УДК 616.379-008.65-092-02

О.П. Кіхтяк
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Механізми розвитку інсулінорезистентності та її мішені

Дані останніх наукових спостережень виявляють наявність інсулінорезистентності у патогенезі не лише цукрового діабету 2-го типу, але й багатьох інших патологічних станів, таких як синдром полікістозних яєчників, артеріальна гіпертензія, атеросклероз, гіпотиреоз, дифузний токсичний зоб, неалкогольний стеатогепатит та ін. В огляді надане стисле визначення інсулінорезистентності, клітинні варіанти (пререцепторний, рецепторний, пострецепторний), описано її основні механізми розвитку і тканини-мішені. Розглянуто поширені та менш відомі методи діагностики інсулінорезистентності, проаналізовано рівень їх ефективності в умовах роботи лікаря загальної практики. У роботі наведено дані останніх років щодо спроб корекції інсулінорезистентності у пацієнтів із дифузним токсичним зобом та гіпотиреозом без супутнього цукрового діабету 2-го типу.

Ключові слова: *інсулінорезистентність, тканини-мішені, гіпотиреоз, дифузний токсичний зоб, метформін, піоглітазон.*

Актуальність проблеми

У 1984 р. В.Б. Розен поділив клітини (тканини, органи), які взаємодіють із гормонами, на гормонозалежні та гормоночутливі. До перших відніс ті, що отримують сигнали від тропних гормонів гіпофіза і статевих гормонів, до других — ті, що, наприклад, потребують інсуліну для внутрішньоклітинних перетворень, тобто для синтезу ліпідів, білків, глікогену. Але у процесі вивчення ефектів інсуліну склалися певні стереотипи. Терміном «інсулінорезистентність» (ІР) називають резистентність (нечутливість), яка стосується лише утилізації глюкози.

ІР — неоднорідне поняття, яке об'єднує ІР тих клітин-мішеней, щодо яких виникає, тобто печінкову, жирову, ендотеліальну та м'язову (Stumvoll M., Jacob S., 1999; Natali A. et al., 2006; Abdul-Ghani M. et al., 2007). Вираженість ІР коливається від незначного зниження ефективності інсуліну до повної її відсутності (Gerich J.E., 2003). Відомий американський ендокринолог G. Reaven вважав, що ІР є спільною для порушеної толерантності до глюкози, гіперінсулінемії, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії (АГ), ожиріння (Kahn B.B., Flier J.S., 2000). Сьогодні знаємо, що синдром полікістозних яєчників, фізіологічна вагітність, пубертат, неалкогольна жирова гепатопатія, а також терапія глюкокортикоїдами також супроводжуються ІР (Chang C.Y. et al., 2012; Gariani K. et al., 2013). Загалом за останні десятиріччя перелік патологічних станів, які включають ІР, значно розширився. Зокрема, стало відомо, що патогенез гіпотиреозу (як субклінічного так і маніфестного) ґрунтується на розвиткові ІР (Brenta G., 2011).

Існує декілька гіпотез, які пояснюють розвиток ІР. У 1962 р. В. Ніл (Neel V., 1962) висунув гіпотезу про «thrifty genes» («ощадливі гени»), за якою в процесі еволюції під час голоду вдавалося вижити лише тим особинам, що мали достатній жировий резерв (Зайчик А.Ш., Чурилов Л. П., 2000). Це припущення сприяло новому баченню процесів виживання тварин узимку. «Ощадливі гени» нагадують узгоджену гормональну регуляцію гібернаторів (тварин, що впадають у зимову сплячку). Гібернатори — чудовий приклад збільшення маси тіла за рахунок ожиріння з гіпертрофією адипоцитів, гіперфагією, гіперінсулінемією, ІР, зниженням енергетичних витрат під час підготовки до зимівлі, що починається з кінця літа. Гібернацію розглядають як сезонне переключення фенотипу. Сезонні зміни безпосередньо залежать від тривалості світлового дня. Стимули ніч/день надходять у супрахіазматичне ядро і синхронізують годинникові гени, які впорядковують фізіологічні процеси відповідно до тривалості дня і ночі. Тривала експозиція на денному світлі викликає розвиток літнього фенотипу і вимушеної адаптації до обставин, коли «зима взагалі не настає». У таких умовах миші збільшують масу тіла, у них розвивається жировий гепатоз, підвищується рівень глюкози, тригліцеридів (ТГ), холестерину, лептину. Вважають також, що у дитини з недостатньою масою тіла при народженні у майбутньому розвинеться порушена чутливість до інсуліну, схильність до збільшення маси тіла, ожиріння (World Health Organization, 2000).

