

Механизмы развития и роль инсулинорезистентности в кардиальной патологии; возможности фармакологической коррекции

Т.В. Талаева, В.В. Братусь

Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, г. Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *инсулинорезистентность, метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца, глитазоны, системное воспаление, атерогенность плазмы*

В последнее десятилетие отмечают существенные изменения характера клинического течения ишемической болезни сердца (ИБС), и примерно в 50 % случаев острый инфаркт миокарда (ИМ) является первым признаком наличия коронарной патологии. Помимо этого, более чем в 30 % случаев острый ИМ развивается на фоне нормального или даже сниженного содержания в крови общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также при стенозировании венечных артерий, не достигающем гемодинамической значимости [29]. Этот атипичный по классическим представлениям вариант течения ИБС часто обусловлен наличием сопутствующего сахарного диабета (СД) 2-го типа или его доклинической формы – метаболического синдрома (МС) [21]. Значимость МС как фактора атерогенеза в значительной мере определяется тем, что лежащая в его основе инсулинорезистентность (ИР) сочетается с выраженными нарушениями метаболизма не только глюкозы, но и липидов. Эти нарушения проявляются диабетической дислипидемией в виде увеличенного содержания в плазме крови свободных жирных кислот (СЖК), триглицеридов (ТГ), мелких плотных высокоатерогенных частиц ЛПНП, уменьшением содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и сочетаются с развитием артериальной гипертензии, системного воспаления, оксидантного стресса [8]. Совокупность данных изменений приводит к нарушению функции сосудистого эндотелия, развитию воспаления непосредственно в стенке сосуда с накоплением в ней пенистых клеток, гиперплазией интимы и формированием атеросклеротической бляшки.

Атеросклеротические бляшки, образующиеся в условиях гипергликемии и гипертриглицеридемии (ГТЕ), характеризуются большим содержанием липидов, выраженным локальным воспалением и повышенной склонностью к распаду [5]. Клинически

это проявляется внезапной дестабилизацией течения и развитием острого коронарного синдрома (ОКС) без предшествовавших проявлений коронарной патологии. Течение и исходы ОКС у лиц с наличием СД 2-го типа также характеризуются повышенной тяжестью, что в значительной степени определяется угнетающим влиянием факторов СД на развитие сети коллатеральных сосудов в миокарде и активность системы фибринолиза [5].

Исторически проблема патогенеза СД вращается вокруг «глюкозо-инсулиновой оси». Этой идеей мы обязаны Оскару Минковскому, который на вкус определил наличие сахара в моче собак с удаленной поджелудочной железой. С тех пор СД рассматривается как патология, связанная, прежде всего, с нарушенным обменом глюкозы. Однако, если бы у Минковского доминировало обоняние, то он больше внимания уделил бы запаху ацетона, исходящего от мочи этих собак. В этом случае исследование патогенеза СД пошло бы принципиально по иному пути, и уже давно стало бы ясным, что в его основе лежат, прежде всего, изменения обмена липидов, одной из основных причин которых является нарушение функции жировой ткани [3].

Как утверждал известный диабетолог Джослинг, «диабет начинается с липидов, липидами он и заканчивается, раньше кетоацидозом, сейчас – атеросклерозом и ИМ» [3]. Это означает, что липидные нарушения являются как причиной инсулинонезависимого (ИНЗ) СД, так и механизмом его проатерогенного действия, и диабетическая дислипидемия играет не меньшую, а, возможно, и большую роль, чем гипергликемия, в ускоренном прогрессировании атеросклероза и развитии кардиальной патологии.

Участие СД в развитии атеросклероза определяется наличием тесных взаимосвязей между обменом глюкозы и липидов, так как инсулин является метаболическим регулятором широкого спектра

действия. Глюкоза проникает через клеточную мембрану только с помощью специальных белков-переносчиков (GLUT4 – в инсулиночувствительных тканях и GLUT1 – в инсулинонечувствительных тканях). Выраженность экспрессии GLUT4 на мембране гладкомышечных клеток (ГМК) определяется содержанием инсулина в крови. В состоянии покоя на клеточной мембране выраженность экспрессии GLUT4 – менее 10 %, а при действии инсулина в высокой концентрации возрастает в 7–10 раз. Инсулин, взаимодействуя с рецептором на клеточной мембране, стимулирует последовательное фосфорилирование тирозиновых остатков как самого рецептора, так и его субстрата (IRS-1), что в конечном итоге приводит к перемещению на клеточную поверхность везикул, содержащих GLUT4.

ИР является следствием двух патогенетически взаимосвязанных факторов: СЖК и воспаления [10, 15, 25]. Действие каждого из них сопровождается нарушением фосфорилирования тирозина в рецепторе инсулина и в инсулинозависимом субстрате, что прерывает передачу в клетку инсулинового сигнала; параллельно происходит активация другого фактора [4, 9, 23].

