



ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М.ГОРЬКОГО



V МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ФОРУМ ДОНБАССА
«НАУКА ПОБЕЖДАТЬ ... БОЛЕЗНЬ»

Донецк

11 - 12 ноября 2021 г

**Кафедра неврологии и
медицинской генетики**



**СПЕКТР КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В
СОЧЕТАНИИ ЛЕПТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

Научный руководитель: зав. каф., проф., д.мед.н. Статинова Е.А.

Докладчик: асс. каф. Сигитова Е.В.

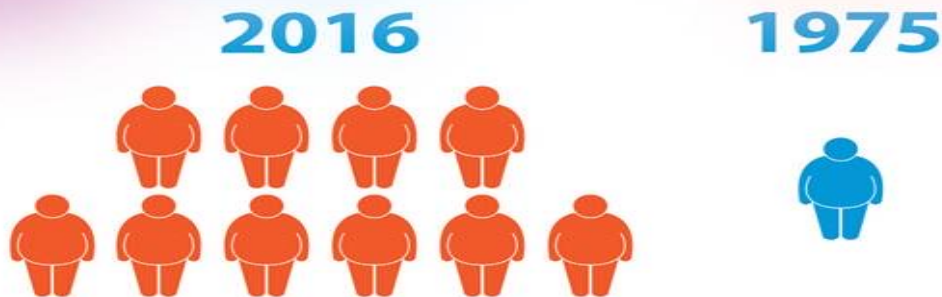
Соавторы: к.мед.н., доц. каф. Прокопенко Е.Б., асс. каф. Бубликова А.М.,

к.мед.н., доц. каф. Антонова Л.Н.



World Health
Organization

- Метаболический синдром (МС) -“ пандемия XXI века”.
- Наличие МС в 3-6 раз повышает риск развития как СД типа 2, так и АГ.



Over 10 times
more children
and adolescents were obese
in 2016 (124 million)
compared to 1975 (11 million).



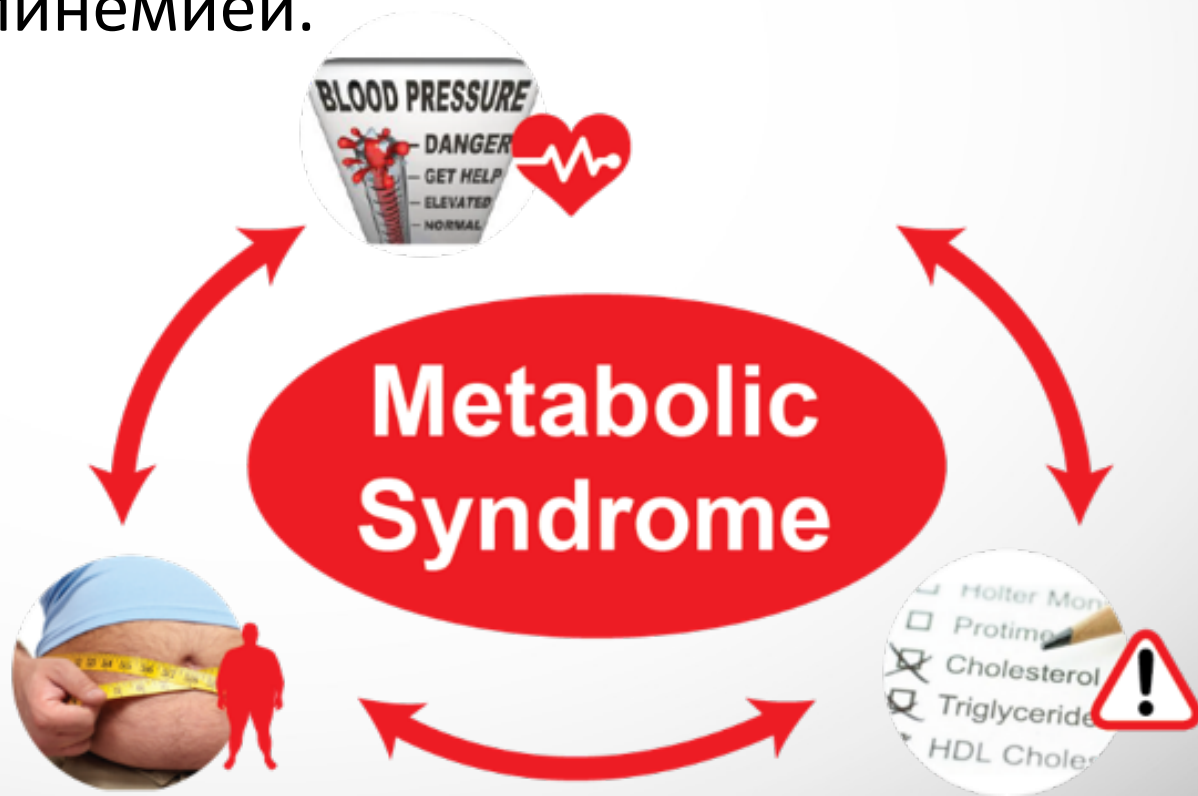


МС – междисциплинарная проблема!

Распространенность его в общей популяции составляет от 5 до 20% - у каждого пятого жителя экономически развитых стран в возрасте 30–65 лет имеются основные его проявления.

МС характеризуется:

- увеличением массы висцерального жира;
- снижением чувствительности периферических тканей к инсулину;
- Гиперинсулинемией.





World Health
Organization

Third Report of the
National Cholesterol
Education Program (NCEP)
Expert Panel on



American Association of Clinical Endocrinologists

The Voice of Clinical Endocrinology®



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



International
Diabetes
Federation



Detection,
Evaluation,
and Treatment
of High Blood
Cholesterol
in Adults
(Adult Treatment
Panel III)

The EGIR-RISC STUDY (The European group for the study of insulin resistance: relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk): I. Methodology and Objectives

Executive
Summary

S. A. Hills¹ · B. Balkau² · S. W. Coppack³ · J. M. Dekker⁴ · A. Mari⁵ · A. Natali¹ · M. Walker⁶ ·
E. Ferrannini¹ · Report prepared on behalf of the EGIR-RISC Study Group

Критерии метаболического синдрома

Основной признак: **Ожирение**

окружность талии > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии:

АГ - АД \geq 130/80 мм рт.ст.;

Липиды:

ТГ \geq 1,7 ммоль/л;

✓ ЛПНП > 3,0 ммоль/л;

ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин; < 1,2 ммоль/л у женщин;

Гипергликемия натощак \geq 6,1 ммоль/л;

✓ НТГ – глюкоза в плазме крови через два часа после ГТГ в пределах \geq 7,8 и \leq 11,1 ммоль/л

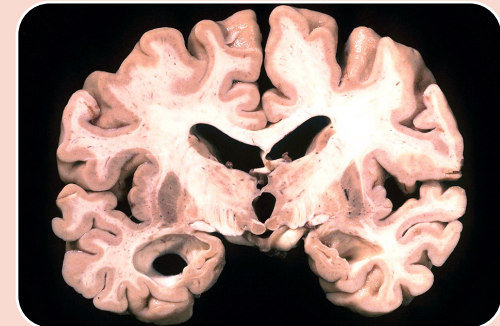
Основание для диагностики МС:

Ожирение + 2 дополнительных критерия

«Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации (2013)»



Search details:



association
between
metabolic
syndrome and
cognitive
disorders ~

41128

association
between
metabolic
syndrome and
strokes~

47955

association
between
metabolic
syndrome and
degenerative
disorders~

10645



US National Library of Medicine
National Institutes of Health

Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update A Report From the American Heart Association

[Circulation](#). Author manuscript; available in PMC 2017 Apr 28.

Published in final edited form as:

[Circulation](#). 2014 Jan 21; 129(3): e28–e292.

Published online 2013 Dec 18. doi: [10.1161/01.cir.0000441139.02102.80](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000441139.02102.80)

PMCID: PMC5408159

NIHMSID: NIHMS846247

PMID: [24352519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24352519/)

[Circulation](#). Author manuscript; available in PMC 2017 Sep 7.

Published in final edited form as:

[Circulation](#). 2017 Mar 7; 135(10): e146–e603.

Published online 2017 Jan 25. doi: [10.1161/CIR.0000000000000485](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485)

PMCID: PMC5408160

NIHMSID: NIHMS852024

PMID: [28122885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28122885/)

Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update A Report From the American Heart Association

National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine

8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 USA

[Policies and Guidelines](#) | [Contact](#)



[PLoS One](#). 2018; 13(3): e0194990.

PMCID: PMC5868841

Published online 2018 Mar 26. doi: [10.1371/journal.pone.0194990](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194990)

PMID: [29579115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29579115/)

Metabolic Syndrome and cognitive decline in the elderly: A systematic review



[Metabolism](#). Author manuscript; available in PMC 2019 Jan 1.

PMCID: PMC5732847

Published in final edited form as:

NIHMSID: NIHMS914488

[Metabolism](#). 2018 Jan; 78: 52–68.

PMID: [28920863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28920863/)

Published online 2017 Sep 8. doi: [10.1016/j.metabol.2017.08.009](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.08.009)

White matter microstructure and cognitive decline in metabolic syndrome: A review of diffusion tensor imaging

[Freddy J. Alfaro](#), MD,^{a,*} [Anna Gavrieli](#), PhD,^{a,*} [Patricia Saade-Lemus](#), MD,^a [Vasileios-Arsenios Lioutas](#), MD,^a [Jagriti Upadhyay](#), MD,^b and [Vera Novak](#), MD PhD^{a,†}



[Aging Dis](#). 2015 Mar; 6(2): 109–120.

PMCID: PMC4365955

Published online 2015 Mar 10. doi: [10.14336/AD.2014.0305](https://doi.org/10.14336/AD.2014.0305)

PMID: [25821639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25821639/)

Metabolic Syndrome, Aging and Involvement of Oxidative Stress

[Francesca Bonomini](#),* [Luigi Fabrizio Rodella](#), and [Rita Rezzani](#)

ЧТО НУЖНО?

инструменты для
предотвращения и
замедления
прогрессирования ССЗ.

Определение ранних
предикторов
цереброваскулярной
патологии.

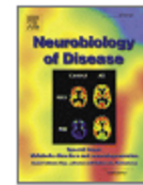
Экспериментально показано, что лептин действует в качестве нейропротекторного агента на различных животных моделях деменции, токсических поражений, ишемии и нейродегенеративных процессов.



