21. *Dunger D. B., Regan F. M., Acerini C. L.* // Endocr. Dev. — 2005. — Vol. 9. — P. 107—120.
22. *Garcia Maria C., Miguel López, Clara V. Alvarez* et al. // Reproduction. — 2007. — Vol. 133. — P. 531—540.
23. *Gaytan F., Barreiro M. L., Chopin L. K.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 2. — P. 879—887.
24. *Giustina A., Desenzani P., Perini P.* et al. // Metabolism. — 1997. — Vol. 46, N 4. — P. 382—387.
25. *Halldin M. U., Tylleskár K., Hagenás L.* et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1998. — Vol. 48, N 6. — P. 785—794.
26. *Karsch F. J., Battaglia D. F., Breen K. M.* et al. // Stress. — 2002. — Vol. 5, N 2. — P. 101—112.
27. *La Marca A., Morgante G., De Leo V.* // Hum. Reprod. — 1999. — Vol. 14, N 2. — P. 298—302.
28. *Lanfranco Fabio, Lorenza Bonelli, Matteo Baldi* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93, N 9. — P. 3633—3639.
29. *Mantzoros C. S.* // Ann. Intern. Med. — 1999. — Vol. 130. — P. 671—680.
30. *Pozzilli P.* // Fertil. and Steril. — 2008. — Vol. 1. — P. 167—173.
31. *Rohrer T., Stierkorb E.* // Eur. J. Endocrinol. — 2007. — Vol. 157, N 5. — P. 647—653.
32. *Salvi R., Castillo E., Voirol M. J.* et al. // Endocrinology. — 2006. — Vol. 147. — P. 816—826.
33. *Sander van den Driesche, Michelle Myers, Eva Gay* et al. // Mol. Hum. Reprod. — 2008. — Vol. 14, N 8. — P. 455—464.
34. *Schroeder B., Hertweck S. P., Sanfilippo J. S., Foster M. B.* // J. Reprod. Med. — 2000. — Vol. 45, N 1. — P. 1—5.
35. *Soriano-Guillén L., Barrios V., Lechuga-Sancho A.* et al. // Pediatr. Res. — 2004. — Vol. 55, N 5. — P. 830—835.
36. *South S. A., Asplin C. M., Carlsen E. C.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76, N 4. — P. 1048—1053.
37. *Strotmeyer E. S., Steenkiste A. R., Foley T. P.* Jr. et al. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, N 4. — P. 1016—1021.
38. *Tropea A., Miceli F., Minici F.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, N 6. — P. 2303—2309.
39. *Tropea A., Tiberi F., Minici F.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92, N 8. — P. 3239—3245.
40. *Wacharasindhu S., Srivuthana S., Aroonparkmongkol S.* // J. Med. Assoc. Thai. — 2002. — Vol. 85, N 1. — P. 41—52.
41. *Zarzycki W., Zieniewicz M.* // Diabetology. — 2005. — Vol. 26, N 6. — P. 733—738.

Поступила 09.04.09

© В. ШВАРЦ, 2009

УДК 616.397-008.64-092:616-018.26-002

В. Шварц

ВОСПАЛЕНИЕ ЖИРОВОЙ ТКАНИ. Часть 2. Патогенетическая роль при сахарном диабете 2-го типа

Бад Колберг, Германия

В обзоре рассмотрено значение воспаления жировой ткани (ВЖТ) в развитии сахарного диабета 2-го типа (СД-2). ВЖТ является связующим звеном между ожирением и СД2. В обзоре конспективно показана роль основных адипокинов в развитии СД2 и детально описана роль таких факторов, как снижение секреции адипонектина и стимуляция продукции цитокинов, ведущих к нарушению обменных процессов, активации липолиза в адипоцитах, повышению уровня свободных жирных кислот, триглицеридов, эктопическому накоплению липидов, угнетению на рецепторном и внутриклеточном уровне действия инсулина. Адипокины, особенно цитокины, влияют на инсулиновый сигнальный путь и меняют внутриклеточный каскад воспалительных киназ. На внутриклеточном уровне ВЖТ такими путями, как стимуляция секреции цитокинов, оксидативный стресс, активация ферментов эндоплазматического ретикулума, стимулирует JNK и IKKβ/NF-κB, играющие ключевую роль в развитии инсулинорезистентности. Представлена их роль в угнетении внутриклеточного инсулинового сигнального пути за счет инактивации субстрата рецептора инсулина-1. Также показано, что ВЖТ нарушает функциональное состояние β-клеток и способствует прогрессированию снижения секреции инсулина.

Ключевые слова: *жировая ткань, воспаление, инсулинорезистентность, сахарный диабет, адипокины.*

V.Schwartz

INFLAMMATION OF ADIPOSE TISSUE. PART 2. PATHOGENETIC ROLE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Bad Kolberg

This review deals with the role of adipose tissue inflammation (ATI) in the development of type 2 diabetes mellitus (DM2). ATI is regarded as a link between obesity and DM2. The review illustrates the involvement of main adipokines in pathogenesis of DM2 and provides a detailed description of such factors as impaired adiponectin and stimulation of cytokine production responsible for metabolic disorders, activation of lipolysis, in adipocytes, increased fatty acid and triglyceride levels, suppression of insulin activity at the receptor and intracellular levels. Adipokines, in the first place cytokines, act on the insulin signal pathway and affect the intracellular inflammatory kinase cascade. At the intercellular level, ATI stimulates JNK and IKK-beta/kB responsible for the development of insulin resistance via such mechanisms as activation of cytokine secretion in the adipose tissue, oxidative stress, and induction of endoplasmic reticulum enzymes. The key role of JNK and IKK-beta/kB in the inhibition of the insulin signal pathway is mediated through inactivation of insulin receptor substrate 1. Also, it is shown that ATI modulates B-cell function and promotes progressive reduction of insulin secretion.

