

doi: 10.14341/probl201662544-45

THE CIRCULATING LEVEL OF MODIFIED LDL AND C3-CONVERTASE STABILIZATION AMONG PATIENTS WITH ABDOMINAL OBESITY

S.O. Eliashevich, O.M. Drapkina, B.B. Shoibonov

National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Background. The abdominal obesity is associated with a low-grade chronic inflammatory status, to which the complement system is an important contributor. Recent studies documented the close association between modified low-density lipoproteins (mLDL) and the increase of C3 production in human macrophages. In several reports, C3 and the degree of C3 activation (C3a and C3a-desArg) have been linked to diabetes and cardiovascular disease (CVD). However the studies of C3-convertase functional activity haven't been taken yet.

Aim — to evaluate a potential association between mLDL level and C3-convertase stabilization of the classical pathway of complement system activation in middle-aged individuals with abdominal obesity at low cardiovascular risk.

Material and methods. A pilot study, including 45 patients without evidence of atherosclerosis at low CVD risk in the next 10 years according to SCORE, was designed. Abdominal obesity was detected according to the IDF criteria (2009). All patients underwent a comprehensive clinical evaluation with lipid profile and glucose analyzes. The level of mLDL (U) and the C3-convertase functional activity (%) — a key enzyme complex of the classical pathway complement activation, were assessed by using original techniques. Receiving data have been analyzed and compared in the total sample and separately among patients with abdominal obesity.

Results. Analysis included 45 participants (mean age: 41(9) years; body mass index: 27(5) kg/m²; and 47% male). Mean lipid values were as follows: total cholesterol: 5.4 (1) mmol/l; LDL-C: 3.8 (1) mmol/l; HDL-C: 0.98 (0.3) mmol/l; triglycerides 2.5 (1.5—2.1) mmol/l. 27 (60%) participants of the sample had signs of abdominal obesity. Among them 41% (11) with overweight, 44% (12) with obesity. There were found significant differences in the mLDL level of patients with abdominal obesity and without it ($p<0.01$). The median of mLDL level of patients with abdominal obesity was 15.25 U (12.3—24.6), while the median of mLDL level of patients without abdominal obesity was 9 U (5.7—12.4). Plasma mLDL levels were associated with smoking and triglycerides (Spearman up to 0.6, $p<0.05$), independently of low-density lipoprotein-cholesterol and other variables. The activity of stabilized C3-convertase was high (mean 18.5% (7.6%)) in the majority of patients (82%), independently of BMI, waist circumference, blood pressure, levels of TG, LDL-C, HDL-C and mLDL-C. No significant correlation between C3-convertase activity and lipoprotein fractions was found.

Conclusion. Our findings underscore the role of mLDL in early atherosclerosis among the asymptomatic middle-age sample with abdominal obesity at low risk of CVD. The observed fact of stabilization of C3 convertase, apparently, can serve as a predictor of the autoimmune nature of abdominal obesity. One product of the enhanced C3 cleavage is C3a-desArg, which is a hormone that stimulates the acylation and triglyceride synthesis. The association between lipid homeostasis, obesity and innate immune system need to be studied in larger samples.

KEYWORDS:

mLDL, C3-convertase, obesity.

АНАЛИЗ УРОВНЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛПНП И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ С3-КОНВЕРТАЗЫ У ЛИЦ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

С.О. Елиашевич, О.М. Драпкина, Б.Б. Шойбонов

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Предпосылки. В реализации хронического системного воспаления при абдоминальном ожирении особую роль играет система комплемента. В проспективных исследованиях показано, что высокие концентрации С3 компонента комплемента и его активированных метаболитов (С3а и С3а-desArg) коррелируют с развитием СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Кроме этого, есть данные о взаимосвязи между уровнем модифицированных ЛПНП (мЛПНП) и усиленной секрецией макрофагами С3 компонента комплемента. Однако до сих пор не предпринято исследований по изучению функциональной активности С3-конвертазы — ключевого ферментного комплекса классического пути активации комплемента.