ELSEVIER

Neurobiology of Disease

Volume 72, Part A, December 2014, Pages 61-71



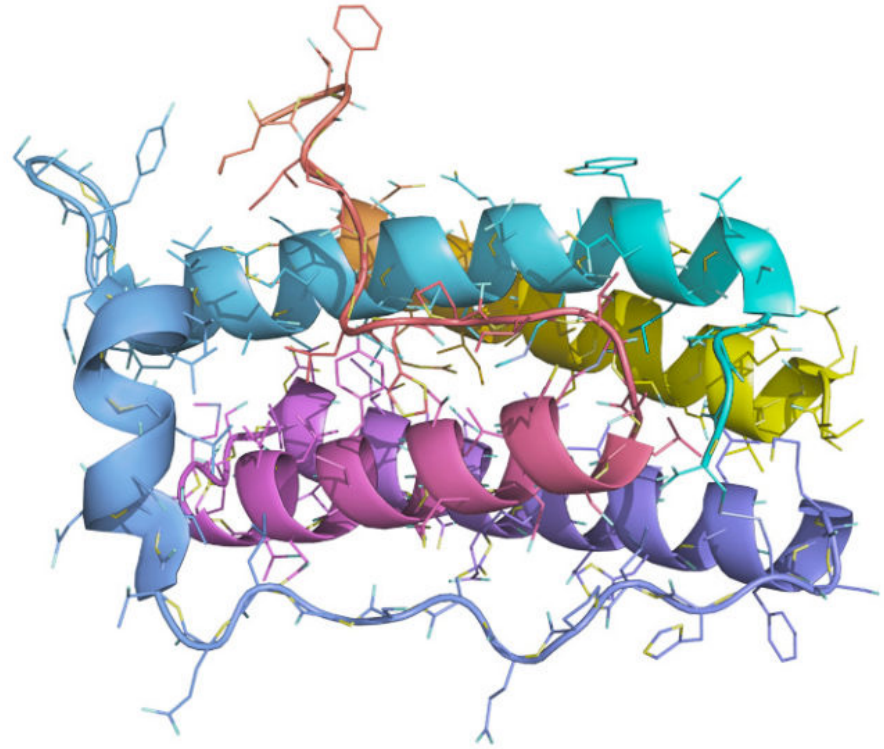
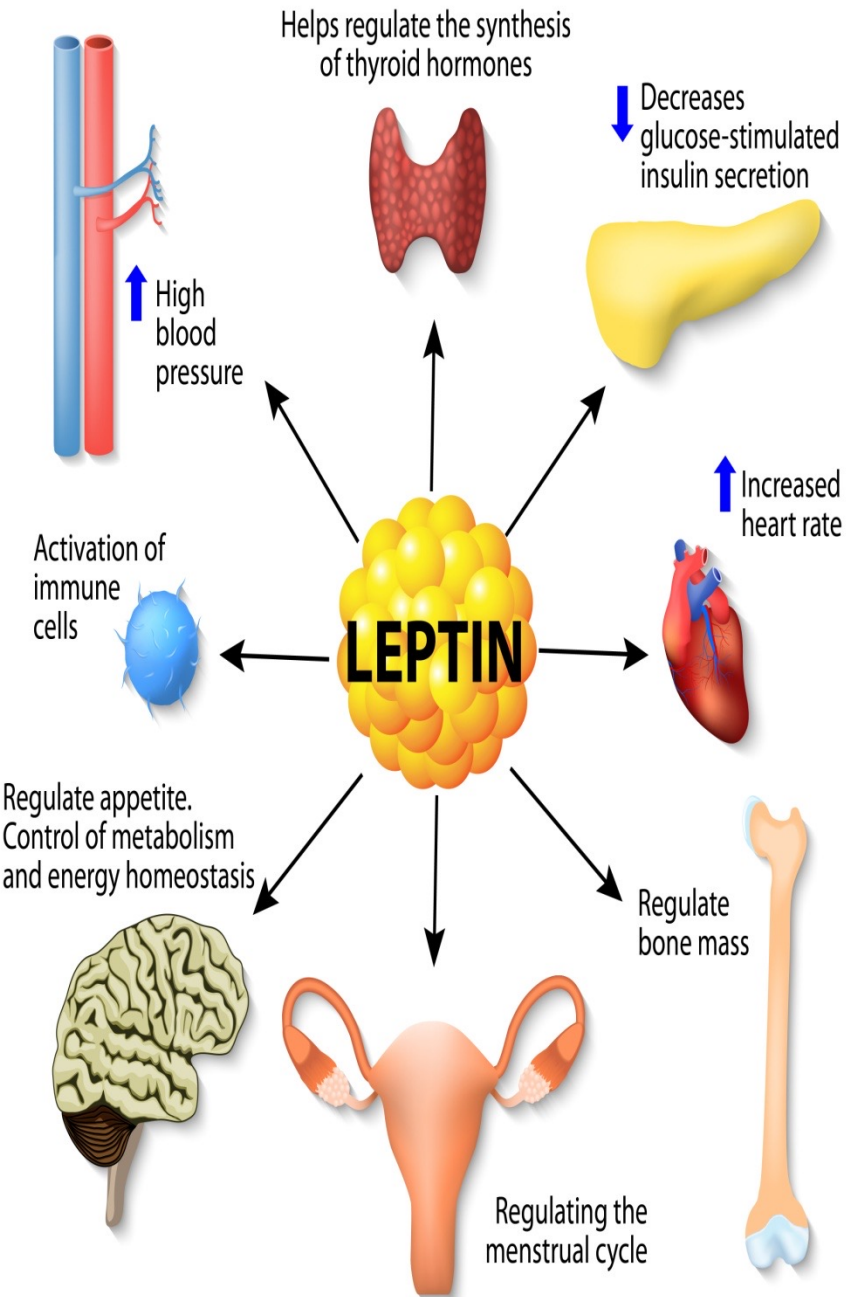
Review

Neuroprotective effects of leptin in the context of obesity and metabolic disorders

Cecilia Davis. Jeremy Mudd. Meredith Hawkins &



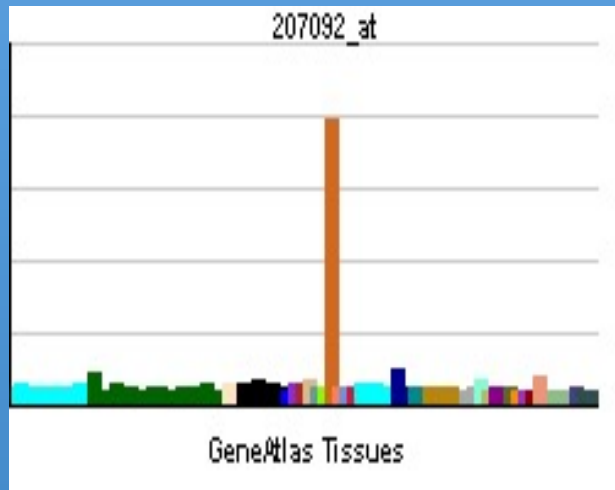
ЧТО ЖЕ ТАКОЕ ЛЕПТИН?



Лептин - полипептидный гормон с молекулярной массой около 16 кД и кодируется геном *ob* («obesity»);

открыт при позиционном клонировании у мышей гомозиготной линии *ob/ob*.

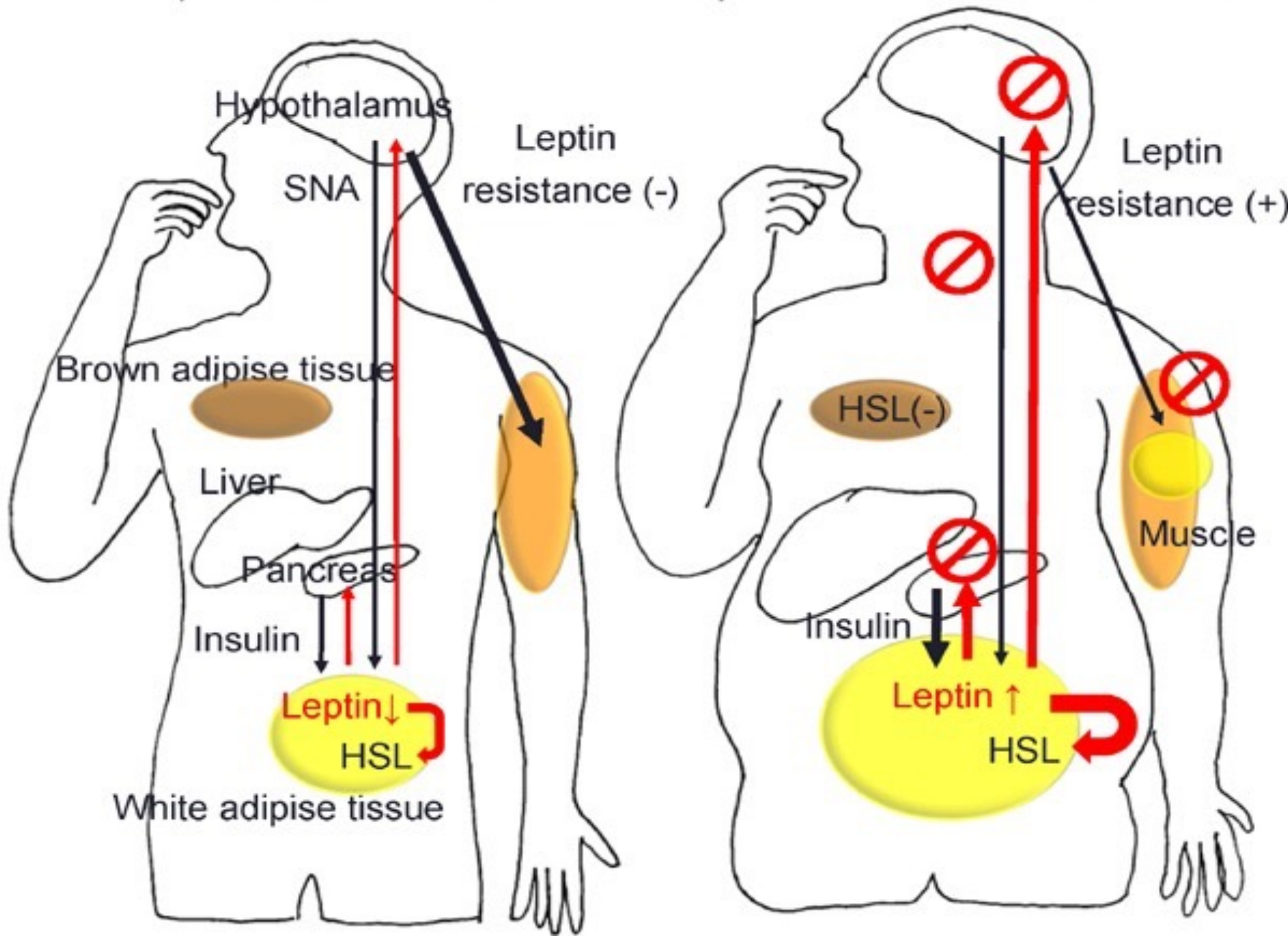
Ob/ob нокаутная мышь с глубоким дефицитом лептина (слева) и нормальная мышь (справа)