Key words: *adipose tissue, inflammation, insulin resistance, diabetes mellitus, adipokines*

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) характеризуется сочетанием инсулинорезистентности (ИР) мышц, печени, жировой ткани (ЖТ) и прогрессирующего нарушения секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы. Развитие СД2 связано с генетическими факторами и влиянием окружающей среды. Среди последних ведущее значение придается положительному энергетическому балансу и недостаточной физической активности. Вкупе с генетической предрасположенностью они предопределяют также развитие ожирения. Связь ожирения и СД2 подтверждена многочисленными наблюдениями. Особенно наглядно ее демонстрирует 9-кратное повышение риска развития СД2 у мужчин с индексом массы тела

Для контактов:

Шварц Виктор, ведущий врач клиники реабилитации "Бад Колберг", руководитель отделения "Сахарный диабет и гастроэнтерологические заболевания".
Адрес: Parkallee 1, Rehabilitationsklinik Bad Colberg
D-98663 Bad Colberg
Телефон: ++49-036871 232023
e-mail: schwarzmedizin@web.de

(ИМТ) более 30 кг/м^2 [76]. Примерно 88% больных СД2 имеют ожирение [22].

Патогенез развития СД2 при ожирении до конца не ясен. Ведущее значение придается метаболическим расстройствам. Особенно выделяется [1] роль активации липолиза в адипоцитах висцерального жира, которая способствует повышенной продукции свободных жирных кислот (СЖК), поступающих через воротную вену в печень и способствующих ее стеатозу. Открытие и исследование феномена воспаления жировой ткани (ВЖТ) при ожирении расширили наши знания о патогенезе СД2. Морфологические и функциональные проявления ВЖТ описаны в первой части этого обзора [3]. В данном разделе мы представляем результаты научных исследований последнего десятилетия, раскрывающие роль и механизм влияния ВЖТ на развитие СД2.

Накоплены убедительные свидетельства связи ВЖТ и СД2. При СД2 повышается содержание в крови маркеров воспалительного процесса — С-реактивного белка (СРБ), лейкоцитов, таких цитокинов как фактор некроза опухоли α (ФНОα) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) [57]. В меньшей степени их уровень повышен при СД2 без сопутствующего ожирения [84]. Развитие СД2 при ВЖТ связано с нарушением чувствительности тканей к инсулину. Однако накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что ВЖТ обусловливает также дисфункцию β-клеток. Проведенный анализ позволил нам выделить 3 решающих патогенетических пути развития СД2 под влиянием ВЖТ: наибольшее значение имеет нарушение секреции адипокинов, важную роль в патогенезе СД2 играют также метаболические сдвиги, индуцированные ВЖТ, наконец, развитию СД2 способствует собственно воспалительная реакция, особенно на внутриклеточном уровне. Подобное разделение весьма условно и служит больше аналитическим целям. Нарушения при ВЖТ, приводящие к развитию СД2, теснейшим образом переплетены, физиологически взаимосвязаны, взаимообусловливают и дополняют друг друга.

Роль нарушения секреции адипокинов

ЖТ секретирует более 30 гормоноподобных субстанций (адипокинов), регулирующих различные метаболические и иммунные процессы в организме [2]. К числу адипокинов, играющих патогенетическую роль при СД2 секреция которых изменена при ВЖТ, относятся адипонектин, лептин, ФНОα, ИЛ-6, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) и ряд других.

Адипонектин секретируется практически только адипоцитами, играет важную роль в регуляции энергетического метаболизма и обладает широким спектром протективных свойств. Адипонектин повышает чувствительность тканей к инсулину и толерантность к глюкозе, оказывает противовоспалительное и антиатерогенное действие. При ВЖТ секреция адипонектина снижена, что объясняется способностью ФНОα угнетать продукцию этого адипокина (содержание ФНОα в ЖТ при воспалительном процессе существенно повышено [3]. Эти данные хорошо согласуются с корреляцией степени снижения адипонектина и повышения уровня СРБ в крови [24]. С другой стороны, адипонектин способен подавлять воспалительную реакцию в ЖТ. Он снижает секрецию ФНОα, ИЛ-6, а также хемокинов [14]. Хемокины, как известно, обеспечивают накопление иммунокомпетентных клеток в очагах воспаления. Кроме того, на изолированных клетках продемонстрировано угнетающее влияние адипонектина на фактор транскрипции NF-κB (Nuclear Factor-kappa-B) [30, 54] — обязательного участника воспалительной реакции, способного препятствовать действию инсулина.

Во многих клинических исследованиях установлена прямая корреляция между содержанием адипонектина в крови и степенью ИР [4, 42]. Эта ассоциация проявляется независимо от таких параметров как пол, возраст, количество и распределение жира в организме. При наблюдении индейцев пима установлено, что гипоадипонектинемия со временем приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину, а высокий исходный уровень адипонектина достоверно снижает риск развития СД2 [47, 66]. Уровень адипонектина снижен при формах сахарного диабета, протекающих с выраженной ИР: СД2 [35], диабет беременных [59], диабет с липодистрофией [36]. Каузальная роль снижения секреции адипонектина в развитии ИР подтверждается исследованиями резус-обезьян, у которых спонтанно развивается СД2. Оказалось, что в период, предшествующий развитию гипергликемии, у этих животных закономерно снижается уровень адипонектина [36].