Цель исследования — изучить возможные взаимосвязи между уровнем мЛПНП и функциональной активностью С3-конвертазы классического пути активации системы комплемента у лиц среднего возраста с признаками абдоминального ожирения и низким сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE.

Материал и методы. Мы включили в исследование 45 пациентов без признаков ССЗ, имеющих низкий сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE. Абдоминальное ожирение определяли по критериям IDF (2009). Всем пациентам было проведено полное клиническое обследование с определением липидного профиля и гликемии. Используя оригинальные методики, был оценен уровень пула модифицированных ЛПНП (Ед) и функциональная активность С3-конвертазы (%). После получения результатов обследования производились анализ и сравнение данных в общей выборке и отдельно в группе пациентов с абдоминальным ожирением.

Результаты. В анализ включены 45 пациентов (средний возраст 41±9 лет); ИМТ 27±5 кг/м²; 47% мужчины). Средние значения уровней фракций липидов были следующими: ОХ 5,4 (1) ммоль/л, ХС ЛПНП 3,8 (1) ммоль/л, ТГ 2,5 (1,5—2,1) ммоль/л, ХС ЛПВП 0,98 (0,3) ммоль/л, уровень гликемии натощак 5,4 (0,5) ммоль/л. 27 (60%) пациентов имели признаки абдоминального ожирения. Среди них у 41% (11) выявлена избыточная масса тела, у 44% (12) — ожирение. Были обнаружены статистически значимые различия в уровне мЛПНП у лиц с АО и без него ($p<0,01$). Медиана концентрации мЛПНП в группе АО составила 15,25 Ед (12,3—24,6), в группе без АО — 9 Ед (5,7—12,4). Уровень мЛПНП коррелировал с курением и уровнем ТГ ($r=0,6$; $p<0,05$). Активация С3-конвертазы была высокой (среднее 18,5% (7,6%)) у большинства пациентов (82%) независимо от показателей ОТ, ИМТ, уровня ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и мЛПНП. Корреляций между уровнем активности С3-конвертазы и фракциями липопротеинов, достигших статистической значимости, отмечено не было.

Выводы. Уровень мЛПНП может рассматриваться как маркер ранних проатерогенных процессов у лиц среднего

возраста с абдоминальным ожирением группы низкого сердечно-сосудистого риска. Обнаруженный факт стабилизации С3-конвертазы, по-видимому, может служить маркером аутоиммунного генеза ожирения. Это предположение основывается на данных о том, что при усиленном расщеплении С3 компонента комплемента образуются молекула С3а-desArg, представляющая собой белок, стимулирующий ацилирование и синтез триглицеридов клетками печени и адипоцитами. Взаимосвязь между обменом липидов, ожирением и компонентами врожденного иммунитета требует дальнейшего изучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

ЛПНП, С3-конвертаза, ожирение.



doi: 10.14341/probl201662545-46

PROTocatechuic ACIDS PROTECTS AGAINST HIGH GLUCOSE-INDUCED INSULIN RESISTANCE IN HUMAN VISCERAL ADIPOSE TISSUE

P. Ormazabal^{1,2}, B. Scazzocchio¹, R. Vari¹, A. Iacovelli³, R. Masella¹.

¹Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

²Biomedical Research Center, Universidad de los Andes, Santiago, Chile

³Fabia Mater Hospital, Rome, Italy

Adipocytes exposed to high glucose concentrations exhibit impaired insulin signaling. Binding of insulin to its membrane receptor activates insulin metabolic pathway leading to IRS-1 and AKT phosphorylations. The accumulation of visceral adipose tissue (VAT) correlates with insulin resistance and metabolic syndrome. Anthocyanins (ACN) are bioactive food compounds of great nutritional interest. We have shown that protocatechuic acid (PCA), a major metabolite of ACN, might exert insulin-sensitizer activities in human visceral adipose tissue. The aim of this work was to define the protective role of PCA against insulin-resistance induced by high glucose in VAT.

