

ІНСУЛІНОЧУТЛИВІ ТКАНИНИ ТА МАРКЕРИ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів

1984 року В.Б. Розен розділив клітини (тканини, органи), які взаємодіють з гормонами, на гормонозалежні та гормоночутливі. До перших відніс клітини, що отримують сигнали від тропних гормонів гіпофіза і статевих гормонів, до других — ті, які, наприклад, потребують інсуліну для внутрішньоклітинних перетворень, тобто синтезу ліпідів, білків, глікогену [1]. Але в процесі вивчення ефектів інсуліну склалися певні стереотипи. Зокрема, під терміном «інсулінорезистентність» розуміють резистентність (нечутливість), яка стосується лише утилізації глюкози. Щодо вказаного аспекту знаємо — чутливість різних тканин відрізняється.

Тканини надниркових залоз і гонад, клітини нервової системи, очей відносять до інсулінонечутливих. Вважають, що процес засвоєння глюкози клітинами цих тканин не вимагає інсуліну для активації глюкозних транспортерів. Але це не зовсім так. Згадаймо, наприклад, центральну інсулінорезистентність та її небажані наслідки. Знаємо також, що через недостатність інсуліну в кришталику глюкоза перетворюється на сорбіт, спричинюючи набряк. До частково інсуліночутливих відносять і панкреатичні β -клітини [2]. Крім перелічених, проміжне положення, як вважають, займають також нирки, серце та печінка [3]. І справді, печінку не завжди відносять до групи абсолютно чутливих до інсуліну органів, але її провідну роль у процесах розвитку інсулінорезистентності та появи гіперглікемії за цукрового діабету 2-го типу (ЦД-2) ніхто не заперечує. Адже зниження глікемії під дією інсуліну відбувається не лише за рахунок захоплення глюкози м'язами та жировою тканиною, але й через пригнічення глюконеогенезу. Високо інсуліночутливими визнають скелетні м'язи, ліпоцити, сполучну тканину включно з її спеціалізованими клітинами крові та імунної системи.

Доведено, що за умов інсулінорезистентності порушуються транспорт і метаболізм глюкози в адипоцитах, м'язових клітинах, і недостатньою мірою пригнічується продукція глюкози в печінці. Але, як тепер з'ясувалось, є ще клітини, які претендують на «звання» інсуліночутливих, — ендотеліальні.

Останніми роками активно вивчають порушення ендотелію. Зміни в його функції розглядають як чинник патогенезу макро- та мікроангіопатій [4]. Зокрема, неспроможність інсуліну задіяти GLUT-1 (основний переносник глюкози в ендотелії) — одна з причин ендотеліальної інсулінорезистентності [3]. Не випадково за ЦД-2 спостерігають судинну дисфункцію загалом і церебральну зокрема [5]. Вчені звернули увагу й на те, що спеціальна терапія,

скерована на подолання інсулінорезистентності, як правило, поліпшує ендотеліальну дисфункцію, і навпаки [6].

Враховуючи наведені вище дані, ми вирішили поділити інсулінорезистентність на м'язову, жирову, печінкову та ендотеліальну. Одні дослідники вважають, що інсулінорезистентність розвивається поступово, спочатку уражається м'язова тканина і печінка, а згодом — великі адипоцити [7]. На думку інших, ендотелій — перша мішень інсулінорезистентності [8].

Водночас навіть побіжне знайомство з інсулінорезистентністю за ЦД-2 дає змогу запідозрити різні варіанти поєднання уражених мішеней. Деякі вчені такий стан справ з інсулінорезистентністю називають «аж геть негомогенним» [9].

Ми цілком погоджуємося з міркуваннями колег [2] про необхідність пошуку маркерів інсулінорезистентності тканин-мішеней. Це не лише дасть можливість глибше вивчити патогенез ЦД-2, але й дозволить добирати оптимальне лікування, адже препарати, що впливають на інсулінорезистентність, теж неоднорідні щодо мішеней свого впливу.

М'ЯЗОВА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ТА ЇЇ ВИЯВЛЕННЯ

За ЦД-2 і/або ожиріння експресія глюкозних транспортерів GLUT-4 у м'язовій тканині достатня, але процеси пересування, стикування та приєднання (інтеграція) GLUT-4-вмісних везикул (пухирців) до плазматичної мембрани порушені [10]. Можливо, через ці проблеми у хворих на ЦД-2 рівень відкладання глікогену у м'язах вдвічі нижчий, ніж у здорових людей [3].

До цих змін, як вважають, причетний чинник некрозу пухлин альфа (ЧНП- α), який знижує активність тирозинкінази інсулінового рецептора, залишаючи GLUT-4 не задіяним [11, 12].

