помощью которой происходит аккумуляция ХС в этих клетках и превращение их в нагруженные липидами пенные клетки.

Было показано, что у пациентов с поражениями коронарной артерии существенно повышен уровень oLDL в плазме крови, и что сходный уровень циркулирующих oLDL наблюдается у пациентов с устойчивыми поражениями коронарной артерии и у пациентов с острыми коронарными синдромами. Было обнаружено, что уровень oLDL плазмы существенно выше у больных со стойкой и с нестабильной стенокардией, с острым инфарктом миокарда по сравнению с практически здоровыми контрольными субъектами того же возраста.

Маркеры жировой ткани

Наряду с изменениями антропометрических данных, показателей углеводного и липидного обмена у пациентов с МС имеется изменение секреторной активности жировой ткани. Долгое время адипоциты (клетки жировой ткани) рассматривались как относительно инертное, статическое энергетическое депо. Однако в последние годы жировая ткань признана активным эндокринным и паракринным органом. Жировая ткань является местом синтеза значительного количества гормонов и биологически активных пептидов, к которым относятся: лептин; резистин, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), адипонектин, висфатин, внутриадипоцитный белок 30 кДа (ACRP30), белок, стимулирующий ацетилирование (ASP); липопротеиновая липаза (LPL), белок, переносящий эфиры ХС, аполипопротеин Е (Апо Е), ретинол-связывающий белок (RBP4), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), ИЛ-6, ингибитор 1-го типа активатора плазминогена (PAI1), трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), фактор роста гепатоцитов, инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF1), индуцированный NO (повышает уровень свободных жирных кислот – СЖК, ИР и ТГ), простаглицлин (PGI2), белки острой фазы (гаптоглобин, α 1-кислый гликопротеин), белки внеклеточного матрикса (коллаген 1, 3, 4 и 6-го типов, фибронектин; остеоонектин; ламинин), матриксные металлопротеиназы 2 и 9-го типов, эстрогены (P450-ароматаза конвертирует андростендион в эстрон), белок агоути и др.

В настоящее время исследователи заняты изучением обнаруженных ими факторов, секретируемых адипоцитами. Они считают, что продолжение исследований в этом направлении позволит разработать новые эффективные лекарственные средства для лечения диабета, а также для восстановления естественного механизма контроля веса.

Отложение жировой клетчатки в абдоминальной области (или центральное ожирение) более четко связано с ССЗ и смертностью, чем нижний тип ожирения, или чем степень ожирения. Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, богаче иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность β_3 -адрено-, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую плотность α_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Эти особенности определяют высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую чувствительность к антилиполитическому действию инсулина, особенно в постпрандиальный период. Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к выделению большого количества СЖК, преимущественно в портальную циркуляцию и печень. В печени СЖК препятствуют связыванию инсулина гепатоцитами, обуславливая развитие инсулинорезистентности, снижение экстракции инсулина печенью и развитие системной гиперинсулинемии. Попадая в системный кровоток, СЖК способствуют нарушению поглощения глюкозы и ее утилизации в мышечной ткани и, таким образом, усилению периферической инсулинорезистентности. Избыточное содержание СЖК в крови служит источником накопления ТГ и продуктов неокислительного метаболизма СЖК в скелетных и сердечной мышцах и является причиной нарушения инсулин-зависимой утилизации глюкозы в этих тканях. Показано также, что СЖК оказывают прямое токсическое воздействие на β -клетки поджелудочной железы (эффект липотоксичности).

Индекс массы тела (ИМТ) – является одним из наиболее распространенных показателей, используемых для определения степени ожирения. Он рассчитывается делением веса в кг на квадрат роста в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$). Считают, что лица с ИМТ 27-30 $\text{кг}/\text{м}^2$ имеют лишний вес, а наличие ИМТ выше 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ определяется как ожирение. Наиболее изучена связь АГ и ожирения. Большое количество исследований, проведенных в западных странах, показало наличие сильно выраженной положительной корреляции между величинами систолического и диастолического артериального давления и массой тела. Доказа-

но, что АГ в сочетании с ожирением в 100% случаев предшествует развитию нарушений коронарного кровообращения. По данным Фрамингемского исследования, у 70% мужчин и 60% женщин повышение артериального давления сопряжено с ожирением. На каждые 4,5 кг массы тела систолическое АД увеличивается на 4,5 мм рт. ст. Важным аспектом является связь ожирения и СД II типа. Ожирение приводит к развитию инсулинорезистентности периферических тканей, что играет пусковую роль в развитии СД II типа. При СД отмечается снижение процессов метаболизма в тканях, что приводит к усугублению течения ожирения. Показано, что снижение массы тела является важнейшим фактором предупреждения развития СД II типа.