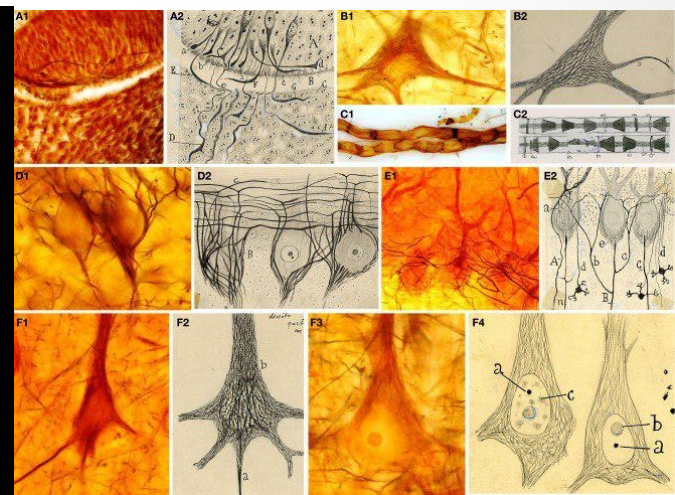
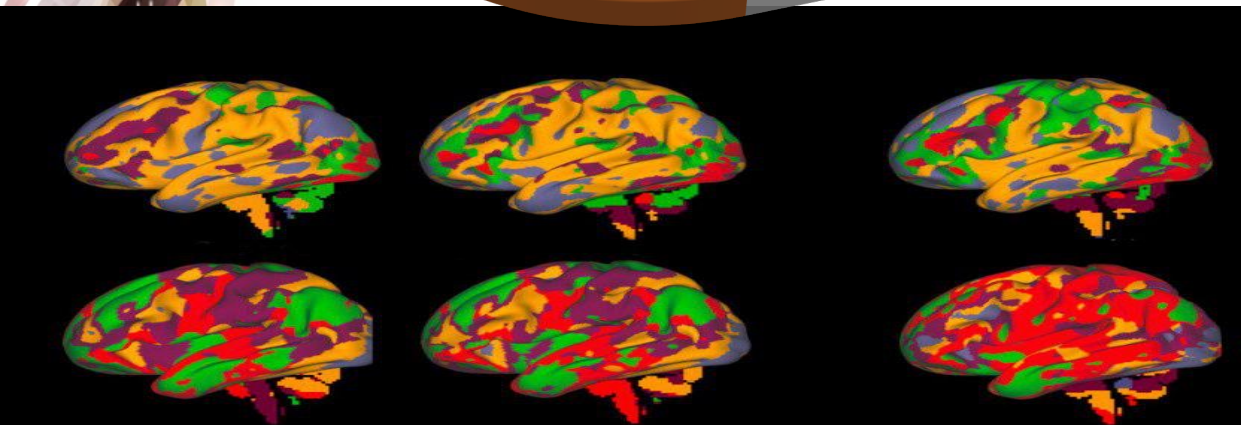
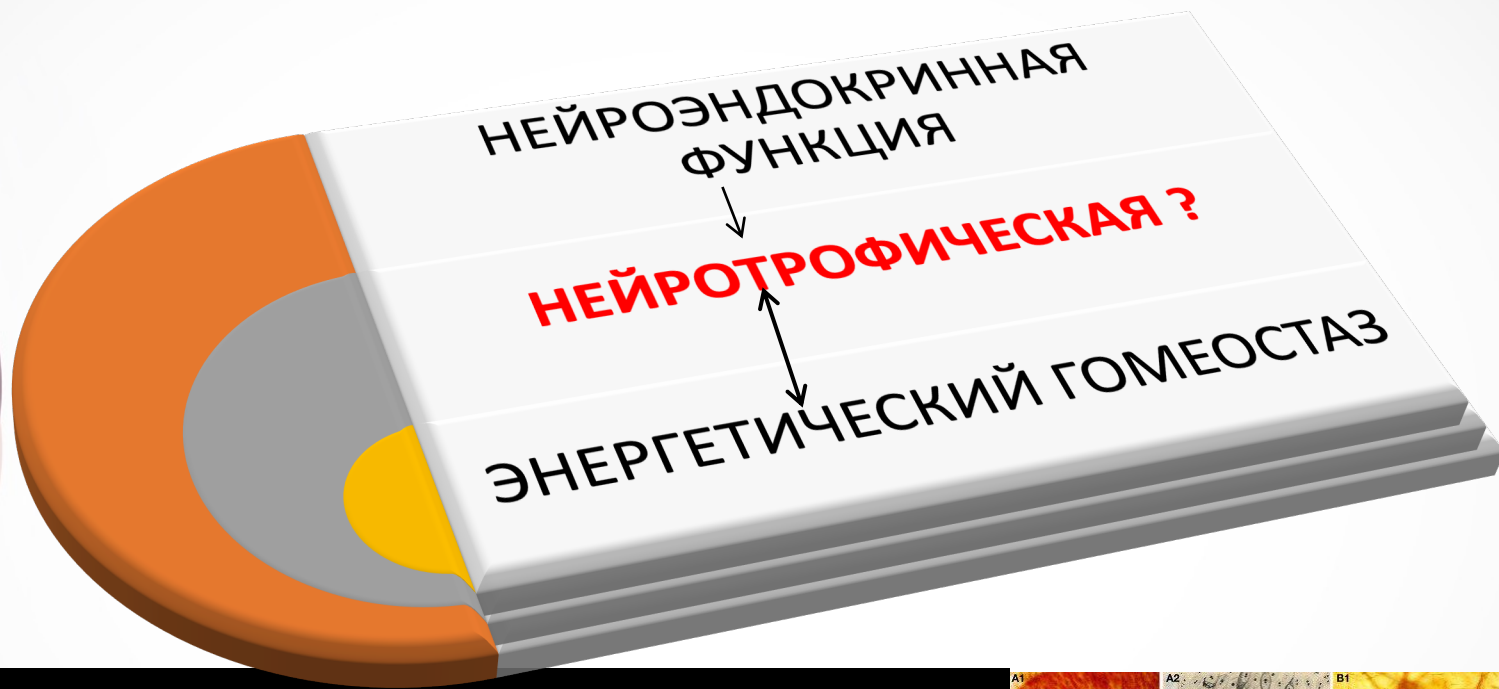
2019 Wolf Prize in Medicine to Dr. Jeffrey Friedman @RockefellerUniv for Discovery of the Satiety Protein Hormone, Leptin which Regulates the Sensation of Hunger

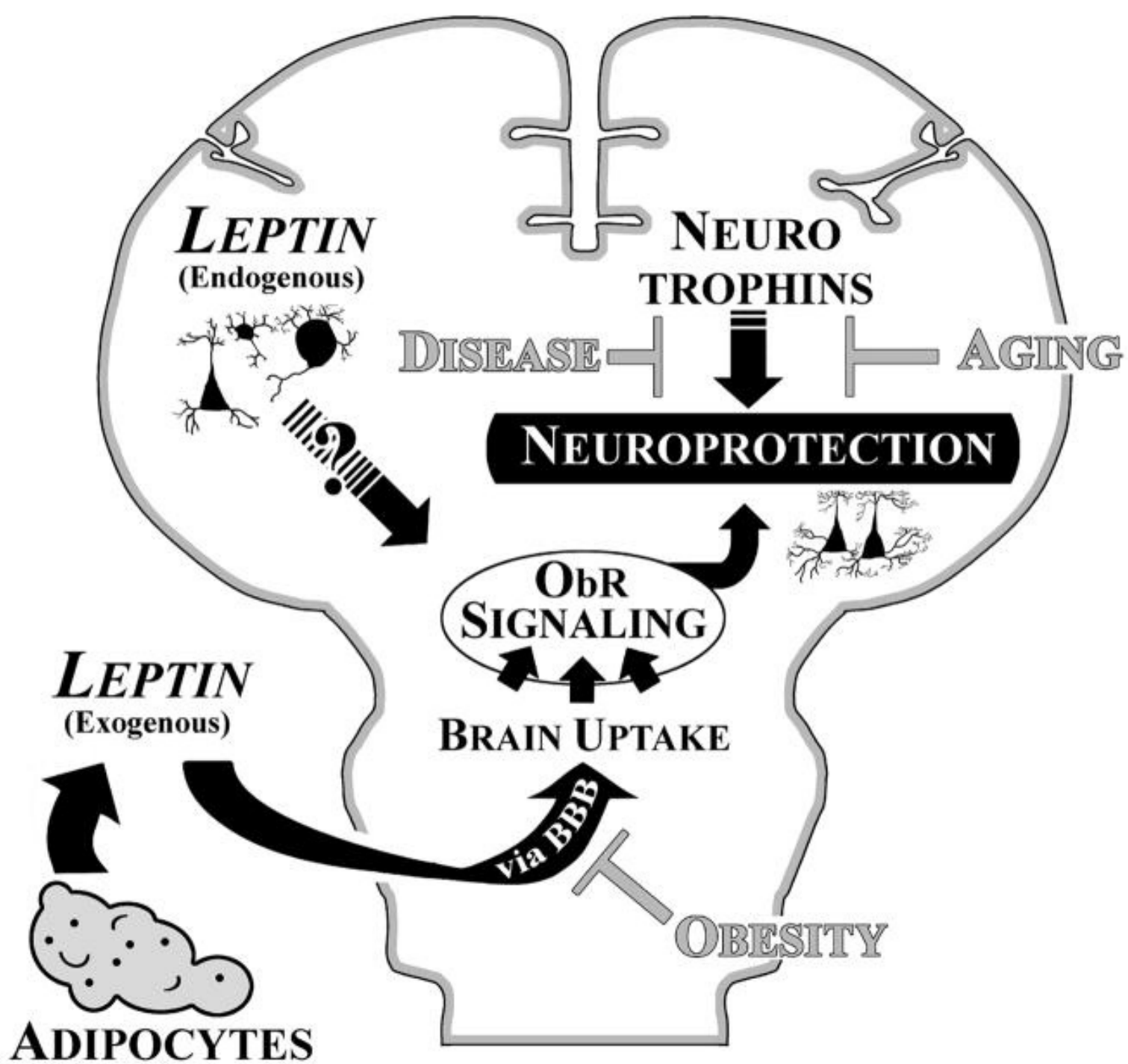
Leptin sensitive individuals

Leptin resistance obese individuals



СВОЙСТВА ЛЕПТИНА





Isoform						
ObRa	<i>Short</i>	894	Most abundant short form; high in BBB, choroid plexus, piriform cortex, thalamus, hypothalamus, hippocampus, insular cortex, cerebellar granule cells; lower levels seen in the cerebral cortex	Low	STAT3 MEK/ERK	Leptin transport into endothelial cells; removal and degradation of leptin
ObRb	<i>Long</i>	1162	Less abundant than short forms, in many tissues of nervous system; greatest concentration in piriform cortex, thalamus, hypothalamus, hippocampus, substantia nigra compacta, cerebellar granule cells; lower levels seen throughout the cerebral cortex	High	STAT3 MEK/ERK CREB PI3-K	Primary signaling isoform
ObRc	<i>Short</i>	892	Low expression; BBB, choroid plexus, cerebellar granule cells	Low	None?	Leptin transport into endothelial cells, other?
ObRd	<i>Short</i>	901	Low expression; BBB, choroid plexus	Low	None?	Leptin transport into endothelial cells, other?
ObRe	<i>Soluble</i>	805	Secreted, blood	None	-	Binds circulating leptin; modulation of leptin bioavailability to BBB
ObRf	<i>Short</i>	896	Low expression; BBB, choroid plexus, cerebellar granule cells	Low	None?	Leptin transport into endothelial