ЧНП- α причетний до цитотоксичної та цитостатичної дії і через стимуляцію синтезу клітинами ендогенних окисників, що призводить до їх некробіозу і/або апоптозу [13–15]. Експериментальні дослідження демонструють, що після введення кахексину у вену щурам у дозах, що відповідають септичному шоку, виникають гіперглікемія, ацидоз, гіпокаліємія, гіпотензія та смерть з явищами дихальної недостатності [14]. Отже, кахексину приписують ще й участь у порушенні функцій β -клітин острівців Лангерганса і вважають його потужним контрінсулярним чинником [13].

Крім ЧНП- α , до чинників, які погіршують стимульоване інсуліном захоплення глюкози, відносять високий вміст неетерифікованих жирних кислот (НЕЖК) у крові [16]. Джерелами високого вмісту НЕЖК у крові можуть бути ожиріння з посиленням ліполізму і відповідне харчування. Зокрема, набута втрата активності фосфатидилінозитол-трикінази (PI3K) у м'язах спостерігається внаслідок дієти, насиченої жирами [17, 18]. А високий вміст НЕЖК у фосфоліпідах м'язів впливає на чутливість до інсуліну [19]. НЕЖК посилюють акумуляцію ліпідів у м'язах, а недостатня окислювальна здатність м'язів погіршує цей стан [20].

Помічено, що вміст тригліцеридів (ТГ) у м'язах прямо корелює з інсулінорезистентністю [19]. Виявлено ТГ-залежне зниження фосфорилування субстрату інсулінового рецептора з відповідним порушенням PI3K-шляху [21]. Вважають також, що ймовірними кандидатами на роль маркерів м'язової інсулінорезистентності можуть стати діацилгліцерол, ацетил-коензим А, цераміди (родина сфінголіпідів). Останні, зокрема, асоціюються з активацією ЧНП- α [21].

Крім ТГ, НЕЖК і ЧНП- α , що виділяються головним чином жировою тканиною, відомо про адипоцитокін — адипонектин, який має прямий стосунок до м'язової тканини. У скелетних м'язах експресуються рецептори до адипонектину ізоформи 1 (AdipoR1). Зв'язування адипонектину з AdipoR1 через активацію АМФ-кінази сприяє окисненню жирів у м'язах [22, 23]. Отже, вважають, що адипонектин підвищує чутливість до інсуліну в скелетних м'язах [24].

Відомо, що стандартом кількісного визначення інсулінорезистентності *in vivo* є метод гіперінсулінемічного еуглікемічного глюкозного клемпа, оскільки він прямо оцінює здатність інсуліну стимулювати утилізацію глюкози периферичними тканинами (насамперед м'язами) і гальмувати печінковий глюконеогенез [25]. Але цей метод трудомісткий, вимагає спеціального дорогого обладнання і, головне, непрактичний, бо через свою складність не дає можливості негайно оцінити стан хворого [26]. Крім цього, ми вважаємо, що ретельна підготовка до його виконання виключає ефект несподіванки, і тому втрачається можливість динамічного моніторингу інсулінорезистентності в умовах звичайного способу життя пацієнта.

Найпоширенішим і відповідним за точністю описаному є метод HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment — insulin resistance). Він дозволяє здійснювати моніторинг інсулінорезистентності на тлі лікування різних видів. Його також вважають тестом на глюкозотоксичність, який дозволяє вивчати глюкозний гомеостаз [26, 27].

Отже, для підтвердження м'язової інсулінорезистентності можна застосовувати метод гіперінсулінемічного еуглікемічного глюкозного клемпа, визначати індекс HOMA, а також вимірювати рівні адипонектину, ТГ, НЕЖК, ЧНП- α .

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ЖИРОВОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Тривалий час вважали, що найголовнішим місцем інсулін-стимульованого захоплення глюкози є м'язи, а жирова тканина відповідає за утилізацію незначної її кількості [10]. Але сьогодні існують незаперечні докази

того, що жирова тканина все ж відіграє якщо не провідну, то в усякому разі визначальну роль у гомеостазі глюкози. Помічено також, що селективне усунення (knock out) GLUT-4 із жирової тканини призводить до такої ж інсулінорезистентності, яка спостерігається за усунення GLUT-4 із м'язів [10]. Зауважимо, що за ожиріння всіх форм і за ЦД-2 експресію глюкозних транспортерів GLUT-4 у жировій тканині знижено, на відміну від м'язової тканини, де їх продукцію збережено.

Як з'ясувалося, ЧНП- α , або кахексин діє через специфічні рецептори і знижує активність тирозинової протеїнкінази не лише в міо-, але й у ліпоцитах, активуючи ліполіз [3, 14]. Водночас ЧНП- α стимулює секрецію лептину [13, 14]. Можливо, саме тому дехто називає ЧНП- α чинником зворотного зв'язку щодо надміру енергетичних запасів [10].

