Реферат на тему:

**«Роль ожирения как фактора, связывающего воспаление, инсулинорезистентность, атеросклероз и ишемическую болезнь сердца»**

Ожирение — значительно больше, чем косметическая проблема, так как оно резко повышает риск развития кардиальной патологии. Ожирение рассматривают в настоящее время как ведущий механизм патогенеза МС и как фактор, способствующий развитию проатерогенных нарушений обмена липидов и углеводов. Проблеме ожирения в последние годы уделяют особое внимание в связи с его чрезвычайно высокой распространенностью и наличием отчетливых корреляционных связей с основными факторами патогенеза ИНЗ СД, атеросклероза и ИБС.

Представления о прямой патогенетической связи между ожирением и ИР базируются на том, что признаки ИР выявлены примерно у 75 % пациентов с ИМТ более 25 кг/м2 и абдоминальным ожирением, а уменьшение массы тела сопровождается повышением толерантности к глюкозе и снижением уровня инсулина. Установлено, что потеря 10-15 % массы тела у лиц с ожирением сопровождается повышением чувствительности к инсулину, уменьшением выраженности гиперинсулинемии в сочетании со значительным снижением риска развития ИБС.

Как уже упоминалось, причины ИР более «липоцентричны», чем «глюкоцентричны», и у лиц с ИНЗ СД значительно нарушена динамика обмена липидов, повышен уровень циркулирующих СЖК и ТГ, происходит выраженное отложение жира в различных тканях, включая скелетные мышцы. Предполагают, что избыточное накопление липидов в мышцах и других тканях играет ведущую роль как в этиологии ИР, так и в нарушении функции клеток поджелудочной железы.

Неоднократно показано, что содержание ТГ в скелетных мышцах находится в обратной зависимости от чувствительности к инсулину в целом по организму. При этом основная роль в развитии ИР принадлежит липидам, содержащимся непосредственно в миоцитах, тогда как ИМТ, общее содержание жировой ткани в организме менее достоверно коррелирует с выраженностью ИР. Так, в одном из исследований у пациента с резко выраженным ожирением (ИМТ 32,8 кг/м2), но с низким содержанием липидов в миоцитах отмечена высокая чувствительность к инсулину, тогда как пациент с ИМТ, равным 18,9 кг/м2, но с резким накоплением липидов в миоцитах характеризовался максимальной ИР.

Также показано, что на протяжении 3 ч после инфузии интралипида/гепарина не отмечали признаков снижения чувствительности к инсулину. Они появлялись не ранее чем через 3,5 ч и становились очевидными только после 5,5 ч, когда скорость удаления глюкозы и интенсивность синтеза гликогена уменьшались на 40-50 %. При этом содержание липидов в портняжной мышце на протяжении 5 ч практически не изменилось, и только через 5 ч оно увеличилось на 60 % в сочетании со снижением содержания в миоцитах глюкозо-6-фосфата. Эти данные свидетельствовали о том, что эффект СЖК осуществлялся посредством угнетения захвата и фосфорилирования глюкозы. Показано также, что ограничение питания у крыс с ожирением сопровождалось значительным уменьшением содержания ТГ в мышцах, печени и поджелудочной железе наряду с резким возрастанием чувствительности к инсулину и толерантности к глюкозе.

Тем не менее, ряд данных свидетельствует о том, что накопление ТГ в миоцитах — это не механизм, а только суррогатный маркер наличия другого фактора - накопления ацил-КоА, непосредственно ответственного за снижение чувствительности к инсулину. Показано, что возрастание содержания ТГ в плазме сопровождается повышением уровня ацил-КоА в миоцитах с уменьшением захвата ими глюкозы, а между содержанием ацил-КоА в миоцитах и чувствительностью к инсулину в целом организме существует тесная обратная зависимость.

Возрастание концентрации ацил-КоА в миоцитах связано со снижением их способности окислять СЖК, что закономерно отмечается у лиц, склонных к ожирению, развитию ИНЗ СД, а также наблюдается при денервации скелетных мышц. Предполагают, что это приводит к угнетению способности 1К8-1 активировать транслокацию СЫ1Т4 на клеточную мембрану.

