



УДК 616.153.915 : 543.832] : [616 - 056.52 + 616.379 - 008.64] 001.8

В.В. Вельков

СВОБОДНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ — НОВЫЙ МАРКЕР ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ИШЕМИИ

ЗАО «Диакон», г. Пущино, Московская область

Ожирение — одна из главных причин, предрасполагающих к развитию метаболического синдрома (МС), инсулинорезистентности (ИР) и приводящих к пандемическому распространению сахарного диабета 2 типа (СД 2) и, как итог, к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ). В США МС регистрируется у 22,8% мужчин и у 22,6% женщин. При этом он диагностируется у 4,6% лиц с нормальным весом, у 22,4% лиц с избыточным весом и у 59,6% лиц, страдающих ожирением (Y.W. Park et al., 2003). Многочисленные патологии, связанные с ожирением, вызываются повышенными уровнями свободных жирных кислот (СЖК) в крови. СЖК (или неэстерифицированные жирные кислоты) образуются в результате гидролиза триглицеридов, содержащихся в жировой ткани. Плазменные жирные кислоты или эстерифицированы и большей частью связаны с альбумином, или не эстерифицированы и находятся в свободном состоянии. В плазме концентрация СЖК составляет от 100 мкмоль/л до 1 ммоль/л, и их уровень значительно зависит от времени суток. После каждого дневного приема пищи уровень СЖК в плазме падает, так как инсулин подавляет липолиз адипоцитов, в результате которого и образуются СЖК. В ночное время уровень СЖК в плазме возрастает. К этим нормальным суточным колебаниям уровней СЖК «подстраиваются» почти все другие ткани, в частности, скелетные мышцы, которые «переключаются» с утилизации глюкозы (днем) на потребление СЖК (ночью). Способность скелетных мышц (и тканей других органов) подстраивать свой метаболизм к доминирующему в данный момент субстрату (днем или ночью) называют хорошим «метаболическим здоровьем», или «метаболической гибкостью», которое связано с нормальной чувствительностью к инсулину (D.E. Kelley et al., 2000). Но есть одна ткань, которая «работает» на СЖК и днем, и ночью.

СЖК — основной метаболический ресурс для миокарда. В миокарде СЖК быстро метаболизируются за счет бета-окисления в митохондриях и обеспечивают сердцу от 65 до 70% АТФ. Остальные 20-25% АТФ миокард получает за счет гликолиза. «Сжигание» СЖК — весьма

Ключевые слова: инсулинорезистентность, метаболический синдром, сахарный диабет, атеросклероз, свободные жирные кислоты.

Key words: insulin resistance, metabolic syndrome, diabetes mellitus, atherosclerosis, free fatty acids.

затратный процесс: окисление 1 моля СЖК требует большего количества O_2 , чем окисление 1 моля глюкозы. И хотя в норме эти потребности в O_2 удовлетворяются, при ишемии потребление СЖК падает, их уровень в плазме возрастает, что ведет к самым серьезным последствиям (van der G.J. Vusse et al., 2002; O. Aras et al., 2007).

Однако главная опасность, связанная с повышенными уровнями СЖК — это инсулинорезистентность (ИР). Повышенные уровни СЖК, вызванные избыточным количеством жировой ткани, — если не первая, то, по крайней мере, одна из главных причин возникновения ИР. Многократно и достоверно показано, что большинство пациентов, страдающих ожирением, МС, СД 2, имеют повышенные плазменные уровни СЖК, что приводит к ИР различных клеток, тканей и органов (G. Boden, 2005; J. Delarue et al., 2007).

Нарушение метаболизма СЖК — ключевое событие, ведущее к ИР. При ожирении в кровоток поступает избыток СЖК. Дальнейшее зависит от того, в каких именно тканях, не предназначенных для их депонирования, СЖК будут накапливаться. Если в скелетных мышцах — это приведет к ИР, если в печени — к дислипидемии. Чаще всего сначала, как правило, развивается ИР, а потом, с ее утяжелением, — ишемическая болезнь сердца (ИБС) (O. Aras et al., 2007). Развитие ИР при избытке СЖК происходит, по крайней мере, по двум разным путям.

1. Повышается уровень глюкозы. Хронически высокие уровни СЖК оказывают так называемый «липотоксический» эффект на бета-клетки поджелудочной железы (R.H. Unger, 1995), что подавляет секрецию инсулина (J.W. Joseph et al., 2004; E.P. Haber et al., 2006). Более того, повышенный при ожирении поток СЖК в печень повышает в печени эндогенный синтез глюкозы, что

на фоне дисфункции бета-клеток еще больше повышает уровень глюкозы.