Поддержание адекватного уровня СЖК в крови обеспечивается, прежде всего, нормальной функцией жировой ткани. Она интенсивно захватывает СЖК в условиях постпищевой липемии и высвобождает их натошак, при голодании, в условиях стресса. Поэтому снижение способности жировой ткани поддерживать гомеостаз СЖК сопровождается возрастанием их концентрации в крови и развитием ИР [23, 28].

Помимо того, что ИР является следствием нарушенного обмена липидов, она является и важнейшей его причиной. Это связано с непосредственным участием инсулина в обмене липидов и липопротеинов крови, и поэтому снижение чувствительности к инсулину сопровождается развитием так называемой «диабетической дислипидемии» в виде:

- угнетения липопротеинлипазы с нарушением гидролиза ТГ в хиломикронах и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и задержкой их в крови;
- возрастания синтеза ХС и ТГ в гепатоцитах, переобогачения ЛПОНП ТГ, увеличение продукции и высвобождения ЛПОНП с развитием ГТЕ;

- растормаживания гормон-чувствительной липазы с активацией гидролиза ТГ в жировой ткани, высвобождением СЖК из адипоцитов в кровь и развитием гиперлипидемии;

- ослабления экспрессии трансмембранного переносчика СЖК (CD36 (FAT)) – на мембране адипоцитов с нарушением захвата СЖК, их элиминации из крови, особенно в условиях постпищевой липемии;

- токсического действия СЖК и продуктов их метаболизма на клеточные структуры в результате нарушения эстерификации избытка содержащихся внутриклеточно СЖК.

Это значит, что при ИР нарушается регуляторное действие инсулина на обмен липидов и липопротеинов практически на всех уровнях, начиная от увеличения продукции, содержания в крови, захвата и внутриклеточной утилизации липидов тканями, что приводит к цитотоксическому действию избытка липидов и продуктов их метаболизма.

Развитие гипергликемии при ИР определяется не только уменьшением потребления глюкозы тканями, но и снижением чувствительности к инсулину гепатоцитов, в результате чего в них активируется продукция глюкозы [11]. Поэтому стабильная гипергликемия развивается только при сочетании периферической ИР с ИР гепатоцитов. СЖК лежат в основе снижения чувствительности к инсулину и одновременно активируют продукцию и выброс инсулина, поэтому на ранних этапах развития ИР и гиперлипидемии могут не сочетаться с развитием перманентной гипергликемии [19].

Однако гиперинсулинемия, имеющая первично компенсаторный характер, относится к числу самостоятельных проатерогенных факторов ИР, независимо от наличия гиперлипидемии и гипергликемии. Это проявляется вдвое более высокой частотой развития острого ИМ у лиц с сочетанием ИИЗ СД и ИБС, у которых для устранения гипергликемии использовался инсулин, по сравнению с лицами, у которых применялись другие сахароснижающие препараты [6]. Определяется это тем, что для инсулина характерны как анти-, так и проатерогенные эффекты, обусловленные существованием двух пострецепторных сигнальных путей (рис. 1):

- PI3-киназный путь, через который реализуется метаболическое действие инсулина (влияние на углеводный и липидный обмен), стимуляция eNOS с увеличением продукции NO, а также антимиогенное действие инсулина, что обуславливает его антиатерогенный эффект;

- MAP-киназный путь, что обуславливает исключительно митогенное действие инсулина. Оно опосредовано способностью инсулина активировать NADPH-оксидазу эндотелиоцитов и воспалительных клеток крови с продукцией супероксидного радикала и развитием оксидантного стресса. При активации этого пути, который имеет проатерогенную направленность, усиливается миграция в интиму и пролиферация ГМК, превращение их в секреторный фенотип и возрастание продукции коллагена.

Между этими путями реализации эффекта инсулина существуют реципрокные взаимоотношения, и активация PI3-киназного пути сопровождается угнетением MAP-киназного, угнетением пролиферации ГМК, что лежит в основе антиатерогенного действия инсулина [26, 27].

При развитии ИР происходит селективное угнетение PI3-киназного сигнального пути, в то время как MAP-киназный путь продолжает функционировать и даже усиливается [7]. Это обуславливает проатерогенный эффект инсулина в условиях ИР и гиперинсулинемии, который реализуется через ремоделирование стенки сосуда.

Эти данные означают, что оценка чувствительности к инсулину и его терапевтического эффекта у больных с сочетанием ИБС и СД только по уровню глюкозы в крови является некорректной, и нормализация содержания глюкозы в крови при сохраняющейся гиперинсулинемии и дислипидемии существенно не отражается на проатерогенном действии ИР, МС и ИНЗ СД.