Рівні ІР відносно клітини-мішені

Одні дослідники вважають, що ІР розвивається поступово, і спочатку уражаються м'язи та печінка, а пізніше — великі адипоцити (Марчук Н.Ю., Сергієнко О.О., 2005).

Експериментально виявлено, що жирова, печінкова і м'язова тканини виявляють різну чутливість до інсуліну (Stumvoll M., Jacob S., 1999). Щоб на 50% пригнітити ліполіз у жировій тканині, потрібно близько 10 мкОд/мл інсуліну, пригнічення на 50% продукції глюкози печінкою потребує 30 мкОд/мл інсуліну, а для збільшення на 50% захоплення глюкози м'язами необхідно ввести 100 мкОд/мл інсуліну. З'ясовано також, що при цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу всі вищенаведені значення зміщуються ще правіше. Отже, як вважають, жирова тканина володіє найменшим рівнем ІР як у нормі, так і при патології, печінка займає проміжне положення, а м'язи — найбільш інсулінорезистентні. Це припущення підтверджує й гіпотеза В. Ніла про «ощадливі гени», згідно з якою в процесі еволюції під час голоду виживали лише ті індивідууми, які мали достатній жировий запас, забезпечуваний більшою ІР м'язів і печінки (Neel V., 1962). Відповідно, під час патогенетичного розвитку ЦД 2-го типу спочатку страждає захоплення глюкози м'язовою тканиною, згодом втрачається глікогенсинтезуюча здатність печінки і наостанку посилюється ліполіз у жировій тканині. Інші дослідники вважають ендотелій першою мішенню ІР (Weber M., 2003).

Щодо місця виникнення ІР розрізняють пререцепторний, рецепторний і пострецепторний види (Rizza R.A. et al., 1981; Hrnciar J., 1995). Пререцепторний вид описують як аномальну молекулу інсуліну, формування інсулінспровокованих комплексів антиген — антитіло, нездатність ефективно розщеплювати проінсулін до інсуліну, знижену афінність гормону з рецептором. Наприклад, при хронічній нирковій недостатності та уремічному синдромі внаслідок патологічно низького вмісту іонізованого кальцію у позаклітинній рідині та рідкій частині плазми крові руйнується взаємодія інсуліну з його рецептором, підвищується концентрація проінсуліну в крові. Пререцепторну резистентність виявляють у незначної кількості хворих на ЦД 2-го типу, більшою мірою внаслідок надмірної кількості проінсуліну, меншою мірою — через аномальну структуру молекули інсуліну та формування імунних комплексів. Найчастіше прорецепторну ІР пов'язують із розвитком пухлин яєчників та синдрому полікістозних яєчників із паралельним посиленим синтезом андрогенів із текоцитів граафового міхурця (Марчук Н.Ю., Сергієнко О.О., 2005; Morgan S.A. et al., 2009).

Рецепторний рівень ураження характеризується дефектами структури рецептора (моногенні захворювання), недостат-

ньою кількістю рецепторів на поверхні клітин-мішеней у відповідь на гіперінсулінемію. Гіперінсулінемія спонукає надмірне надходження глюкози в клітину, що за механізмом зворотного зв'язку призводить до зниження експресії рецепторів до інсуліну. Такий варіант найбільш характерний для ЦД 2-го типу. Вроджений дефект інсулінових рецепторів може бути результатом патогенних мутацій, що призводить до втрати рецептором домена тирозинкінази (Rizza R.A., 1981).