Масса тела человека находится под сложным контролем нервно-гуморальных влияний, определяющих в конечном итоге выраженность пищевой мотивации и уровень основного обмена. Центры голода и насыщения, а также регуляции основного обмена находятся в срединной области гипоталамуса. Однако процессы насыщения, голода, интенсивности обмена веществ также находятся под контролем высших структур головного мозга: таламуса, лимбической системы и коры. Эффекторными системами являются гормоны щитовидной железы, надпочечников, поджелудочной железы, половых желез, а также вегетативной нервной системы (табл.). При ожирении у мужчин снижается продукция тестостерона и увеличивается содержание глобулинов, связывающих половые гормоны, а у женщин повышается продукция мужских половых гормонов яичниками и корой надпочечников. Следствиями этих нарушений являются снижение половой функции у мужчин, гирсутизм и нарушения менструальной функции у женщин.

Гипоталамические регуляторы пищевого поведения

Стимулирующие	Угнетающие
β -Эндорфин	Бомбезин
Галанин	Кальцитонин
Соматолиберин (низкие дозы)	Холецистокинин
Меланинконцентрирующий гормон	Цилиарный нейротрофический фактор
Нейропептид Y	Кортиколиберин
Соматостатин (низкие дозы)	Глюкагон
	α -Меланоцитстимулирующий гормон
	Нейротензин
	Окситоцин
	Тиреолиберин
	Вазопрессин

Лептин



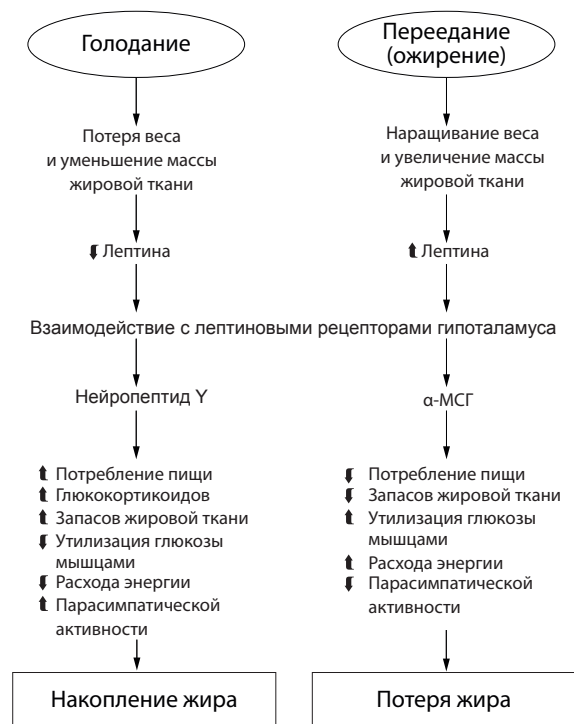
Лептин является ключевым медиатором между жировой тканью и гипоталамо-гипофизарной системой. Лептин представляет собой белок, кодируемый в жировых клетках геном, обуславливающим тучность. Лептин участвует в процессах регуляции веса

тела. Уровень лептина повышается с увеличением тучности как мужчин, так и женщин. Исследования по изучению корреляции между концентрацией лептина в сыворотке и степенью ожирения (а именно, определение ИМТ или процента жира) продемонстрировали, что концентрация лептина повышена у пациентов, страдающих ожирением. Снижение веса тела на 10% приводит к 53%-му снижению концентрации лептина. Напротив, 10%-ый набор веса на 300% увеличивает уровень сывороточного лептина. Повышенный уровень лептина у таких пациентов может объясняться «резистентностью к лептину» – неспособностью лептина проникать в спинномозговую жидкость и далее к участкам связывания в гипоталамусе, отвечающим за регуляцию аппетита. То есть основная причина ожирения не в недостатке лептина, а в нарушении чувствительности к нему. На сегодняшний день широко обсуждается возможность определения селективной лептинорезистентности, которая затрагивает влияние лептина на энергетический обмен. Следует отметить, что при нарушении восприятия лептиновых сигналов нарушается секреция многих нейропептидов, регулирующих пищевое поведение и расход энергии.