2. Развивается собственно ИР. Это происходит за счет двух механизмов. Во-первых, из-за нарушения пути передачи инсулинового сигнала, вызванного патологическим метаболизмом СЖК в скелетных мышцах, «не справляющихся» с окислением избытка СЖК. Локальное накопление внутри скелетных мышц таких метаболитов СЖК, как церамид, диаглицерол или Ацил-КоА, нарушает передачу инсулинового сигнала и, тем самым, транспорт глюкозы (J.R. Zierath, 2007). Церамиды состоят из сфингоидного основания (сфингозина) и остатка жирной кислоты, соединенных амидной связью. Церамид — интермедиат в биосинтезе сфинголипидов. Он образуется при взаимодействии сфингозина с ацил-КоА. Церамид — вторичный мессенджер в сигнальном пути сфинголипидов, участвует в регуляции таких процессов, как клеточная дифференцировка, пролиферация и апоптоз. У лиц с ожирением, страдающих ИР, уровни церамидов в скелетных мышцах повышены в 2 раза, это повышение связано с высокими уровнями СЖК в плазме и со снижением интенсивности фосфорилирования протеинкиназы Akt, участвующей в трансдукции инсулинового сигнала (J.M. Adams et al., 2004; L. Pickersgill et al., 2007). Опыты с животными и фармакологическими агентами показали, что снижение уровней церамидов (за счет ингибирования его синтеза) действительно улучшает гомеостаз глюкозы у инсулинорезистентных трансгенных мышей, имевших ожирение и СД (W.L. Holland et al., 2007).

Второй механизм возникновения ИР, вызываемой избытком СЖК, — большая масса адипоцитов синтезирует повышенные количества провоспалительных цитокинов (адипоцитокинов), что приводит к хроническому воспалительному процессу, который, в свою очередь: а) так же нарушает путь передачи инсулинового сигнала, б) повреждает функции митохондрий, что в итоге нарушает гомеостаз глюкозы. В частности, секретируемые жировыми клетками ИЛ-6 и ФНО- α утяжеляют ИР, а секретируемый адипоцитами ангиотензин II повышает артериальное давление и способствует развитию атеросклероза (G.S. Hotamisligil, 2003; G.S. Hotamisligil, 2007).

О чем могут свидетельствовать повышенные уровни СЖК в плазме? Прежде всего, о нарушениях гомеостаза глюкозы. *СЖК — независимый предиктор нарушенной толерантности к глюкозе.* В проспективном исследовании в течение 5 лет наблюдались лица (3671 чел.) с исходно нормальной толерантностью к глюкозе (ТГ). За это время у 418 лиц развилась нарушенная ТГ. Обнаружено, что нарушение ТГ было связано с высокими уровнями СЖК натощак у лиц с исходно нормальной ТГ. Авторы полагают, что повышенные уровни СЖК — предикторы развития нарушенной ТГ, независимые от ИР или от нарушений секреции глюкозы (M.A. Charles et al., 1997).

Повышенные натощак уровни СЖК — фактор риска СД2. Об этом свидетельствуют данные проспективного исследования, в котором в течение 9 лет наблюдали 580 лиц с СД2 и 556 лиц контрольной группы. Было обнаружено, что уровни СЖК прямо пропорционально связаны: 1) с индексом массы тела; 2) с объемом талии; 3) с частотой пульса; 4) с уровнями триглицеридов в плазме; 5) с показателями воспаления (определяли по 6 маркерам воспаления) и 6) с наличием СД 2 (J.S. Pankow et al., 2004).

ИР еще больше повышает уровень СЖК. Многократно показано, что инсулинорезистентные адипоциты секретируют повышенные уровни СЖК, это заставляет считать повышенные уровни СЖК в плазме маркером ИР. Так, при ИР жировые клетки интенсивно расщепляют содержащиеся в них триглицериды и высвобождают образовавшиеся из них СЖК в кровоток (как при ожирении, так и без него). СЖК выходят в плазму также из Х-ЛПОНП и из хиломикронов и по кровотоку частично направляются в другие органы, а частично — обратно в печень, где снова превращаются в триглицериды. Происходит все возрастающая «накачка» печени СЖК и триглицеридами, при этом в печени повышается синтез Х-ЛПОНП, поток СЖК и триглицеридов из печени возрастает (C.D. Byrne et al., 1994; O. Agas et al., 2007).

Повышенные уровни СЖК индуцируют атерогенез. Повышение в печени концентрации СЖК и триглицеридов приводит к эффекту «падающего домино» в цепи реакций метаболизма холестерина.

1. Из печени высокие уровни Х-ЛПОНП секретируются в плазму, где из-за липолиза из Х-ЛПОНП образуются СЖК и высокоатерогенные частицы липопротеинов, богатых триглицеридами.

