

О.П. Кіхтяк, Ю.Г. Орел, Н.В. Скрипник, Х.А. Москва

## ЦЕНТРАЛЬНІ ВАЖЕЛІ РОЗВИТКУ ПЕРИФЕРИЧНОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів  
Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ*

Останнім часом з'явилося багато повідомлень про низку речовин, причетних до центральної інсулінорезистентності. Наприклад, помітили роль греліну. Після його хронічного інтрацеребровентрикулярного введення поліпшувалося захоплення глюкози та тригліцеридів у жировій тканині, пригнічувалося окислення жирів і зростала інтенсивність ліпогенезу [1]. Певна роль відводиться і тиреоїдним гормонам, рецептори до яких розташовано чи не в усіх клітинах людини [2].

За декілька останніх років стало відомо, що ефект інсуліну через ЦНС модулює широкий спектр функцій, зокрема, харчову поведінку, периферичний гомеостаз глюкози, симпатичну активність і навіть репродуктивну функцію [1].

Процеси контролю споживання та витрат для підтримання енергетичного гомеостазу називають ліпостатом. Ця складна регуляторна система, що включає і діяльність мозку, працює за механізмом негативного зворотного зв'язку і підтримує стабільність маси (передусім жирової тканини). Тому за умов правильної роботи ліпостату набрати або втратити масу важко [3, 4].

Є дві основні речовини, задіяні у регуляції жирового обміну: інсулін і лептин. Обидва долають гематоенцефалічний бар'єр і потрапляють у ділянку гіпоталамуса, яка відповідає за автономний контроль споживання їжі. Аркуатне ядро гіпоталамуса містить два види нейронів, які виділяють нейропептид Y (NPY) і проопіомеланокортин (POMC). Але NPY-нейрон виділяє додатково ще й так званий Agouti-зв'язаний пептид (AgRP). Лептин та інсулін стимулюють анорексигенні POMC-нейрони та пригнічують орексигенні (ті, що збуджують апетит). Під час втрати маси, наприклад, вміст лептину та інсуліну знижується, активність POMC-нейронів пригнічується, а NPY/AgRP активується. AgRP блокує рецептор меланокортину-4, і споживання їжі підвищується. Отже, нейрони аркуатного ядра через інсулін і лептин діють скоординовано і

таким чином забезпечують енергетичний баланс [4, 5].

Розрізняють навіть цефалічну фазу виділення інсуліну, яка виникає у відповідь на ледь відчутні смакові стимули [6]. Наприклад, сигнали, отримані через нюховий, смаковий аналізатори та навіть уявний образ їжі, створюють приємне відчуття "нагороди їжею" [5]. Підвищення рівня лептину зменшує вдовolenня від "нагороди їжею" і послаблює мотивацію до їди. І навпаки, якщо рівень лептину знижується, бажання "нагороди їжею" посилюється [5, 7].

Інсулін діє в мозку на інсулінові рецептори через P13K-шлях, перетворюючи фосфатидилінозитолдифосфат на трифосфат, який, активуючи протеїнкіназу B та інші медіатори, сприяє транспорту глюкози, синтезу глікогену, білків. Введення щурам P13K-інгібітора у 3-й шлуночок мозку або годування їх жирною їжею призводило до порушення гіпоталамічного P13K-шляху та послаблювало здатність інсуліну знижувати апетит. Тому дослідники дійшли висновку, що порушення інсулінової дії на мозок може спричинити дисрегуляцію апетиту та переїдання [5]. Зазначимо, що до чинників, які порушують P13K-шлях, відносять ЧНП- $\alpha$ . Інші автори, навпаки, приписують ЧНП- $\alpha$  потужні анорексигенні властивості та вважають, що він гальмує активність центру голоду та стимулює центр ситості у гіпоталамусі [8].

Хоча наведені дані характеризують інсулін як анорексигенний чинник, клінічна практика свідчить начебто на користь протилежного. Так, відомо, що передозування інсуліну або інсулінових секретогогів підвищує апетит у хворих на цукровий діабет (ЦД), призводить до переїдання та гіперглікемії [9].