Не всі вчені поділяють думку про те, що інсулін діє лише поверхнево. Дехто вважає, що, як і інші пептидні регулятори, завдяки рецепторному ендоцитозу інсулін проникає всередину клітини, у клітинне ядро, і його відтерміновані та хронічні ефекти опосередковані прямою взаємодією гормон-рецепторного комплексу з регуляторними елементами геному (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2000). Такий погляд може пояснювати дію інсуліну на рецептори PPAR-γ, які належать до великої сім'ї ядерних рецепторів. Водночас з'ясовано, що інсулін може активувати STAT-протеїни, які переміщуються до ядра і з'єднуються з ДНК, активуючи транскрипцію цільових генів (Koch L. et al., 2008).

IP залежних від інсуліну тканин

Розрізняють IP також відносно тканин, до яких вона виникає, на: жирову, печінкову, м'язову, ендотеліальну (Stumvoll M., Jacob S.,1999; Natali A. et al., 2006). IP адипоцитів сприяє посиленому надходженню в кров вільних жирних кислот, здатних блокувати транспорт глюкози та погіршувати чутливість до інсуліну печінки, м'язів. Окрім цього, вільні жирні кислоти стимулюють вироблення печінкою ліпопротеїдів дуже низької щільності з подальшим підвищенням у крові ТГ, аполіпопротеїну В з паралельним зниженням антиатерогенних ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Формується типова дисліпідемія з підвищенням рівня ТГ і зниженням концентрації ЛПВЩ при незначних змінах вмісту загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Саме цей тип дисліпідемії IV типу за класифікацією Фредріксона — найбільш атерогенний і характерний для IP (Kahn B.B., Flier J.S., 2000). Особи з подібними порушеннями ліпідного обміну мають виражено підвищений ризик серцево-судинних захворювань.

У разі IP м'язів глюкоза, перетворившись на піруват, слабко включається у цикл Кребса (інсулін сприяє переходу пірувату в ацетил Ко-А), трансформується у лактат і направляється в печінку для глюконеогенезу. При ЦД 2-го типу експресія глюкозних транспортерів GLUT-4 у м'язовій тканині достатня, але процеси переміщення, стикування та приєднання GLUT-4-вмісних везикул до плазматичної мембрани порушені (Kahn B.B., Flier J.S., 2000). Імовірно, саме тому у хворих на ЦД 2-го типу рівень відкладення глікогену в м'язах удвічі нижчий, ніж у здорових людей (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2000).

Чутливість печінки до інсуліну залежить від жирового прошарку. Гіпотеза ґрунтується на факті посиленого інтрапортального потоку неетерифікованих жирних кислот (НЕЖК). Підвищений вміст останніх є наслідком абдомінального ожиріння. Інтраабдомінальні адипоцити більш ліполітично активні, ніж інші. Вважають, що це зв'язано з особливим набором адренергічних рецепторів. Таким чином, високий рівень НЕЖК пригнічує дію інсуліну на печінку (ймовірно, через вплив на GLUT-2), посилюється глюконеогенез (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2000).

Вазодилатаційна дія інсуліну опосередковується через PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)-сигнальний шлях, сприяючи утворенню оксиду азоту (NO). Це, у свою чергу, забезпечує посилене кровопостачання та зростання можливості забезпечувати тканини глюкозою. Нездатність інсуліну працювати через PI3K-сигнальний шлях назвали IP ендотелію (Muniyappa R., Quon M.J., 2007).

IP як складова патогенезу

IP також має вплив на мінеральний обмін та вегетативну нервову систему. Гіперінсулінемія, що виконує компенсаторну функцію для підтримання нормоглікемії, водночас має пошкоджувальний характер. З'ясовано, що підвищення вмісту інсуліну призводить до підвищення концентрації натрію в крові, активує симпатичну нервову систему, що, у свою чергу, провокує підвищення артеріального тиску і розвиток АГ. Зв'язок між IP і підвищенням артеріального тиску виявлено у багатьох дослідженнях, також як і зниження чутливості до інсуліну у 40% хворих на АГ (Weston P.J., 2000; Bloomgarden Z.T., 2005).