2. Из плазмы СЖК и ремнантные частицы снова поглощаются печенью, что еще больше повышает уровень СЖК в гепатоцитах, а это еще больше стимулирует синтез Х-ЛПОНП.

3. В печени, при высоком уровне Х-ЛПОНП и нормальном уровне белка CETP — переносчика эфира холестерина (cholesterol ester transfer protein — CETP), триглицериды из Х-ЛПОНП переходят в Х-ЛПВП, а холестерин из Х-ЛПВП переходит в Х-ЛПОНП. В итоге образуются богатые холестерином высокоатерогенные ремнантные частицы Х-ЛПОНП и Х-ЛПВП, содержащие много триглицеридов и мало холестерина.

4. Такие частицы Х-ЛПВП теряют триглицериды (из-за активности липазы печени) и аполипопротеин Апо А1. В итоге, уровень антиатерогенного Х-ЛПВП понижается.

5. При высоком уровне Х-ЛПОНП (богатых триглицеридами) белок CETP переносит триглицериды из Х-ЛПОНП в Х-ЛПВП и холестерин из Х-ЛПВП в Х-ЛПОНП.

6. Богатые триглицеридами Х-ЛПВП под влиянием липазы теряют триглицериды, уменьшаются в размерах и становятся высокоатерогенными мелкими плотными частицами Х-ЛПНП.

Таким образом, повышенные уровни СЖК приводят к снижению уровня «антиатерогенного» Х-ЛПВП, образованию крайне атерогенных мелких плотных частиц Х-ЛПНП и к повышению уровня триглицеридов в плазме (R.K. Avramoglu et al., 2006; J.M. Miles et al., 2007; Adiels M. et al., 2008). Более того, повышенный при ИР уровень СЖК вызывает в митохондриях макрососудистых эндотелиальных клеток сверхсинтез активных форм O_2 , что ведет к окислению Х-ЛПНП и к модификации Х-ЛПВП, что, в свою очередь, индуцирует воспалительный процесс в стенках сосудов, ведет к образованию и накоплению холестериновых бляшек и к ишемии (A.I. Oprescu et al., 2007; I. Chinen et al., 2007).

Ишемия, вызванная высоким уровнем СЖК, еще больше повышает уровень СЖК. Как уже говорилось, в норме в миокарде за счет бета-окисления в митохондриях

СЖК быстро метаболизируются, окисление 1 моля СЖК требует большего количества O_2 , чем окисление 1 моля глюкозы. При ишемии с метаболизмом СЖК в миокарде происходят существенные изменения: 1) в ишемических и кардиомиопатических условиях утилизация глюкозы преобладает над использованием СЖК; 2) метаболизм СЖК становится патологическим, внутри ишемических клеток образуются лактат и ионы водорода; 3) это ведет: а) к деградации контрактильности миокарда, б) диастолической дисфункции и в) снижает артитмогенный порог кардиомиоцитов (S.C. Hendrickson et al., 1997; O. Aras et al., 2007). В целом, повышенные плазменные уровни СЖК, независимо от других параметров связаны с диастолической дисфункцией левого желудочка и приводят к диабетической кардиомиопатии (J.G. Leichman et al., 2006).

Повышенные СЖК — ранний маркер ишемии. В проспективном исследовании в течение 5 лет наблюдали 2103 пациентов-мужчин, исходно не имевших ИБС. За это время у 144 из них развилась ИБС. Повышенные натощак уровни СЖК были связаны с повышением риска ИБС в 2 раза (M. Pirro et al., 2002). В другом исследовании наблюдали 30 пациентов, поступивших с острым коронарным синдромом, у которых измеряли уровни тропонина I и СЖК. У 9 лиц был диагностирован ИМ. В течение 24 ч после поступления у всех 9 лиц с ИМ уровни TnI повысились. При этом в каждом из 9 случаев повышения cTnI были увеличенными и уровни СЖК. При поступлении высокие концентрации СЖК были у 28 из 30 пациентов (93%). При этом у всех 9 лиц с ИМ уровни СЖК при поступлении были повышены (100%). Авторы делают вывод: при ишемии СЖК повышаются независимо от наличия или отсутствия некроза миокарда, тестируемого по TnI (F.S. Apple et al., 2004). Аналогичные результаты были получены, когда уровни СЖК измеряли у 22 пациентов, подвергшихся чрезкожной транслюминальной ангиопластике. У всех больных постоперационные уровни СЖК были выше предоперационных, после операции уровень СЖК был в 14 раз выше, чем в норме. Авторы считают, что повышение сывороточного уровня СЖК отражает транзиторную ишемию, вызываемую ангиопластикой; определение уровня СЖК — более чувствительный показатель степени ишемии, чем электрокардиографическое измерение (A.M. Kleinfeld et al., 1996).