Учитывая патогенетическую основу развития ИР, основным принципом ее устранения и, таким образом, предупреждения развития атеросклероза, СД и ИБС, является воздействие как на активность системного воспаления, так и на повышенное содержание СЖК в крови, и эти эффекты могут достигаться применением глитазонов – синтетических агонистов рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR).

PPARs – представители суперсемейства ядерных гормональных рецепторов. Их подтип PPAR- γ высокоспецифичен для жировой ткани и является медиатором пролиферации и созревания адипоци-

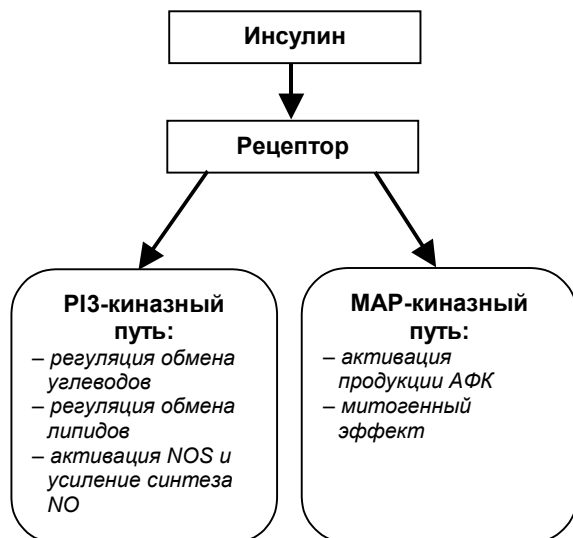


Рис. 1. Пострецепторные сигнальные пути действия инсулина.

тов, интенсивности захвата ими СЖК, благодаря чему повышает чувствительность к инсулину и участвует в регуляции гомеостаза глюкозы [1]. У лиц с мутацией PPAR- γ отмечены тяжелая липодистрофия, сочетающаяся с неспособностью жировой ткани захватывать и накапливать СЖК при постпищевой липемии [24, 26]. В результате этого возникают ожирение печени, периферическая и печеночная ИР. Напротив, активация PPAR- γ сопровождается усиленной пролиферацией и созреванием жировых клеток с увеличением количества мелких адипоцитов, высокочувствительных к инсулину и обладающих способностью аккумулировать большое количество СЖК [17] (рис. 2). Благодаря этому применение глитазонов у лиц с СД 2-го типа сопровождается уменьшением содержания СЖК в плазме крови натошак на 20–30 %. В результате уменьшается доставка СЖК к печени и скелетным мышцам, что обуславливает нормализацию их чувствительности к инсулину параллельно с уменьшением содержания глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в крови [12]. Так как рецепторы PPAR- γ более интенсивно экспрессированы в подкожной жировой ткани, то применение глитазонов сопровождается преимущественным увеличением ее массы с параллельным уменьшением массы висцеральной жировой ткани [17].

Действие глитазонов в значительной степени обусловлено усилением экспрессии на мембране адипоцитов белка-переносчика СЖК (FAT/CD36), активность которого регулируется инсулином (рис. 2). Этот белок значительно слабее экспрессируется на мембране клеток других тканей, особенно гепатоцитов. Так как FAT/CD36 не только усиливает захват СЖК, но и повышает интенсивность их окисления, то способность глитазонов усиливать экспрессию FAT/CD36 обуславливает более быструю утилизацию СЖК, содержащихся в клетке, устраняет их липотоксическое действие и восстанавливает чувствительность к инсулину [2, 22].

Поскольку гепатоциты значительно слабее экспрессируют FAT/CD36, уменьшение содержания в них СЖК при действии глитазонов носит менее выраженный характер, что обуславливает замедленное восстановление чувствительности гепатоцитов к инсулину [13]. Поэтому кратковременный курс применения глитазонов является недостаточным для восстановления чувствительности гепатоцитов к инсулину при том, что выраженность системной ИР уменьшается и возрастает способность инсулина стимулировать захват глюкозы в целом по организму. В то же время, длительное применение розиглитазона у лиц с СД 2-го типа

сопровождалось не только увеличением захвата глюкозы, стимулированного инсулином, но и уменьшением содержания липидов в печени в 2 раза, повышением чувствительности рецепторов гепатоцитов к инсулину и, в результате, увеличением скорости его клиренса на 20 % и устранением гиперинсулинемии [30].