Примечательно, что экспрессия рецепторов адипонектина снижена у лиц с СД2 в скелетных мышцах [16], а также в мышечных и жировых клетках у мышей с ожирением и ИР [49]. Выявлена корреляция между нарушением экспрессии гена рецептора адипонектина и ИР у лиц без диабета, но имеющих близких родственников с этим заболеванием [20]. Эти данные раскрывают новый патофизиологический аспект: при ВЖТ не только снижена секреция адипонектина, но и развивается адипонектинрезистентность. Одновременная резистентность к адипонектину и инсулину способствует прогрессированию СД2 и определяет сложности лечения.

Лептин относится к наиболее изученным адипокинам. Его секреция при ожирении существенно повышена [17]. Помимо регуляции энергетического баланса, он способен активировать такие воспалительные клетки как макрофаги, нейтрофильные гранулоциты и Т-лимфоциты, а также стимулировать секрецию цитокинов в них [25].

Следовательно, повышенная секреция лептина при ожирении способствует развитию воспалительной реакции. Таким опосредованым путем лептин может способствовать развитию СД2. Установлена положительная корреляция между уровнем лептина в крови и чувствительностью к инсулину, ИМТ, размером талии, гипергликемией [56]. Не опровергая эти данные, другие исследователи подчеркивают, что лептин не играет большой роли в развитии ИР [65].

Цитокинам ФНОα и ИЛ-6, секретирующимся в больших количествах воспалительными клетками ЖТ, отводится значительное место в развитии СД2 [40]. Механизмы реализации продиабетогенного эффекта весьма различны: они изменяют сигнальные пути инсулина, метаболизм адипоцитов, угнетают секрецию адипонектина и стимулируют выделение лептина, а также влияют на обмен веществ в мышцах и печени.

Как известно, в физиологических условиях инсулин связывается с рецептором клеточной мембраны. Структура последнего меняется, что ведет к активации тирозинкиназы, к аутофосфорилированию тирозина на внутриклеточном участке рецептора инсулина. К этим аутофосфорилированным местам присоединяются внутриклеточные адапторпротеины, в первую очередь субстрат инсулинового рецептора-1 (IRS-1). При этом на специфических местах IRS-1 фосфорилируется тирозин, что активирует дальнейшие регуляторные сигнальные пути и в итоге приводит к реализации инсулинспецифических реакций. ФНОα и ИЛ-6 активируют внутриклеточную серинкиназу [19], которая, в свою очередь, индуцирует фосфорилирование аминокислоты серина в молекуле IRS-1. Фосфорилирование серина играет решающую роль в инактиваци IRS-1. В результате прерывается внутриклеточный сигнальный путь инсулина и развивается ИР. Имеются данные о том, что фосфорилирование серина способно приводить даже к саморазрушению молекулы IRS-1. Связь между фосфорилированием серина

IRS-1 и развитием ИР и СД2 убедительно продемонстрирована многими исследованиями [28]. Фосфорилирование серина IRS-1 лежит в основе механизма развития ИР и СД2 при воздействии не только цитокинов, но и множества других, если не большинства факторов, снижающих чувствительность тканей к инсулину.

ФНОα, кроме активации серинкиназы, ослабляет действие инсулина и другими путями. ФНОα повышает уровень неэстерифицированных СЖК в сыворотке крови, что ведет к ИР во многих тканях [62]. В ЖТ ФНОα подавляет гены, вовлеченные в процесс усвоения и депонирования СЖК и глюкозы, а также повышает экспресию генов, участвующих в транскрипции факторов липо- и адипогенеза, меняет секрецию жировыми клетками адипонектина и ИЛ-6 [61]. В гепатоцитах ФНОα подавляет экспрессию генов, участвующих в усвоении и метаболизме глюкозы, а также в окислении жирных кислот, и, кроме того, повышает экспрессию генов, регулирующих синтез холестерола и жирных кислот [61].

Роль других адипокинов в развитии СД2 исследована в меньшей степени. У мышей с дефектом MCP-1 при кормлении высококалорийной пищей ИР не развивается [77], что может свидетельствовать об участии этого наиболее значимого хемокина в патогенезе СД2. Резистин, секреция которого существенно повышена при ВЖТ, вызывает у животных ИР и СД2 [7]. Однако результаты исследования этого адипокина у людей весьма противоречивы [75]. Развитию ИР и СД2 также способствует ингибитор активатора плазминогена-1 [39, 48], адипсин [15], оментин [80], васпин [82], ретинолсвязывающий протеин-4 [18], обестатин [12].