Помимо этого, возрастание уровня СЖК в плазме сопровождается увеличением содержания ТГ в (3-клетках поджелудочной железы и выраженным нарушением их функции и структуры. Этот эффект отмечают у крыс с наследственным ожирением в возрасте после 5 нед, а содержание этих животных на ограниченной диете значительно уменьшает выраженность ГЛЕ, накопление липидов в (3-клетках, способствует восстановлению их функции и предупреждает развитие гипергликемии.

Показано, что основным механизмом липотоксического действия на р-клетки является медиируемая жирными кислотами гиперэкспрессия 11ЧО5 и/или образование церамида.

Важнейшим механизмом возрастания содержания СЖК в крови как в состоянии ППЛ, так и натощак является потеря чувствительности жировых клеток к антилиполитическому действию инсулина, что закономерно отмечают при развитии ИНЗ СД. Это приводит к липотоксическому поражению (3-клеток, усилению ИР скелетных мышц и гепатоцитов с резким ослаблением угнетающего действия инсулина на продукцию глюкозы и ЛПОНП. Печень превращается в «фабрику, продуцирующую жиры», способствуя возрастанию выраженности ГТЕ. Параллельно снижается способность гепатоцитов связывать инсулин, что является важнейшим механизмом развития гипер-инсулинемии. Одним из наиболее эффективных фармакологических мер предупреждения ИР и ИНЗ СД является применение глитазонов, которые через РРАКу способствуют созреванию адипоцитов и повышают их способность накапливать ТГ. Благодаря этому уменьшается содержание ТГ в скелетных мышцах, печени и поджелудочной железе и устраняется их липотоксическое действие.

Предполагают, что одной из возможных причин развития реакций, лежащих в основе ИР, являются нарушения в сигнальной системе лептина, прежде всего, снижение чувствительности к нему. Это приводит к гиперфагии, снижению интенсивности окисления липидов, повышению уровня ТГ в крови, ИР и ожирению, тогда как применение лептина у нормальных животных оказывает прямо противоположное действие. Механизмы действия лептина остаются неизученными, и предполагают, что они тесно связаны с активацией симпатической нервной системы. Показано, что у грызунов с отсутствием продукции лептина или его рецепторов резко снижена симпатическая активность в сочетании с развитием ИНЗ СД [199].

Причина, по которой ожирение рассматривают в числе важнейших факторов риска развития ИР, ГЛЕ, ИНЗ СД и атеросклероза связана с тем, что метаболическая активность жировой ткани играет существенную роль в регуляции чувствительности к инсулину. У лиц с ожирением отмечают достоверно повышенный уровень ТГ в плазме натощак и увеличение длительности ППЛ. Это происходит несмотря на возрастание скорости гидролиза ТГ и захвата СЖК жировой тканью и определяется более выраженным высвобождением инсулина и более ранней активацией А8Р. Для лиц с ожирением характерна более интенсивная начальная фаза (0-90 мин) высвобождения А8Р из подкожной жировой ткани, совпадающая с ускоренным клиренсом ТГ. Об этом свидетельствует сильная положительная зависимость между ИМТ и высвобождением жировой тканью А5Р как натощак, так и на протяжении 90 мин ППЛ, захватом СЖК жировой тканью и содержанием инсулина в плазме.

Зависимость между ожирением и ИР может опосредоваться нарушениями обмена липидов крови, и у лиц с ожирением между выраженностью ИР и степенью дислипидемии наблюдают отчетливую зависимость. Это связано с потерей чувствительности к инсулину как гепатоцитов с растормаживанием синтеза ЛПОНП, как и ЛПЛ, результатом чего является ГТЕ. У подростков с ожирением в 2-7 раз выше вероятность повышения уровня общего ХС и ТГ, в 12,6 раза выше вероятность развития гиперинсулинемии [303].

