

УДК 616.43–056.52.616.631.11

Обзор

АДИПОКИНЫ И ИХ ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ В ОЖИРЕНИИ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА (ОБЗОР)

Л. А. Кузнецова — ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской Академии Наук», ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эндокринологии и нейробиологии, доктор биологических наук; **А. О. Шпаков** — ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской Академии Наук», заведующий лабораторией молекулярной эндокринологии и нейробиологии, доктор биологических наук.

ADIPOKINES AND THEIR POSSIBLE ROLE IN OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS (REVIEW)

L. A. Kuznetsova — I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Laboratory of Molecular Endocrinology and Neurochemistry, Leading Research Assistant, Doctor of Biological Sciences; **A. O. Shpakov** — I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Head of Laboratory of Molecular Endocrinology and Neurochemistry, Doctor of Biological Sciences.

Дата поступления — 27.02.2018 г.

Дата принятия в печать — 17.05.2018 г.

Кузнецова Л. А., Шпаков А. О. Адипокины и их возможная роль в ожирении и сахарном диабете 2-го типа (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (2): 201–206.

Жировая ткань является эндокринным органом, секретирующим полипептидные факторы, называемые адипокинами, которые участвуют в регуляции пищевого поведения, метаболических, эндокринных и воспалительных процессов и инсулиновой чувствительности. При ожирении и сахарном диабете 2-го типа (СД2) продукция адипокинов и активность их сигнальных путей меняются, что играет важную роль во взаимосвязях между ожирением, инсулиновой резистентностью и СД2. В обзоре проанализированы данные (по типам ожирения) о продукции жировой тканью адипокинов с диабетогенными (лептин, висфатин, кемерин, васпин, апелин, резистин) и антидиабетическими (адипонектин, оментин) свойствами, а также сведения о возможной роли адипокинов в развитии ожирения и СД2.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет 2-го типа, адипокины, инсулиновая резистентность.

Kuznetsova LA, Shpakov AO. Adipokines and their possible role in obesity and type 2 diabetes mellitus (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2018; 14 (2): 201–206.

The adipose tissue is the endocrine organ secreting polypeptide factors, such as adipokines, which are involved in the regulation of feeding behavior, the metabolic, endocrine and inflammatory processes and insulin sensitivity. In obesity and type 2 diabetes mellitus (DM2), the production of adipokines and the activity of their signaling pathways are changed, which plays an important role in the relationship between obesity, insulin resistance and DM2. In the review (according the types of obesity) the data on the production of adipokines with diabetogenic (leptin, visfatin, chemerin, vaspin, apelin, resistin) and antidiabetic (adiponectin, omentin) properties by the adipose tissue, as well as the possible role of adipokines in the development of obesity and DM2 were discussed.

Key words: obesity, type 2 diabetes mellitus, adipokines, insulin resistance.

Введение. Жир — самая экономная форма аккумуляции энергии (90% всех запасаемых веществ). Ранее жировую ткань считали ключевым органом запаса энергии при избытке липидов в диете. У мужчин с нормальной массой тела жировая ткань составляет 10–12% от массы тела, у женщин 15–20%. Жировая ткань в основном состоит из адипоцитов, хотя в ней присутствует и смешанная популяция клеток, обозначаемая как стромально-сосудистая фракция, включающая преадипоциты, макрофаги,

лимфоциты, эндотелиальные клетки. У человека и млекопитающих жировую ткань по цвету классифицируют на белый и бурый жир [1]. Бурая жировая ткань — многофункциональный жировой запас, играющий исключительно важную роль в термогенезе, и ее много у новорожденных. Функционально активная бурая жировая ткань локализована в шейной, надключичной области, в средостении и между лопатками. Она интенсивно иннервирована симпатической нервной системой, а ее адипоциты содержат много митохондрий. Симпатические нервные окончания выделяют норадреналин, который активирует β -адренорецепторы и запускает каскад активации расслабляющего белка-1, который нарушает окис-

ление пищевых молекул до АТФ, что позволяет генерировать тепло при стимуляции симпатической нервной системы. Белая жировая ткань подразделяется на подкожный и висцеральный жир. Около 80% белого жира локализовано под кожей. Наряду с этим, он обволакивает все органы, предохраняя их от травм. Количество белой жировой ткани меняется в онтогенезе и зависит от изменений окружающей среды [1].