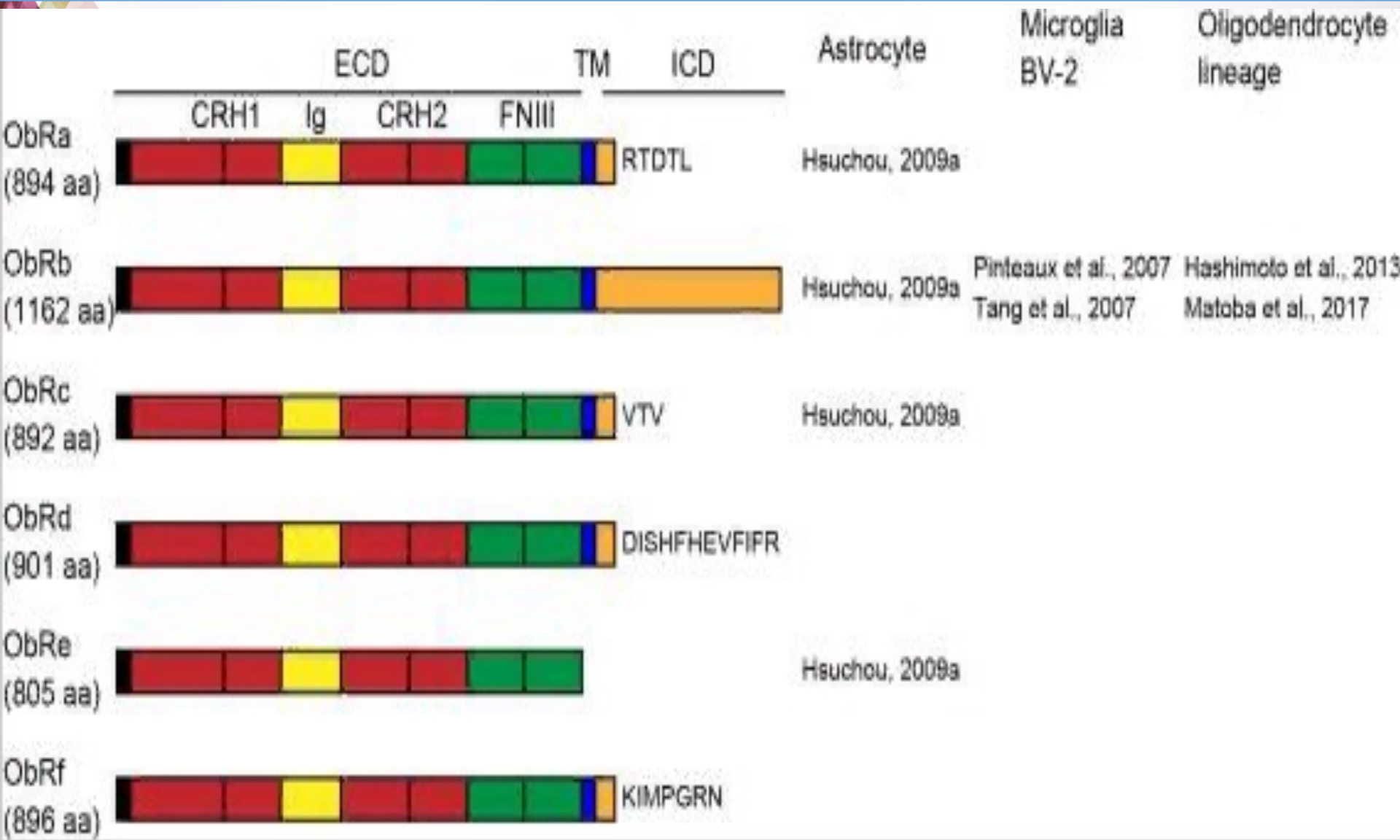
Схематическое представление изоформ рецепторов лептина и их доменов и распределение изоформ рецепторов лептина (ObR) в глиальных клетках

The Effects of Leptin on Glial Cells in Neurological Diseases

[Yuki Fujita,](#)

[Toshihide Yamashita](#)

[Front Neurosci.](#) 2019; 13: 828.




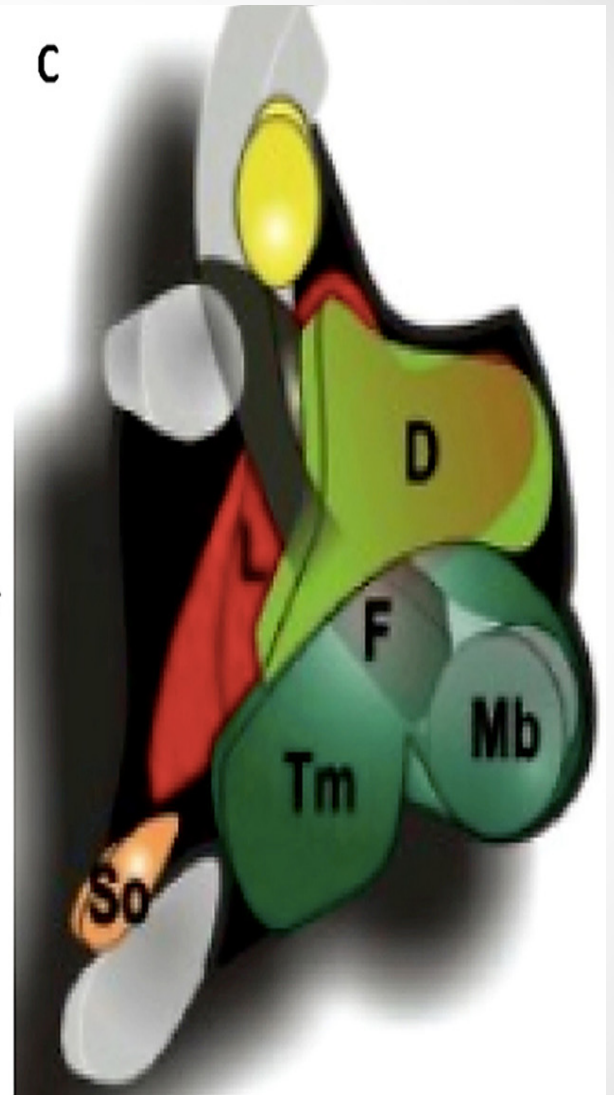
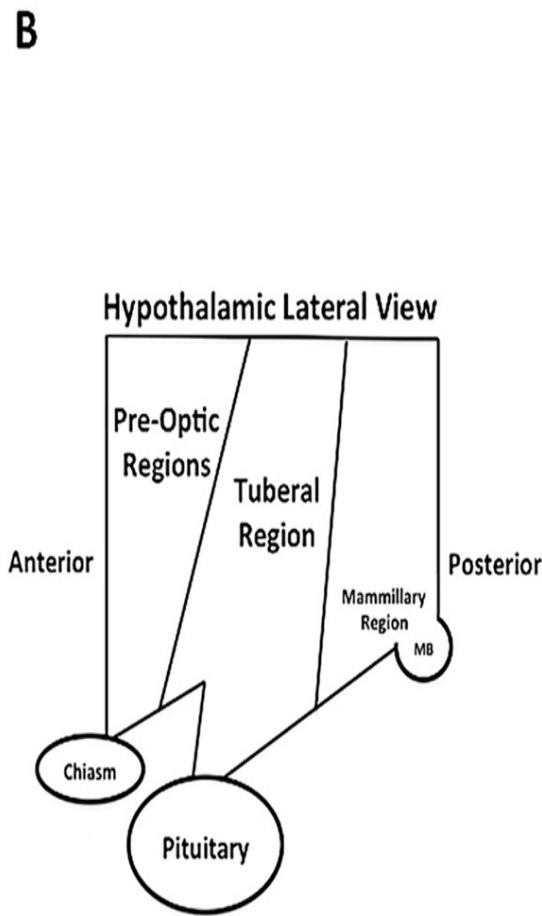
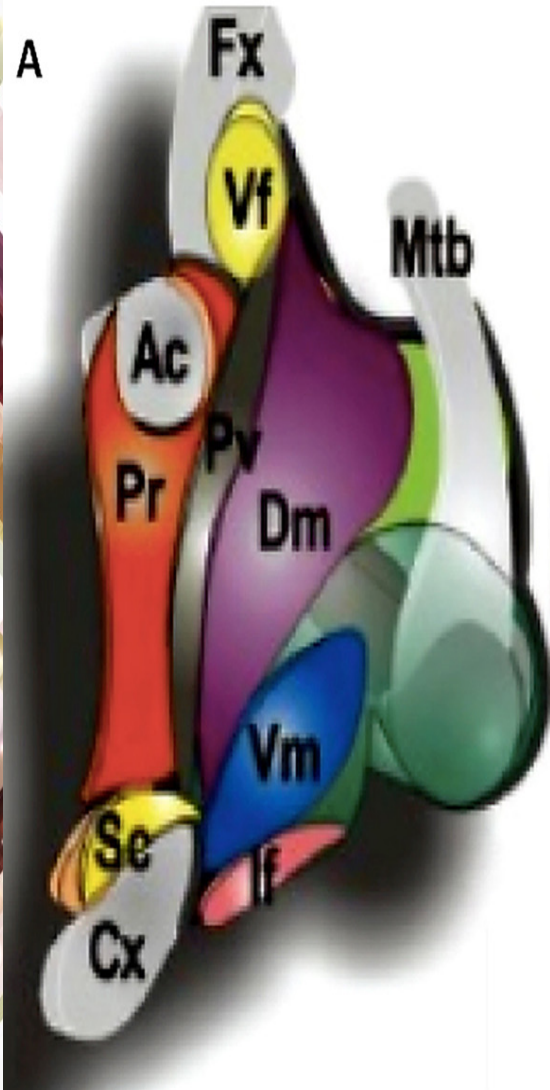


**ЧТО ИЗВЕСТНО О
ВЛИЯНИИ ЛЕПТИНА НА
НЕЙРОТРОФИКУ?**

ТЕМАТИКА РАБОТ О ЛЕПТИНЕ

- 1. Исследование «первичных мишеней» лептина в ЦНС:
 - 1.1 Экспрессия лептина в ядрах таламуса
 - 1.2 Экспрессия в экстрагипоталамических ядрах
 - 1.3 Экспрессия рецепторов лептина в различных типах нейронов (включая глутаматергические, ГАМКергические и дофаминергические нейроны).
 - 1.4. Экспрессия в гиппокампе.
- 2. Влияние лептина на нейрогенез, синаптогенез и возбудимость нервной ткани.
- 3. Влияние высокого уровня лептина в крови на развитие нейродегенерации.

- 
- 1.1 [Mercer et al., 1996](#); [Schwartz et al., 1996](#); [Friedman and Halaas, 1998](#); [Yi et al., 2013](#); Ahima and Flier, 2000; Margetic et al., 2002 г.; Leininger, 2011.
 - 1.2 Elmquist et al., 1998; Figlewicz и соавт., 2003; Mutze и соавт., 2006; Garza et al., 2008; [Tartaglia et al., 1995](#); [Bjorbaek et al., 1997](#); [Golden et al., 1997](#)).
 - 1.3 Figlewicz et al., 2003; Вонг и др., 2011; Сюй и др., 2013; Yi et al., 2013;
 - 1.4 Shanley et al., 2002; McGregor and Harvey, 2018
 - 2. Bouret, 2010; Paz-Filho et al., 2010; Arnoldussen et al., 2014).
 - 3. Yi CX, Meyer CW, Jastroch MMol Metab. 2013.