Уровень лептина отражает не только количество накопленного жира, но также изменения энергетического обмена: при голодании он снижается, при переедании – повышается. Это является сигналом для адаптации организма к изменившимся условиям существования. Основным аспектом адаптации – это способность переключаться с углеводного на жировой метаболизм при голодании. Это изменение обусловлено преимущественно снижением инсулина и возрастанием глюкагона, адреналина и глюкокортикоидов. Общим эффектом перечисленных процессов является стимуляция глюконеогенеза для поставки глюкозы для жизненно важных органов. Использование энергии минимизируется за счет супрессии тиреоидного термогенеза, снижения фертильности и роста. Происходит иммунная супрессия, включающая снижение пролиферации лимфоцитов и продукции Т-клеточных цитокинов. Возможно, лептин регулирует перечисленные выше процессы. Таким образом, сформулирована теория о том, что лептин является «гормоном экономии».

Влияние уровня лептина на энергетический обмен

Селиванова А.В., 2005)



(Имеется тесная связь гиперлептинемии и инсулинорезистентности. Исходя из сдерживающего действия лептина на развитие ожирения, полагают, что в норме в ответ на увеличение концентрации инсулина увеличивается и продукция лептина, который по принципу отрицательной обратной связи тормозит дальнейшую продукцию и выброс инсулина.

Показано, что уровень лептина находится в зависимости от эндокринного статуса. Например, концентрация лептина выше у женщин по сравнению с мужчинами. Это может быть связано также с различным распределением жировой ткани у мужчин и женщин, у которых сильнее развит подкожный слой жира, а от этого зависит разная скорость синтеза лептина.

Высоким уровнем лептина можно объяснить, почему тромбоз кровеносных сосудов, проявляющийся инсультами или сердечными приступами, возникает у тучных людей чаще, чем у людей с нормальным весом. Было показано, что тромб начинает образовываться в результате особого взаимодействия между лептином и рецепторами к нему, расположенными на тромбоцитах. Если будет найдена возможность прервать взаимодействие этого гормона с его рецептором, станет возможным предотвращение инсультов и сердечных приступов у людей с избыточным весом.

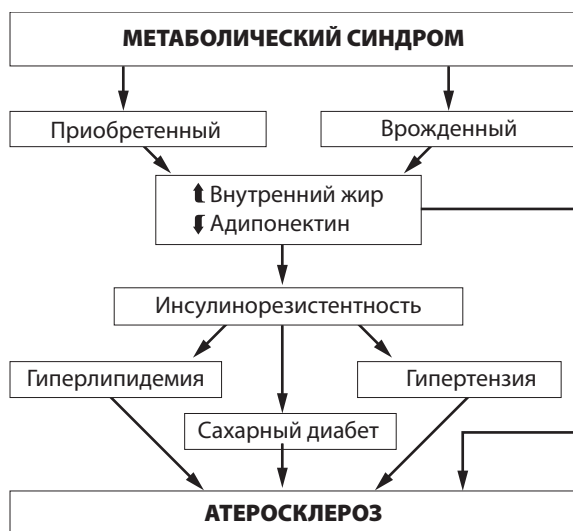
Уровень лептина тесно коррелирует не только с ИМТ, но и с уровнем артериального давления, кон-

центрацией атерогенных липопротеидов и индексом инсулинорезистентности.

Измерение концентрации лептина в сыворотке крови может быть рекомендовано для включения в алгоритм обследования больных с МС, т.к. гиперлептинемия у этих пациентов, как и гиперинсулинемия, связана с инсулинорезистентностью и может служить дополнительным маркером этого состояния.