До открытия в 1994 г. лептина белый жир считали инертным депо, но спустя 20 лет его уже рассматривают как большую эндокринную железу, продуцирующую различные адипокины [2]. Секретируемые жировой тканью адипокины выполняют как локальные функции (ауто- и паракринная регуляция), так и системные, эндокринные функции. Таким образом, жировая ткань осуществляет эндокринные, метаболические и иммуномодулирующие функции.

В результате гипертрофии адипоцитов происходит избыточное накопление жира, приводящее к ожирению, нарушению секреции адипокинов и системной дисрегуляции метаболизма. Ожирение и нарушение адипокинового сигналинга играют важную роль в развитии сахарного диабета 2-го типа (СД2) и его осложнений, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3–6]. Ожирение рассматривают как системное эпидемическое заболевание, вызванное нарушениями энергетической трансформации жира, что приводит к его избыточному накоплению. В последние годы получило широкое признание новое понимание термина «ожирение» как эндокринного заболевания, возникающего в результате нарушения секреции и соотношения адипокинов и их регуляторного влияния на ткани-мишени [5, 6].

Типы ожирения. Типы ожирения тесно связаны с малоподвижным образом жизни, переизбытком, вредной пищей, экологическими причинами. В литературе для обозначения типов ожирения используют следующие определения: общее, центральное, генеральное, глобальное, массивное и др. [7]. Центральное ожирение может включать как абдоминальное, так и висцеральное ожирение [8]. Абдоминальное ожирение — это ожирение в области талии, которое оценивают по ее объему. Для его характеристики используют следующие критерии: индекс массы тела (ИМТ) при ожирении $>25 \text{ кг/м}^2$, отношение окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ): ОТ/ОБ для мужчин $>0,95$ и $>0,8$ для женщин. Люди с накоплениями жира в абдоминальной области имеют высокий риск развития СД2 и ССЗ. При висцеральном ожирении отложения жира локализируются в пределах брюшной полости и средостения. Количество висцерального жира — первичный фактор для повышенного риска развития метаболического синдрома и СД2 [9, 10]. При накоплении висцерального жира параллельно накапливается жир в органах, расположенных в животе, называемый эктопическим жиром [10]. Он выявляется также в мышцах, печени, поджелудочной железе (ПЖЖ), почках и играет важную роль в патогенезе СД2 [4, 10, 11]. Все перечисленные типы ожирения могут приводить к атеросклеротическим изменениям сосудов как у больных СД2 с ожирением, так и у диабетических пациентов без ожирения независимо от возраста, пола, артериального давления, уровня глюкозы крови и ИМТ [12]. От висцерального и абдоминального типов ожирения отличается глютеофеморальное ожирение, которое отмечается в ягодично-бедерных областях [13]. Оно имеет некоторые особенности по сравнению с висцеральным ожирением, поскольку адипоциты в ягодично-бедерных об-

ластях сравнительно маленькие, многочисленные и характеризуются более высокой чувствительностью к инсулину и способностью лучше преобразовывать избыток жирных кислот по сравнению с абдоминально-висцеральными адипоцитами [13]. Следует отметить, что большое тело демонстрирует гипертрофическое ожирение, сопровождаемое как абдоминально-висцеральным, так и глютеофеморальным типом ожирения [8].

Термин «саркопеническое ожирение» введен сравнительно недавно [14, 15]. Саркопения включает связанную с возрастом потерю массы скелетных мышц, что приводит к снижению их функциональной мощности. У молодых людей мышечная масса составляет до 50% от общей массы тела, но к 80 годам снижается до 25%. У молодых мужчин мышечная масса в 2 раза больше массы жира, у пожилых мужчин, напротив, жира в 2 раза больше, чем мышц. Старение также связано с увеличением массы висцерального жира, что является важным фактором при развитии саркопенического ожирения и таких болезней, как метаболический синдром, СД2 и ССЗ [14]. Это обусловлено многими факторами: гормональными изменениями, активацией воспалительных процессов, снижением физической активности. Повышенная масса тела является в какой-то мере защитным механизмом для пожилых людей. Следует отметить, что степень риска здоровью, связанная с ожирением, ослабляется с возрастом, а намеренная усиленная потеря массы тела сопровождается потерей мышечной и костной ткани [15]. Распространение саркопении у мужчин и женщин составляет 14,2 и 22,1% соответственно, в то время как распространение метаболического синдрома у мужчин и женщин — 43,6 и 28,9%, что обусловлено положительной связью между саркопенией и висцеральным ожирением у мужчин в возрасте от 65 до 74 лет. Старение связано со снижением уровней гормона роста, инсулиноподобного фактора роста-1, андрогенов, эстрогенов, влияющих на анаболические и катаболические процессы в мышечной ткани, что вызывает снижение мышечной массы тела и дисбаланс жировой и мышечной ткани [16].