Высокий риск нейродегенерации...

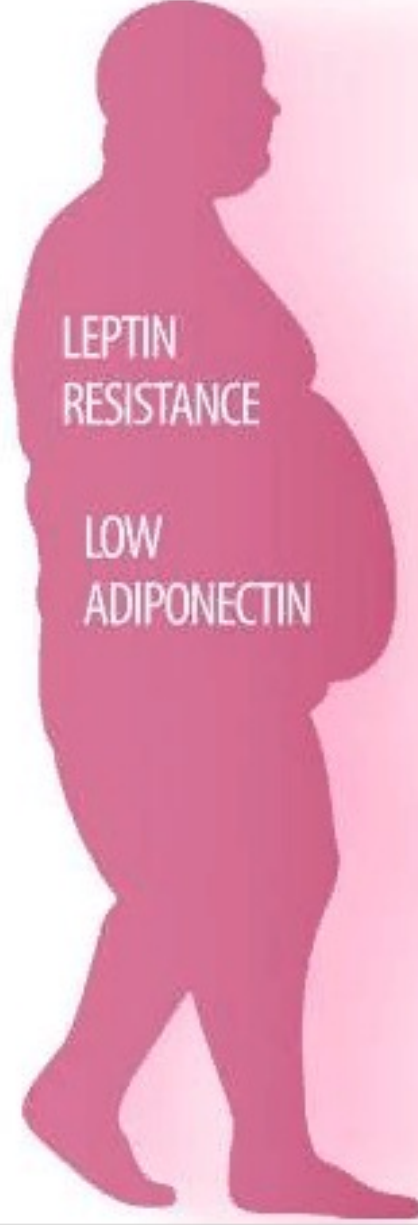
1. [Forny-Germano et al., 2018; Lloret et al., 2019](#)
2. [Luppino et al., 2010; Ahima et al., 2017; Arshad et al., 2018](#)
3. Abbott et al., 2002; Procaccini et al., 2016.
4. Kivipelto et al., 2005; Rosengren et al., 2005; Whitmer et al., 2005.
5. Li et al., 2018; Ni et al., 2018
6. Signore et al., 2008; Tang, 2008; Davis et al., 2014; Li et al., 2016



The Role of Leptin and Adiponectin in Obesity-Associated Cognitive Decline and Alzheimer's Disease

Leticia Forny-Germano,¹ Fernanda G. De Felice,^{1,2} and Marcelo Nunes do Nascimento Vieira^{1,*}

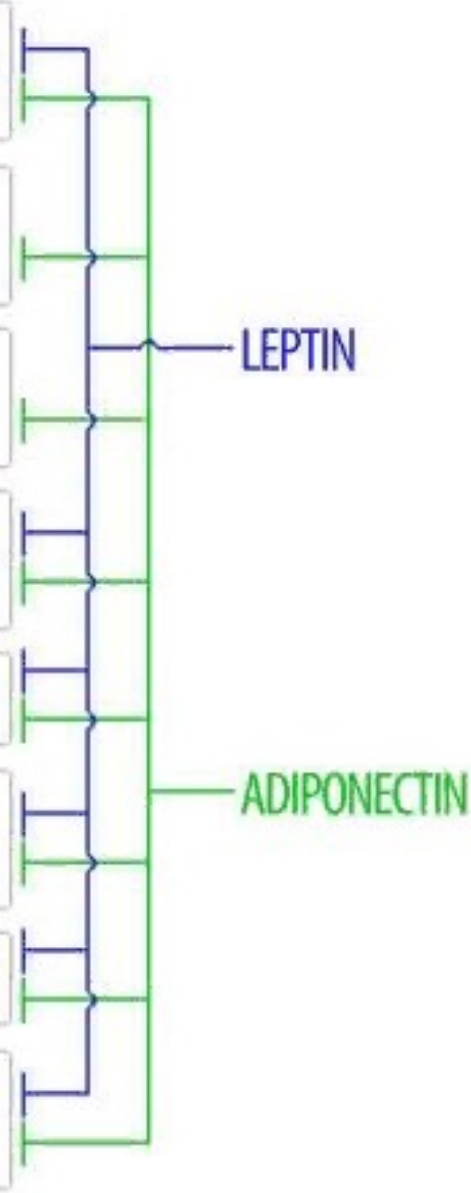
OBESITY/ OVERWEIGHT



ALZHEIMER'S PATHOLOGY

- A β production, aggregation and deposition
- Microglia-mediated neuroinflammation
- Neuronal insulin resistance
- Impaired synaptic plasticity
- Synapse loss
- Excitotoxicity, neurodegeneration
- Tau hyperphosphorylation
- Cognitive decline, memory loss

ADIPOKINE-BASED THERAPY



Феномен - резистентность к лептину

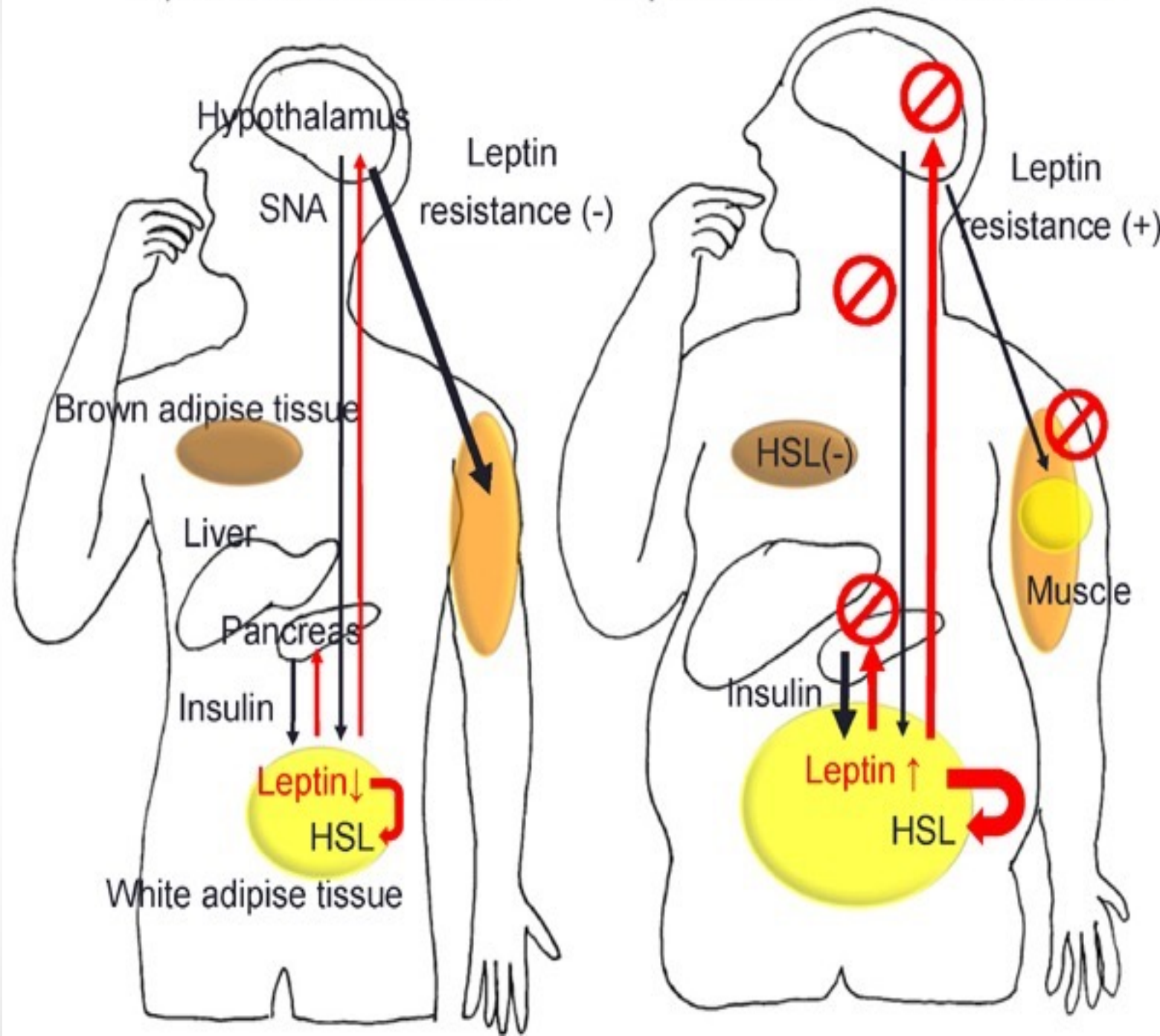
- Чувствительность к лептину снижается при ожирении, старении и нейродегенеративных заболеваниях.
- При ожирении резистентность к лептину приводит к увеличению продукции лептина адипоцитами и гиперлептинемии, в попытке организма компенсировать низкую лептиновую реактивность. Снижение уровня лептина в ЦНС может быть связано с дефектным переносом лептина через ГЭБ, понижением регуляции лептина и / или недостаточным уровнем лептина, сигнализирующего вниз по течению лептина (Myers et al., 2008, 2012; de Git and Adan, 2015; Bluher, 2016; Banks et al., 2018).

