

**Влияние орлистата на постпрандиальную липидемию, субклассы липопротеидов и их размеры**  
Effect of orlistat on postprandial lipemia, NMR lipoprotein subclass profiles and partical size  
P.M. Suter et al.  
Atherosclerosis—2005; 180: 127–135.

Более 20 лет назад D.V. Zilversmit впервые выдвинул концепцию о том, что постпрандиальный метаболический феномен может играть существенную роль в формировании атеросклероза. В последующем эта концепция была подтверждена целым рядом крупных исследований. Было показано, что потребление продуктов животного происхождения, содержащих большое количество жира, способствует образованию атерогенных хиломикрон, богатых триглицеридами, таких как: хиломикроны, ремнанты хиломикрон, липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), малые плотные частицы липопротеидов низкой плотности. Повышение уровня триглицеридов плазмы как самостоятельно, так и через влияние на композиционный состав липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), приводит к ускорению процессов атеросклероза.

Постпрандиальная гиперлипидемия увеличивает риск тромбозов путем активации фактора VII и снижения фибринолитической активности крови.

Основной детерминантой постпрандиальной липидемии является количество, качество абсорбируемого жира и его метаболический клиренс (абсорбция в желудочно-кишечном тракте, синтез, секреция и расщепление хиломикрон).

Принимая во внимание основной механизм действия орлистата, авторы статьи сравнивали влияние препарата на постпрандиальную липидемию и формирование субклассов липопротеидов на фоне повышенного (1 г на кг массы тела) и среднего потребления (менее 0,67 г на кг массы тела) жира с пищей. Источником жира служило сливочное масло, а углеводов — мармелад.

Пациенты без сахарного диабета и других клинических нарушений были рандомизированы на 3 группы: первая получала орлистат и повышенное содержание жира с пищей; вторая — орлистат и среднее количество жира; третья группа — плацебо и повышенное содержание жира с пищей.

Исходно, через 30 минут и через определенные временные промежутки до 480 минут от начала исследования определялись уровни основных подклассов липопротеинов. После 8 часов наблюдения наименьшая площадь под кривой уровня триглицеридов была в первой и второй группах в сравнении с третьей группой (соответственно 1,33; 0,79 и 4,33 ммоль/час при  $p = 0,02$ ). В третьей группе по сравнению с первыми двумя уменьшилась концентрация липопротеидов высокой плотности ( $p < 0,001$ ).

Большие ЛПОНП, включая хиломикроны и их ремнанты, были существенно выше в группе, принимавших плацебо и повышенное содержание жира с пищей. В этой же группе размеры ЛПОНП во второй постпрандиальной фазе были значительно больше, чем в группах, принимавших орлистат. Именно большие ЛПОНП в дальнейшем метаболизируются в малые плотные ЛПНП, которые, в свою очередь, обладают высокой атерогенной активностью. Следует отметить, что, по данным этого исследования, даже однократный прием орлистата с пищей оказывает позитивный эффект на размеры липопротеинов и, соответственно, на атеросклеротический потенциал. С помощью ядерно-магнитной резонансной спектроскопии, применяемой в исследовании, нельзя различить кишечный или печеночный генез ЛПОНП. Но, учитывая фармакологический эффект орлистата, можно предположить, что основные изменения в концентрации липопротеидов касаются в основном липопротеидов кишечного происхождения.

В исследовании не обнаружено существенных изменений в концентрации и размерах ЛПНП, уровне постпрандиальной гликемии, инсулина и свободных жирных кислот.

Снижение площади под кривой содержания триглицеридов, укорочение периода постпрандиальной липидемии, уменьшение концентрации большинства субклассов липопротеидов, богатых триглицеридами, подтверждает гипотезу о позитивном влиянии орлистата на постпрандиальный профиль липопротеидов. Данное исследование расширяет фармакологические возможности коррекции постпрандиальной липидемии и предлагает рассмотреть подавление активности желудочно-кишечной липазы в качестве потенциального модулятора сердечно-сосудистого риска.

#### Комментарии

Постпрандиальная гиперлипидемия — результат повышения циркулирующих липидов за счет жиров пищи. Жир, поступающий через кишечник, переходит в хиломикроны спустя 30–60 минут и циркулирует в крови 6–8 часов.

Период циркуляции хиломикрон в крови зависит от качества жирных кислот, преобладающих в рационе. Так, у жителей Средиземноморья, в рационе которых много мононенасыщенных жирных кислот, пик концентрации триглицеридов плазмы наступает быстрее, но период циркуляции хиломикрон короче на 2–3 часа, чем у жителей северной части Европы.