Останнє десятиліття значну увагу приділяють розвиткові IP при захворюваннях щитоподібної залози. Тиреоїдні гормони, як відомо, регулюють диференціацію, ріст і метаболізм майже всіх клітин організму людини і причетні до різних аспектів обміну глюкози та чутливості до інсуліну. Дані експериментальних досліджень свідчать, що тиреоїдні гормони відіграють визначальну роль у регуляції та активації інсулінових рецепторів, білкових транспортерів глюкози, сигнальних шляхів, експресії різних ізоформ міозину скелетних м'язів (Amati F. et al., 2009). Прояви IP та порушення вуглеводного обміну констатують як при гіпотиреозі, так і при синдромі тиреотоксикозу.

З'ясовано, що при гіпотиреозі виявляються порушення IP за даними індексу HOMA-IR, HOMA-β, співвідношень глюкози до інсуліну та глюкози до С-пептиду (Goswami B., Singh B., 2012). Відзначено також, що при гіпотиреозі підвищується рівень аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази, які свідчать про присутність IP (Targher G. et al., 2008; Porter S.A. et al., 2013). У результаті при гіпотиреозі відзначають дефекти інсулінової секреції у відповідь на глюкозу, гіперінсулінемію, порушення периферійної утилізації глюкози та IP (Reppa M. et al., 2010).

Гіпертиреоїдизм також асоціюється з IP, порушенням метаболізму глюкози та змінами інсулінової чутливості (Paul D.T. et al., 2004). Дослідження у цьому напрямі часто між собою не узгоджуються — відзначають підвищення, норму або зниження інсулінової секреції за даними С-пептиду. Рядом учених виявлено збільшення маси β-клітин острівців Лангерганса із посиленням секреторного пулу інсуліну як відповідь на прискорений кліренс інсуліну при гіпертиреозі (Dimitriadis G. et al., 2008). Врешті-решт, науковці схиляються до думки, що тиреоїдні гормони — не єдині складові розвитку каскаду подій у розвитку IP, але їх роль у регуляції метаболізму глюкози та впливу інсуліну незаперечна як за умови захворювань щитоподібної залози, так і без тиреоїдної патології.

Методи визначення IP

IP обчислюють у різний спосіб (Borai A. et al., 2011). Найскладнішим для виконання вважають методику еуглікемічного інсулінового затискача чи клемп-тесту, що також називають золотим стандартом (Andres R. et al., 1966). До найпростіших відносять одночасне визначення рівня інсуліну та глюкози натще (DeFronzo R.A. et al., 1979).

На відміну від багатьох складних методик визначення IP, гомеостатична модель (HOMA) — метод визначення функції β-клітин та IP на основі базальних рівнів глюкози, інсуліну або С-пептиду (Bonora E. et al., 2000). Уперше HOMA оцінки функції β-клітин та IP була описана у 1985 р. (Matheus D.R. et al., 1985).

Обчислюють два варіанти індексу HOMA: HOMA-β і HOMA-IR. Індекс HOMA функції β-клітин (HOMA-β) визначають за формулою:

HOMA-β = 20 • інсулін натще (мкОд/мл) / (глюкоза натще (ммоль/л) — 3,5)

HOMA-індекс IP (HOMA-IR) визначають за формулою:

HOMA-IR = глюкоза натще (ммоль/л) • • інсулін натще (мкОд/мл) / 22,5 — (у нормі не перевищує 2,77)

З практичної точки зору найбільш зручним способом оцінки IP є визначення рівня інсуліну в плазмі крові. Наприклад, нормоглікемія поруч із високим вмістом інсуліну натще свідчить про IP. У процесі розвитку ЦД 2-го типу рівень інсуліну натще знижується, а вміст глюкози натще зростає. Упродовж такого періоду рівень інсуліну натще вже не дає можливості оцінити IP, що свідчить про певні обмеження для його визначення. До інших обмежень належить також практично відсутня різниця між вмістом інсуліну у здорових осіб і хворих на ЦД 2-го типу. Вважають, що зв'язок між базальним рівнем глюкози у крові та інсуліном натще віддзеркалює баланс між печінковою продукцією глюкози та секрецією інсуліну, тобто індекс HOMA-IR вказує на печінкову IP (Wallace T. et al., 2004; Abdul-Ghani M. et al., 2007).

