

ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ЛЕПТИНА И СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ АССОЦИИРОВАННОЙ СОСТОЯНИЕМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

¹ Гулчехра Рустамовна Юлдашева, ² Фарход Абдухалимович Умаралиев

¹ Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников
д.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии и физиотерапии

² Врач гастроэнтеролог клиники «Осиё тиббиёт файзи»

yuldashev.b2012@mail.ru

АННОТАЦИЯ

Выявлено, что инсулинорезистентность у больных с хроническим панкреатитом воздействуют на жировые ткани, усиливая липолитическое действие инсулина – что приводит к накоплению свободных жирных кислот и глицерина.

Ключевые слова: хронический панкреатит, инсулинорезистентность, лептин, свободные жирные кислоты, метаболический синдром

THE NATURE OF CHANGES IN THE CONCENTRATION OF LEPTINA AND FREE FATTY ACIDS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS ASSOCIATED WITH A CONDITION OF INSULIN RESISTANCE

ABSTRACT

It has been revealed that insulin resistance in patients with chronic pancreatitis affects adipose tissue, enhancing the lipolytic effect of insulin - which leads to the accumulation of free fatty acids and glycerol.

Keywords: chronic pancreatitis, insulin resistance, leptin, free fatty acids, metabolic syndrome

ВВЕДЕНИЕ. В настоящее время продолжается стремительный рост частоты метаболического синдрома (МС), «пандемии XXI века», по заключению экспертов ВОЗ. Основными характеристиками МС являются увеличение массы висцерального жира, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия [1,3].

Последние десятилетия этой проблеме уделяют огромное внимание врачи практически всех специальностей. Учитывая современные тенденции число лиц, страдающих МС к середине текущего столетия превысит полмиллиарда человек. Однако, при своевременной диагностике и лечении, метаболические нарушения могут быть обратимыми, или возможна коррекция выраженности проявлений МС [2,6].

В формировании МС играет роль гиперактивность гипоталамо-гипофизарно - надпочечниковой системы и симпатoadреналовых реакций, усиливая инсулинорезистентность (ИР) и снижая выработку адипонектина. Отмечены особенности полиморфизма генов рецепторов дофамина и лептина, связанные при МС с гиперактивностью симпатической нервной системы [4,5].

Важным звеном в патогенезе МС в соответствии с липоцентрической теорией, является абдоминально-висцеральная жировая ткань. Одним из основных факторов при МС можно считать андроидное ожирение. По данным С.А.Бутрова с соавт. (2004), при андроидном типе ожирения у 88% пациентов обнаружена ИР, при гиноидном типе ожирения только у 32 % больных.

Многочисленными исследованиями доказано, что гиперинсулинемия приводит к истощению инсулярного аппарата поджелудочной железы (их масса падает, нарушается конверсия проинсулина в инсулин). В результате снижается секреция инсулина, постепенно формируется пониженная толерантность к глюкозе и сахарный диабет [7,8,9].

Цель исследования Изучить особенности показателя лептина в крови у больных хроническим панкреатитом ассоциированной инсулинорезистентностью.

ЛИТЕРАТУРА И МЕТОДОЛОГИЯ

В нашей работе объектом исследования были больные хроническим панкреатитом (ХП) ассоциированной состоянием ИР, находящиеся на лечении в отделении терапии, РКБ №1. В процессе исследовательской работы под наблюдением находились 58 пациента. В соответствии с задачами исследования сформировано 3 группы наблюдения:

1. Группа больных с ХП - 40 человека.
2. Группа больных с ХП ассоциированной ИР - 18 человек.
3. Группа здоровых лиц- 14человек.

Средний возраст больных всех групп составлял – 52,2±2,7 лет. В условиях поликлиники также проводилось антропометрическое обследование пациентов - определение веса и роста пациентов, определение окружности талии и бедер.

В опытную группу исследования были включены больные с критериями, соответствующие «общемировому консенсусу по критериям МС»: центральное ожирение, подтвержденное окружностью талии от 102 см для мужчин и от 88 см для женщин, и любые два из нижеследующих критериев:

Критериями исключения для обеих групп являлись тяжелые соматические заболевания - сахарный диабет 1 типа, хроническая почечная недостаточность, выраженная анемия, дыхательная недостаточность, онкологические заболевания.

Содержание инсулина определяли иммуноферментным методом (набор фирмы «DRG-Diagnostika» Германия). Содержания лептина также исследовали иммуноферментным методом используя наборы фирмы Diagnostics Biochem Canada). Кроме того, проведено исследование свободных жирных кислот (СЖК) ферментативным методом, как независимый предиктор нарушения толерантности к глюкозе, ИР и СД.

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel».

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании полученных результатов исследований следует указать, что наряду с изменениями антропометрических данных, показателей углеводного и липидного обмена у пациентов с ХП ассоциированной ИР имеется изменение функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Так, 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 сахарный диабет II типа. Ожирение приводит к развитию ИР периферических тканей, что играет пусковую роль в развитии сахарного диабета II типа.

Отложение жировой клетчатки в абдоминальной области (или центральное ожирение), как было выявлено у наших пациентов, более четко связано с МС в частности ожирением. 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 -адреноректорных и андрогенных рецепторов и относительно низкую плотность α 2 -адреноректорных 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.