В настоящее время рассматривают ряд новых типов ожирения в качестве наследственных, хронических болезней фенотипа при некоторых генетических дефектах, стрессорных состояниях, инфекционных заболеваниях. Изучение взаимодействия дефектных генов и окружающей среды представляет собой интенсивно развивающуюся область эндокринологии [17–20]. Это важно для расшифровки сложных взаимосвязей между изменениями активности генов, белков, гормонов, с одной стороны, и метаболическими расстройствами, такими как ожирение и СД2, — с другой. Так, в работе «Системный обзор генетических синдромов ожирения» рассматривается целый ряд факторов моногенного и полигенного поражения в этиологии в патогенезе генетически обусловленного ожирения [18]. Из них 19 являются моногенными и генетически охарактеризованы, в то время как остальные изучены лишь частично. В настоящее время к генам, подверженным мутациям и способствующим ожирению, относят ген жировой массы и ожирения, гены, кодирующие меланокортиновый рецептор 4-го типа (МК4Р) и лептин, а также ряд других генов [18, 19, 21].

Ожирение и сахарный диабет 2-го типа. Для ожирения и СД2 характерна инсулиновая резистентность (ИР) [22, 23]. Снижение физической активности

и избыточное потребление пищи приводят к увеличению потребления калорий и, как результат, вызывают ожирение. Накопление жира в абдоминальных органах, особенно в печени, приводит к развитию ИР и болезням, ассоциированным с ожирением, таким как гипертония, СД2, стеатоз печени, атерогенная дислипидемия, снижение когнитивных функций, онкологические заболевания. Сахарный диабет 2-го типа — гетерогенное метаболическое заболевание, ведущим фактором в развитии которого является инсулиновая резистентность на фоне относительного дефицита или некоторого избытка инсулина [22, 23]. Таким образом, ИР — характерный признак как ожирения, так и СД2. Наиболее часто СД2 ассоциирован с такими типами ожирения, как общее, центральное, абдоминально-висцеральное, саркопеническое и генетически обусловленное. Поскольку основными мишенями инсулина являются печень, мышечная и жировая ткани, то снижение их чувствительности к инсулину запускает каскад необратимых изменений в этих тканях. ИР ведет к нарушению антилипидного эффекта инсулина и накоплению свободных жирных кислот (СЖК) и глицерина в жировой ткани. Дисфункции в мышечной ткани приводят к снижению утилизации глюкозы в мышечных клетках. Патологические изменения в печени усиливают поступление СЖК, что ведет к образованию атерогенных липопротеидов низкой плотности; снижению гликогенолиза (синтеза и активации процессов распада гликогена до глюкозы), увеличению синтеза глюкозы *de novo* из аминокислот, лактата и пирувата (глюконеогенез), в результате чего нарастает поступление в кровоток атерогенных форм холестерина и глюкозы, вызывая гипергликемию и дислипидемию. Негативное влияние гипергликемии приводит к глюкозной токсичности и прогрессированию ИР, в то время как повышение уровня атерогенного холестерина и снижение липопротеидов высокой плотности, способствующих очистке сосудистого русла от избытка холестерина, ведут к развитию атеросклероза и других ССЗ [4, 23].

Адипокины при разных типах ожирения и сахарного диабета 2-го типа с ожирением. В последние годы выявлено и охарактеризовано большое число белков, секретируемых жировой тканью, относящихся к семейству адипокинов, в том числе лептин, резистин, адипонектин, висфатин, апелин [24]. Действие адипокинов может быть локальным, и в этом случае они функционируют как ауто- и паракринные факторы, и системным, когда адипокины функционируют как эндокринные факторы [25]. В этом случае они влияют на жировую ткань и на отдаленные ткани-мишени. Адипокины, синтезируемые адипоцитами, поступают в кровь и далее в мозг и к периферическим органам и тканям, где они играют роль гормональных агентов. Адипокины контролируют чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный метаболизм, энергетический статус. Таким образом, жировая ткань является не только энергетическим депо, но и важнейшим органом, наделенным эндокринными функциями [24, 25].