Корекція ІР

Оскільки ІР є складовою патогенезу багатьох хвороб (ЦД 2-го типу, синдрому полікістозних яєчників, АГ, атеросклерозу, застійної серцевої недостатності та ін.), її усунення слід розглядати як важливий і необхідний засіб профілактики захворювань та розвитку їх ускладнень. Зазвичай рекомендують зменшення маси тіла, дотримання режиму дозованих фізичних навантажень, вегетаріанської дієти (виключення м'ясних та рибних продуктів) або надання переваги середземноморській дієті з низьким вмістом тваринних жирів (Craig W.J. et al., 2009).

До медикаментозних засобів, які зменшують вираженість ІР, відносять метформін (група бігуанідів), піоглітазон (тіазолідиндіони), які застосовують у лікуванні пацієнтів із ЦД 2-го типу та для його профілактики на стадії прediабету. Застосування цих препаратів у разі доведеної ІР з метою її корекції у хворих без ЦД 2-го типу — предмет поодиноких наукових спостережень.

Зокрема існують дані про те, що піоглітазон пом'якшує перебіг ІР внаслідок зниження рівня тумор-некротичного чинника-α у хворих із дифузним токсичним зобом та офтальмопатією (Antonelli A. et al., 2012). При гіпотиреозі призначення метформіну сприяє покращанню чутливості до інсуліну та, одночасно з цим, знижує рівень тиреотропного гормону, що бажано (Камінський А.В. та співавт., 2002; Alevizaki M., 2013).

Висновки

ІР виявляють не лише при ЦД 2-го типу, цей синдром супроводжує значну кількість захворювань і патологічних станів, обтяжуючи їх перебіг.

Виявлення ІР та спостереження за змінами чутливості тканин і органів до інсуліну є мотивуючим чинником для наукової спільноти до пошуку ефективних засобів корекції ІР при багатьох патологічних станах.

Список використаної літератури

Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. (2000) Основы патохимии, ЭЛБИ-СПб, СПб, 688 с.

Камінський А.В., Самойлов А.А., Кисельова І.А. (2002) Синдром інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу та його медикаментозна корекція. Клін. ендокринологія та ендокрин. хірургія, 1: 12–22.

Марчук Н.Ю., Сергієнко О.О. (2005) Роль інсулінової резистентності в розвитку синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків. Пробл. ендокрин. патології, 3: 72–86.

Abdul-Ghani M.A., Matsuda M., Balas B., DeFronzo R.A. (2007) Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test. Diabetes Care., 30(1): 89–94.

Alevizaki M. (2013) Metformin and the thyroid: some questions still remain. Clin Endocrinol (Oxf); 78(4): 503–504.

Amati F., Dubé J.J., Stefanovic-Racic M. et al. (2009) Improvements in insulin sensitivity are blunted by subclinical hypothyroidism. Med. Sci. Sports Exerc., 41(2): 265–269.

Andres R., Swerdloff R., Pozefsky T. et al. (1966) Manual feedback technique for control of glucose concentration. In: Skeggs L.T.Jr. (Ed.). Automation in analytic chemistry. NewYork, Medaid, Inc., pp. 486–501.

Antonelli A. Ferrari S.M., Fallahi P. et al. (2011) Cytokines (interferon-γ and tumor necrosis factor-α)-induced nuclear factor-κB activation and chemokine (C-X-C motif) ligand 10 release in Graves disease and ophthalmopathy are modulated by pioglitazone. Metabolism.; 60(2): 277–283.

Bloomgarden Z.T. (2005) Concepts of insulin resistance. Metab. Syndr. Relat. Disord. 3(4): 284–293.

Bonora E., Targher G., Alberiche M. et al. (2000) Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. Diabetes Care; 23(1): 57–63.

Borai A., Livingstone C., Kaddam I., Ferns G. (2011) Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. BMC Med. Res. Methodol., 11: 158.