Низка експериментальних досліджень теж підтверджує ці дані. На тлі хронічного інтрацеребровентрикулярного введення інсуліну у мишей збільшувалися маса жиру, розмір адипоцитів, експресія тканинної ліпопротеїнази, що

свідчить про стимуляцію ліпогенезу. Ймовірно, периферичні прояви виникають внаслідок розвитку центральної інсулінорезистентності (відсутній анорексигенний вплив інсуліну) на тлі хронічного інтрацеребровентрикулярного введення інсуліну. Водночас висловлюється думка, що інсулін може поводитись як катаболічний гормон у межах ЦНС і як анаболічний – на периферії, стимулюючи ліпогенез [10].

Дослідження на мишах, яким цілком усунули інсулінові рецептори, і тих, яким залишили лише центральні рецептори, підтвердили, що вплив інсуліну через ЦНС є вирішальним щодо регуляції маси периферичної жирової тканини та метаболізму глюкози. Обидві лінії мишей характеризувалися тяжкою гіперінсулінемією, гіперглікемією, гіперадипонектинемією та гіперлептинемією (з урахуванням маси жирової тканини). Більш катастрофічна втрата маси жиру спостерігалася у цілком інсулінорезистентних мишей [1].

Незвичайне клінічне дослідження з використанням еуглікемічного та гіперглікемічного застискачів дало змогу зробити висновок, що глюкозу, а не інсулін, слід вважати регулятором апетиту. Як з'ясувалося, еуглікемія хворих на ЦД-2 стимулювала апетит і переїдання, а гіперглікемія – навпаки, причому вміст інсуліну між дослідними групами не відрізнявся [9]. Отже, вирішили, що скоріше за все не рівень інсуліну, а вміст глюкози, що змінюється під його впливом, є головним регулятором харчової поведінки та стану вуглеводного і ліпідного обмінів на периферії. Водночас інсулінорезистентністю не можна нехтувати під час вивчення цього феномену.

Інші дослідники стверджують, що дія інсуліну, спрямована на підтримання енергетичного гомеостазу, блякне на тлі можливостей лептину [1]. Лептин, зокрема, здатний підвищувати чутливість периферичних тканин до інсуліну та пригнічувати його продукцію як через вплив на гіпоталамус (центральна регуляція), так і безпосередньо через  $\beta$ -клітини підшлункової залози (периферична регуляція). Останні дані свідчать, що вплив лептину, спрямований на зменшення вживання їжі, здійснюється через P13K-шлях, який він ділить з інсуліном у ЦНС [11]. Хоча не слід забувати, що лептин завдячує існуванню саме інсуліну, який стимулює ліпогенез (лептин утворюється у жировій тканині). Звідси випливає, що лептин "зацікавлений у ретельній роботі" інсуліну.

Нещодавно з'ясували роль інсуліну у розумовій діяльності в експериментальних моделях [5]. Було показано, що інсулін не лише посилює засвоєння глюкози мозком, підвищує рівні нейротрансмітерів (дофамін, ацетилхолін, норадреналін), модулює активність нейронів, захищає від окисного стресу, але й поліпшує пам'ять.

Клінічні дослідження підтвердили, що інсулінорезистентність підвищує ризик когнітивного ураження, а лікування інсулінорезистентності поліпшує розумову діяльність не лише в осіб з інсулінорезистентністю, але й у хворих на ЦД-2 або хворобу Альцгеймера. Терапія піоглітазоном (30 мг/добу), на відміну від натеглініду (120 мг тричі на добу), поліпшувала не лише глікемію, але й пам'ять на 40%. Призначення розиглітазону 500 пацієнтам із хворобою Альцгеймера з інсулінорезистентністю без ЦД-2 упродовж 6 місяців стабілізувало їхній стан, на відміну від групи плацебо, де захворювання прогресувало [12].

Вивчення ефектів метформіну виявило вірогідне зниження вмісту лептину порівняно з контрольною групою у щурів з експериментальним стрептозотоциновим діабетом. А у клінічному дослідженні із залученням хворих на цукровий діабет 2-го типу з підвищеним вмістом лептину (підозра на лептинорезистентність) спостерігали зниження рівня цього гормону на тлі вживання метформіну. Поруч із цим, у таких хворих відзначали не лише нормалізацію рівня глюкози у крові та зменшення інсулінорезистентності за даними індексу HOMA-IR, але й зниження апетиту [13]. Очевидно, що у данному контексті мова йде про пом'якшення центральної лептинорезистентності на тлі приймання метформіну. Водночас дію лептину, як згадувалося вище, пов'язано з інсуліновим впливом, що не виключає подвійного ефекту метформіну на нормалізацію чутливості до цих гормонів тканин головного мозку.