Лептин. Изучение секреторной функции белой жировой ткани началось после открытия в 1994 г. лептина, который называют гормоном насыщения, регулирующим энергетический гомеостаз и поддержание массы тела [2, 26]. Его основной мишенью являются гипоталамические нейроны, через которые лептин регулирует пищевое поведение, метаболические процессы, функции эндокринной системы. Эффекты лептина на глюкозный гомеостаз могут

реализовываться как через зависимые от инсулина механизмы, так и независимо от инсулиновой регуляции, что легло в основу концепции о том, что «жизнь без инсулина возможна» [27]. Такая независимая от инсулина регуляция имеет большое значение при инсулиндефицитных состояниях.

Лептин подавляет потребление пищи, активирует катаболические пути, связанные с увеличением продукции энергии. Он улучшает периферическую чувствительность к инсулину и положительно влияет на β -клетки поджелудочной железы. Недостаток лептина приводит к гиперфагии и повышению массы тела и жировой ткани. Нарушение лептиновой регуляции играет ведущую роль в этиологии и патогенезе саркопенического ожирения, характерного для пожилых людей [28]. Заместительная лептиновая терапия, как правило, не эффективна для лечения ожирения, в том числе при СД2, поскольку приводит только к усилению лептиновой резистентности, которая характерна для ожирения, в том числе саркопенического типа, и для отягощенного ожирением СД2 [29]. Необходимы подходы, восстанавливающие чувствительность тканей к лептину, которые сейчас находятся в стадии разработки [26, 30]. Восстановление нормального уровня лептина и чувствительности к нему тканей-мишеней приводит к снижению аппетита, нормализации глюкозного гомеостаза, улучшению инсулиновой чувствительности и нормализации расхода энергии. Основными мишенями для восстановления лептинового сигналинга являются такие основные звенья лептиновых сигнальных путей в гипоталамических нейронах, как лептиновый рецептор, функционально сопряженная с ним нерецепторная тирозинкиназа JAK2, компоненты 3-фосфоинозитидного пути, а также многочисленные фосфатазы, которые регулируют активность каскада фосфорилирования, запускаемого лептином при его связывании с рецептором [31].

Адипонектин. Другим важным адипокином является адипонектин — полипептидный гормон, образуемый в адипоцитах белой и бурой жировой ткани, который в дальнейшем секретируется в кровоток. Он влияет на функции сердечно-сосудистой системы, предотвращает атеросклеротические изменения в сосудах, обладает антидиабетическими и противовоспалительными свойствами [32]. Уровень адипонектина в плазме крови здоровых людей наиболее высокий среди всех адипокинов и составляет 0,05% от общего белка крови. При висцеральном ожирении уровень адипонектина в плазме сильно снижается [33, 34]. Главной мишенью адипонектина в печени и скелетных мышцах является 5-АМФ-активируемая протеинкиназа, основной энергетический сенсор клетки, которая активируется адипонектином, что приводит к усилению расхода энергии. Адипонектин также подавляет активность факторов воспаления в сосудистой стенке, что лежит в основе его антиатерогенного эффекта. Обнаружена обратная корреляция между уровнем адипонектина в плазме, с одной стороны, и степенью ожирения, ИР, нарушенной толерантностью к глюкозе, дислипидемией и атеросклерозом — с другой. Адипонектин повышает уровень липопротеинов высокой плотности и снижает уровень триацилглицеридов, с чем связана его защитная функция при ССЗ, а также его положительное влияние на метаболизм при низкокалорийной диете и физических тренировках, при которых уровень циркулирующего в крови адипонектина повышается.

При абдоминальном ожирении и атеросклерозе наблюдается сильно выраженное снижение уровня адипонектина в крови на фоне повышения содержания лептина [33, 34]. Дисбаланс между лептином и адипонектином, являющимися функциональными антагонистами, тесно ассоциирован с увеличением ОТ (абдоминальное ожирение), снижением ответа сосудов на ацетилхолин, повышением вазоконстрикции в ответ на введение ангиотензина II. Лептин и адипонектин имеют противоположные эффекты на воспалительные реакции и ИР. Лептин, повышая концентрацию воспалительных адипокинов: фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-6, усиливает ИР и провоцирует развитие СД2, в то время как адипонектин, обладая противовоспалительными свойствами, снижает экспрессию и высвобождение этих медиаторов воспаления и предотвращает развитие метаболических расстройств [35, 47, 48].