Внаслідок ліполізу у кров надходить значна кількість НЕЖК, цей процес за умов ожиріння посилюється. Високий рівень НЕЖК зменшує захоплення глюкози м'язами, пригнічує дію інсуліну на печінку (посилюється глюконеогенез), знижує здатність β -клітин до виділення інсуліну [17]. Оскільки НЕЖК є лігандами PPAR (рецептори, активовані пероксисомним проліфератором), вони здатні змінювати експресію низки генів, задіяних у процесах інсулінорезистентності.

Лептин, що виділяється з адипоцитів білої жирової тканини, називають гормоном. Вважають, що лептин безпосередньо впливає на жирову тканину, печінку, м'язи, β -клітини острівців Лангерганса, оскільки експресія його рецепторів у цих тканинах — OB-R — здійснюється на біологічно значущому рівні [28, 29].

Одночасно існують дві, певною мірою взаємовиключні, позиції щодо стосунків інсуліну та лептину. Прихильники першої стверджують, що з підвищенням рівня лептину знижується виділення інсуліну та послаблюється його дія, а другої — що лептин сприяє підвищенню чутливості тканин до інсуліну.

На користь першої позиції свідчать експериментальні дослідження, де показано, що лептин пригнічує індуковане інсуліном фосфорилування інсулінових рецепторів фібробластів щурів [30]. Констатовано також, що трансгенні миші з надмірною експресією лептину не акумулювали тригліцериди у м'язах і печінці, не утворювали видимого жирового прошарку [31]. Автори таких спостережень пропонують вважати лептин сигналом негативного зворотного зв'язку з жирової тканини у підшлункову залозу, що творить так звану адипозо-інсулярну вісь: що більше виробляється лептину адипоцитами, то менше виділяється інсуліну, і навпаки [7].

Отже, перша концепція така: що більше жирової тканини, то більше лептину, вища інсулінорезистентність і менше виділення інсуліну. На підставі цих поглядів було запропоновано лікувати інсулінорезистентність за ЦД-2 антагоністами лептину, отриманими з самого лептину, на прикладі щурів і мишей [30]. Автори пропозиції вважають, що блокування дії лептину підвищує чутливість цільових тканин до інсуліну, включаючи β -клітини острівців Лангерганса, і таким чином допомагає зменшити інсулінорезистентність і відновити продукцію інсуліну. Окрім

цього, як стверджують, активуючи моноцити, лептин стимулює виділення з них ЧНП- α , що додатково сприяє інсулінорезистентності [29], зокрема ендотелію [32].

Але вчені, які відстоюють другу позицію, наголошують на важливій ролі лептину у підтриманні чутливості до інсуліну, наприкладі гризунів. Після їди, наприклад, експресія лептину у скелетних м'язах підвищується, що свідчить про його неабияке метаболічне значення [33]. Було зазначено, що незважаючи на те, що трансгенні миші з надмірною експресією лептину не акумулювали тригліцериди в м'язах і печінці, не утворювали видимого жирового прошарку, у них все ж виявляли досить високу чутливість до інсуліну [31]. Тому інсулінорезистентність ефективно лікували трансплантацією жирової тканини або призначенням лептину [34, 35].

Доведено специфічний вплив лептину і на надниркові залози. В експерименті, в ob/ob мишей замісна терапія лептином пригнічувала активовану гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальну вісь, а за умов лептинорезистентності спостерігали підвищений рівень глюкокортикоїдів (медіатори гіперфагії та резистентності до інсуліну) і корисний ефект адреналектомії [36]. Ці дані теж можуть свідчити про «підтримку» лептином інсуліну. Адже знаємо, що інсулін конкурує з глюкокортикоїдами за можливість впливу на глюкокіназу (гексокіназу) активність. За умов недостатності дії інсуліну за ЦД або за гіперкортицизму глюкокіназна реакція хронічно мізерна. За стресу, наприклад, вона тимчасово послаблена, що й пояснює появу стресової гіперглікемії [3].

Стан лептинорезистентності також описано: підвищується секреція інсуліну, збільшується кількість жирової тканини, що також призводить до розвитку інсулінорезистентності [7].

До специфічних адипоцитокінів, тобто таких, що синтезуються виключно у жировій тканині і беруть активну участь у розвитку інсулінорезистентності за ЦД-2, відносять також адипонектин [24, 29]. Рецептори до адипонектину існують у двох ізоформах: рецептор адипонектину 1 (AdipoR1), що експресується у скелетних м'язах (через активацію АМФ-кінази сприяє окисненню жирів), і рецептор адипонектину 2 (AdipoR2) — у печінці (через активацію АМФ-кінази підвищує чутливість до інсуліну) [22, 23].

