

Иммунологические аспекты ожирения и сахарного диабета 2 типа

В.В. Попова, К.П. Зак

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»

В современной медицине проблема сахарного диабета (СД) является одной из наиболее приоритетных и социально значимых. Прогрессивное увеличение количества больных сахарным диабетом на сегодняшний день приобрело характер пандемии. За последние 25 лет численность пациентов с СД (преимущественно за счет СД 2 типа) возросла более чем в 4 раза и составляет в настоящее время около 400 млн., а к 2025 году число данных больных будет насчитывать 592 млн. человек во всем мире. Так, в США количество пациентов с СД 2 типа на сегодняшний день достигает 25,5 млн. человек, т.е. 14,5 % населения страны, а к 2050 году предположительно 21 % граждан Америки будет страдать СД 2 типа. Резкое увеличение количества больных СД 2 типа наблюдается также во многих странах Европы. Так, в Германии численность пациентов с СД с 2000 по 2013 год возросла в 10 раз, среди них 95 % составляют больные СД 2 типа.

Аналогичное повышение заболеваемости СД 2 типа в последние годы отмечается и в Украине. Так, за последние 15 лет распространённость СД в нашей стране увеличилась на 54,5 %, а заболеваемость – на 82,9 % (рис. 2, а, б). В 2015 г. количество всех зарегистрированных больных СД 2 типа в Украине составило почти 1 200 000 человек, т. е. примерно каждый 30-й украинец болен данным заболеванием. В действительности же эта цифра гораздо выше. Количество впервые выявленных больных в нашей стране в 2013г. составляло 123 429, или 272 на 100 000 населения

Вместе с тем в последние десятилетия обнаружено, что повышение частоты заболеваемости СД 2 типа во всех странах происходит одновременно с глобальным увеличением количества лиц с ожирением, которым на сегодняшний день страдает 1/3 всего населения планеты.

В США количество лиц, страдающих ожирением, составляет на теперешний момент почти четверть всего взрослого населения страны.

Согласно данным Государственной службы статистики Украины, в 2014 г. повышенный индекс массы тела выявлен в среднем у 40,0 %, а ожирение – у 16,0 % населения нашей страны, т. е. практически у каждого седьмого. Количество лиц с ожирением в Украине с 2001 по 2012 г. увеличилось на 31,0 %. Из приведённого графика видно, что кривая ежегодного увеличения количества больных СД типа 2 (на 100 000 населения Украины) и кривая ежегодного прироста процента пациентов с ожирением почти параллельны. Статистическая обработка полученных данных продемонстрировала, наличие позитивной корреляция между данными нозологиями, что подтверждает ведущую роль ожирения как одного из ключевых факторов патогенеза СД типа 2.

В последние десятилетия при исследовании механизмов взаимодействия между ожирением, развитием ИР и СД 2 типа, собственно как и других, ассоциированных с ними

заболеваний, был сделан целый ряд открытий, способствующих созданию новой концепции патогенеза СД 2 типа, в которой приоритетное значение имеет ожирение, как ведущий фактор риска возникновения инсулиновой резистентности и СД 2 типа. В первую очередь, это установление того факта, что ЖТ является не только приоритетным местом образования и сохранения энергии в организме, но и ведущим эндокринным органом, секретирующим многие виды цитокинов и других модуляторов, регулирующих большинство физиологических процессов в организме, прежде всего иммунной системы и эндокринного метаболизма.

Важным этапом расширения знаний о патологической роли избыточной массы жировой ткани в организме и в механизмах развития ИР, МС и СД 2 типа, стало установление того факта, что ожирение является заболеванием, в основе которого лежит низкоинтенсивное хроническое субклиническое системное воспаление. Именно низкоградиентное воспаление считают тем состоянием, при котором возникает ИР, являющаяся предиктором развития СД 2 типа.

Под данным видом воспаления понимают системное, неспецифическое хроническое воспаление, которое, в отличие от истинного, не сопровождается инфильтрацией антигензависимыми иммунными клетками воспалительных тканей или органов. Доказано, что выраженность этого воспаления строго коррелирует со степенью ожирения. Становится очевидным, что при ожирении (учитывая его системный характер), значимость жировой ткани в регуляции иммунных процессов может многократно возрастать.