Таблица 1.

Показатели СЖК в сыворотке крови у больных ХП и сочетанной ИР

Показатель	Здоровые лица (n=14)	Группа I ХП (n=40)	Группа II ХП с ИР (n=18)
Содержание свободных жирных кислот (ммоль/л)	0,28±0,02	0,46±0,04	1,26±0,09*

Примечание: * - достоверность различий $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой.

Как видно из представленных результатов исследования (табл.1), в первой группе больных (ХП) достоверных изменений в концентрации СЖК в крови не отмечено ($0,46 \pm 0,04$ ммоль/л против $0,28 \pm 0,02$ ммоль/л у здоровых лиц). 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 ИР, 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 ИР. Избыточное содержание СЖК в крови служит источником накопления триглицеридов и продуктов неокислительного метаболизма СЖК в скелетных и сердечной мышцах и является причиной нарушения инсулинзависимой утилизации глюкозы в этих тканях. Многочисленными исследованиями последних лет показано, что СЖК оказывают прямое токсическое воздействие на β -клетки поджелудочной железы (эффект липотоксичности). Самые высокие значения СЖК у обследуемых лиц было выявлено в группе больных с хроническим панкреатитом (ХП) сочетанной ИР. Так, при сравнении результатов исследования уровня СЖК с группой здоровых лиц, отмечено более 4 кратное увеличение ($p < 0,001$), где уровень его составил в среднем $1,26 \pm 0,09$ ммоль/л. Межгрупповое сравнение больных различных групп было отмечено увеличение уровня СЖК при сравнении с группой I на 40%, и группой II – в 2,7 раза ($p < 0,05$).

Следующим этапом наших исследований явилось изучение уровня лептина в крови у обследуемых лиц

Таблица 2

Показатели лептина крови у больных ХП сочетанный ИР (ИР) (M±m)

Показатель	Здоровые лица (контроль) (n=14)	Больные ХП (n=40)	Больные ХП сочетанной ИР (n=18)
Лептин, нг/мл	13,94±0,75	20,42±1,46*	33,68±1,74**

Примечание: * - достоверность различий $p < 0,05$ относительно группы контроля

Как видно из представленных результатов исследований (табл. 2) концентрация лептина повышена у пациентов, страдающих ИР. 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. Имеется тесная связь гиперлептинемии и ИР. 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.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как было указано выше, у больных с ХП сочетанной состоянием ИР отмечено гипергликемия и гиперинсулинемия. Следовательно, высокие значения СЖК у больных сочетанной формой заболевания видимо, связано с нарушением функции рецепторов к инсулину и поглощения клетками глюкозы, которая приводит к изменению метаболизма углеводов и переходу процесса гликолиза в процесс глюконеогенеза, т.е. усиленного потребления жирных кислот и аминокислот. Ключевым звеном в нарушении метаболизма липидов у больных ХП сочетанной ИР является компенсаторная гиперинсулинемия, что приводит к нарушению инсулинпосредованной утилизации глюкозы клетками, которая сопровождается накоплением СЖК, особенно у пациентов II группы. Следовательно, ИР у больных ХП воздействуют на жировые ткани, усиливая липолитическое действие инсулина – что приводит к накоплению СЖК и глицерина. В данной ситуации, СЖК поступает в печень, где становятся основным источником формирования атерогенных липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ).

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. Длинная изоформа Ob-R экспрессируется в ядрах гипоталамуса и клетках других типов, в том числе Т-клетках, β -клетках поджелудочной железы и ответственна за клиренс лептина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, 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. Измерение концентрации лептина в сыворотке крови могут быть рекомендованы для включения в алгоритм обследования больных с ХП сочетанной состоянием ИР и могут служить дополнительными маркерами этого состояния.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Бутрова С. А. (2001) Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. РМЖ, том 2; 9: 56-60.
2. Бутрова С. А., Дзгоева Ф. Х. (2004) Висцеральное ожирение — ключевое звено метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм; 1: 10-6.
3. Мельниченко Г. А., Пышкина Е. А. (2001) Ожирение и инсулинорезистентность факторы риска и составная часть метаболического синдрома. Терапевтический архив. 12: 5-8.
4. Пасечник А.В., Фролов В.А., Кузовников А.Е., Моисеева Е.Г., Хоменко А.А., Гвоздь Н.Г. (2002) Анализ воспаления как причины развития метаболических нарушений и инсулинорезистентности// Вестник РУДН. - Сер. Медицина. Том №3. – С. 6 – 10.
5. Сметник В. П. Половые гормоны и жировая ткань. (2007). Ожирение и метаболизм. Том 3: 17-27.
6. Чазова И. Е., Мычка В. Б. (2002) Метаболический синдром. Consilium Medicum, том 4; 11: 587-92.
7. Frystyk J., Berne C., Berglund L., Jensevik K., Flyvberg A., Zethelius B. (2007) Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow-up study in elderly men. J. Clin Endocrinol Metab 92: 571-6.
8. Koerner A., Kratzsch J., Kiess W. (2005) Adipocytokines: leptin the classical, resistin - the controversial, adiponectin - the promising, and more to come // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 19: 525-46.
9. Summers S.A. Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity (2006) Prog Lipid Res 45: 42-72.