Щодо резистину відомо, що він головним чином експресується і синтезується у жировій тканині щурів і, меншою мірою, в підшлунковій залозі, гіпофізі та гіпоталамусі. Підвищення його секреції асоціюють із меншою чутливістю тканин до інсуліну [37]. Сучасні дані свідчать про те, що здатність резистину людини, виділеного з макрофагів, викликати інсулінорезистентність залежить від його запальних властивостей [38], а також здійснюється через блокування АМФ-кінази і фосфорилування ПК-В у м'язах і печінці [39].

Отже, до маркерів жирової інсулінорезистентності слід зарахувати ЧНП- α , резистин, адипонектин, НЕЖК, лептин.

ПЕЧІНКОВА НЕЧУТЛИВІСТЬ ДО ІНСУЛІНУ ТА ЇЇ ЛАБОРАТОРНЕ ПІДТВЕРДЖЕННЯ

Чутливість печінки до інсуліну залежить від жирового прошарку. Провідна гіпотеза з цього приводу ґрунту-

ється на факті посиленого інтрапортального потоку НЕЖК. Вміст останніх підвищується внаслідок центрального ожиріння. Інтраабдомінальні адипоцити більш ліполітично активні, ніж інші. Отже, високий рівень НЕЖК пригнічує дію інсуліну на печінку (ймовірно, через вплив на GLUT-2), посилюється глюконеогенез [3].

З'ясували також, що гіперінсулінемія безпосередньо впливає на печінковий метаболізм глюкози. Наприклад, у трансгенних мишей, які отримували надмір інсуліну в печінку, розвивалися зниження експресії інсулінових рецепторів, порушення толерантності до глюкози та гіперліпідемія без жодних первинних генетичних дефектів щодо інсулінової дії або секреції [40]. У цьому контексті виникає сумнів щодо безпеліційного твердження про абсолютну безпеку раннього призначення інсуліну хворим на ЦД-2.

Дослідження останніх років виявили також цікаві дані щодо трансаміназ. Помітили, що вміст аланінаміно-трансферази (АлТ) корелює з кількістю жирових відкладень у печінці та вказує на її інсулінорезистентність. Автори дослідження підкреслюють, що підвищення рівня АлТ навіть у межах норми попереджає про розвиток ЦД-2 незалежно від інших провісників (підвищення рівня глюкози натще, збільшення індексу маси тіла, дисліпопротеїнемія, підвищення рівня С-реактивного протеїну (СРП), артеріальна гіпертензія) [41]. І справді, за даними інших дослідників, експериментальна модель ЦД-2 у щурів характеризувалась підвищенням вмісту не лише ТГ, резистину і лептину, але й АлТ [42].

Варто згадати і про резистин, який, як вважають, має прямий стосунок до інсулінорезистентності печінки [43]. Доведено пригнічувальну дію резистину на біосинтезні властивості печінки, оскільки виявлено зворотну його кореляцію із загальним холестерином, ЛПНЩ, ЛПВЩ [37, 38].

Отже, до маркерів печінкової інсулінорезистентності слід зарахувати НЕЖК, резистин, глюкозу в крові натще, АлТ.

МАРКЕРИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Передусім слід зазначити, що вазодилатаційна дія інсуліну опосередковується РІЗК-шляхом, сприяючи утворенню NO. Це у свою чергу забезпечує посилення кровотоку та зростання можливості забезпечувати глюкозою тканини. Нездатність інсуліну працювати через РІЗК-шлях назвали інсулінорезистентністю ендотелію [44].

На важливість ураження ендотелію вказують дані клінічного дослідження, у якому з'ясували, що у родичів першої лінії хворих на ЦД-2 ендотеліальна інсулінорезистентність була найпотужнішою серед когорти контрольних осіб з інсулінорезистентністю [9].

Ендотеліальна дисфункція за ЦД-2 характеризується пригніченою відповіддю на вазодилатор NO і підвищену продукцію вазоконстрикторів, таких як АТІІ [8].

Виявлено і судинну дію ЧНП- α . Зокрема, ЧНП- α вивчають як маркер діабетичної ретинопатії [45]. Вважають, що

ЧНП- α бере участь в ураженні ендотелію та сітківки, а також є потужним індуктором апоптозу ендотеліальних клітин у хворих на ЦД-2 [32].

Доведено також здатність ЧНП- α активувати ендотелій до клітинної адгезії. Зокрема, ЧНП- α стимулює утворення СРП, який головним чином синтезується у печінці і здатний приєднуватися до ЛПНЩ, активувати макрофаги та прискорювати атерогенез [14]. Порівнюючи вплив ЧНП- α з ІЛ-6 на розвиток ендотеліальної інсулінорезистентності, дійшли висновку, що роль ЧНП- α підтверджується значною базою прямих і переконливих доказів, на відміну від ІЛ-6, де вони відсутні або сумнівні [46].