Оментин. Оментин обнаружен в 2003 г. в висцеральной жировой ткани и является белком с молекулярной массой 38–40 кДа [36]. В отличие от висцеральной жировой ткани, в подкожной жировой ткани он образуется в небольших количествах, что свидетельствует о значительных различиях экспрессии генов, кодирующих оментин, в различных типах жировой ткани. Два гена для оментина локализованы в 1q22-q23 хромосомной области и кодируют две изоформы адипокина: оментин-1 и оментин-2. У человека преобладающей изоформой в висцеральной жировой ткани и в крови является оментин-1. Его физиологическая концентрация в крови варьируется в пределах 100–800 нг/мл. Экспрессия оментина-1 снижается при ожирении, ИР и воспалительных заболеваниях. Образование оментина-1 регулируется уровнем глюкозы и инсулина, так как их введение приводит к дозозависимому снижению продукции оментина-1 в жировой ткани и крови человека. Среди тканей-мишеней для оментина необходимо выделить печень, скелетные мышцы, ПЖЖ, мозг, кишечник [36].

Висфатин. Висфатин, полипептид с молекулярной массой 52 кДа, продуцируется висцеральной жировой тканью [37]. Сигнальные каскады висфатина обнаружены в клетках эндотелия сосудов человека, где он регулирует экспрессию и функциональную активность эндотелиальной NO-синтазы. Повышение активности этого фермента под влиянием висфатина повышает продукцию NO, что приводит к увеличению экспрессии и высвобождению фактора роста эндотелия сосудов, важнейшего регулятора ангиогенеза и пролиферативных процессов. Наряду с этим, через активацию 3-фосфоинозитидного пути и каскада митогенактивируемых протеинкиназ висфатин усиливает пролиферацию клеток эндотелия. Висфатин является одним из посредников терапевтического эффекта физических нагрузок и метформина при ожирении, поскольку в процессе плавления и при лечении метформином продукция висфатина в белой и подкожной жировой ткани в значительной степени снижается [38].

Апелин. Апелин (полипептид, действующий через посредство апелиновых рецепторов) имеет несколько изоформ различной длины: от 12 до 36 аминокислотных остатков. Апелин-13 и в меньшей степени апелин-36 рассматривают как наиболее активные изоформы апелина, которые в наибольшей степени меняются при ожирении и СД2. Избыточное образование апелина при ожирении может быть одним из этапов развития СД2. Апелин и его сигнальная система регулируют чувствительность к инсулину,

контролируют секрецию инсулина при СД2, усиливают утилизацию глюкозы, модулируют ангиогенез и другие процессы [39, 40].

Резистин. Резистин — обогащенный остатками цистеина полипептид размером 104 аминокислотных остатка, продуцируемый адипоцитами белой жировой ткани [41]. Он оказывает противоположное влияние на ткани и метаболические процессы по сравнению с адипонектином. У человека резистин участвует в воспалении, вызванном ожирением, а также в развитии атеросклеротических изменений в сосудах. Уровень циркулирующего в крови резистина положительно коррелирует с маркерами воспаления, и его повышение предшествует СД2 и коронарному атеросклерозу [33].

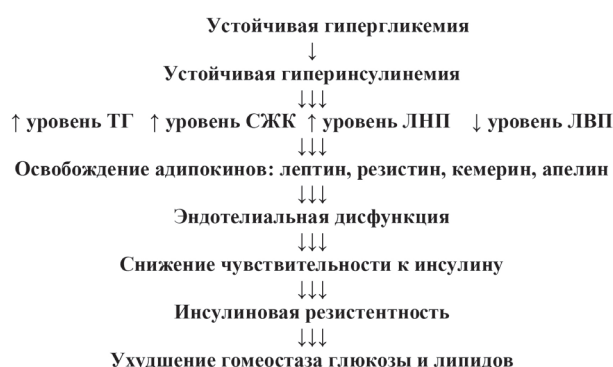
Кемерин. В 2006 г. в адипоцитах человека обнаружен адипокин кемерин [42]. Он синтезируется как неактивный белок с молекулярной массой 18 кДа, который затем подвергается расщеплению сериновой протеазой с образованием функционально активного 16 кДа полипептида. Концентрация кемерина в крови человека составляет в среднем 4,4 нмоль/мл. Она повышается до 7 нмоль/мл при различных формах рака и до 22 нмоль/мл в синовиальной жидкости у пациентов с артритом. У больных СД2 уровень кемерина в жировой ткани в значительной степени увеличивается, что ассоциировано с повышением продукции провоспалительных интерлейкинов: -1 , -6 и -8 и со снижением уровней адипонектина и оментина-1 [42].