Отже, інсулінорезистентність центральної нервової системи є не менш важливою, ніж на периферії. Відповідно з'являються нові напрямки пошуку препаратів, які були б ефективними щодо цих порушень.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Central insulin action regulates peripheral glucose and fat metabolism in mice* / L. Koch, T. Munderlich, J. Seibler [et al.] // J. Clin. Invest. – 2008. – Vol. 118, № 6. – P. 2132-2147.
2. *Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction?* /

- G. Brenta // J. Thyroid. Res. – 2011. – № 3. – С. 129-143.
3. *Зайчик А.Ш.* Основы патохимии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ, 2000. – 688 с.
4. *Резников А.Г.* Нейроэндокринные механизмы и экспериментальные модели ожирения / А.Г. Резников // Журн. АМН України. – 2003. – Т. 9, № 3. – С. 429-443.
5. *Bloomgarden Z.T.* Concepts of insulin resistance / Z.T. Bloomgarden // Metab. Syndr. Relat. Disord. – 2005. – Vol. 3, № 4. – P. 284-293.
6. *Cephalic phase insulin release in healthy humans after taste stimulation?* / T. Just, H. W. Pau, U. Engel, T. Hummel // Appetite. – 2008. – Vol. 51, № 3. – P. 622-627.
7. *Huerta M.G.* Adiponectin and leptin : potential tools in the differential diagnosis of pediatric diabetes? / M.G. Huerta // Rev. Endoc. Metab. Dis. – 2006. – Vol. 7, № 3. – P. 187-196.
8. *Зайчик А.Ш.* Общая патофизиология / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ, 2001. – 624 с.
9. *Modulation of food intake by glucose in patients with type 2 diabetes* / B. Schultes, A. Peters, M. Halschmid [et al.] // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28 (12). – P.2884-2889.
10. *Mechanism underlying the chronic pioglitazone treatment-induced improvement in the impaired endothelium-dependent relaxation seen in aortas from diabetic rats* / T. Matsumoto, E. Noguchi, T. Kobayashi, K. Kamata // Free Radic. Biol. Med. – 2007. – Vol. 42, № 7. – P. 993-1007.
11. *Havel P.J.* Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism / P.J. Havel // Diabetes. – 2004. – Vol. 53, Suppl. 1. – P. 143-151.
12. *Rosiglitazone in Alzheimer's disease study group: efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease* / M.E. Risner, A.M. Saunders, J.F. Altman [et al.] // Pharmacogenomics J. – 2006. – Vol. 6, № 4. – P. 246-254.
13. *Кіхтяк О.П.* Патогенетичні мішені інсулінорезистентності при цукровому діабеті типу 2 та шляхи її корекції: дис. ... доктора мед. наук: 14.03.04 / Кіхтяк Олеся Павлівна. – Тернопіль, 2011. – 347 с.

## РЕЗЮМЕ

**Центральные рычаги развития периферической инсулинорезистентности**  
**О.П. Кихтяк, Ю.Г. Орел, Н.В. Скрипник, Х.А. Москва**

Процесс контроля потребления и расхода для поддержания энергетического гомеостаза называется липостатом. Ключевыми сигналами обратной связи являются инсулин и лептин. Их сложное взаимодействие с определенными рецепторами центральной нервной системы определяет пищевое поведение человека. Некоторые препараты, оказывая центральное влияние, смягчают инсулинорезистентность (пиоглитазон) и лептинорезистентность (метформин) у больных сахарным диабетом 2-го типа, обеспечивая нормализацию работы липостата.

**Ключевые слова:** инсулинорезистентность, лептинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, метформин, пиоглитазон.

## SUMMARY

**Central development tool in peripheral insulin resistance**

**O. Kikhtyak, Ju.Orel, N. Skrypnyk, K. Moskva**

Control of energy consumption and expenditure is to be referred as lipostatic theory. Its core feedback signals include insulin and leptin. Their complex interaction with central receptors determine an eating humane behavior.

Several medicines, acting toward certain receptors in a brain alleviate insulin resistance (pyoglitazone) and leptin resistance (metformin) in patients with type 2 diabetes mellitus providing normal work of lipostasis.

**Key words:** insulin resistance, leptin resistance, type 2 diabetes mellitus, metformin, pyoglitazone.

Дата надходження до редакції 17.03.2012 р.