Метаболические расстройства

Выделяемые макрофагами воспалительные цитокины существенно меняют метаболическую и секреторную деятельность адипоцитов, что объясняет выраженные расстройства жирового обмена, сопровождающие ВЖТ. ФНОα, накапливающийся в довольно больших концентрациях в ЖТ, паракринным путем действует на адипоциты и нарушает сигнальные пути инсулина. В результате нарушается тормозное влияние на липолиз. Из депонированных в адипоцитах триглицеридов освобождаются СЖК и глицерол, уровень которых в крови существенно повышается. СЖК уменьшают усвоение глюкозы мышечными клетками (Randle-механизм) и стимулируют печеночный глюконеогенез как через энзимную регуляцию, так и через поставку носителя энергии. Глицерол при этом служит субстратом для ускоренного глюконеогенеза. ИР адипоцитов влияет на гомеостаз глюкозы также опосредованно, путем вторичных изменений печени и мышц [9]. У мышей с инактивированным в адипоцитах транспортным мембранным механизмом усвоения глюкозы GLUT4 (инсулинзависимым и специфичным для ЖТ) развиваются недостаточность усвоения глюкозы, гиперинсулинемия и ИР мышц и печени, подобно тому, как это наблюдается при СД2 у людей [5]. Эти данные подтверждают каузальную роль ЖТ в развитии СД2.

Кроме того, ФНОα в ЖТ подавляет гены, вовлеченные в процесс усвоения и депонирования СЖК и глюкозы, а также повышает экспрессию генов, участвующих в транскрипции факторов липо- и адипогенеза [61]. Как указывалось выше, в гепатоцитах ФНОα угнетает экспрессию генов, участвующих в усвоении и метаболизме глюкозы, а также в окислении жирных кислот, и повышает экспрессию генов, регулирующих синтез холестерола и жирных кислот [61].

Причиной метаболических расстройств при ВЖТ является также гипоадипонектинемия. В митохондриях печеночных клеток адипонектин усиливает окисление жирных кислот [79]. Это действие основано на фосфорилировании АМФ-киназы, что ведет: к уменьшению концентрации малонилкоэнзима-А в цитозоле клеток и увеличению поступления жирных кислот в митохондрии; к активации фактора транскрипции $PPAR_{\alpha}$, который регулирует синтез митохондриальных энзимов, окисляющих жирные кислоты [72]. Путем инактивации ацетилкоэнзима-А-карбоксилазы под влиянием адипонектина усиливается окисление жирных кислот также в мышечных клетках, вследствие чего уменьшается содержание в клетках липидов, в первую очередь триглицеридов. При гипоадипонектинемии этот эффект не реализуется и повышается отложение жира в клетках печени [68] и мышц [69]. Эктопическое накопление липидов играет важную роль в развитии ИР [58, 70].

Снижению чувствительности к инсулину способствует повышение вне- и внутриклеточного уровня СЖК [10]. Реализуется этот эффект частично за счет активации протеинкиназы-С (ПК-С). ПК-С стимулирует серинкиназу, инактивирует TRS-1 и таким путем ведет к ИР [43]. Этот механизм убедительно доказывается тем, что у мышей без ПК-С не развивается индуцированная жировой тканью ИР.

Роль внутриклеточных воспалительных изменений в развитии СД2

Роль воспалительного процесса в патогенезе СД2 подтверждается эффективностью применения противовоспалительных средств. Еще в 1876 г. W. Ebstein [23] описал исчезновение симптомов СД при применении больших доз салицилата натрия. Позднее эти данные были подтверждены наблюдениями за уменьшением глюкозурии под влиянием этого препарата [78]. Современными методами доказано гипогликемизирующее действие салицилатов [8]. Особенно убедительно значение воспаления подтверждается фактом снижения гипергликемии у лиц с СД2 при ингибировании ИЛ-1 антагонистом рецептора ИЛ-4, произведенного по рекомбинантной технологии [45]. В силу выраженных побочных эффектов указанные противовоспалительные препараты не нашли практического применения при лечении СД2.

Как указано выше, ВЖТ способствует развитию СД2 путем изменения секреции адипокинов и метаболических процессов в адипоцитах. Важную роль при этом играют внутриклеточные пути воспаления. Особое место отводится нуклеарному фактору транскрипции NF-κB. Этот фактор в неактивном состоянии локализован в цитоплазме, находясь в комплексе с ингибиторными IκB (Inhibitor of kappa B) белками, преимущественно IκBα. При фосфорилировании IκBα фактор транскрипции NF-κB высвобождается из связи с IκB, мигрирует в ядро клетки и стимулирует гены ФНОα, интерлейкинов, хемокинов, молекул адгезивных комплексов (селектинов, intercellular adhesion molecule — ICAM, vascular cell adhesion molecule — VCAM), ингибиторов и активаторов апоптоза, а также ряда других регуляторных субстанций. Экспрессия этих регуляторных субстанций поддерживает воспалительный процесс, а также способствует развитию ИР.

Фосфорилирование IκBα активируется IκB-киназой (IKK). Последняя представлена тремя субтипами: IKKα, IKKβ и IKKγ. Ведущая роль в фосфорилировании IκBα и последующем развитии ИР принадлежит IKKβ. Последняя активируется ФНОα [83]. Роль IKKβ подтверждается экспериментальными данными: у грызунов с высоким уровнем этой киназы действие инсулина ослаблено [83]. Инактивация IKKβ также определяет гипогликемизирующее действие аспирина и салицилатов, а блокада улучшала чувствительность тканей к инсулину, нарушенную ожирением [6]. У мышей с хроническим воспалением печени наблюдается внутрипеченочная селективная активация NF-κB при одновременном повыше-

нии экспрессии IKKβ [11], а также развиваются типичные для СД2 метаболические сдвиги. Все эти данные свидетельствуют о значении IKKβ для развития ИР. IKKβ в каскаде регуляторных систем — обязательный предшественник NF-κB, поэтому сегодня чаще говорят о нарушении IKKβ/NF-κB-внутриклеточного сигнального пути как об одном из ведущих факторов в патогенезе ИР [71].