Васпин. Васпин (серпин A12) синтезируется висцеральной и подкожной жировой тканью и по своей природе является ингибитором сериновой протеазы, который влияет на чувствительность к инсулину [43]. В связи с этим васпин играет важную роль в развитии ИР и вовлечен в развитие ожирения и СД2. Концентрация васпина увеличивается с возрастом независимо от пола и положительно коррелирует с ИР. Средний уровень васпина (нг/мл) в крови в возрасте 19–35 лет составляет $1,01 \pm 2,25$, в возрасте 36–50 лет $1,67 \pm 2,95$, в возрасте 51–65 лет $2,05 \pm 3,46$, в возрасте 66–80 лет $2,40 \pm 3,06$. При ожирении и СД2 уровень васпина существенно повышается, причем степень этого повышения зависит от тяжести метаболического расстройства и выраженности ИР [43, 44, 46].

Липокалин. Липокалин-2 (нейтрофильный липокалин) секретируется как гликопротеин, относящийся к группе транспортеров малых липофильных молекул [45]. По происхождению он является адипокином, поскольку интенсивно синтезируется жировой тканью. Липокалин-2 способен связывать небольшие по размеру гидрофобные молекулы, такие как стероиды и липополисахариды. Он вовлечен в регуляцию апоптотических процессов в кроветворных клетках, осуществляет транспорт ЖК и железа, а также модулирует процессы воспаления. Контролируя обмен и транспорт липидов и стероидов, липокалин-2 регулирует метаболические процессы и чувствительность тканей к инсулину, являясь одним из триггеров развития ИР [45–48].

Заключение. Основной проблемой для здоровья человека в последние десятилетия признаны стремительно нарастающее ожирение и связанные с этим заболевания, к которым относятся СД2, гипертония, метаболический синдром и ССЗ. В настоящее время жировая ткань рассматривается в качестве эндокринного органа, который через посредство адипокинов регулирует углеводный, липидный и белковый гомеостаз организма; дисфункции же подобной

регуляции ведут к метаболическим расстройствам. Триггерами нарушения продукции адипокинов являются гиперинсулинемия и гипергликемия, характерные для ожирения и СД2, а также повышение уровня триглицеридов и преобладание атерогенных форм холестерина (рисунок).



Механизмы инсулиновой резистентности, эндотелиальной дисфункции и воспалительной секреции при ожирении и сахарном диабете 2-го типа (ТГ – триглицериды, СЖК – свободные жирные кислоты, ЛНП – липопротеины низкой плотности, ЛВП – липопротеины высокой плотности)

Важную роль в изменении продукции и баланса адипокинов играют и другие факторы, которые продуцируются жировой тканью, среди которых фактор-α некроза опухоли, различные интерлейкины и провоспалительные факторы, регуляторы липопротеинового метаболизма. Разрабатывается концепция о том, что нарушения секреции адипокинов и их сигнальных каскадов в тканях-мишенях напрямую связаны с ИР, дислипидемией, нарушениями углеводного и белкового гомеостаза, приводящими к разным типам ожирения и затем к ССЗ и СД2. С нашей точки зрения, основополагающих функций жировой ткани, которые опосредуют ее участие в развитии ожирения и СД2, две: гормональные эффекты адипокинов (секреция и выброс адипокинов, влияющих через центральные и периферические механизмы на метаболические процессы и энергетический гомеостаз всего организма) и гуморальные эффекты адипокинов, вовлеченных в контроль инсулиновой чувствительности. При этом адипокины являются важнейшими биохимическими и физиологическими интеграторами, связывающими между собой жировую ткань и другие ткани, включая гипоталамические структуры, печень, поджелудочную железу и мышцы. При ожирении необходим контроль синтеза и секреции адипокинов с диабетогенными и провоспалительными свойствами (лептин, висфатин, кемерин, васпин, апелин, резистин), а также уровня адипонектина и оментина, обладающих противоположными характеристиками. Требуется и контроль уровня СЖК в крови, так как избыток приводит к накоплению их в скелетных мышцах и печени, что способствует развитию ИР.