Как известно, жировая ткань (ЖТ) является разновидностью соединительной ткани. Она состоит из адипоцитов, округлых клеток диаметром 30–50 мкм, в большом количестве заполняющих рыхлую соединительную ткань, которые организованы в группы, называемые дольками, и разделенные соединительнотканными перегородками. ЖТ инфильтрирована большим количеством макрофагов, которые образуя с адипоцитами короноподобные структуры, обладают тесной функциональной взаимосвязью, одновременно участвуя в секреции многих иммуномодуляторов, в том числе цитокинов и хемокинов. При этом недавно было показано, что макрофаги ЖТ функционально неоднородны. Различают два вида макрофагов: провоспалительные – М1, секретирующие провоспалительные цитокины (ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО α), адипокины (лептин) и хемокины (ИЛ-16), которые играют ключевую роль в инициации как субклинического хронического системного воспаления и возникновении инсулиновой резистентности, так и апоптоза бета-клеток, и противовоспалительные макрофаги М2, альтернативно продуцирующие противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13, адипонектин), запускающие протекторные антидиабетические механизмы, препятствующие старту каскада иммунных реакций низкоинтенсивного воспаления. Необходимо отметить, что в отличие от так называемой “худой” жировой ткани, которая содержит в основном противовоспалительные М2 – макрофаги, при ожирении жировая ткань содержит прежде всего провоспалительные макрофаги М1. Неотъемлемыми клеточными элементами ЖТ являются также различные виды лимфоцитов (Т-, ЕК- и ЕКТ-клетки, В-лимфоциты), которые путём кооперации с адипоцитами и макрофагами принимают участие в ряде иммунных реакций, в том числе и продукции адипоцитокинов. Многочисленными

клиническими исследованиями было убедительно показано, что между степенью ожирения, ИР, МС, клиническим дебютом СД 2 типа и уровнем секреции провоспалительных цитокинов существует позитивная корреляция.

Основной целью работы явилось сравнительное исследование уровня основных видов адипокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей альфа (ФНО α), адипонектина (АДН) и лептина, проведенное у 108 пациентов, а именно: больных с СД2 типа с различной массой тела, у пациентов с метаболическим синдромом (МС)/ожирением и у лиц контрольной группы с разным ИМТ.

При исследовании концентрации интерлейкина-6, который относится к центральным регуляторам иммунитета в организме и принадлежит к главным провоспалительным и продиабетическим цитокинам, обладающим мощным иммуносупрессивным действием и формирующим ИР, было установлено достоверное повышение медианы содержания ИЛ-6 у больных с впервые выявленным СД 2 типа по сравнению с контролем. Менее выраженное увеличение медианы концентрации ИЛ-6 наблюдалось у пациентов с изолированным ожирением. Наиболее значительное повышение медианы содержания ИЛ-6 было выявлено у больных СД 2 типа с сопутствующим ожирением. Следовательно, полученные данные демонстрируют, что резкое повышение содержания ИЛ-6 в ПК отмечается у больных СД 2 типа и менее значимое у пациентов с ожирением. У больных же с наличием сочетанного СД типа 2 и ожирения происходит, очевидно, суммирование эффекта двух различных механизмов повышенной секреции провоспалительного адипокина ИЛ-6.

При исследовании содержания ФНО α , принадлежащего также к главным макрофагальным провоспалительным и проапоптотическим адипокинам, обладающим широким спектром биологического действия и считающимся маркером субклинического воспаления, а также медиатором ИР и ожирения, индуцирующего апоптоз бета-клеток, было выявлено наиболее высокое достоверное повышение медианы содержания ФНО α у больных СД 2 типа с сопутствующим ожирением по сравнению с пациентами с СД 2 типа и изолированным ожирением. У здоровых контрольной группы ФНО α не определялся. Таким образом, повышение содержания ФНО α в ПК у больных СД 2 типа без ожирения и у пациентов с ожирением даёт основание предполагать наличие двух различных патогенетических механизмов их повышения. У больных же с СД 2 типа и ожирением/МС, так же, как и в случае с повышенной продукцией у них ИЛ-6, по всей вероятности, происходит патофизиологическое резонансное потенцирование механизмов патогенеза СД 2 типа и ожирения.