Так как после приема пищи СЖК, транспортируемые в виде ТГ ХМ, распределяются между жировой тканью, скелетными мышцами и печенью, то усиленный их захват жировой тканью будет означать уменьшение доставки к печени. В результате этого секреция ею апоВ ЛП (ЛПОНП и ЛПНП), содержание в крови ТГ и ХС могут оставаться в норме. Таким образом, подкожная жировая ткань у лиц с ожирением осуществляет более эффективный клиренс ТГ и захват СЖК, чем у лиц без ожирения. Это позволяет рассматривать увеличенный ответ инсулина и А8Р, усиленный захват адипоцитами СЖК при жировой нагрузке как физиологическую защитную реакцию. В результате не увеличивается доставка СЖК к печени и скелетным мышцам, поддерживается нормальный уровень апоВ ЛП в плазме и предупреждается развитие ИР. При срыве этой реакции у лиц с ожирением, несмотря на усиленный захват СЖК жировой тканью, замедляется клиренс ТГ, и потому значительная их фракция перераспределяется мышцам и печени, сопровождаясь увеличением синтеза ЛПОНП, снижением чувствительности скелетных мышц к инсулину и развитием ИР.

Одним из важнейших адипокинов, то есть гормонов, продуцируемых адипоцитами, является резистин, который получил название по способности вызывать развитие ИР и лежать в основе связи между ожирением и СД. Применение антител к резистину восстанавливает чувствительность к инсулину и снижает уровень глюкозы в крови. Резистин продуцируется, главным образом в белой жировой ткани, однако его обнаруживают в значительных количествах в крови и потому могут относить к циркулирующим эндокринным факторам. У мышей с ожирением уровень резистина в крови значительно повышен и нормализуется под действием агониста РРАКу розиглитазона. Установлено, что резистин оказывает прямое активирующее действие на эндотелий, и инкубация с ним эндотелиоцитов сопровождалась усиленной продукцией ЭТ-1, а также резко выраженной экспрессией молекул адгезии УСАМ-1 и МСР-1 без сопутствующих изменений продукции N0. Это позволило заключить, что резистин принимает непосредственное участие в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ожирении и МС Высокое пищевое потребление жира способствует накоплению жировой ткани, и этот процесс определяется способностью СЖК активировать РРАКк, регулирующие адипогенез. Показано, что такие агонисты РРАК.8, как насыщенные, мононенасыщенные, полиненасыщенные жирные кислоты и, особенно, арахидоновая кислота существенно ускоряли дифференциацию клонированных преадипоцитов. Этот эффект блокировался ингибиторами ЦОГ и имитировался карбациклином, свидетельствуя о вовлечении Р§12 и цАМФ-зависимого пути в регуляцию адипогенеза. Содержание крыс с дефицитом рецепторов Р§12 на высокожировой диете сопровождалось значительно меньшим накоплением жировой ткани по сравнению с контрольными животными [194].

Более детальные исследования позволили установить, что наличие ИР и повышенный риск развития атеросклероза определяются выраженностью только центрального (висцерального или абдоминального) ожирения, тогда как общие показатели ожирения (вес, ИМТ, масса жировой ткани) не имеют существенного диагностического и прогностического значения. Так, у исследованных 102 здоровых лиц с ИМТ в среднем 23,8 кг/м2 масса висцерального жира четко коррелировала с выраженностью ППЛ, содержанием в плазме крови МДА и РОР2. Лица с более высоким накоплением висцерального жира характеризовались повышенным АД и более высоким отношением потребляемых калорий к энерготратам. После пероральной липидной или углеводной нагрузок у этих лиц в большей степени повышался уровень ТГ, глюкозы и инсулина в сочетании с большим приростом содержания в плазме крови МДА, в моче - РСР2. У них также отмечали сниженный уровень в крови ЮР-1 и нарушенное ЭЗР. Эти данные свидетельствуют, что накопление висцерального жира даже в отсутствие общего ожирения в значительной степени отражается на факторах риска развития ИБС [151].

Более того, прогрессирование атеросклероза у женщин с периферическим ожирением даже более замедлено, чем у контрольных испытуемых, что указывает на независимое антиатерогенное действие периферических жировых депо. Об этом свидетельствует также наличие обратной зависимости между риском Развития кардиальной патологии и размером окружности бедра, тогда как между последним и продолжительностью жизни отмечали прямую зависимость В исследовании 1356 женщин в возрасте 60—85 лет было подтверждено, что выраженность атерогенных метаболических факторов находится в прямой зависимости от массы висцеральной и в обратной — от массы подкожной жировой ткани. Наиболее тяжелые проявления синдрома ИР установлены у женщин с высоким центральным ожирением и низким периферическим (соответственно 21,7 и 18,6 %). В то же время, у женщин с сочетанием интенсивного абдоминального и подкожного отложения жировой ткани (соответственно 21,6 и 27,3 %) проявления синдрома ИР были значительно менее выраженными. Оптимальный метаболический профиль у лиц с наличием ожирения отмечен у женщин с низким центральным (12 %) и высоким — периферическим (27 %) накоплением жировой ткани. Это означает, что абдоминальное ожирение сочетается с отрицательными проатерогенны-ми изменениями метаболизма глюкозы и липидов, подкожное — с положительными антиатерогенными.