Конфликт интересов. Работа поддержана Госзаданием № ААА-А18-118012290427-7.

Авторский вклад: написание статьи — Л. А. Кузнецова, А. О. Шпаков; утверждение рукописи для публикации — А. О. Шпаков.

References (Литература)

1. Poulos SP, Hausman DB, Hausman GJ. The development and endocrine functions of adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 323 (1): 20–34.

2. DePaoli AM. 20 years of leptin: leptin in common obesity and associated disorders of metabolism. *J Endocrinol* 2014; 223 (1): T71–T81.

3. Yang J, Kang J, Guan Y. The mechanisms linking adipopathy to type 2 diabetes. *Front Med* 2013; 7 (4): 433–444.

4. Amato MC, Pizzolanti G, Torregrossa V, et al. Visceral adiposity index (VAI) is predictive of an altered adipokine profile in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2014; 9 (3): e91969.

5. Abrantes MV, Oliveira FC, Conceicao LL, et al. Obesity and diabetes: the link between adipose tissue dysfunction and glucose homeostasis. *Nutr Res Rev* 2015; 28 (2): 121–132.

6. Booth A, Magnuson A, Fouts J, et al. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2015; 21 (1): 57–74.

7. Krotkiewski M, Billing-Marczak K. Different types of obesity: Can some types of obesity be protective? *Pol Merkuri Lekarski* 2014; 37 (219): 175–180.

8. Bays H. Central obesity as a clinical marker of adiposopathy; increased visceral adiposity as a surrogate marker for global fat dysfunction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21 (5): 345–351.

9. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013; 93 (1): 359–404.

10. Farooq R., Amin S, Hayat Bhat M, et al. Type 2 diabetes and metabolic syndrome: adipokine levels and effect of drugs. *Gynecol Endocrinol* 2017; 33 (1): 75–78.

11. Sattar N, Gill JM. Type 2 diabetes as a disease of ectopic fat? *BMC Med* 2014; 12: 123–124.

12. Lukich A, Gavish D, Shargorodsky M. Normal weight diabetic patients versus obese diabetics: relation of overall and abdominal adiposity to vascular health. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13 (1): 141–145.

13. Ströhle A, Worm N. [Healthy obesity? Why the adiposity paradox is only seemingly paradox]. *Med Monatsschr Pharm* 2014; 37 (2): 54–64.

14. Kyung MC. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2013; 28 (2): 86–89.

15. Ishii S, Tanaka T, Akishita M, et al. Metabolic Syndrome, Sarcopenia and Role of Sex and Age: Cross-Sectional Analysis of Kashiwa Cohort Study. *PLoS One* 2014; 9 (11): e112718.

16. El-Mesallamy HO, Hamdy NM, Sallam AA. Effect of obesity and glycemic control on serum lipocalins and insulin-like growth factor axis in type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol* 2013; 50 (5): 679–85.

17. Geronikolou S A, Pavlopoulou A, Cokkinos D, et al. Interactome of Obesity: Obesidome Genetic Obesity, Stress Induced Obesity, Pathogenic Obesity Interaction. *Adv Exp Med Biol* 2017; 987: 233–241.

18. Kaur Y, de Souza RJ, Gibson WT, et al. A systematic review of genetic syndromes with obesity. *Obes Rev* 2017; 18 (6): 603–634.

19. Holmes MV, Pulit SL, Lindgren CM. Genetic and epigenetic studies of adiposity and cardiometabolic disease. *Genome Med* 2017; 9 (1): 82–85.

20. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; S2213–8587 (17) 30200–0.

21. Shpakov AO, Derkach KV. The melanocortin signal system of the hypothalamus and its functional state in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Russian Journal of Physiology* 2017; 47 (5): 495–507. Russian (Шпаков А.О., Деркач К.В. Меланокортиновая сигнальная система гипоталамуса и ее функциональное состояние в условиях сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова* 2016; 102 (1): 18–40).

22. Noakes TD. So What Comes First: The Obesity or the Insulin Resistance? And Which Is More Important? *Clinical Chemistry* 2018; 64 (1): 7–9.