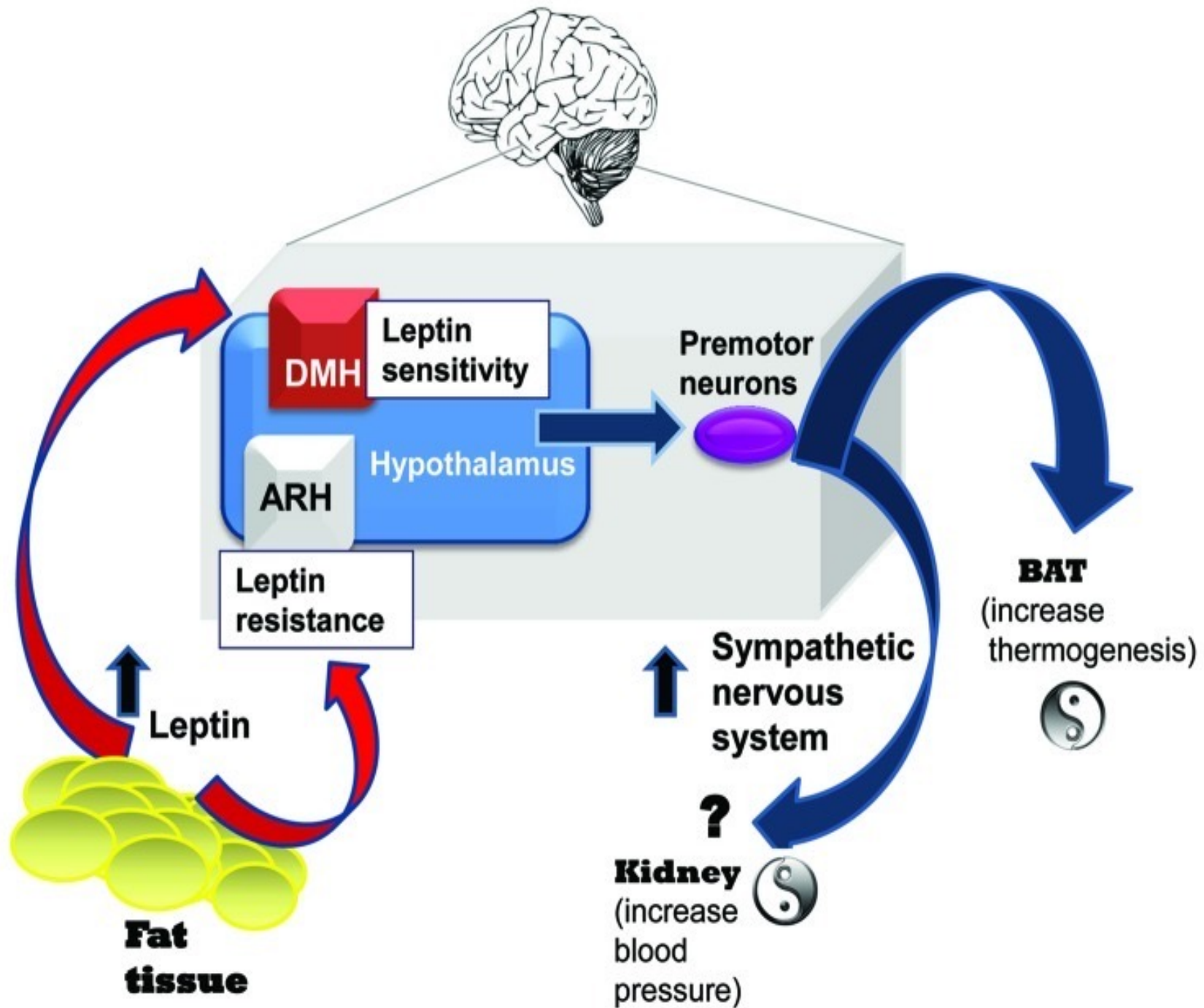
ПРИЧИНЫ ЛЕПТОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

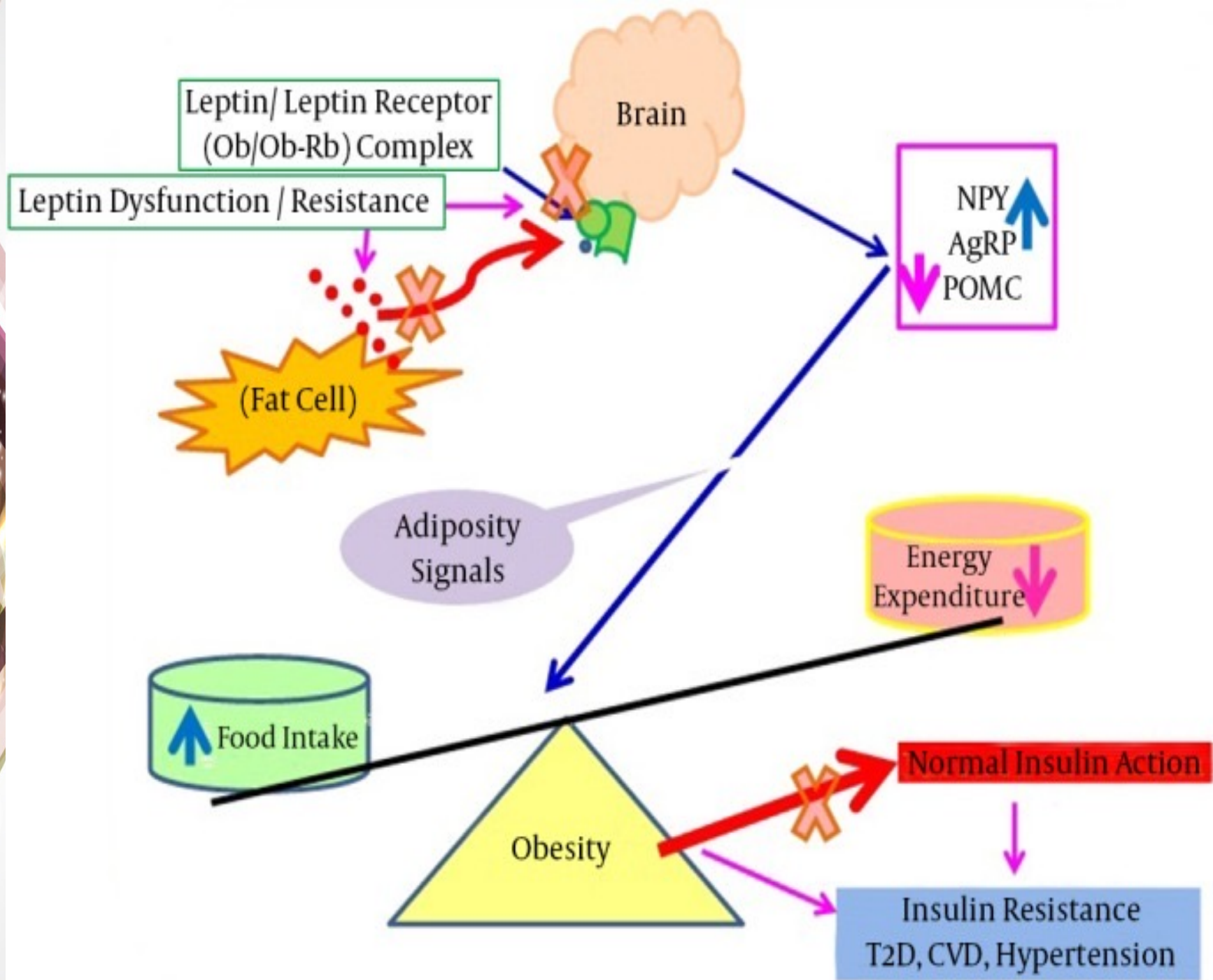
1. Нарушение транспорта лептина к головному мозгу.
2. Нарушение передачи сигнала от лептина к лептиновым рецепторам.
3. Нарушение синтеза меланкортина в ответ на действие лептина.
4. Генетический полиморфизм (Arg223Arg (GG генотип), G-2548A промотора гена лептина, Q223R рецептора лептина).

Leptin sensitive individuals

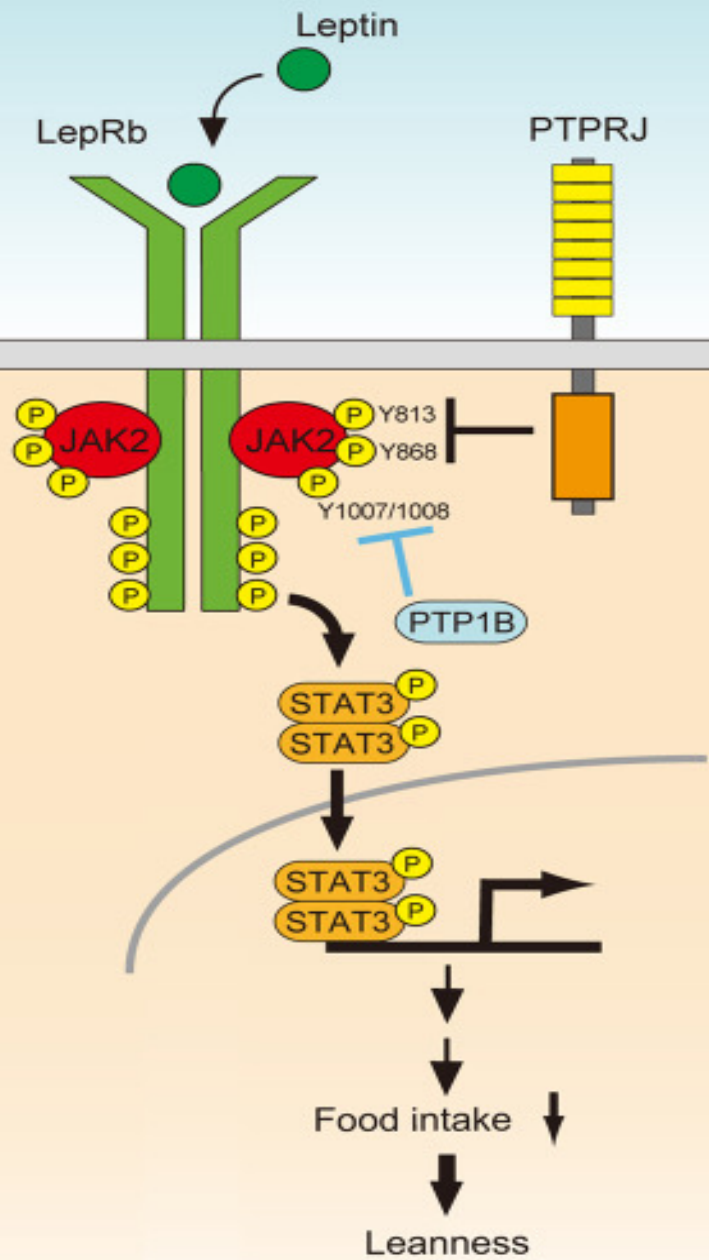
Leptin resistance obese individuals



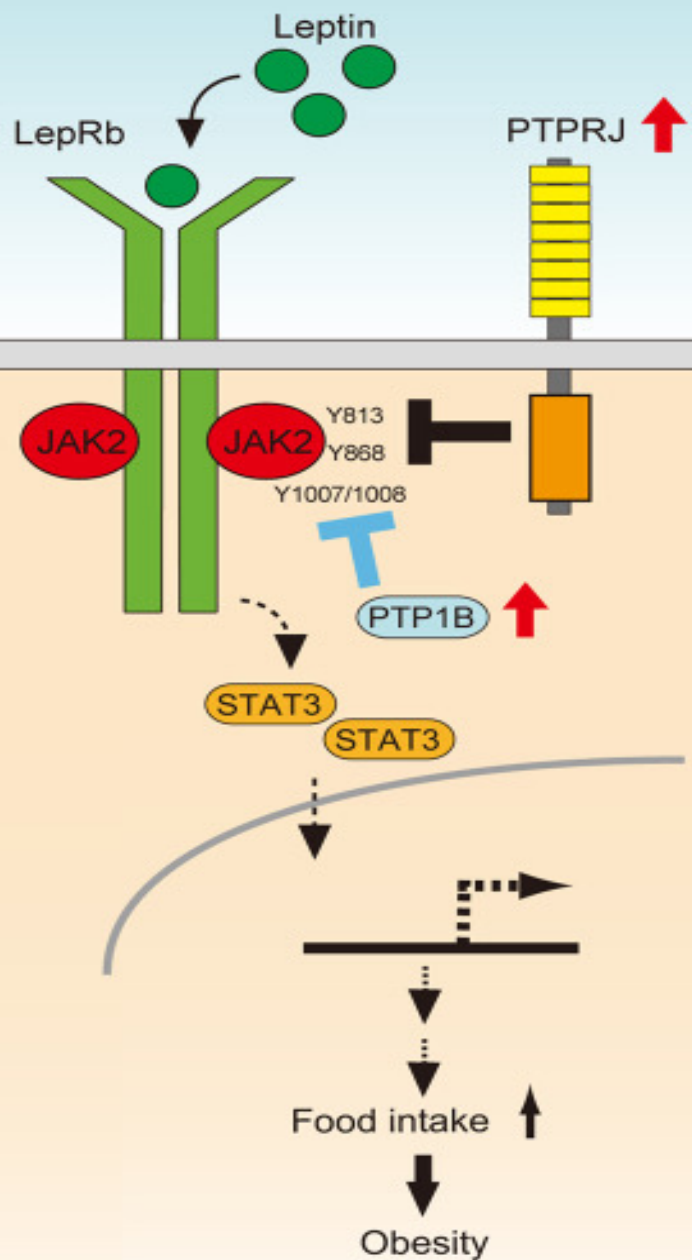




Normal



Obese condition (leptin resistant)





ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М.ГОРЬКОГО



Формирование лептинорезистентности — сложный процесс, приводящий к развитию ожирения и его грозным осложнениям, например нейродегенерации.