Зростання вмісту СРП асоціюється зі зниженням експресії ендотеліальної NO-синтази і відіграє значну роль в утворенні атером і атеротромбозів [47]. Не випадково цей показник вважають маркером і провісником кардіо-васкулярних подій. Зокрема, після проведення дослідження Cardiovascular Health Study з'ясувалося, що впродовж 3–4 років в осіб, у яких вміст СРП перевищував середній, розвивався ЦД-2 [48]. У хворих на ЦД-2 та атеросклероз СРП корелював з ІМТ, інсуліном і глюкозою натще, а також з індексом НОМА [23].

Є також міркування щодо причетності адипонектину до розвитку ендотеліальної дисфункції [49]. У серці адипонектин пригнічує гіпертрофію кардіоміоцитів і міокардіальний фіброз [50], а також трансформацію макрофагів у тучні клітини [51].

Гіперлептинемія та/або лептинорезистентність причетні до ендотеліальної інсулінорезистентності, адже за нормальних фізіологічних умов інсулін потенціює дію лептину у напрямі ендотеліальної вазодилатації через P13K-шлях [52].

Крім адипонектину і лептину, ще один адипокін — резистин має стосунок до інсулінорезистентності ендотелію. Резистин вважають чинником, що відіграє значну роль у розвитку серцево-судинних захворювань. Йому приписують здатність підвищувати вміст VCAM-1, активувати ендотелій до вироблення ендотеліну 1, спонукати секрецію прозапальних речовин, зокрема ЧНП- α , і врешті решт спричиняти атерогенез [37, 51, 53].

Вважають, що мікроальбумінурія (МА), а також VCAM-1 і внутрішньоклітинна адгезійна молекула (ICAM) є маркерами ендотеліальної дисфункції за ЦД-2, причому судинні адгезійні молекули не лише супроводжують МА, але й передують їй [54].

МА вважають незалежним чинником серцево-судинної смертності [55]. Так, дослідження із залученням 645 осіб виявили, що МА вказує на уражений синтез NO, навіть незалежно від наявності ЦД-2 [56]. Тому гіпотезу Steno [57], згідно з якою МА відображає системне транс-судинне просякнення альбуміну й, зокрема, сприяє посиленому проникненню атерогенних ліпопротеїнів в артеріальну стінку, сьогодні цитують і знаходять нові аргументи на її підтвердження [56, 58].

Отже, до маркерів ендотеліальної інсулінорезистентності слід зарахувати ендотелін-1, АТІІ, брадикінін, NO, ендотеліальну NO-синтазу, ЧНП- α , СРП, інсулін, глюкозу в

крові, адипонектин, лептин, резистин, судинні адгезійні молекули, МА.

ВИСНОВКИ

Проаналізувавши значну кількість літературних джерел, констатуємо, що для вивчення інсулінорезистентності різних тканин (печінки, м'язів, жирової тканини й ендотелію) часто використовують одні й ті ж лабораторні показники, називаючи їх маркерами. Виникають закономірні запитання: щодо якої тканини ідентифікувати певну речовину як маркер? До тканини, з якої він виділяється, чи на яку він діє?

Наприклад, адипонектин виділяється з жирової тканини, але діє на печінку та м'язи, бо саме там експресуються його рецептори. Слід вважати зниження виділення адипонектину маркером інсулінорезистентності жирової тканини чи маркером інсулінорезистентності печінки і м'язів, де за умов його недостатності виникає інсулінорезистентність? Чи, наприклад, НЕЖК? Виділившись із жирової тканини, НЕЖК зменшують захоплення глюкози м'язами, пригнічують дію інсуліну на печінку, знижують чутливість β -клітин до інсуліну. У цьому напрямі нашу стурбованість розділили й деякі вчені, коли звернули увагу на необхідність враховувати пряму і непряму дію, зокрема, ліпоцитокінів у патогенезі ЦД-2 [59].

Ми міркували так: на початковому етапі розвитку інсулінорезистентності перебувають печінка, ендотелій, м'язи, жирова тканина. Отже, вони є патогенетичними мішенями інсулінорезистентності першого порядку. За умов інсулінорезистентності неподібність кожної з цих тканин зумовлює виділення з них різних специфічних речовин, інакше кажучи, маркерів інсулінорезистентності мішеней першого порядку. А ось інсулінорезистентну дію виділених речовин щодо низки інших тканин вирішили називати неспецифічною щодо мішеней другого порядку. Виходячи з попереднього прикладу, адипонектин — специфічний маркер інсулінорезистентності першого порядку щодо жирової тканини і неспецифічний маркер інсулінорезистентності другого порядку щодо печінки і м'язів.