При определении содержания лептина, являющегося многофункциональным адипоцитокином, принадлежащим к основным центральным регуляторам энергетического баланса и массы тела в организме, а также являющимся маркером ожирения у здоровых лиц, было выявлено гендерное различие его секреции, т.е. у женщин уровень лептина был значительно выше, нежели у мужчин, что согласуется с данными других авторов. Наиболее высокое содержание лептина в сыворотке ПК наблюдалось у женщин больных СД2 типа и ожирением/МС и у пациенток с изолированным ожирением/МС.

Содержание лептина у больных СД2 без ожирения/МС не отличалось от такового у лиц с нормальной массой тела. В то же время, у практически здоровых нормогликемических женщин с избыточным весом или ожирением также наблюдали достоверное повышение содержания лептина по отношению к контролю с нормальным ИМТ. Таким образом, полученные данные подтверждают существующую точку зрения, что повышение концентрации лептина в ПК зависит преимущественно от степени ожирения. Вместе с тем, здоровые лица с нормогликемией, но с повышенным уровнем лептина в ПК, должны быть отнесены к группе риска развития СД2.

При исследовании содержания АДН – единственного среди адипоцитокинов, секретируемого только адипоцитами и являющегося модулятором иммунитета и метаболизма, обладающего противовоспалительным антидиабетическим и антиатерогенным действием, было обнаружено, что, как у здоровых лиц с нормогликемией, так и у больных СД2, ожирением с МС и СД2 с сопутствующим ожирением с МС имелись гендерные различия его секреции, т.е. более высокое содержание АДН отмечалось у женщин в сравнении с мужчинами. Впрочем, эти изменения были не столь значительны, нежели те, что были выявлены при исследовании секреции лептина. В отличие от всех предыдущих изучаемых адипоцитокинов, во всех трех исследуемых группах отмечалось достоверное уменьшение АДН в ПК. Так, среднее содержание АДН в группе больных СД2, по сравнению с контрольной группы, было снижено на 24,3%, ($p < 0,05$). Более значительное снижение уровня АДН в ПК наблюдалось у пациентов с ожирением/МС - на 48%, а также у больных с СД2+ожирением/МС - на 44,1%, по сравнению с данными соответствующей контрольной группы.

Резюмируя, можно заключить, что полученные нами данные согласуются с существующим утверждением, что для больных СД2 характерен низкий уровень АДН в ПК, но степень его снижения во многом зависит от сопутствующего ожирения, наблюдаемого у подавляющего числа больных СД2. Протекторная роль АДН в патогенезе СД2 с сопутствующим ожирением подтверждается еще и тем, что различные методы, приводящие к потере массы тела больными СД2 (диета, применение медикаментозных препаратов и использование бариатрической хирургии), которые способствуют снижению веса и улучшению клинического состояния больных, сопровождается повышением у них уровня циркулирующего АДН. Подытоживая все вышеизложенное, можно прийти к заключению, что для больных СД2 характерно повышение уровня провоспалительных адипоцитокинов ИЛ-6 и ФНО α в ПК, что подтверждает гипотезу о воспалительной природе этого заболевания. Данное повышение ИЛ-6 и ФНО α имеет двоякое происхождение: самостоятельное (независимое – при СД2 типа) и обусловленное сопутствующим ожирением. При СД2, сопровождаемом ожирением, происходит, по-видимому, суммирование обоих механизмов повышения продукции ИЛ-6 и ФНО α . Повышение уровня лептина в ПК у больных СД2 обусловлено, в основном, наличием избыточной массы тела, что особенно демонстративно проявлялось у женщин. Содержание АДН в ПК больных СД2, в отличие от провоспалительных цитокинов, снижено, что согласуется с современной концепцией о том, что АДН выполняет в организме, подобно цитокинам ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13, протекторную в отношении развития СД 2 типа роль. Таким образом,

определение уровней ИЛ-6, ФНОα, лептина и АДН в периферической крови может быть использовано для идентификации предикторов риска развития СД2 у здорового человека, а при уже манифестировавшем заболевании – для прогноза как тяжести его течения, так и возможного развития ассоциированных с ним осложнений, а также выбора наиболее оптимального вида терапии, открывающиеся новые перспективы которой, безусловно, вдохновляюще оптимистичны.