**Metabolic
Syndrome**



Спектр когнитивных нарушений у больных хронической ишемией мозга с метаболическим синдромом в сочетании лептинорезистентности
Сигитова Е.В., Прокопенко Е.Б., Бубликова А.М., Антонова Л.Н.

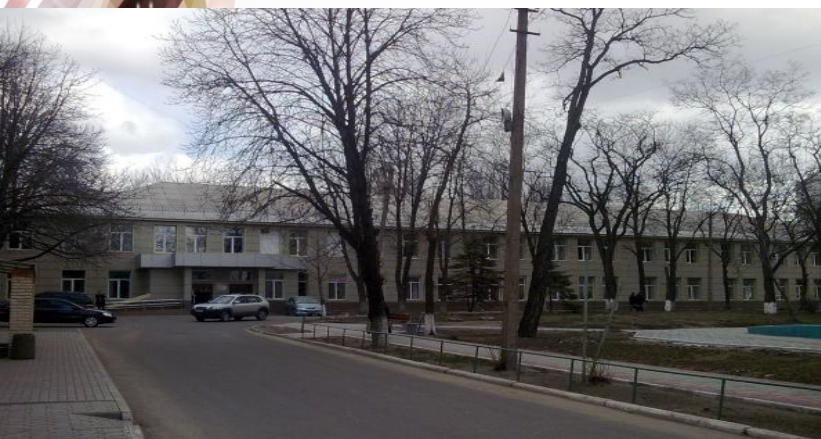
- **Цель работы.** Определить спектр когнитивных нарушений у пациентов хронической ишемией мозга (ХИМ) с метаболическим синдромом (МС) в сочетании лептинорезистентности.



V МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ФОРУМ ДОНБАССА
«НАУКА ПОБЕЖДАТЬ ... БОЛЕЗНЬ»

Донецк

11 - 12 ноября 2021 г





ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М.ГОРЬКОГО



Материалы и методы. За период с января 2019 по август 2021 г. - **58 пациентов** (из них женщин – 39 (67,2%), мужчин – 19 (32,8%)), проходивших лечение в условиях 2 неврологического отделения ДокТМО с ДЭП и МС с синдромом лептинорезистентности в возрасте от 48 до 85 лет. Больных разделили на три возрастных группы: 45 — 59 лет — средний возраст (n = 10), 60 — 74 — пожилой возраст (n = 28), 75 — 89 лет — старческий возраст (n = 20).



Критерии включения в исследование:

- наличие абдоминального ожирения ($OT \geq 94$ см);
- мужчины и женщины в возрасте старше 45 лет;
- наличие информированного согласия на участие пациента в исследовании;
- -когнитивная дисфункция (по результатам общепринятых шкал мини-тест ментального обследования (Mini Mental State Examination (MMSE), батарея тестов на лобную дисфункцию (Frontal Assessment Battery (FAB)); тест заучивания 10 слов; таблицы Шульте).
- ДЭП I-III ст.
- АГ 1-3 степени;
- ИМТ 20 - 35 $\text{кг}/\text{м}^2$.

Критерии исключения из исследования:

- отсутствие АО (ОТ < 94 см);
- клиническое проявление или документально подтвержденная сосудистая катастрофа в анамнезе (ОНМК)
- наличие ХСН II-IV ф.кл по NYHA;
- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, отрицательно влияющих на прогноз (ХОБЛ, печеночная, почечная недостаточность, онкопатология);
- симптоматические АГ;
- ИМТ < 18,5 кг/м² и > 35 кг/м²

Клинические методы

- Измерение АД.
- Определение индекса массы тела.
- Определение окружности талии.
- определение неврологического статуса;
- проведение нейропсихологического (мини-тест ментального обследования (Mini Mental State Examination (MMSE), батарея тестов на лобную дисфункцию (Frontal Assessment Battery (FAB)); тест заучивания 10 слов; таблицы Шульте.

Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997)

ИМТ (кг/м ²)	Типы массы тела
< 18,5	Дефицит массы тела
18,5 – 24,9	Нормальная масса тела
25,0 – 29,0	Избыточная масса тела
30,0 – 34,9	Ожирение I степени
35,0 – 39,9	Ожирение II степени
> 40	Ожирение III степени

НОРМА
(ИМТ 19-24,9)



58,9 кг
ИМТ 22

ЛИШНИЙ ВЕС
(ИМТ 25-29,9)



68,9 кг
ИМТ 26

ОЖИРЕНИЕ 1 СТ
(ИМТ 30-34,9)



78,3 кг
ИМТ 30

ОЖИРЕНИЕ 2 СТ
(ИМТ 35-39,9)



92,9 кг
ИМТ 35

ОЖИРЕНИЕ 3 СТ
(ИМТ БОЛЬШЕ 40)



106 кг
ИМТ 40

ИМТ - ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА

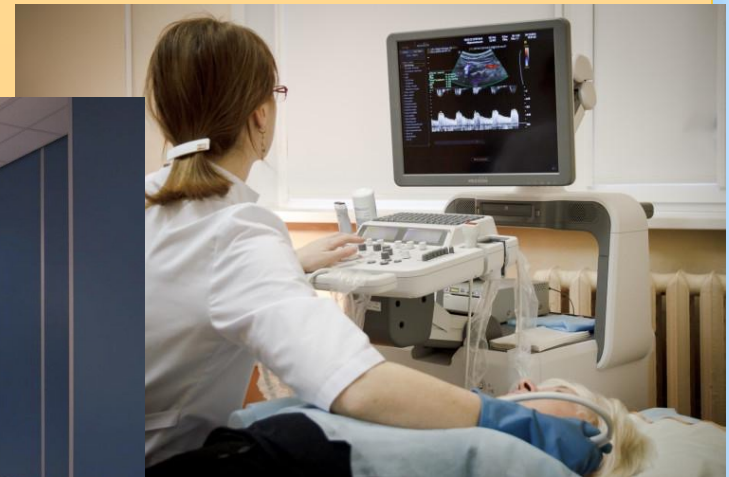
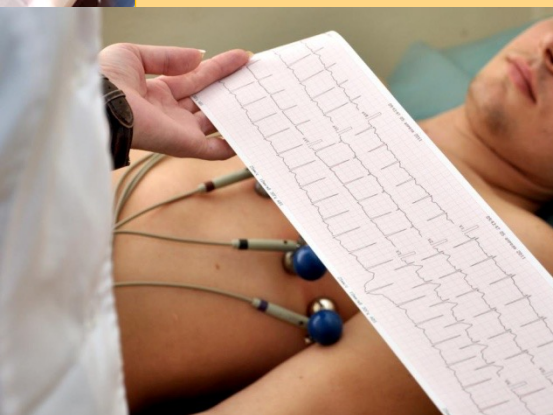
Лабораторные методы исследования

- Липидный спектр
- Глюкоза крови
- Инсулин
- Инсулинорезистентность
- Аполипопротеин А 1 (Апо А1), аполипопротеин В (Апо В)
- Лептин
- Растворимые рецепторы к лептину
- Свободный лептиновый индекс

Функциональные и инструментальные методы исследования



- ЭКГ
- Дуплексное исследование брахиоцефальных артерий
- Нейровизуализация (МРТ/КТ головного мозга).



Оценка следующих параметров:

- Сывороточного лептина (СЛ),
 - уровня растворимых рецепторов к лептину (РРЛ),
 - свободного лептинового индекса (СЛИ),
вычисленного как отношение СЛ к РРЛ
-
- [Hsuchou, H. Endothelial cell leptin receptor mutant mice have hyperleptinemia and reduced tissue uptake / Hung Hsuchou, Bhavaani Jayaram, Abba J. Kastin et al. // The Journal of Cellular Physiology. – 2013. – Vol. 228, No. 7. – P. 1610-1616;
 - Marino-Ortega, L. A. Correlation of leptin and soluble leptin receptor levels with anthropometric parameters in mother-newborn pairs / L. A. Marino-Ortega, A. Molina-Bello, J. C. Polanco-García et al. // The International Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2015. – Vol. 8, No.7. – P. 11260-11267.].