Растворимый рецептор лептина (Ob-R)

Лептин циркулирует или в виде свободного гормона или в связанном со специфическими связывающими белками виде. Одним из основных белков является экстрацеллюлярная часть рецептора лептина (Ob-R), так называемый растворимый рецептор. Если лептин является единственным продуктом гена, то Ob-R в результате альтернативного сплайсинга представлен пятью изоформами (a-e). Ob-Rb имеет длинный цитоплазматический домен. У других форм отсутствуют те или иные фрагменты полновесного Ob-R. Длинная изоформа Ob-R экспрессируется в ядрах гипоталамуса и клетках других типов, в том числе Т-клетках, β-клетках поджелудочной железы, мышечных клетках и эндотелии сосудов. Короткая изоформа Ob-R экспрессируется в основном в почках и легких и ответственна за клиренс лептина. Предполагают, что короткие изоформы Ob-R могут транспортировать лептин через гематоэнцефалический барьер или образовывать гетеродимеры с другими мембранными белками на поверхности клетки.



Адипонектин

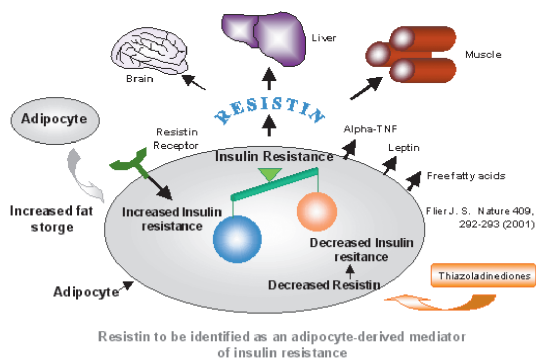
Адипонектин (другие названия ACRP30, GBP28) имеет м.м. 30 кДа, его секреция адипоцитами стимулируется инсулином. Адипонектин находится

в достаточном количестве в крови – около 0,01% общего белка плазмы. При обследовании больных СД II типа было выявлено значительное снижение уровня адипонектина по сравнению с пациентами без диабета. Концентрация адипонектина в плазме крови имеет четкую отрицательную корреляцию с индексом атерогенности, уровнем ТГ и Апо-В, а также положительную корреляцию с ЛПВП и Апо-А-1. Адипонектин регулирует энергетический гомеостаз и оказывает противовоспалительный и антиатерогенный эффекты. Уровень адипонектина снижается при ожирении в отличие от других адипокинов, которые при этом повышаются, включая лептин, резистин и TNF-α. Кратковременное снижение калорийности суточного рациона питания не приводит к значительным изменениям уровня адипонектина, тогда как концентрация инсулина, лептина и уровень глюкозы крови значительно снижаются, что свидетельствует о реакции организма на отрицательный энергетический баланс. Возможно, это связано со стабильностью жировой массы тела, которая в течение короткого времени значительно не изменяется. Предполагают, что развитие инсулин-независимого диабета (2 типа) может быть связано с нарушением регуляции секреции адипонектина. Показано, что снижение экспрессии адипонектина коррелирует с инсулинорезистентностью, и что адипонектин связан с метаболизмом глюкозы. Введение рекомбинантного адипонектина угнетает синтез глюкозы в печени. Полагают, что адипонектин выполняет защитную функцию против гипергликемии, инсулинорезистентности и АС, по крайней мере, частично оказывая антагонистический эффект на активность TNF-α.

Низкое содержание адипонектина в сыворотке является независимым фактором прогноза диабета II типа.

Показано, что сывороточная концентрация адипонектина обратно коррелирует с плотностью костной ткани и массой висцерального жира. Предполагают, что адипонектин может играть роль в защитном действии висцерального жира на плотность костной ткани. Адипонектин также ингибирует воспалительные процессы, связанные с АС, подавляя экспрессию цитокинов и молекул адгезии в клетках сосудистого эндотелия и макрофагах, соответственно.

Имеются данные, что чем выше содержание гормона, секретируемого жировыми клетками, тем меньше риск развития инфаркта миокарда. Полагают, что адипонектин противодействует накоплению жиров в стенках артерий, таким образом, уменьшая вероятность образования тромбов, которые могут



приводить к инфаркту миокарда. Таким образом, адипонектин может стать клинически значимым параметром, измерения которого показаны у пациентов группы риска развития СД II типа, при АС и МС. В настоящее время ученые разрабатывают принципиально новый подход к лечению СД. После того, как выяснилось, что мышцы во время лечения препаратом на основе адипонектина теряли в весе, фармацевтические фирмы начали разработку препарата, который поможет в борьбе с ожирением.