Сподіваємось, що згодом у процесі вивчення патогенезу ЦД-2 вдасться виокремити специфічні маркери інсулінорезистентності певних тканин і з'ясували послідовність залучення нових мішеней під їх вплив. Знання цього дозволить не лише добирати препарат із переліку відомих, але й будувати адекватну стратегію пошуку нових лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Губський Ю.І. Біологічна хімія. — Київ; Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. — 508 с.
2. Koch L., Munderlich T., Seibler J. et al. Central insulin action regulates peripheral glucose and fat metabolism in mice // J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 118. — P. 2132–2147.
3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. — СПб.: ЭЛБИ, 2000. — 688 с.
4. Маньковський Б.Н., Пхакадзе А.Г. Влияние периндоприла на содержание эндотелиальных факторов в крови боль-

- ных сахарным диабетом 1 типа, осложненным нефропатией // Серце і судини. — 2008. — №1. — С. 60–65.
5. Bloomgarden Z.T. Insulin resistance concepts // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30, Suppl. 5. — P. 1320–1326.
 6. Muniyappa R., Montagnani M., Kon Koh K., and Quon M.J. Cardiovascular Actions of Insulin // *Endocrine Reviews*. — 2007. — Vol. 28 (5). — P. 463–491.
 7. Марчук Н.Ю., Сергієнко О.О. Роль інсулінової резистентності в розвитку синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків // *Пробл. ендокринної патології*. — 2005. — №3. — С. 72–86.
 8. Weber M. The telmisartan Programme of Research to show Telmisartan End-organ protection (PROTECTION) Programme // *Journal of Hypertension*. — 2003. — Vol. 21 Suppl. 6. — P. 37–46.
 9. Natali A., Toschi E., Baldeweg S., Ciociaro D., Favilla S., Sacca L., Ferrannini E. Clustersng of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes // *Diabetes*. — 2006 — Vol. 55 (4). — P. 1133–1140.
 10. Kahn B.B., Flier J.S. Obesity and insulin resistance // *J. Clin. Invest.* — 2000. — № 106. — P. 473–481.
 11. Hotamisligil G.S. The role of TNF alpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance // *J. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 245. — P. 621–625.
 12. Peraldi P., Spiegelman B. TNF-alpha and insulin resistance: summary and future prospects // *Mol. Cell. Biochem.* — 1998. — Vol. 182. — P. 169–175.
 13. Кравчук Н.О. Фактор некрозу пухлин-α та цукровий діабет 2 типу // *Пробл. ендокринної патології*. — 2005. — №3. — С. 3–8.
 14. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2001. — 624 с.
 15. Sethi G., Sung B., Aggarwal B.B. TNF: a master switch for inflammation to cancer // *Front. Biosci.* — 2008. — Vol. 1, №13 — P. 5094–5107.
 16. Phielox E., Mensink M. Type 2 diabetes mellitus and skeletal muscle metabolic function // *Physiol. Behav.* — 2008. — Vol. 94 (2). — P. 252–258.
 17. Griffin et al. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 46. — P. 1270–1274.
 18. High-fat feeding impairs insulin-stimulated GLUT4 recruitment via an early insulin-signaling defect / Zierath J.R., Houseknecht K.L., Gnudi L., Kahn B.B. // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 46. — P. 215–223.
 19. The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal-muscle phospholipids / Borkman M. et al. // *N. Eng. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 238–244.
 20. De Feyter H.M., van den Broek N.M., Praet S.F. et al. Early or advanced stage type 2 diabetes is not accompanied by in vivo skeletal muscle mitochondrial dysfunction // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 158 (5). — P. 643–653.
 21. Adams J., Pratipanawatr T., Berria R. et al. Ceramide content is increased in skeletal muscle from obese insulin-resistant humans // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53. — P. 25–32.
 22. Yamauchi T., Kamon J., Ito Y. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effect // *Nature*. — 2003. — Vol. 423. — P. 762–769.
 23. Whitehead J.P., Richards A.A., Hickman I.J., Macdonald G.A., Prins J.B. Adiponectin — a key adipokine in the metabolic syndrome // *Diabetes Obes. Metab.* — 2006. — Vol. 8 (3). — P. 264–280.
 24. Lin-Lin L., Xiao-Long K., Xin-Jian R., Ye W., Chang-Hui W., Lin H., Jun R., Xin L., Xin-Min M. Association between 45T/G polymorphism of the adiponectin gene and plasma adiponectin levels with type 2 diabetes // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. — 2007. — Vol. 34 (12). — P. 1287–1290.
 25. DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andreas R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance // *Am. J. Physiol.* — 1979. — Vol. 237. — P. 214–223.
 26. *Лам. №8401* У Україна А 61 В 5/145; А 61 В 5/107, G 01 N 33/48. Спосіб оцінки інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу /М.Ю.Горшунська, Ю.І.Караченцев, В.В.Полторак, О.М.Білецька /UA/.– № 20040907427; Заявл. 10.09.04; опубл. 15.08.05. // Промислова власність. — 2005. — Бюл. № 8.
 27. Matheus D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment : insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man // *Diabetologia*. — 1985. — Vol. 28. — P. 412–419.
 28. In vivo administration of leptin activates signal transduction directly in insulin sensitive tissues: overlapping but distinct pathways from insulin/ Kim Y.B., Uotani S., Pierroz D.D. et al. // *Endocrinology*. — 2000. — Vol. 141. — P. 2328–2339.
 29. Lang K., Ratke J. Leptin and Adiponectin: new players in the field of tumor cell and leukocyte migration // *Cell Commun. Signal.* — 2009. — Vol. 7(1). — P. 27.
 30. *Лам. №2201249* С2 Россия А 61 К 38/17, А 61 P5/50, 3/10. Применение антагонистов лептина для лечения резистентности к инсулину при дабете II типа / Эртль Й., Прайбиш Г., Мюллер Г. /DE/.– № 99107759/14; Заявл. 15.09.97; опубл. 27.03.03. // РСТ. — 2003.
 31. Ogawa Y., Increased glucose metabolism and insulin sensitivity in transgenic skinny mice overexpressing leptin // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 48. — P. 1822–1829.
 32. Jousen A.M., Doehmen S., Le, M.L., Koizumi K., Radetzky S., Krohne T.U., Poulaki V., Semkova I., Kociok N. TNF-α mediated apoptosis plays an important role in the development of early diabetic retinopathy and long-term histopathological alterations // *Molecular Vision*. — 2009. — Vol. 15. — P. 1418–1428.
 33. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat / Wang J., Liu R., Hawkins M. et al. // *Nature*. — 1998. — Vol. 393. — P. 684–688.
 34. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy / Shimomura I., Hammer R.E., Ikemoto S., et al. // *Nature*. — 1999. — Vol. 401. — P. 73–76.
 35. Gavrilova O., Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 105. — P. 271–278.
 36. Bray G.A. Autonomic and endocrine factors in the regulation of food intake // *Brain Res. Bull.* — 1985. — Vol. 14. — P. 505–510.
 37. Barnes K.M., Miner J.L. Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans // *Curr Protein Pept. Sci.* — 2009. — Vol. 10 (1). — P. 96–107.
 38. Koch A., Gressner O.A., Edouard S., Tacke F., Trautwein C. Serum resistin levels in critically ill patients are associated with inflammation, organ dysfunction and metabolism and may predict survival of non-septic patients // *Critical Care*. — 2009. — Vol. 13(3): R95.
 39. Kim S.J., Nian C., McIntosh C.H. Resistin is a key mediator of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) stimulation of lipoprotein lipase (LPL) activity in adipocytes // *Journal of Biological Chemistry*. — 2007. — Vol. 282(47). — P. 34139–34147.
 40. Patti M.E., Kahn C.R. Lessons from transgenic and knockout animals about noninsulin-dependent diabetes mellitus // *Trends Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 7. — P. 311–319.
 41. Sattar N. Predicting type 2 diabetes: a role for novel parameters or simple prediction models? // *Clinical laboratory*. — 2005. — Vol. 29, №2. — P. 7–11.
 42. Schaalan M., El-Abhar H.S., Barakat M., El-Denshary E.S. Westernized-like-diet-fed rats: effect on glucose homeostasis, lipid profile, and adipocyte hormones and their modulation by rosiglitazone and glimepiride // *J. Diabetes Complications* — 2008. — Vol. 11. — P. 17–31.
 43. Rajala M.W., Obici S., Scherer P.E. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecular-β selectively impair insulin