Следует отметить, что хиломикроны переходят в последующем в ремнанты хиломикронов и повышение их уровня усиливает эндотелиальную дисфункцию, тромбоцитарную активность и пролиферацию гладкомышечных клеток. Кроме этого ремнанты хиломикронов уменьшают содержание циркулирующего трансформирующего фактора роста бета-1. В совокупности эти процессы усиливают атерогенез. В связи с этим, вполне обоснованным было проведение описанного исследования. Немного смущает малое количество пациентов, но оно достаточно для подтверждения основных выводов проведенных ранее исследований на больших когортах пациентов.

Конечно, данные этого исследования, проводимого на фоне однократного приема орлистата, тяжело экстраполировать на длительный период

лечения препаратом, но, вероятнее всего, именно фармакологическое действие препарата и стимулирует найденные изменения в количественном и качественном составе липопротеинов. Вероятнее всего, поддержание эффекта препарата в течение длительного времени поможет уменьшить риск развития атеросклероза.

В приведенном исследовании теоретически обоснованные гипотезы получили практическое подтверждение. Нельзя не учитывать и тот факт, что при низкожирной диете снижается уровень ЛПВП, а применение орлистата может нивелировать этот неблагоприятный эффект. Именно позитивное влияние орлистата для лечения ожирения на липидный спектр дало основание для выделения ему самостоятельного места в современной классификации методов коррекции дислипидемии.

**Увеличение уровня циркулирующего адипонектина при сахарном диабете 1 типа ассоциируется с длительностью диабета**

Elevated circulating adiponectin in type 1 diabetes is associated with long diabetes duration.

T. Lindström, J. Frystyk, C. A. Hedman, A. Flyvbjerg, H.J. Arngvist  
Clinical Endocrinology 2006, 65: 776–782.

Цель проведенного авторами исследования – изучение уровня концентрации адипонектина в зависимости от продолжительности диабета и эндогенной секреции инсулина. В исследование были включены 46 компенсированных пациентов с уровнем HbA1c < 6% и длительностью сахарного диабета 1 типа (СД-1) от 4 месяцев до 52 лет.

У пациентов с диабетом менее 10 лет уровень адипонектина составил  $9,7 \pm 5,3$  мг/л (медиана 8,1), а в группе с длительностью заболевания более 10 лет этот показатель был выше почти вдвое –  $14,7 (17,8 \pm 10,7)$  мг/л. У последних С-пептид практически не определялся (менее 100 пмоль/л). В группе контроля из здоровых людей показатели С-пептида составляли  $492 \pm 177$  пмоль/л, а адипонектина  $10,1 \pm 2,9$  мг/л. По уровню С-пептида оценивалась эндогенная секреция инсулина, по мере снижения которой повышался уровень адипонектина. Статистическая обработка данных с помощью регрессионного анализа показала, что длительность диабета – стойкий предиктор повышения уровня адипонектина плазмы, не зависящий от степени метаболического контроля.

Это предположение подтвердилось и предыдущими исследованиями пациентов с СД-2, находящихся на заместительной терапии инсулином. По мере нарастания дозы инсулина у них увеличивался уровень адипонектина.

Позитивные ассоциации адипонектина с ХС ЛПВП у пациентов с СД-1 и без диабета аналогичны.

*Комментарии*

Адипонектин – полипептид, эксклюзивно продуцируемый адипоцитами, последние исследования его

функциональной активности выделяют адипонектин как один из ярких представителей адипоцитокинов. Предполагается, что адипонектин является эндогенным сенситайзером инсулина. Концентрация циркулирующего адипонектина снижается по мере нарастания массы тела пациентов, при сахарном диабете 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваниях. Прослеживаются отрицательные корреляционные связи уровня адипонектина с висцеральной локализацией жировой ткани, показателями циркулирующих триглицеридов и липопротеидов высокой плотности.

Большинство исследований функции адипонектина посвящено его влиянию на развитие метаболического синдрома, СД-2 и его осложнений. Последнее время появились интересные данные о том, что при микрососудистых нарушениях у больных с сахарным диабетом 1 типа регистрируется высокий уровень адипонектина.

Обсуждаемое исследование коснулось именно этой новой грани действия адипонектина – его роли при СД-1. По мере увеличения длительности диабета и снижения клиренса креатинина, повышался уровень адипонектина. Но после проведения регрессионного анализа, авторами был сделан вывод о том, что увеличение стажа диабета модифицирует уровень циркулирующего адипонектина, независимо от функциональной способности почек.

Как известно, адипонектин существует в трех изоформах, и наибольшая связь с метаболическими нарушениями обнаруживается у высокомолекулярной формы адипонектина. В представленном исследовании определялся только уровень общего адипонектина, что несколько сужает возможность проведения ассоциативного анализа.