В проспективном исследовании длительностью 7,7 года, включавшем 316 женщин в возрасте 50—76 лет, было установлено, что наиболее выраженная кальцификация аорты как маркер атеросклероза (в 2,4 раза выше, чем у контрольных испытуемых с нормальным весом) характерна для лиц с центральным ожирением, тогда как при общем ожирении интенсивность поражения аорты была примерно в 2 раза меньше. В то же время, у лиц с избирательным накоплением подкожной жировой ткани поражение аорты было в 2 раза менее выраженным, чем у лиц без ожирения. Это позволило авторам высказать предположение о независимом антиатерогенном влиянии периферического ожирения и о продукции периферическими адипоцитами каких-то факторов, задерживающих развитие атеросклероза [315].

Антиатерогенное действие периферического ожирения проявляется, прежде всего, наличием обратной зависимости между массой подкожной жировой ткани и нарушениями липидного и углеводного метаболизма [291]. Показано, что содержание ТГ в крови прямо коррелирует с массой висцеральной жировой ткани и обратно — с массой подкожного жира; уровень ТГ в крови был наиболее высоким у пациентов с центральным ожирением (1,99 ммоль/л), ниже — у лиц без ожирения (1,03 ммоль/л), а У лиц с периферическим ожирением он был даже ниже, чем У контрольных испытуемых (0,98 ммоль/л). При этом масса жировой ткани была примерно одинаковой как при центральном (12,0кг), так и при периферическом ожирении (13,9 кг). При центральном ожирении был также достоверно повышен уровень глюкозы в крови, тогда как при периферическом ожирении гипергликемия отсутствовала.

В исследовании 166 здоровых жещин в постменопаузальный период также было подтверждено, что жировая ткань нижних конечностей обладает защитным действием и участвует в предупреждении метаболической дисфункции. Было показано наличие сильной прямой корреляционной связи между общей жировой массой тела, нарушенной чувствительностью к инсулину, содержанием ТГ и ХС ЛПОНП, тогда как объем жировой ткани нижних конечностей находился в обратной зависимости с этими переменными [327]. Установлено также, что существенное значение имеет и локализация жировых отложений в тканях: масса подкожного жира бедра не влияет на чувствительность к инсулину, тогда как содержание жира вокруг мышечных волокон и непосредственно в миоцитах имеет непосредственное отношение к ИР [116].

Аналогичная зависимость установлена между типами ожирения и количеством лейкоцитов как маркера воспаления; величины САД и ДАД также прямо коррелировали с выраженностью центрального, но не периферического ожирения.

Предполагают, что защитный эффект периферического ожирения в определенной степени связан с усиленной продукцией подкожными адипоцитами гормона адипонектина, обладающего антидиабетическими, антиатеросклеротическими и противовоспалительными свойствами [315]. Адипонектин принимает существенное участие в регуляции чувствительности к инсулину, и введение его рекомбинантной формы способствует ослаблению гипергликемии и гиперинсулинемии у мышей с ожирением [348]. Показано, что секреция адипонектина и его содержание в крови значительно уменьшаются при ожирении и СД пропорционально массе жировой ткани [141], особенно при висцеральной форме ожирения [196], а у пациентов с избыточной массой тела по МеРе уменьшения веса тела отмечено возрастание почти в 3 раза содержания в крови адипонектина параллельно с пропорциональным возрастанием чувствительности к инсулину [146].