- action on glucose production // *J. Clin. Investigation.* — 2003. — Vol. 111. — P. 225–230.
44. *Muniyappa R., Quon M.J.* Insulin resistance in vascular endothelium // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* — 2007. — Vol. 10(4). — P. 523–530.
 45. *CDC.* Centers for Disease Control and Prevention. 2006. Diabetes data and trends [online]. URL: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics>.
 46. *Andersen K., Pedersen B.K.* The role of inflammation in vascular insulin resistance with focus on IL-6 // *Horm. Metab. Res.* — 2008. — Vol. 40(9). — P. 635–639.
 47. *Capuzzi D., Freeman J.* C-reactive protein and cardiovascular risk in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: controversy and challenge // *Clinical Diabetes.* — 2007. — Vol. 25: — P. 16–22.
 48. *Barzilay J.I., Abraham L., Heckbert S.R., Cushman M., Kuller L.H., Resnick H.E., Tracy R.P.* The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study // *Diabetes.* — 2001. — Vol. 50. — P. 2384–2389.
 49. *Полторах В.В.* Стандарт современных пероральных антидиабетических препаратов // *Medicus Amicus.* — 2005. — №5. — С. 16.
 50. *Maia-Fernandes T., Roncon-Albuquerque R.J., Leite-Moreira A.F.* Cardiovascular actions of adiponectin: pathophysiologic implications // *Rev. Port. Cardiol.* — 2008. — Vol. 27 (11). — P. 1431–1449.
 51. *Kougiyas P., Chai H., Lin P.H., Yao Q., Lumsden A.B., Chen C.* Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: implication of vascular disease // *J. Surg. Res.* — 2005. — Vol. 126 — P. 121–129.
 52. *Vecchione C., Aretini A., Maffei A., Marino G., Selvetella G., Poulet R., Trimarco V., Frati G., Lembo G.* Cooperation between insulin and leptin in the modulation of vascular tone // *Hypertension.* — 2003 — Vol. 42. — P. 166–170.
 53. *Burnett M.S., Lee C.W., Kinnaird T.D., Stabile E., Durrani S., Dullum M.K.* The potential role of resistin in atherogenesis // *Atherosclerosis.* — 2005. — Vol. 182 — P. 241–248.
 54. *Lim S., Caballero E., Swakowski P., Logerfo F., Horton E., Veves A.* Impairment in vascular reactivity and elevation of soluble intercellular adhesion molecule and vascular cell adhesion molecule precede the development of microalbuminuria and elevation of von Willebrand factor in individuals with type 2 diabetes // *Diabetes.* — 1999. — Vol. 48, Suppl. 1. — P. A142.
 55. *Beijers H.J., Ferreira I., Bravenboer B., Dekker J.M., Nijpels G., Heine R.J., Stehouwer C.D.* Microalbuminuria and cardiovascular autonomic dysfunction are independently associated with cardiovascular mortality: evidence for distinct pathways: the Hoom Study // *Diabetes Care.* — 2009 — Vol. 32 (9). — P. 1698–1703.
 56. *Stehouwer C.D., Smulders Y.M.* Microalbuminuria and Risk for Cardiovascular Disease: Analysis of Potential Mechanisms // *Journal of the American Society of Nephrology.* — 2006. — Vol. 17. — P. 2106–2111.
 57. *Deckert T., Feldt-Rasmussen B., Borch-Johnsen K., Jensen T., Kofoed-Enevoldsen A.* Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis // *Diabetologia.* — 1989. — Vol. 32. — P. 219–226.
 58. *Rehm M., Zahler S., Lotsch M., Welsch U., Conzen P., Jakob M., Becker B.F.* Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed // *Anesthesiology.* — 2004. — Vol. 100. — P. 2111–2113.
 59. *Малижєв В.О., Анастасій Л.В., Ларін О.С., Неборацько М.В., Гиряєнко О.Я.* Ліпоцитокіни в генезі цукрового діабету 2-го типу // *Клінічна ендокринологія і ендокринна хірургія.* 2005. — №1 (10). — С. 3–25.