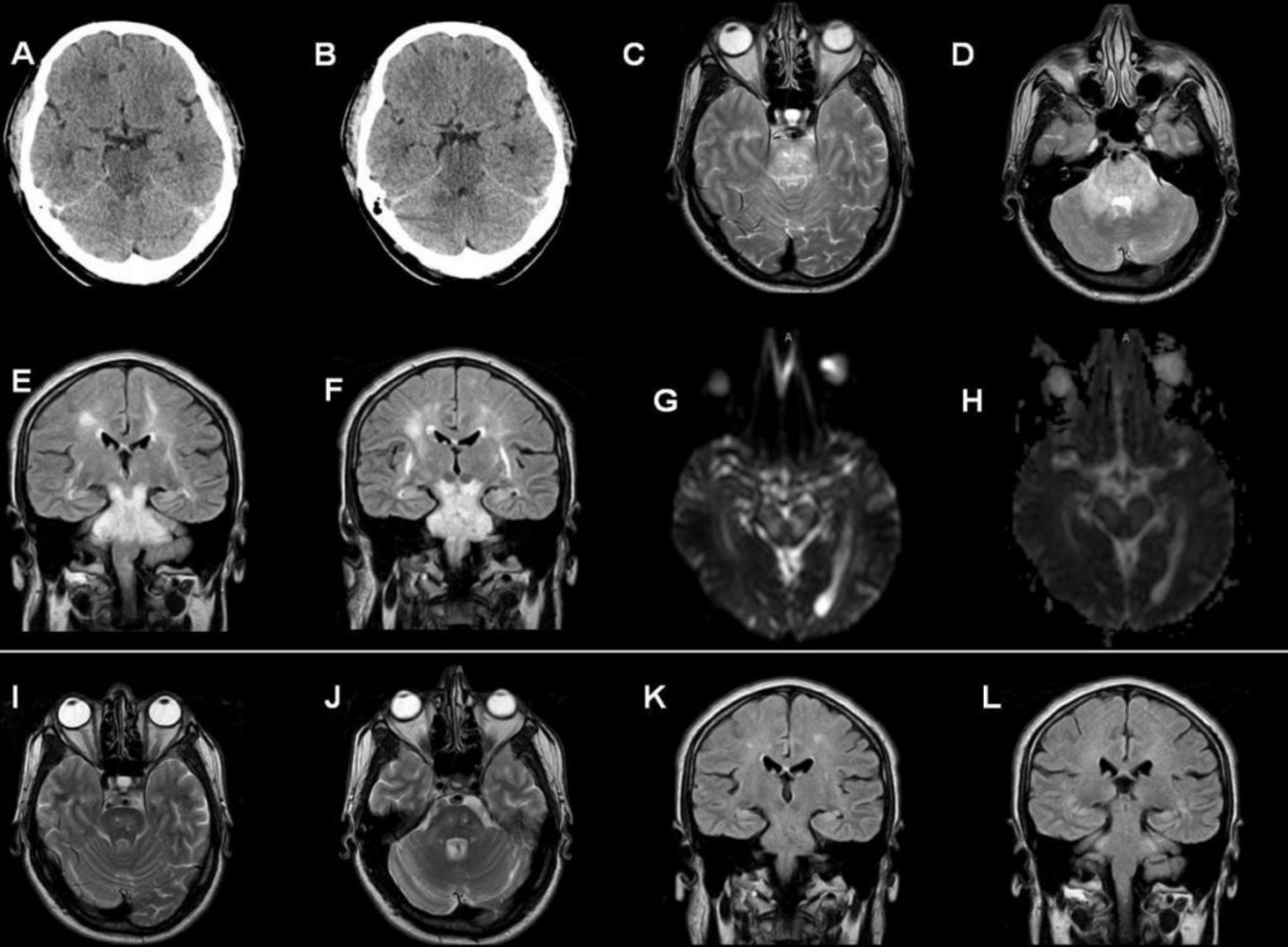
Результаты

- нарушение концентрации внимания (95%),
- нарушение ночного сна (81,3 %),
- шаткость при ходьбе (92,5 %),
- онемение конечностей (57,6 %).

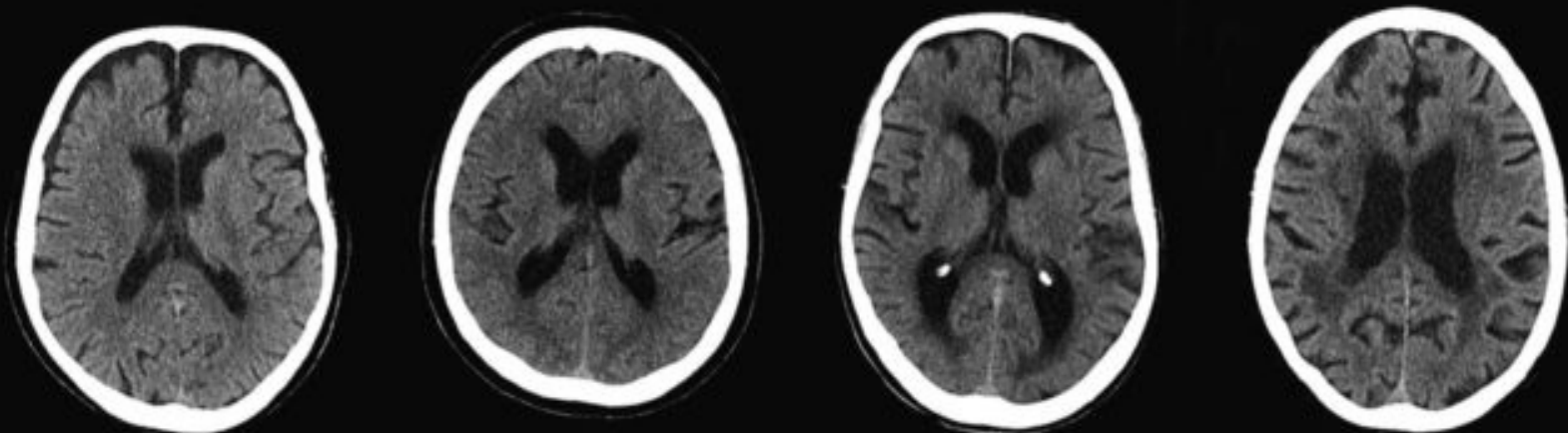


Данные нейровизуализации

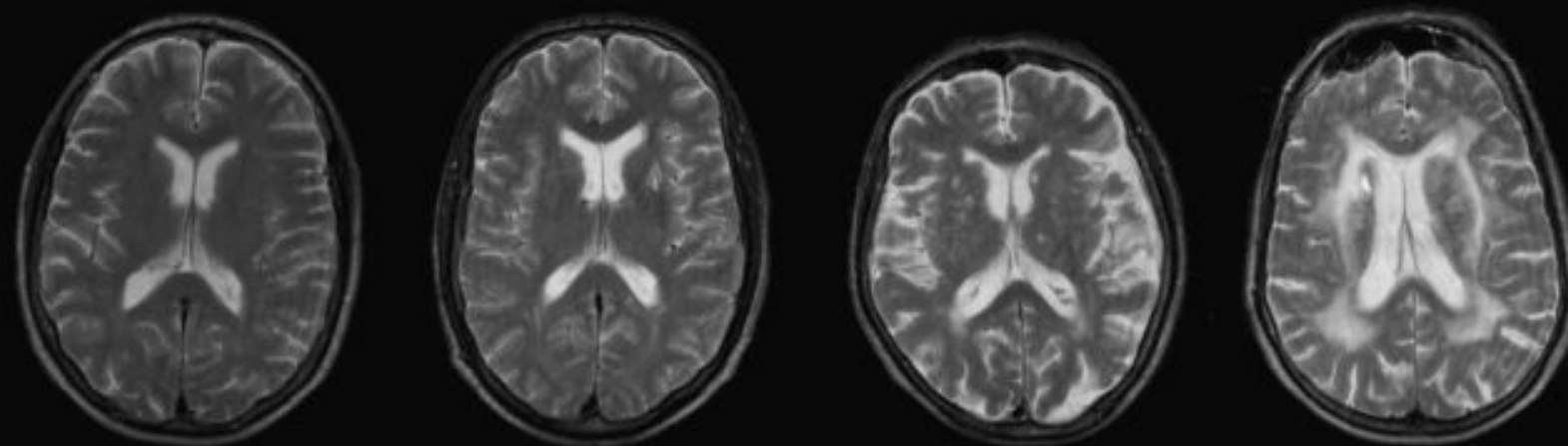
- у большинства пациентов (87,8%) выявлено мультифокальное поражение белого вещества, участки лейкоареоза перивентрикулярно и в субкортикальных отделах головного мозга, префронтальной коре.



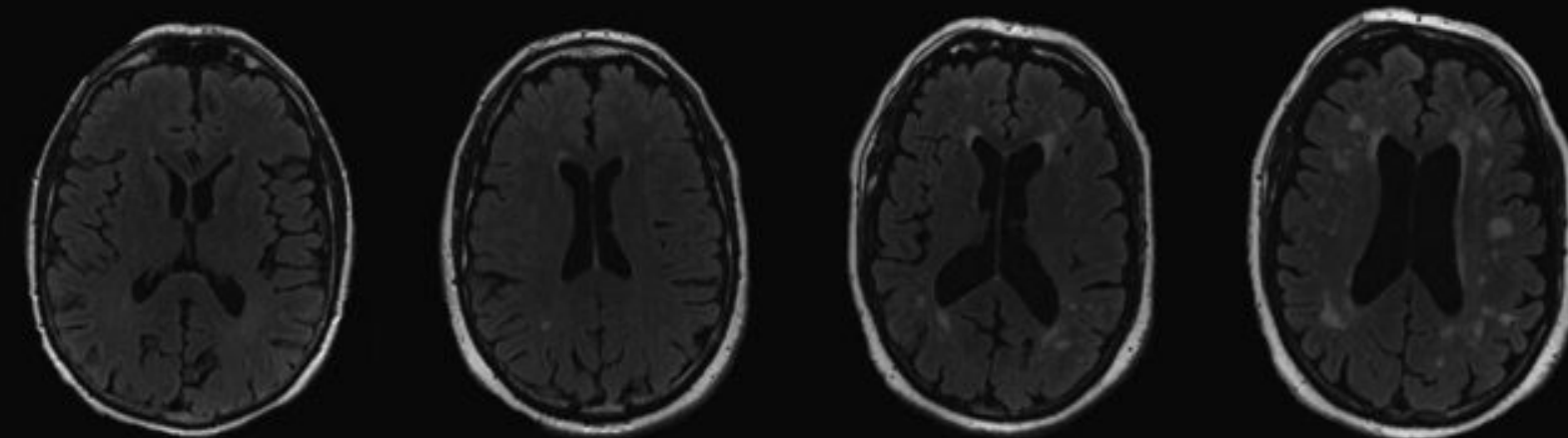
CT




T2-weighted
MRI



FLAIR
MRI



Клинические измерения	1 группа¶ 45—59 лет— средний возраст (n=10),о	2 группа¶ 60—74— пожилой возраст (n=28),о	3 группа¶ 75—89 лет—старческий возраст (n=20),о
ИМТ, кг/м ² о	29.8±5.7о	25.3±3.2о	24.1±2.9о
САД, мм рт.ст.о	98.6±10.8о	98.5±11.1о	97.5±11.1о
Баллы по MMSEо	27о	25о	22о
Баллы по FABо	17о	14о	11о
Лабораторные данныео			
Лептин, ng/mLо	35,72±5,46-о	37,2±5,1-о	36,1±5,32-о
СЛИо	0,37±0,09о	1,67±0,58-о	1,81±0,41-о

- 
- Лептинорезистентность выявлена у 40 % пациентов среднего возраста, 36% - пожилого возраста и 24 % — старческого возраста.
 - У пациентов среднего возраста с лептинорезистентностью выявлены легкие когнитивные нарушения (КН) у 9% пациентов, умеренная когнитивная дисфункция - у 78 %, деменция - у 13 %.
 - У пациентов пожилого возраста с лептинорезистентностью соответственно - у 5, 57 и 38 % больных. В когнитивном статусе пациентов старческого возраста с лептинорезистентностью преобладали деменция (57 %) и умеренные КН (43 %).

Выводы

- Лептинорезистентность, увеличение возраста пациентов с ХИМ и МС приводят к значительному ухудшению когнитивных функций.
- Критерий лептинорезистентности (показатель СЛИ, равного 1,81) может быть использован в качестве унифицированного критерия ЛР.



V МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ФОРУМ ДОНБАССА

«НАУКА ПОБЕЖДАТЬ ... БОЛЕЗНЬ»

Донецк

11 - 12 ноября 2021 г

**БЛАГОДАРИМ ЗА
ВНИМАНИЕ!**

Для обратной связи: hell.sigitova@gmail.com