Различный характер метаболических и функциональных нарушений при разных типах ожирения определяется тем, что механизмы регуляции обмена липидов в отдельных жировых депомеют отчетливые особенности. Подкожные адипоциты в большей степени, чем висцеральные, способны экстрагировать из крови глюкозу и липиды, предохраняя от развития ГТЕ и гипергликемии и снижая, таким образом, риск развития ИР. В то же время, висцеральная жировая ткань характеризуется высокой липолитической активностью, она легко метаболизируется с выбросом СЖК в портальную вену и последующим усиленным синтезом ЛПОНП в печени, развитием атерогенного фенотипа ЛП и нарушений обмена глюкозы, характерных для синдрома ИР и МС. Признаки ИР выявляют примерно у 75 % пациентов с абдоминальным ожирением (ИМТ более 25 кг/м2), а уменьшение массы тела у них сопровождается повышением толерантности к глюкозе и снижением уровня инсулина. Кроме того, висцеральные адипоциты секретируют большое количество ФНО-а и ИАП-1, что способствует развитию ИР и нарушению фибринолиза. Поэтому висцеральное ожирение может являться одной из важнейших детерминант развития МС даже независимо от общего ожирения.

Влияние висцерального ожирения в сочетании с ИР на риск развития ИБС показано в исследовании с участием 185 здоровых мужчин. У 80 % обследованных с уровнем ТГ выше 2 ммоль/л и окружности талии больше 90 см обнаруживают атерогенную метаболическую триаду — гиперинсулинемию, увеличенное содержание апоВ, наличие мелких плотных частиц ЛПНП, и риск развития ИБС у этой категории больных повышен в 3,6 раза. Адипоциты подкожной жировой ткани характеризуются меньшей липолитической активностью, но предполагают, что они также принимают участие в атерогенезе и развитии ИР [174].

Значимость висцерального ожирения в развитии атеросклероза была подтверждена в проспективном исследовании, проведенном на 744 здоровых мужчинах в возрасте 42-60 лет. Установлено, что между приростом толщины интимы сонной артерии и величиной индекса, характеризующего выраженность висцерального ожирения (ЛУНК - отношение размеров талии и бедра), существует отчетливая зависимость. Так, у лиц с \УНК менее 0,91, 0,91—0,96 и более 0,96 на протяжении 4 лет наблюдения прирост толщины интимы составил соответственно 0,230, 0,255 и 0,281 мм. Это свидетельствовало о том, что накопление висцерального жира сочетается с ускоренным развитием атеросклероза [169].

Так как висцеральные адипоциты более резистентны к анти-липолитическому действию инсулина, они продолжают продуцировать жирные кислоты при ППЛ, несмотря на гиперинсулинемию. В результате в крови появляется избыток СЖК, которые попадают в печень, стимулируют продукцию глюкозы в процессе глюконеогенеза, а также приводят к снижению чувствительности рецепторов инсулина и уменьшению его связывания гепатоцитами, способствуя развитию гиперинсулинемии. Помимо этого, избыточная системная биодоступность СЖК приводит к возрастанию их содержания в скелетных мышцах и вызывает периферическую ИР с компенсаторной гиперфункцией р-клеток поджелудочной железы и последующим развитием их недостаточности.

Неоднократно подтверждено, что адипоциты висцеральной жировой ткани по сравнению с подкожной характеризуются повышенной липолитической активностью. Это является следствием более высокой экспрессии в них белка ГЧЛ, его активности и чувствительности к катехоламинам, что в совокупности определяет интенсивность катаболизма ТГ и мобилизации липидов из жировых депо. Помимо этого, в висцеральных адипоцитах отмечено преобладание (3-адренорецепторов, активирующих липолиз, над а2-адренорецепторами, которые его угнетают.

Эта зависимость установлена в исследовании, включавшем 34 мужчин с ожирением и 14 испытуемых с нормальным весом. Было показано, что увеличение массы подкожного жира сочеталось с уменьшением содержания и активности ГЧЛ, значительно сниженным липолитическим эффектом стимуляции р-адрено-рецепторов в сочетании с усиленной экспрессией и функцией а2-адренорецепторов. Сочетание этих изменений, по-видимому, и явилось причиной прогрессирующего накопления липидов в подкожном жировом депо [172].