РЕЗЮМЕ

Инсулинчувствительные ткани и маркеры инсулинорезистентности при сахарном диабете 2-го типа

О.П. Кихтяк

Лекция посвящена вопросам инсулинорезистентных тканей и их маркеров при сахарном диабете 2-го типа. Анализируя библиографические источники, мы пришли к выводу о возможности классификации известных маркеров инсулинорезистентности на маркеры первого и второго порядка. В этом случае, к примеру, адипонектин, который вырабатывается в жировой ткани в недостаточном количестве в условиях жировой инсулинорезистентности, рассматривается как специфический маркер инсулинорезистентности первого порядка в отношении жировой ткани. В то же время, адипонектин выступает неспецифическим маркером инсулинорезистентности второго порядка в отношении печени и мышц, где он не вырабатывается. По нашему мнению, такое разделение понятий поможет разобраться во все увеличивающемся количестве маркеров инсулинорезистентности при сахарном диабете 2-го типа.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, маркеры, сахарный диабет 2-го типа.

SUMMARY

Insulin sensitive tissues and insulin resistance markers in type 2 diabetes mellitus

O. Kikhtyak

The article is dedicated to the problem of insulin sensitive tissues and insulin resistance markers in type 2 diabetes. Taking into account the substantial part of the bibliographical sources we arrived at the output about the possibility to classify the known markers of insulin resistance to the markers of the first and second order. In this case, for example, adiponectin, which is manufactured in the adipose tissue in an insufficient quantity under the conditions of adipose insulin resistance, it is considered as the specific marker of insulin resistance of the first order regarding to adipose tissue. At the same time adiponectin plays the role as the unspecific marker of insulin resistance of the second order concerning the liver and muscles where it is not synthesized. In our opinion, this separation of concepts will help to organize our knowledge into entire increased quantity of markers of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus.

Key words: insulin resistance, markers of insulin resistance, type 2 diabetes mellitus.

Дата надходження до редакції 12.04.2010 р.