23. Bondar IA. Advantages, safety and prospects of sitagliptin application in type 2 diabetes mellitus with chronic kidney disease. *Meditinsky Sovet* 2017; (11): 170–175. Russian (Бондарь И.А. Преимущества, безопасность и перспективы применения ситаглиптина у больных сахарным диабетом 2-го типа с хронической болезнью почек. *Медицинский совет* 2017; (11): 170–175).

24. Costa JV, Duarte JS. [Adipose tissue and adipokines]. *Acta Med Port* 2006; 19 (3): 251–256.

25. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, et al. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83 (5 Suppl): S192-S203.
26. Shpakov AO. The brain leptin signaling system and its functional state in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology* 2016; 52 (3): 161–176. Russian (Шпаков А.О. Лептиновая сигнальная система мозга и ее функциональное состояние в условиях метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии* 2016; 52 (3): 161–176).
27. Fujikawa T, Coppari R. Living without insulin: the role of leptin signaling in the hypothalamus. *Front Neurosci* 2015; 9: 108.
28. Kohara K, Ochi M, Tabara Y, Nagai T, et al. Leptin in sarcopenic visceral obesity: possible link between adipocytes and myocytes. *PLoS One* 2011; 6 (9): e24633.
29. Myers MG, Heymsfield SB, Haft C, et al. Challenges and opportunities of defining clinical leptin resistance. *Cell Metab* 2012; 15: 150–156.
30. Shpakov AO, Derkach KV, Berstein LM. Brain signaling systems in the type 2 diabetes and metabolic syndrome: promising target to treat and prevent these diseases. *Future Science OA (FSO)* 2015; 1 (3): FSO25.
31. Park HK, Ahima RS. Leptin signaling. *F1000Prime Rep* 2014; 6: 73.
32. Koleva DI, Orbetzova MM, Atanassova PK. Adipose tissue hormones and appetite and body weight regulators in insulin resistance. *Folia Med (Plovdiv)* 2013; 55 (1): 25–32.
33. Knights AJ, Funnell AP, Pearson RC, et al. Adipokines and insulin action: A sensitive issue. *Adipocyte* 2014; 3 (2): 88–96.
34. Yoo HJ, Choi KM. Adipokines as a novel link between obesity and atherosclerosis. *World J Diabetes* 2014; 5 (3): 357–363.
35. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, et al. Adiponectin—a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8 (3): 264–280.
36. Escoté X, Gómez-Zorita S, López-Yoldi M, et al. Role of Omentin, Vaspin, Cardiotrophin-1, TWEAK and NOV/CCN3 in Obesity and Diabetes Development. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (8): E1770.
37. Adeghate E. Visfatin: structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions. *Curr Med Chem* 2008; 15 (18): 1851–1862.
38. Gao Y, Wang C, Pan T, et al. Impact of metformin treatment and swimming exercise on visfatin levels in high-fat-induced obesity rats. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014; 58 (1): 42–47.
39. Alipour FG, Ashoori MR, Pilehvar-Soltanahmadi Y, et al. An overview on biological functions and emerging therapeutic roles of apelin in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2017; 11 (Suppl 2): S919-S923.
40. Hu H, He L, Li L, et al. Apelin/APJ system as a therapeutic target in diabetes and its complications. *Mol Genet Metab* 2016; 119 (1-2): 20–27.
41. Kuryszko J, Slawuta P, Sapikowski G. Secretory function of adipose tissue. *Pol J Vet Sci* 2016; 19 (2): 441–446.
42. Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem* 2007; 282 (38): 28175–28188.
43. Heiker JT. Vaspin (serpinA12) in obesity, insulin resistance, and inflammation. *J Pept Sci* 2014; 20 (5): 299–306.
44. Bozkurt Doğan Ş, Öngöz DF, Ballı U, et al. Levels of vaspin and omentin-1 in gingival crevicular fluid as potential markers of inflammation in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J Oral Sci* 2016; 58 (3): 379–389.
45. Kamble PG, Pereira MJ., Sidibeh CO, et al. Lipocalin 2 produces insulin resistance and can be upregulated by glucocorticoids in human adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2016; 427: 124–132.
46. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, et al. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9 (5): 367–377.
47. Brouckx C, Thompson D, Matsumoto A, et al. Evolutionary divergence and functions of human interleukin (IL) gene family. *Hum Genomics* 2010; 5 (1): 1–30.
48. Katagiri H, Yamada T, Oka Y. Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals. *Circ Res* 2007; 101: 27–39.