Methodology. VAT obtained from control subject (BMI ≤ 25) were separated in four experimental groups: i) PCA: samples treated for 24 h with 100 μM PCA, ii) GLU: VAT treated with 30 mM glucose for 24 h, iii) PCA+GLU: 1 hour incubation with 100 μM PCA before adding glucose (30 mM, 24 h), iv) CTR: vehicle. After treatment, VAT groups were (or not) acutely stimulated with insulin (20 nM, 20 min). Tyr-IRS-1 and Ser-Akt phosphorylations were assessed by Western blotting (WB) in basal or insulin stimulated tissues in all experimental groups. Samples were assessed for IRS-1, IR, Akt and GLUT4 protein content by WB.

Results. No differences in protein contents between experimental groups were found. GLU tissues showed a lower increment in insulin-stimulated phosphorylation of IRS-1 and Akt compared to CTR and PCA samples. This impaired activation was completely reversed by the pretreatment with PCA.

Conclusion. An *in vitro* insulin-resistance condition induced by high glucose was established in biopsies of VAT. PCA restores the ability of GLU-tissues to fully respond to insulin by increasing IRS-1 and Akt phosphorylations. These results confirm the insulin-sensitizer effect of PCA on VAT previously reported by our group. An anthocyanin rich diet might help to protect against insulin-resistance in VAT.

KEYWORDS

Insulin resistance, adipose tissue, bioactive food compounds.

ПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТОКАТЕХОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ С ВЫРАЖЕННОЙ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ В ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА

P. Ormazabal^{1,2}, B. Scazzocchio¹, R. Vari¹, A. Iacovelli³, R. Masella¹

¹Istituto Superiore di Sanità, Рим, Италия

²Biomedical Research Center, Universidad de los Andes, Сантьяго, Чили

³Fabia Mater Hospital, Рим, Италия

Введение. При воздействии высокой концентрации глюкозы на адипоциты происходит нарушение сигнальных путей инсулина. Связывание инсулина с его мембранным рецептором активирует метаболический путь инсулина, ведущий к IRS-1 и АКТ фосфорилированию. Накопление висцеральной жировой ткани (ВЖТ) коррелирует с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом. Антоцианы являются биоактивными пищевыми соединениями и представляют большой интерес пищевой промышленности. Мы показали, что протокатеховая кислота (ПКК) — основной метаболит антоцианов, могла бы оказывать инсулин-сенситизирующее действие в висцеральной жировой ткани человека.

Цель исследования — определить защитную роль ПКК против инсулинорезистентности, вызванной гипергликемией в ВЖТ.

Материал и методы. ВЖТ от группы контроля (ИМТ ≤ 25 кг/м²) были разделены на четыре экспериментальные группы: 1-я — ВЖТ образцы, обработанные в течение 24 ч с 100 мкМ ПКК, 2-я — GLU: ВЖТ обрабатывают 30 мМ глюкозы в течение 24 ч, 3-я — ПКК + глюкоза: 1 ч инкубации с 100 мкМ ПКК перед добавлением глюкозы (30 мМ, 24 ч), IV) CTR: vehicle. После обработки группы ВЖТ были (или не были) остро стимулированы инсулином (20 нМ, 20 мин). Tyr-IRS-1 and Ser-Akt фосфорилирование оценивали с помощью вестерн-блоттинга в нативных или инсулин-стимулированных тканях всех экспериментальных групп. Образцы были оценены на наличие IRS-1, IR, Akt и содержания белка GLUT4 методом вестерн-блоттинга.

Результаты. Никаких различий в содержании белка между экспериментальными группами обнаружено не было. Во 2-й группе выявлен более низкий прирост стимулируемого инсулином фосфорилирования IRS-1 и Akt по сравнению с 3-й и 4-й группами. Это нарушение активации полностью устранено предварительной обработкой образца с ПКК.

Выводы. Состояние резистентности к инсулину *in vitro*, индуцированное гипергликемией, было основано на биопсии ВЖТ. ПКК восстанавливает способность Glu-тканей в полной мере реагировать на инсулин за счет увеличения IRS-1 и Akt фосфорилирования. Эти результаты подтверждают инсулин-сенситизирующее действие ПКК на ВЖТ. Диета с высоким содержанием антоцианов может предупредить от инсулинорезистентности в ВЖТ.