Brenta G. (2011) Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? J. Thyroid. Res., 3: 129–143.

Chang C.Y., Chen M.J., Yang W.S. et al. (2012) Hypoadiponectinemia: a useful marker of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. Taiwan J. Obstet. Gynecol., 51(4): 583–590.

Craig W.J., Mangels A.R., American Dietetic Association (2009) Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. J. Am. Diet. Assoc., 109(7): 1266–1282.

DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R. (1979) Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am. J. Physiol., 237(3): E214–223.

Dimitriadis G., Maratou E., Boutati E. et al. (2008) IGF-I increases the recruitment of GLUT4 and GLUT3 glucose transporters on cell surface in hyperthyroidism. Europ. J. Endocrinol., 158(3): 361–366.

Gariani K. Philippe J., Jornayvaz F.R. (2013) Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: from bench to bedside. Diabetes Metab., 39(1): 16–26.

Gerich J.E. (2003) Contributions of insulin-resistance and insulin secretory defects to the pathogenesis of type 2 diabetes Mellitus. Mayo Clin. Proc. 78(4): 447–456.

Goswami B., Singh B. (2012) Role of surrogate markers in assessment of insulin resistance in females with thyroid disorders. Diabetes Metab. Syndr., 6(3):163–166.

Hrnciar J. (1995) Clinical manifestations of the insulin resistance syndrome. The hormonal-metabolic syndrome X, the 5H syndrome and their etiopathogenesis. Vnitr. Lek., 41(2): 92–98.

Kahn B.B., Flier J.S. (2000) Obesity and insulin resistance. J. Clin. Invest., 106(4): 473–481.

Koch L., Wunderlich F.T., Seibler J. et al. (2008) Central insulin action regulates peripheral glucose and fat metabolism in mice. J. Clin. Invest., 118(6): 2132–2147.

Matheus D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. Diabetologia, 28(7): 412–419.

Morgan S.A. Sherlock M., Gathercole L.L. et al. (2009) 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 regulates glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscle. Diabetes., 58(11): 2506–2515.

Muniyappa R., Quon M.J. (2007) Insulin action and insulin resistance in vascular endothelium. Curr.Opin. Clin. Nutr. Metab. Care, 10: 523–530.

Natali A., Toschi E., Baldeweg S. et al. (2006) Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes. Diabetes., 55(4): 1133–1140.

Neel V. (1962) Diabetes mellitus: a «thrifty» genotype rendered detrimental by progress? Am. J. Hum. Genet., 14: 352–362.

Paul D.T., Mollah F.H., Alam M.K. et al. (2004) Glycemic status in hyperthyroid subjects. Mymensingh Med. J., 13(1): 71–75.

Peppa M., Koliaki C., Nikolopoulos P., Raptis S.A. (2010) Skeletal muscle insulin resistance in endocrine disease. J. Biomed. Biotechnol., 2010: 527–850.

Porter S.A., Pedley A., Massaro J.M. et al. (2013) Aminotransferase levels are associated with cardiometabolic risk above and beyond visceral fat and insulin resistance: the Framingham Heart Study. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 33(1): 139–146.

Rizza R.A., Mandarino L.J., Gerich J.E. (1981) Mechanisms of insulin resistance in man. Assessment using the insulin dose-response curve in conjunction with insulin-receptor binding. Am. J. Med., 70(1): 169–176.

Stumvoll M., Jacob S. (1999) Multiple sites of insulin resistance: muscle, liver and adipose tissue. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes., 107(2): 107–110.

Targher G., Montagnana M., Salvagno G. et al. (2008) Association between serum TSH, free T4 and serum liver enzyme activities in a large cohort of unselected outpatients. Clin. Endocrinol. (Oxf.), 68(3): 481–484.

Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. (2004) Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes Care; 27(6): 1487–1495.

Weber M. (2003) The telmisartan programme of research to show telmisartan end-organ protection (PROTECTION) Programme. J. Hypertens. Suppl., 21(6): S37–46.

Weston P.J. (2000) Insulin resistance and hypertension: is impaired arterial baroreceptor sensitivity the missing link? Clin. Sci., 98(2): 125–126.