Наряду с этим путем, при ВЖТ воспалительные цитокины активируют в адипоцитах внутриклеточную воспалительную киназу JNK (c-Jun N-terminal kinase), способствующую фосфорилированию серина в молекуле IRS-1 и подавляющую внутриклеточный сигнальный путь инсулина. Этим же путем могут снижать чувствительность тканей к инсулину СЖК, способные стимулировать воспалительные киназы IKKβ и JNK [26, 38]. По-видимому, известный феномен развития ИР под влиянием ФНОα также реализуется за счет активации JNK-1 [51]. Современные исследовательские данные обосновывают представление о ведущей роли JNK и IKKβ/NF-κB в развитии ИР и СД2 при ВЖТ [11, 33, 64].

Экспериментальными работами показано значение активации ферментов эндоплазтического ретикулума (ЭР) в развитии ИР [34]. ЭР служит для хранения, вызревания и транспортировки большинства белковых молекул, синтезируемых клеткой. Среди множества ферментов, необходимых для вызревания протеинов, выделим IRE-1 (inositol-reguiring enzyme-1) и PERK (PKR-like endoplasmatic-retikulum kinase), которые способствуют активации JNK-1 и IKKβ/NF-κB [74] и, в итоге, приводят к развитию ИР. С этими результатами хорошо согласуется факт активации ЭР при диетических моделях как ожирения, так и ИР у грызунов [55].

В связи с широким применением агонистов PPARγ для лечения метаболических расстройств, изменения ядерных рецепторов этого фактора транскрипции при СД2, ожирении, ВЖТ привлекают пристальное внимание исследователей. Оказалось, что PPARγ макрофагов в значительной степени определяют действие инсулина в мышечных и печеночных клетках [31]. В этих клетках, при инактивации PPARγ макрофагов нарушается толерантность к глюкозе и развивается ИР. Следовательно, воспалительная инфильтрация макрофагами может приводить к ИР путем изменения рецепторов PPARγ.

Наконец, активация оксидативного стресса, характерная для ВЖТ [3], также способствует развитию СД2. Накапливающиеся реактивные формы кислорода активируют такие внутриклеточные киназы как JNK, IKKβ, ПК-С, способные различными путями прерывать сигнальный путь инсулина. В развитии ИРБ в результате оксидативного стресса особенно выделяется роль JNK-1 [33, 52].

Изменения функционального состояния β-клеток

Исследования последних лет показали роль ВЖТ в развитии дисфункции β-клеток поджелудочной железы и снижении секреции инсулина. Один из механизмов заключается в экспозиции повышенной концентрацией глюкозы или СЖК, или их сочетанием [13], оказывающим токсическое влияние на β-клетки. Воздействие гипергликемии и гиперлипидемии активирует в β-клетках оксидативный стресс [46]. Особенностью β-клеток является низкая продукция антиоксидантных энзимов [27, 63]. Вследствие этого происходит накопление в β-клетках реактивных форм кислорода, активирующих JNK. Последняя стимулирует фосфорилирование серина в молекуле IRS-1, что ингибирует индуцированную глюкозой секрецию инсулина в β-клетках. Ингибирование JNK у мышей с моделью СД2 восстанавливает функцию β-клеток, уменьшает ИР и улучшает толерантность к глюкозе [13]. Активация JNK рассматривается как важнейший механизм, ведущий при СД2 к дисфункции β-клеток [41, 44].

Другим механизмом нарушения функции β-клеток поджелудочной железы может быть накопление в них липидов, наблюдающееся при повышении уровня СЖК у больных СД2 [73]. Наконец, следует отметить, что адипонектин in vitro и in vivo у мышей стимулировал секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы [53]. Эти результаты согласуются с обнаружением на β-клетках рецепторов А. Следовательно, одной из причин снижения секреции инсулина β-клетками может быть характерная для ВЖТ гипоадипонектинемия.

Заключение

Открытие феномена ВЖТ при ожирении и исследование изменений в регуляторных и метаболических процессах, развивающихся вследствие воспалительной реакции, существенно дополняют и расширяют наши представления о патогенезе СД2. Давно известная, но патофизиологически до конца не ясная высокая частота развития СД2 при ожирении с современных позиций объясняется ВЖТ, которое служит ведущим звеном, связывающим эти состояния. Появились первые сообщения о том, что у части больных ожирением не развивается ВЖТ и именно у них не наблюдается ИР [9], считающейся характерным признаком ожирения.

ВЖТ реализует свое диабетогенное действие различными путями. Ведущее значение имеет изменение секреции адипокинов, в первую очередь снижение образования адипонектина и стимуляция продукции ФНОα, ИЛ- 1 и ИЛ-6. В результате нарушаются обменные процессы, активируется липолиз в адипоцитах, в крови повышается уровень СЖК, триглицеридов, наблюдается эктопическое накопление липидов в печени, мышцах, а также в β-клетках. С другой стороны, изменение содержания адипокинов в ЖТ угнетает действие инсулина на рецепторном и внутриклеточном уровне. Адипокины, особенно цитокины, влияют на инсулиновый сигнальный путь и меняют внутриклеточный каскад воспалительных киназ. На внутриклеточном уровне ВЖТ стимулирует секрецию цитокинов, оксидативный стресс, активирует ферменты ЭР. В результате стимулируются JNK и IKKβ/NF-κB, играющие ключевую роль в развитии ИР. JNK реализует свое действие путем стимуляции фосфорилирования аминокислоты серина в молекуле IRS-1, инактивируя тем самым важнейший внутриклеточный сигнальный путь инсулина. NF-κB, по-видимому, обусловливает снижение чувствительности тканей к инсулину за счет усиления воспалительного процесса и стимуляции экспрессии цитокинов. Совокупность перечисленных сдвигов обусловливает ИР. Однако ВЖТ приводит к развитию СД2 также путем нарушения функционального состояния β-клеток и способствует прогрессированию снижения секреции инсулина.