Помимо этого, ГЧЛ висцеральных адипоцитов отличается сниженной чувствительностью к угнетающему действию инсулина. Поэтому при ППЛ сохраняется выброс из висцеральной жировой ткани СЖК, их транспортировка по воротной вене непосредственно в печень, что обусловливает усиленную продукцию апоВ-ЛП гепатоцитами, развитие ГТЕ с преобладанием изменений содержания в плазме ЛПОНП и их ремнант [148].

Аналогичные свойства характерны и для эпикардиальной жировой ткани, взятой у больных при проведении АКШ. В ней Установлен достоверно более высокий по сравнению с подкожный уровень ИЛ-1(3, ИЛ-6, МСР-1 ФНО-а (соответственно в 23, > 7 и 119 раз). Эти свойства эпикардиальной жировой ткани были отмечены независимо от ИМТ, наличия СД. Интенсивность продукции провоспалительных цитокинов в эпикардиальной жировой ткани не коррелировала с их содержанием в плазме, которое, таким образом, не является отражением выраженности локального воспаления [198].

Помимо этого, оказалось, что роль ожирения в патогенезе ИБС в большей мере определяется жирнокислотным составом жировой ткани, чем ее массой. В исследовании, включавшем 482 лиц с первым нефатальным ИМ и 482 обследованных контрольной группы, показано, что лица в верхнем квинтиле содержания п-3 али-ноленовой кислоты в жировой ткани характеризуются почти в 3 раза сниженным риском развития ИМ по сравнению с лицами в нижнем (риск по квартилям был равен соответственно 1,00; 0,80; 0,53; 0,44 и 0,37). Эта зависимость сохранялась при учете всех других факторов риска, что свидетельствует о том, что растительные жиры, богатые а-линоленовой кислотой, предупреждают развитие коронарной патологии [28].

Однако в ряде исследований было показано, что далеко не все лица с избыточным весом характеризуются ИР, как и не все больные с ИР имеют избыточный вес [98]. Установлено, что ожирение становится самостоятельным фактором риска развития ИР, МС и ИБС только в сочетании с выраженной активацией оксидантного стресса и пероксидации ЛПНП. Эти процессы тормозятся функцией ЛПВП благодаря наличию в их составе ферментов - РОМ-1, ЛХАТ и РАР-АН, обладающих антиоксидантной активностью, и потому проатерогенное действие ожирения реально проявляется только в условиях дислипидемии. Показано, что у мышей с ожирением, вызванным генетическим дефицитом продукции лептина, отсутствовали выраженные морфологические изменения в стенке аорте, у мышей с наследственной ГХЕ они занимали до 3,5 % поверхности ее грудного и брюшного отделов, а у мышей с сочетанием этих генетических нарушений было поражено более 20 *%* поверхности аорты. В дуге аорты объем атеросклеротических бляшек у животных с указанным сочетанием генетических нарушений был в 10 раз, содержание окисленных ЛПНП в бляшках — *В* 7,7, а в макрофагах бляшки — в 13 раз больше, чем у мышей с изолированным отсутствием рецепторов ЛПНП. У этих мышей также обнаруживали более высокий уровень оксидантного стресса, достоверно сниженную антиоксидантную активность ЛПВП, повышенный уровень ТГ и ХС в апоВ ЛП и ЛПВП, увеличенный в 4 раза титр антител к модифицированным ЛПНП. Перенос гена ЛХАТ этим животным с помощью аденовируса сопровождался возрастанием активности ЛХАТ на 64 %, уменьшением титра антител к модифицированным ЛПНП на 40 %, размера поражения аорты - на 42 %. Это означает, что ожирение без сопутствующих изменений, специфичных для синдрома ИР, не является фактором риска возникновения МС и атеросклероза.

В то же время, во многочисленных исследованиях показано отсутствие прямой зависимости между ожирением и ИР. По результатам более чем 1100 прямых измерений, наличие ИР установлено только у 25 % лиц с ожирением, как общим, так и абдоминальным [98]. Помимо этого, закономерное сочетание ожирения с ИР и гиперинсулинемией наблюдают только при наличии признаков системного воспаления и увеличении содержания СРП в плазме, что отмечают далеко не у всех лиц с ожирением. Поэтому чувствительность к инсулину в значительно большей степени коррелирует с содержанием СРП, чем с ИМТ или выраженностью абдоминального ожирения