Резистин

Резистин играет ключевую роль в появлении избыточного веса у больных СД. Гормон производится жировыми клетками и делает ткани человеческого организма резистентными инсулину. Уровень этого гормона повышен у тучных мышей и снижается под действием антидиабетического препарата розиглитазона. Введение тучным мышам антител к резистину повышает их чувствительность к инсулину и захват глюкозы в адипоциты. Наоборот, введение нормальным мышам резистина приводит к появлению нарушений, подобных тем, которые возникают при диабете. По мнению исследователей, определение уровня резистина может служить для выявления предрасположенности к развитию СД II типа и ожирения, а применение антагонистов резистина может использоваться для лечения этих заболеваний.

Висфатин

NEW Висфатин – адипокин, продуцируемый висцеральными адипоцитами. Уровень висфатина возрастает в процессе развития ожирения. По механизму действия он является пре-β-клеточным специализирующим фактором, обладающим инсулиномиметической активностью. Ряд исследователей полагают, что изучение эффектов висфатина откроет новые возможности в лечении инсулинорезистентности. Возможно, эта молекула станет

ключом к решению проблемы лечения СД I и II типов. Интересным направлением в лечении ожирения является применение миметиков инкретина.

Ретинол-связывающий белок (RBP4)

NEW RBP4 – пептид, происходящий из жировых клеток. Единственный циркулирующий в кровотоке специфический транспортный белок для витамина А, чьей функцией является доставка витамина к тканям-мишеням. RBP4 играет ключевую роль в развитии инсулинорезистентности. Модулирует гомеостаз глюкозы и ослабляет чувствительность к инсулину. Повышение RBP4 в сыворотке приводит к системной инсулинорезистентности, тогда как его снижение усиливает действие инсулина. RBP4 может вносить свой вклад в патогенез СД II типа, а его снижение может быть новой стратегией лечения этого заболевания. Таким образом, измерение уровня RBP4 в сыворотке или плазме может быть полезным для понимания нарушений метаболизма.

Фактор некроза опухолей-альфа (TNF-α)

NEW TNF-α образуется в активированных макрофагах, а также в жировой и мышечной ткани. Этот цитокин рассматривается как один из маркеров инсулинорезистентности. Механизм воздействия TNF-α на инсулинорезистентность заключается в следующем:

- снижение активности тирозинкиназы инсулинового рецептора и фосфолирования инсулинового рецептора, что сопровождается ослаблением проведения инсулинового сигнала;
- торможение экспрессии внутриклеточных переносчиков глюкозы Glut-4 в мышечной и жировой ткани;
- усиление инсулинорезистентности путем стимулирования липолиза и повышения уровня СЖК.

У больных с ожирением выявляют повышение уровня TNF-α в сыворотке. Высказано предположение, что ожирение (по аналогии с АС) является системным воспалительным заболеванием, сопровождающимся повышением острофазных показателей крови, каким и является TNF-α. Более того, его способность супрессировать экспрессию гена адипонектина, возможно, основная причина снижения этого фактора при ожирении.

Белок агоути

Мыши агоути получили свое название благодаря желтому окрасу, являющемуся одной из отличительных черт. Фенотип этих мышей был впервые

подробно описан в 1927 г. Помимо желтого меха, мыши агоути отличаются ожирением и имеют повышенный уровень инсулина. Дефект гена у этой линии мышей был идентифицирован и связан с пептидом, конкурирующим с альфа-меланокортином (МК) за связывание с рецептором. В норме продукт этого гена предотвращает связывание МК с рецептором, посредством этого происходит смена пигментации от черного к желтому. Когда происходит полная экспрессия агоути, развивается ожирение.