Концепция ВЖТ как звена патогенеза СД2 не отрицает накопленных знаний о значении метаболических нарушений в развитии СД2. Она только дополняет их и раскрывает причины этих метаболических нарушений.

Если ВЖТ является патогенетическим фактором развития СД2, то возникает вопрос: не влияют ли подобным образом воспалительные процессы в других органах и тканях? При анализе этого вопроса оказалось, что данные литературы весьма скудны. Учитывая, что выраженные воспалительные процессы чаще сопровождаются снижением массы тела и нарушением трофико-анаболических процессов, нелогично ожидать при этих условиях развития ИР и гипергликемических состояний. Ведущим воспалительным заболеванием современности является синдром приобретенного иммунного дефицита (СПИД) при ВИЧ-инфекции. Этому синдрому посвящено огромное количество литературы. Исследования метаболизма

при СПИДе обнаружили дислипидемию, проявляющуюся снижением уровня общего холестерола, липопротеидов низкой и высокой плотности и повышением уровня триглицеридов. Изменения углеводного обмена не столь однозначны. У ВИЧ-инфицированных людей чаще развивается ИР, чем у неинфицированных [60]. Однако это скорее результат медикаментозного лечения. Исследования, проведенные до эры эффективного медикаментозного лечения ВИЧ-инфекции, не выявили учащения ИР [32, 50]. У больных сепсисом также не установлено учащения ИР и СД2 [21]. Ухудшение диабетического статуса при выраженной инфекции связывается с повышенной продукцией гормонов стресса, в первую очередь кортизола. На основании этих данных можно заключить, что только воспалительный процесс в ЖТ ведет к СД2, но не системные воспалительные заболевания или воспаление в других органах и тканях.