World Health Organization (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ. Tech. Rep. Ser., 894 (i–xii): 1–253.

Xita N., Tsatsoulis A. (2012) Adiponectin in diabetes mellitus. Curr. Med. Chem., 19(32): 5451–5458.

Механизмы развития инсулиновой резистентности и ее мишени

О.П. Кихтяк

Резюме. *Данные последних научных наблюдений выявляют наличие инсулинорезистентности в патогенезе не только сахарного диабета 2-го типа, но и многих патологических состояний, таких как синдром поликистозных яичников, артериальная гипертензия, атеросклероз, гипотиреоз, диффузный токсический зоб, неалкогольный стеатогепатит и др. В обзоре приведено лаконичное определение инсулинорезистентности, клеточные варианты (пререцепторный, рецепторный, пострецепторный), описаны ее основные механизмы развития и ткани-мишени. Рассмотрены распространенные и менее известные методы диагностики инсулинорезистентности, проанализирован уровень их эффективности в условиях работы врача общей практики. В работе представлены данные последних лет в отношении попыток коррекции инсулинорезистентности у пациентов с диффузным токсическим зобом и гипотиреозом без сопутствующего сахарного диабета 2-го типа.*

Ключевые слова: *инсулинорезистентность, ткани-мишени, гипотиреоз, диффуз-*

ный токсический зоб, метформин, пиоглитазон.

Mechanisms of insulin resistance development and its targets

O.P. Kikhtiak

Summary. *Current data reveal the presence of insulin resistance not only in type 2 diabetes mellitus but also in the following list of pathologies: polycystic ovary syndrome, arterial hypertension, atherosclerosis, hypothyroidism, diffuse toxic goiter, nonalcoholic steatohepatitis etc. Review includes brief definition of insulin resistance, cell variants (prereceptor, receptor, and postreceptor), main mechanisms of insulin resistance and its target-tissues. Widespread and less known methods of insulin resistance diagnosing are described. Authors analyze their effectiveness in a clinical setting. The article presents current data of insulin resistance treatment in patients with diffuse toxic goiter and hypothyroidism without type 2 diabetes mellitus.*

Key words: *insulin resistance, target-tissues, hypothyroidism, diffuse toxic goiter, metformin, pioglitazone.*

Адреса для листування:
Кіхтяк Олеся Павлівна
79010, Львів, вул. Пекарська, 69
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра ендокринології
E-mail: olesya66k@gmail.com

Одержано 18.03.2013

Реферативна інформація

Рост заболеваемости раком щитовидной железы: ученые ищут причины

Заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ) в США за последние 30 лет повысилась втрое, и данные последнего исследования ученых из Медицинского центра Мильтона Херши при Университете штата Пенсильвания (Pennsylvania State University — Milton S. Hershey Medical Center), США, свидетельствуют, что улучшение качества диагностики является не единственной причиной такой негативной статистической динамики.

В исследовании не выявлено существенных различий в размерах и характеристиках опухолей — таких как морфология, размеры, частота локальной инвазии и частота регионарного или отдаленного метастазирования — у пациентов, у которых РЩЖ диагностирован случайно при рутинном обследовании, и лиц, у которых наличие злокачественного заболевания установлено после целевого обследования щитовидной железы при проявлении клинической симптоматики.

В 1975 г. заболеваемость РЩЖ составляла 4,9 на 100 тыс. населения, после чего регистрировали скачок показателя до 14,3 на 100 тыс. населения в 2009 г., хотя уровень смертности сохранялся без изменений. Причина такого повышения заболеваемости остается неясной. Хотя некоторые ученые полагают, что причина роста статистической выявляемости онкологического заболевания обусловлена улучшенными чувствительными и визуализирующими технологиями, которые позволяют диагностировать РЩЖ на субклинических стадиях, многие специалисты убеждены, что на самом деле произошел истинный подъем заболеваемости.

По мнению ученых, повышение заболеваемости может ассоциироваться с факторами окружающей среди или образа жизни, до настоящего времени не идентифицированными.