Повышенная экспрессия белка агоути наблюдается при СД II типа. Обнаружено, что мРНК агоути отрицательно коррелирует с ИМТ у животных. Выведенные трансгенные мыши с повышенной экспрессией белка агоути имели ИМТ выше в 2 раза по сравнению с контролем, но при этом никаких изменений в потреблении пищи обнаружено не было, что заставляет предположить изменения в утилизации энергии и распределении питательных веществ. В исследовании, проведенном на трансгенных мышах и жировой ткани человека, изучалась экспрессия белка агоути у пациентов с повышенным ИМТ и пациентов с диабетом II типа, а также в изолированных адипоцитах мыши. Результаты показали, что экспрессия агоути стимулируется глюкокортикоидами.

Микроальбуминурия

Микроальбуминурия рассматривается как компонент МС.

Другие маркеры МС

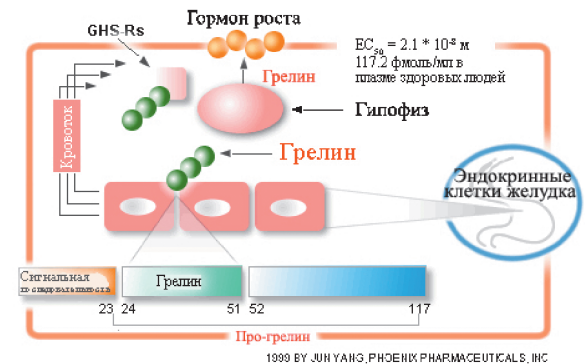
Гиперкоагуляция (повышение факторов VIII и VII), **нарушенный фибринолиз** (увеличение PAI-I, ингибитор активатора плазминогена типа I), **дисфункция эндотелия** (повышение фактора Виллебранда, молекул адгезии, в частности эндотелина-1, снижение оксида азота), повышение концентрации **провоспалительных цитокинов** (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF-α), повышение **острофазных белков** (СРВ, фибриноген) при подробном рассмотрении их функциональных изменений подводятся под показатели нарушений МС (см. соответствующие главы).

При диагностике МС рассматриваются и другие маркеры: грелин, фетуин-А, пептид PYY3-36, GLP-1, BPI, LBP.

Грелин

Грелин – это гормон, открытый в 1999 г. группой японских ученых. Первоначально грелин был выделен из желудка крысы. Он продуцируется у человека

эндокринными клетками желудка, клетками островков Лангерганса, а также гипофизом, гипоталамусом, плацентой и опухолями желудка и поджелудочной железы. Вызывает чувство голода и, видимо, участвует в адаптивном ответе на потерю веса (т.е. увеличение его уровня в ответ на потерю веса приводит к повышенно-



му потреблению пищи). У больных нервной анорексией концентрация грелина в крови больше, чем у здоровых людей. Напротив, у больных ожирением средний уровень грелина в крови понижен. Эффект грелина опосредуется через рецептор, стимулирующий секрецию гормона роста, который широко распространен в тканях. Низкие уровни грелина в плазме ассоциируются с инсулинорезистентностью, АГ и преобладанием СД II типа. В эксперименте введение глюкозы снижало концентрацию грелина в плазме. Предполагается, что грелин может также влиять на показатели кровяного давления. Низкий уровень грелина рассматривается как фактор риска СД II типа и АГ.

Повышение уровня грелина в плазме крови после снижения веса, вызванного диетой, согласуется с гипотезой, что он играет роль в долгосрочной регуляции веса тела. Шунтирование желудка связано со значительным снижением уровней грелина, что, возможно, вносит вклад в снижение веса после этой операции. Релиз кислоты желудочного сока и секреция белка поджелудочной железы также регулируются грелином. В исследованиях у здоровых людей концентрация грелина повышалась более чем на 70% перед приемом пищи, а люди, получавшие грелин (инъекция раствора), съедали примерно на 30% больше. В настоящее время ученые разрабатывают синтетический вариант гормона для стимуляции аппетита у людей, страдающих заболеваниями, при которых аппетит нарушается, например, у больных раком и другими хроническими заболеваниями. В дальнейшем, как считают исследователи, можно будет производить лекарства, тормозящие выделение гормона для того, чтобы бороться с ожирением и предотвратить развитие СД II типа.

• см. также: главу «Диагностика сахарного диабета», стр. 164

Фетуин-А (AHSG)

NEW

AHSG – это гликопротеин с м.м. 59 кДа, состоящий из двух цистатин-подобных доменов и небольшого неродственного домена.