Гипогликемизирующее действие ныне применяющихся противовоспалительных средств убедительно демонстрирует роль ВЖТ в патогенезе СД2. Необходимость больших доз и высокая частота побочных эффектов не позволяют использовать их для лечения СД2. Однако поиск препаратов для целенаправленного воздействия на ВЖТ представляется весьма перспективным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М., 2004.
2. *Шварц В.* // Пробл. эндокринол. — 2009. — № 1.
3. *Шварц В.* // Пробл. эндокринол. — 2009. — № 4.
4. *Abbasi F., Chu J. W., Lamendola C.* et al. // Diabetes. — 2004. — Vol. 53. — P. 585—590.
5. *Abel E. D., Peroni O., Kim J. K.* et al. // Nature. — 2001. — Vol. 409. — P. 729—733.
6. *Arkan M. C., Hevener A. L., Greten F. R.* et al. // Nat. Med. — 2005. — Vol. 11. — P. 191—198.
7. *Banerjee R. R., Lazar M. A.* // J. Mol. Med. — 2003. — Vol. 81. — P. 218—226.
8. *Baron S. H.* // Diabetes Care. — 1982. — Vol. 5. — P. 64—71.
9. *Blueher M., Stumvoll M.* // Dtsch. Med. Wschr. — 2006. — Bd 131. — S. 231—235.
10. *Boden G., Cheung P., Stein T. P.* et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 283, N 1. — P. E12—E19.
11. *Cai D., Yuan M., Franz D. F.* et al. // Nat. Med. — 2005. — Vol. 11. — P. 183—190.
12. *Catalan V., Gomez-Ambrosi J., Rottelar F.* et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2007. — Vol. 66. — P. 598—601.
13. *Ceriello A.* // Diabetes. — 2005. — Vol. 54. — P. 1—7.
14. *Cheng K. H., Chu C. S., Lee K. T.* et al. // Int. J. Obes. — 2008. — Vol. 32. — P. 268—274.
15. *Cianflone K., Xia Z., Chen L. Y.* // Biochim. Biophys. Acta. — 2003. — Vol. 1609. — P. 127—143.
16. *Civiterese A. E.* // Diabetologia. — 2004. — Vol. 47. — P. 816—820.
17. *Considine R. V., Considine E. L., Williams C. J.* et al. // Diabetes. — 1966. — Vol. 19. — P. 992—994.
18. *Craig R., Chu W. S., Elbein C.* // Mol. Gen. Metab. — 2007. — Vol. 90. — P. 338—344.
19. *De Alvaro C., Teruel T., Hernandez R., Lorenzo M.* // J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279. — P. 17070—17078.
20. *Debard C.* // Diabetologia. — 2004. — Vol. 53. — P. 917—925.
21. *Desruisseaux M. S., Nagajyothi, Trijillo M. E.* et al. // Infect. Immun. — 2007. — Vol. 75. — P. 1066—1078.
22. Diabetologie in Klinik und Praxis / Hrsg. von H. Mehnert. — Stuttgart; New York, 1999.
23. *Ebstein W.* 1876. — Bd 13. — S. 337—340.
24. *Engeli S., Feldpausch M., Gorzelniak K.* et al. // Diabetes. — 2003. — Vol. 52. — P. 942—947.
25. *Fantuzzi G., Mazzone T.* // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2007. — Vol. 27. — P. 996—1003.
26. *Gao Z., Zhang X., Zuberi A.* et al. // Mol. Endocrinol. — 2004. — Vol. 18, N 8. — P. 2024—2034.
27. *Goldstein B. J., Mahadev K., Wu X.* // Diabetes. — 2005. — Vol. 54. — P. 311—321.
28. *Granner D. K., O'Brien R. M.* // Diabetes Care. — 1992. — Vol. 15. — P. 369—395.
29. *Han T. S., Sattar N., Williams K.* et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 2016—2021.
30. *Hattori Y., Nakano Y., Hattori S.* et al. // FEBS. — 2008. — Vol. 582. — P. 1719—1724.
31. *Hevener A. L., Olefsky J. M., Reichart D.* et al. // J. Clin. Invest. — 2007. — Vol. 117. — P. 1658—1669.
32. *Heyligenberg R., Romijn J. A., Hommes M. J.* et al. // Clin. Sci. — 1993. — Vol. 84. — P. 209—216.
33. *Hirosumi J., Tuncman G., Chang L.* et al. // Nature. — 2002. — Vol. 420. — P. 333—336.
34. *Hotamisligil G. S.* // Nature. — 2006. — Vol. 444. — P. 860—867.
35. *Hotta K., Funahashi T., Arita Y.* et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2000. — Vol. 20. — P. 1595—1599.
36. *Hotta K., Funahashi T., Bodkin N. L.* et al. // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — P. 1126—1133.
37. *Inglesias P., Alvarez-Fidalgo P., Codoceo R.* et al. // Endocr. J. — 2004. — Vol. 51. — P. 279—286.
38. *Itani S. I., Ruderman N. B., Schmieder F.* et al. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 2005—2011.
39. *Juhan-Vague I., Alessi M. C., Mavri A., Morange P.* // J. Thromb. Haemost. — 2003. — Vol. 1. — P. 1575—1579.
40. *Judkin J. S.* // Horm. Metab. Res. — 2007. — Vol. 39, N 10. — P. 707—709.
41. *Kaneto H., Xu G., Fujii N.* et al. // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 30010—30018.
42. *Kern P. A., Di Gregorio G. B., Lu T.* et al. // Diabetes. — 2003. — Vol. 52. — P. 1779—1785.
43. *Kim J. K., Fillmore J. J., Sunshine M. J.* et al. // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 114, N 6. — P. 823—827.
44. *Lamb R. E., Goldstein B. J.* // Int. J. Clin. Pract. — 2008. — Vol. 62. — P. 1087—1095.
45. *Larsen C. M., Faulenbach M., Vaag A.* et al. // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 356. — P. 1517—1526.
46. *Laybutt D. R., Kaneto H., Hasenkamp W.* et al. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 413—423.
47. *Lindsay R. S., Funahashi T., Hanson R. L.* et al. // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 226—228.
48. *Ma L. J., Mao S. L., Taylor K. L.* et al. // Diabetes. — 2004. — Vol. 53. — P. 336—346.
49. *Mao X.* et al. // Nat. Cell. Biol. — 2006. — Vol. 8. — P. 516—523.
50. *Mauss S., Wolf E., Jaeger H.* // Ann. Intern. Med. — 1999. — Vol. 130. — P. 162—163.
51. *Nishikawa T., Kukidome D., Sonoda K.* et al. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 2007. — Vol. 77. — Suppl. 1. — P. S161—S164.
52. *Nisoli E., Clementi E., Carruba M. O.* et al. // Circ. Res. — 2007. — Vol. 100. — P. 795—806.
53. *Okamoto M., Ohara-Imaizumi M., Kubota N.* et al. // Diabetologia. — 2008. — Vol. 51. — P. 516—519.
54. *Ouchi N., Kihara S., Arita Y.* et al. // Circulation. — 2006. — Vol. 120. — P. 1296—1301.
55. *Ozcan U., Cao Q., Yilmaz E.* et al. // Science. — 2004. — Vol. 306. — P. 457—461.
56. *Park K. G., Park K. S., Kim M. J.* et al. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 2004. — Vol. 63. — P. 135—142.
57. *Pedula K. L., Nichols G. A., Hillier T. A.* // Diabetologia. — 2007. — Vol. 50. — P. S118. — Abstr. 267.
58. *Ravussin E., Smith S. R.* // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2002. — Vol. 967. — P. 363—378.
59. *Retnakaran R., Hanley A. J. G., Raif N.* et al. // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 799—800.
60. *Rockstroh J. K., Vogel M.* // Diabet. Stoffwech. Herz. — 2008. — Vol. 17. — P. 289—297.
61. *Ruan H., Miles P. D., Ladd C. M.* // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 3176—3188.
62. *Ruan H., Lodisch H. F.* // Cytokine Growth Factor Rev. — 2003. — Vol. 14. — P. 447—455.
63. *Seghrouchni I., Drai J., Bannier E.* et al. // Clin. Chim. Acta. — 2002. — Vol. 321. — P. 89—96.
64. *Shoelson S. E., Lee J., Goldfine A. B.* // J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 116. — P. 1793—1801.
65. *Soodini G. R., Hamdy O.* // Metab. Syndrome and Rel Disod. — 2004. — Vol. 2. — P. 114—123.
66. *Spranger J., Kroke A., Mohlig M.* et al. // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 226—228.
67. *Takebayashi K., Suetsugu M., Matsutomo R.* et al. // South. Med. J. — 2006. — Vol. 99. — P. 23—27.