Независимые эксперты полагают, что наиболее ценными данными являются сведения об идентичных размерах выявленных опухолей — при случайной диагностике и при предметном диагностическом поиске, что противоречит гипотезе о выявлении большего количества случаев РЩЖ из «скрытого пула» опухолей, недоступных более примитивным средствам диагностики. Таким образом, теория «сверхдиагностики» не получила подтверждения.

На сегодня существует 2 теории обоснования роста заболеваемости РЩЖ. Одна из них заключается в положении о «сверхдиагностике» патологии вследствие усовершенствованных диагностических возможностей и визуализирующих методик. Такая гипотеза предполагает наличие огромного пула клинически незначимого РЩЖ в общей популяции. Данные патологоанатомических исследований подтверждают теорию — такой пул опухолей, которые выявляют при вскрытии на доклинической стадии у значительного количества людей, действительно существует. Таким образом, доля злокачественных образований, диагностированных при случайном обследовании, должна быть представлена опухолями значительно меньшего размера, чем в случаях клинически проявляющегося РЩЖ.

Другая теория предполагает, что происходит истинный рост заболеваемости РЩЖ, обусловленный изменениями в патофизиологии опухолевого процесса в щитовидной железе, по всей вероятности, вследствие воздействия факторов окружающей среды.

В настоящее время накоплены убедительные данные в поддержку обеих теорий. Проведенное исследование достоверно свидетельствует, что «сверхдиагностика» если и имеет значение, то является далеко не единственным фактором роста заболеваемости раком. Полученные результаты подтверждают гипотезу о произошедших фундаментальных изменениях в патогенезе РЩЖ. Однако, с учетом неопределенности полученных данных, необходимо проведение дальнейших исследований.

В исследовании ученые придерживались гипотезы о том, что если случайная диагностика отражает выявление опухолей на доклинической стадии, их размеры должны быть значительно меньшими, если же диагностированный случайно РЩЖ отражают истинную картину заболевания, их размеры должны быть соизмеримыми. С этой целью сравнивали клинические и морфологические характеристики опухолей. Проведен ретроспективный обзор данных медицинской документации 31 пациента со случайно выявленным РЩЖ и 207 больных с предметно диагностированным заболеванием в соответствии с клиническими данными. Около 55% случаев рака случайно выявлены с помощью компьютерной томографии, 19,4% — ультразвукового исследования, 16,1% — позитронно-эмиссионной томографии и 6,5% — магнитно-резонансной компьютерной томографии. Между группами зарегистрирована существенная возрастная разница — средний возраст в группе «случайной диагностики» составил 56,4 года против 41,8 года в «клинической» группе ($p<0,001$). Выявлены также различия по половому признаку. Частота установления диагноза рака у мужчин в группе «случайной диагностики» в 7,66 раза превосходила таковую в «клинической» группе (54,8% против 13,5%; $p<0,001$).

Выявлены также существенные различия в стадиях опухоли по классификации TNM (Tumor Node Metastasis) в момент диагностики. В целом у пациентов со «случайной диагностикой» РЩЖ опухоль выявляли в более поздней стадии: у 48,4% пациентов — в I стадии, у 16,1% — во II стадии, у 29,0% — в III стадии ($p<0,003$).

Напротив, у большинства пациентов в «клинической» группе (76,8%) заболевание выявлено в I стадии. Хотя система стадирования AMES не показала значительной разницы между 2 группами, в группе «случайной диагностики» большее количество пациентов имели высокий риск заболевания, чем в «клинической» группе (22,6% против 12,6%; $p=0,15$). Однако, несмотря на различия в стадиях заболевания, не выявлено различий в размерах опухолей в 2 группах ($p=0,91$), поражении лимфатических узлов или формировании отдаленных метастазов ($p>0,99$).

Отсутствие различий с большой долей вероятности указывает на истинное повышение заболеваемости РЩЖ и недостаточную убедительность теории «сверхдиагностики».

Nelson R. (2013) Improved detection not only reason for rise in thyroid cancer. Medscape, October 10 (http://www.medscape.com/viewarticle/812433).

Ольга Федорова