Его гомологи обнаружены в образцах различных видов животных: у крыс (pp63), мышей, морских свинок, кроликов, овец, крупного рогатого скота и свиней. Синтезируемый печенью AHSG секретируется в кровотоке и откладывается как неколлагеновый белок в минерализованную кость и зубы.

AHSG присутствует в высокой концентрации в сыворотке человека в эмбриональном периоде. Его уровень снижается при инфицировании, воспалении (на 20-30% во время острой фазы) и злокачественных заболеваниях. AHSG действует как важный циркулирующий ингибитор эктопической кальцификации, являющейся частым осложнением многих дегенеративных заболеваний. Низкий уровень AHSG связан с повышенной смертностью от ССЗ при хронической почечной недостаточности, раке печени и у пациентов с циррозом печени, проходящих диализ в течение долгого времени. AHSG человека является нативным ингибитором тирозинкиназной активности рецептора инсулина. Он играет значительную роль в регуляции уровня глюкозы после приема пищи, чувствительности к инсулину, увеличении массы тела, накоплении жиров, и может служить новой терапевтической мишенью в лечении СД II типа, ожирения и других инсулинорезистентных состояний.

AHSG, содержащийся в сыворотке и в костях, связывается с трансформирующим фактором роста-β (TGF-β) и блокирует его взаимодействие с рецепторами. Доказано, что AHSG участвует в:

- ингибировании нежелательной кальцификации (сосудов)
- ингибировании тирозинкиназной активности рецептора инсулина
- регуляции остеогенеза

Пептид PYY3-36

PYY (пептид тирозин-тирозин) является гормоном, регулирующим аппетит. PYY синтезируется в кишечнике и попадает в циркуляцию после приема пищи. Обнаружено, что он уменьшает аппетит. Основная форма и циркулирующего и запасаемого PYY – PYY3-36, который является N-терминальным концом полной формы пептида. Как и лептин, этот белок проникает через гематоэнцефалический барьер и воздействует на ядро гипоталамуса, стимулируя нейроны, от которых зависит чувство насыщения и ингибируя нейроны, которые стимулируют пищевую активность. Было показано, что у лиц с ожирением отмечаются низкие эндогенные уровни PYY3-36, что заставляет предположить участие

PYY3-36 в патогенезе ожирения. Исследователи обнаружили, что у людей с большим избыточным весом синтез этого гормона в среднем снижен против нормы примерно на тридцать процентов. Полагают, что полученные результаты будут способствовать разработке новых методов борьбы с ожирением. Введение PYY3-36 и тучным, и здоровым людям приводило к значительному снижению потребления пищи.

Уже сейчас очевидно, что гормон PYY – как средство уменьшения аппетита, имеет определённые преимущества перед другими биологически-активными веществами аналогичного действия, открытыми ранее. Часть из них обладает лишь кратковременным эффектом, другие – хотя и снижают аппетит, но не препятствуют затем «компенсации» сэкономленных калорий, а некоторые – как, например, хорошо известный лептин, оказывают нужный эффект только после очень длительного приема. PYY имеет перед ними несомненные преимущества.

Глюкагоноподобный пептид (GLP-1)

NEW

У пациентов с СД II типа исследовался агонист кишечного GLP-1. Результаты показывают, что на уровне ЦНС GLP-1 воздействует на гипоталамические центры насыщения и приводит к снижению аппетита и массы тела. На основе GLP-1 создан фармакологический препарат экзендин, являющийся активатором рецепторов GLP-1. По результатам открытого исследования (82-104 нед. терапии) получено достоверное снижение ТГ и артериального давления, повышение ХС-ЛПВП. Эти изменения сочетались со снижением на 1,2% HbA1c и уменьшением массы тела более чем на 4 кг. Есть основания полагать, что в будущем аналоги GLP-1 будут широко применяться для лечения ожирения и МС.