В целом, повышенные уровни СЖК — показатель тяжести ишемии у «тропонин-отрицательных» пациентов». (A.M. Kleinfeld et al., 1996). Повышенные уровни СЖК предсказывают внезапную смерть. В течение 6,85 лет наблюдали 3315 лиц, подвергавшихся коронарной ангиографии. Заболевания коронарных артерий диагностированы у 2231 пациента. Внезапная смерть произошла у 165 больных. Повышенные уровни СЖК были связаны с повышенным риском внезапной смерти (S. Pilz et al., 2007).

Итак, повышение уровня СЖК затягивает больного в спираль патологических событий. Своевременное определение концентрации СЖК в крови может стать началом выхода из этого порочного круга.

Л и т е р а т у р а

1. Adams J.M., Pratipanawatr T., Berria R. et al. // *Diabetes*. 2004. Vol. 53(1), P. 25-31.
2. Adiels M., Olofsson S.O., Taskinen M.R. et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008. 28(7), P. 1225-1236.
3. Apple F.S., Kleinfeld A.M., Adams J. // *Clin Proteomics*. 2004. Vol. 1, №1, P. 41-44.
4. Aras O., Dilsizian V. Targeting // *Current Opinion in Biotechnology*. 2007. Vol. 18, P. 46-51.
5. Avramoglu R.K., Basciano H., Adeli K. // *Clin Chim Acta*. 2006. Vol. 368(1-2), P. 1-19.
6. Byrne C.D., Wareham N.J., Brown D.C. et al. // *Diabetologia*. 1994. Vol. 37, P. 889-896.
7. Boden G. // *Curr Diab Rep*. 2005. Vol. 5(3), P. 167-170.
8. Charles M.A., Eschwege E., Thibault N. et al. // 1997. Vol. 40(9), P. 1101-1106.
9. Chinen I., Shimabukuro M., Yamakawa K. et al. // *Endocrinology*. 2007. Vol. 148(1), P. 160-165.
10. Delarue J., Magnan C. // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007. Vol. 10(2), P. 142-148.
11. Haber E.P., Procopio J., Carvalho C.R. et al. // *Int Rev Cytol*. 2006. Vol. 248, P. 1-41.
12. Hendrickson S.C., St Louis J.D., Lowe J.E. et al. // *Mol Cell Biochem*. 1997. Vol. 166(1-2), P. 85-94.
13. Holland W.L., Brozinick J.T., Wang L.P. et al. // *Cell Metab*. 2007. Vol. 5(3), P. 167-179.
14. Hotamisligil G.S. // *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003. Vol. 27 Suppl 3, P. 53-55.
15. Hotamisligil G.S. // *Nature*. 2006. Vol. 444 (7121), P. 860-867.
16. Kelley D.E., Mandarino L.J. // *Diabetes*. 2000. Vol. 49(5), P. 677-683.
17. Kleinfeld A.M., Prothro D., Brown D.L. et al. // *Am J Cardiol*. 1996. Vol. 78(12): 1350-1354.
18. Leichman J.G., Aguilar D., King T.M. et al. // *Am J Clin Nutr*. 2006. Vol. 84(2), P. 336-341.
19. Miles J.M., Nelson R.H. // *Horm Metab Res*. 2007. Vol. 39(10), P. 726-729.
20. Oprea A.I., Bikopoulos G., Naassan A. et al. // *Diabetes*. 2007. Vol. 56(12), P. 2927-2937.
21. Pankow J.S., Duncan B.B., Schmidt M.I. // *Diabetes Care*. 2004; Vol. 27(1), P. 77-82.
22. Park Y.W., Zhu S., Palaniappan L. et al. // *Arch Intern Med*. 2003; Vol. 163(4), P. 427-436.
23. Pickersgill L., Litherland G.J., Greenberg A.S. et al. // *J Biol Chem*. 2007. Vol. 282(17), P. 12583-12589.
24. Pilz S., Schramagl H., Tiran B. et al. // *Eur Heart J*. 2007. Vol. 28(22), P. 2763-2769.
25. Pirro M., Mauriege P., Tchernof A. et al. // *Atherosclerosis*. 2002. Vol. 160(2), P. 377-378.
26. Unger R.H. // *Diabetes*. 1995. Vol. 44, P. 863-870.
27. Van der Vusse G.J., van Bilsen M., Glatz J.F. et al. // *Mol Cell Biochem*. 2002. Vol. 239, P. 9-15.
28. Zierath J.R. // *Cell Metab*. 2007. Vol. 5(3), P. 161-163.