68. *Targher G., Bertolini L., Scala L.* et al. // Clin. Endocrinol. — 2004. — Vol. 61. — P. 700—703.
69. *Thamer C., Machann J., Tschritter O.* et al. // Horm. Metab. Res. — 2002. — Vol. 34.
70. *Thamer C., Machann J., Haap M.* et al. // Dtsch. Med. Wschr. — 2004. — Bd 129. — S. 872—875.
71. *Tilg H., Moschen A. R.* // Mol. Med. — 2008. — Vol. 14. — P. 222—231.
72. *Tomas E., Tsao T. S., Saha A. K.* et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2002. — Vol. 99. — P. 16309—16313.
73. *Unger R. H., Orci L.* // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2000. — Vol. 24. — Suppl. 4. — P. S28—S32.
74. *Urano F., Wang X., Bertolotti A.* et al. // Science. — 2000. — Vol. 287. — P. 664—666.
75. *Utzschneider K. M., Carr D. B., Tong J.* et al. // Diabetologia. — 2005. — Vol. 48. — P. 2330—2333.
76. *Weinstein A. R., Sesso H. D., Lee I. M.* et al. // J. A. M. A. — 2004. — Vol. 292. — P. 1188—1194.
77. *Weisberg S. P.* et al. // J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 116. — P. 115—124.
78. *Williamson R. T.* // Br. Med. J. — 1901. — Vol. 1. — P. 760—762.
79. *Yamauchi T., Kamon J., Waki H.* et al. // Nat. Med. — 2001. — Vol. 7. — P. 941—946.
80. *Yang R. Z., Lee M. J., Hu H.* et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 290. — P. E1253—E1261.
81. *Yin M. J., Yamamoto Y., Gaynor R. B.* // Nature. — 1998. — Vol. 396. — P. 77—80.
82. *Youn B. S., Kloting N., Kratzsch J.* et al. // Diabetes. — 2008. — Vol. 57. — P. 372—377.
83. *Yuan M., Konstantinopoulos N., Lee J.* et al. // Science. — 2001. — Vol. 293. — P. 1673—1677.
84. *Zulet M. A., Puchau B., Navarro C.* et al. // Nutr. Hosp. — 2007. — Vol. 22, N 5. — P. 511—527.

Поступила 28.10.08

♦ ЛЕКЦИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616-07:312

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Часть I. Одномерный статистический анализ

П. О. Румянцев, В. А. Саенко, У. В. Румянцева

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск (дир. — акад. РАМН А. Ф. Цыб)

Статистический анализ является интегральной частью клинического исследования. Цель настоящей работы — помочь клиницистам разобраться в сути различных методов статистической обработки медицинских данных, не углубляясь в детали математических расчетов. Рассматриваются наиболее востребованные и популярные виды анализа, применяемые в клинической и экспериментальной медицине. В первой части обзора внимание уделено описательной статистике и методам одномерного анализа, вторая часть посвящена анализу выживаемости и многомерной статистике.

Ключевые слова: *методы статистического анализа, медицина, описательная статистика, алгоритм, распределение, параметрическая и непараметрическая статистика, достоверность, статистическая мощность, линейная регрессия, диагностическая информативность.*

P.O. Rumyantsev, V.A. Saenko, U.V. Rumyantseva

STATISTICAL METHODS FOR THE ANALYSES IN CLINICAL PRACTICE. PART 1. UNIVARIATE STATISTICAL ANALYSIS

Medical Research Radiological Centre, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

Statistical analysis is an integral component of any clinical study. The objective of the present work was to assist clinicians in understanding various methods of statistical treatment of medical findings without going into details of mathematical computation. The most strongly sought for and popular analytical procedures are considered in application to clinical and experimental medical research. Part 1 of this communication is focused on descriptive statistics and methods of univariate statistical analysis. Part II will be concerned with the analysis of survivorship and multivariate statistics.

Key words: *methods of statistical analysis, medicine, descriptive statistics, algorithm, distribution, parametric and non-parametric statistics, confidence, statistical strength, linear regression, diagnostic information value*

На протяжении всей своей истории медицина искала пути повышения эффективности результатов диагностики и лечения. Начиная с интуитивных обобщений, методом проб и ошибок, через осмысление разрозненного эмпирического опыта, она вступила в эпоху доказательности. В настоящее время каждый вывод, предлагаемый специалистам и общественности, основывается на убедительных аргументах, а данные, из которых этот вывод вытекает, должны быть получены в ходе четко спланированного исследования, использующего адекватные методы статистического анализа.

Любое исследование начинается с определения его цели. Таковой, например, может быть изучение эффективности фармакологического препарата или новой процедуры в лечении заболевания. В протоколе будущего исследования четко указываются все данные, которые должны быть собраны в ходе его выполнения, методика получения каждого результата, а также, подчеркнем, заранее определяются методы статистической обработки. Производится предварительная оценка необходимой мощности исследования, также основывающаяся на статистических методах. Только при соблюдении такой методологии

Сведения об авторах

Для контактов:
***Румянцев Павел Олегович*, канд. мед. наук, вед. науч. сотр.**
Адрес: 249036, Обнинск, ул. Королева, 6
Телефон: 8(48439) 93241
roum@mrrc.obninsk.ru
Саенко Владимир Александрович, канд. биол. наук, ст. науч. сотр.
Румянцева Ульяна Викторовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.