Бактерицидный белок, повышающий проницаемость (BPI)

NEW

Воспаление в большой степени считается одним из компонентов МС. Молекулярные механизмы, приводящие к развитию МС еще недостаточно изучены. Тем не менее, понятно, что хроническое субклиническое воспаление, приводит к повышению уровня белков воспаления и к нарушению функционирования врожденной иммунной системы, что неотделимо от МС. Врожденная иммунная система способна немедленно реагировать на вторжение микроорганизмов, способствуя предотвращению дальнейшей инвазии. Показано, что активация иммунной системы приводит к росту количества лейкоцитов, в основном нейтрофилов, и к резистентности к инсулину у очевидно здоровых людей. BPI является одним из ос-

новых компонентов нейтрофилов и обладает противовоспалительными свойствами. Предполагается, что синтез BPI может быть связан с чувствительностью к инсулину и толерантностью к глюкозе. Показано, что уровни BPI в циркуляции значительно ниже у пациентов с СД II типа. У лиц с глюкозной intolerантностью была обнаружена тесная связь между уровнем BPI в плазме и центральным ожирением, метаболизмом глюкозы, чувствительностью к инсулину и компонентами МС.

Липополисахарид-связывающий белок (LBP)

NEW

LBP является, в какой-то степени, антагонистом BPI. Концентрация BPI отрицательно коррелирует с содержанием LBP. Содержание LBP в плазме положительно ассоциировано с важными компонентами МС, такими как ИМТ и диастолическое давление, концентрации глюкозы натощак и после нагрузки, инсулина натощак, A1C, TG; и отрицательно – с чувствительностью к инсулину.

Белок, стимулирующий окисление жирных кислот (ASP)

NEW

ASP играет ведущую роль в регуляции липидного метаболизма у адипоцитов. Это соединение стимулирует потребление

глюкозы, повышает активность диацилглицерол ацилтрансферазы и ингибирует активность гормон-чувствительной липазы. В ходе исследований клеточного метаболизма было показано, что ASP увеличивает накопление жира путем возрастания синтеза триглицеридов и снижения уровня внутриклеточного расщепления жиров. В экспериментальных моделях на животных было продемонстрировано, что мыши с недостаточностью ASP отличались пониженным весом тела. У этих животных были отмечены также уменьшение уровня лептина и снижение массы жировой ткани. Оказалось, что дефицит ASP позволяет защититься от развития ожирения. Целый ряд исследований продемонстрировал тесную взаимосвязь между содержанием ASP и развитием у человека ожирения, диабета и дислипидемии. Было показано, что концентрация циркулирующего ASP прямо пропорциональна ожирению тела и снижается после потери веса. Таким образом, ASP усиливает накопление триглицеридов, а вмешательство в синтез ASP приводит к снижению количества жира и защищает от ожирения, обусловленного режимом питания и резистентностью к инсулину. Все вышеперечисленное позволяет использовать в качестве перспективных потенциальных подходов к лечению ожирения и диабета второго типа снижение продуцирования ASP и применение антагонистов к ASP рецепторам.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



Кат. №	Производитель	Наименование, количество/упаковка
749-2310	DBC	Лептин человека, 96
489-1007	BCM Diagnostics	Растворимый рецептор лептина (LSR), (без экстракции) 96
КНР0071	Biosource	Висфатин, 96
449-3360	DSL	Пептид PYY3-36 (без экстракции), 96
191-0161	BioVendor	Резистин (без экстракции), 96
449-3370	DSL	Грелин (без экстракции), 96
479-3370	BCM Diagnostics	Грелин (без экстракции), 96
193-0713	BioVendor	Белок, стимулирующий окисление жирных кислот, 96
EK-003-53	BCM Diagnostics	Белок агоути, (с экстракцией), 96
195-0231	BioVendor	Адипонектин (без экстракции), 96
191-0371	BioVendor	Фетуин-А, 96
КНР0081	Biosource	RBP4, 96
473-611	Immundiagnostik	Ретинол-связывающий белок, 96
10-1106	Mercodia	Аполипопротеин (а) Apo(a) ELISA, 96
442-0042	Biomedica	Окисленные липопротеины низкой плотности (Oxidized LDL), 96
HK315	HBT	LPS-связывающий белок (LBP), 192
HK314	HBT	Бактерицидный белок, повышающий проницаемость (BPI), 192
BMS223	Bender Medsystems	Фактор некроза опухолей (TNF)-α, 96
S-1216	Peninsula	Глюкагоноподобный пептид-1 (7-37), 96