Помимо этого, активация PPAR- γ параллельно оказывает и противовоспалительное действие, так как сопровождается угнетением экспрессии ядерного фактора транскрипции NF- κ B, непосредственно регулирующего активность генов, ответственных за развитие воспаления [20]. В результате уменьшается продукция провоспалительных медиаторов, в частности фактора некроза опухоли α (ФНО- α), который способствует как развитию ИР, так и усиленному образованию хемоаттрактантов и адгезивных молекул, что обуславливает ремоделирование стенки сосудов [10]. Поэтому применение глитазонов способствует уменьшению интенсивности системного воспаления и оксидантного стресса, восстановлению функциональных свойств эндотелия, нарушенных у больных с СД 2-го типа, и предупреждает проатерогенное ремоделирование стенки сосудов [2, 16]. Показано, что применение розиглитазона на протяжении 16 нед у больных с сочетанием ИБС и СД 2-го типа сопровождалось восстановлением чувствительности к инсулину на 50 %, пропорциональным уменьшением содержания натощак глюкозы и HbA1c, усилением реакции плечевой артерии на ацетилхолин на 40 % относительно исходного значения и на 70 % по сравнению с плацебо. При этом нормализация эндотелийзависимого рас-

слабления сочеталась со снижением уровня СЖК и ФНО- α в крови [14].

В то же время, антиатеросклеротическая эффективность глитазонов, их способность не только устранять ИР, но и предупреждать прогрессирование ИБС, развитие острых форм ее течения остается еще недоказанной.

Для решения этого вопроса нами было проведено клиничко-экспериментальное исследование, в котором определялось влияние розиглитазона (авандия, «SmithKline Beecham Pharmaceuticals», Франция) на основные патогенетические механизмы развития ИР как у больных с ИБС и сопутствующим СД 2-го типа, так и на экспериментальной модели ИР, воспроизведенной на кроликах с помощью хронической алиментарной перегрузки липидами.

Клинический фрагмент работы выполнен на 15 больных с верифицированной ИБС, у большинства в анамнезе был перенесенный ИМ. Все больные характеризовались наличием стабильной гипергликемии, уровень глюкозы утром натощак у них превышал 6,2 ммоль/л. Больным в дополнение к стандартной антиангинальной терапии назначали розиглитазон по 8 мг 1 раз в сутки на протяжении 2 мес.

Контрольную группу составили 15 больных, сопоставимых по возрасту, полу, характеру клинического течения заболевания, состоянию кардиогемодинамики, толерантности к физической нагрузке и выраженности гипергликемии, которые получали стандартную антиангинальную терапию.

Всем больным проводили комплексное обследование с определением важнейших интегральных показателей функции сердечно-сосудистой системы,

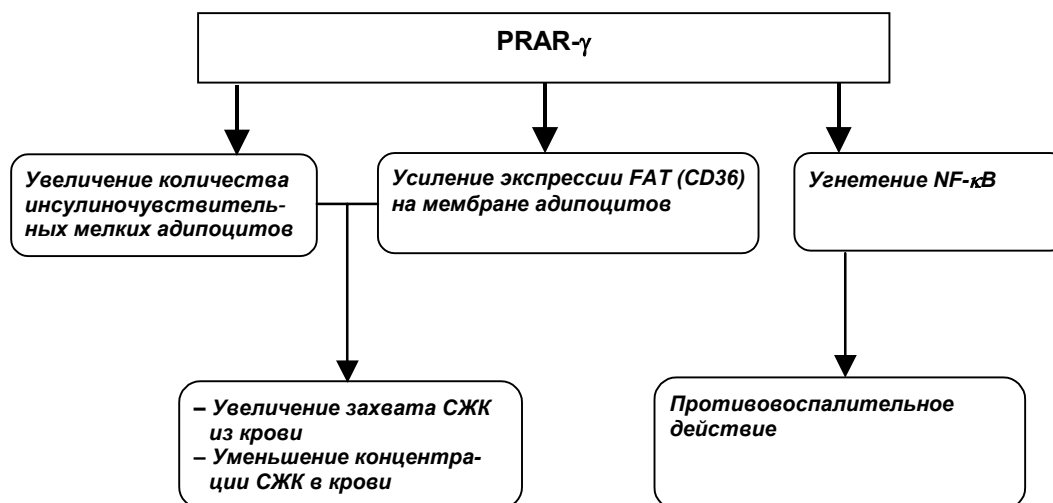


Рис. 2. Механизмы действия агонистов PPAR- γ .

состояния внутрисердечной гемодинамики с использованием эхокардиографии, толерантность к физической нагрузке определяли с помощью велоэргометрического тестирования. С помощью доплерэхокардиографии определяли диаметр плечевой артерии и линейную скорость кровотока в ней при проведении манжеточной пробы.

В крови исследованных больных определяли основные показатели спектра липопротеинов, показатели обмена липидов и углеводов, чувствительности к инсулину. Параллельно определяли активность воспалительного и свободнорадикального процессов в крови, а также проатерогенный потенциал плазмы.

Полученные данные свидетельствуют о существенном корригирующем влиянии розиглитазона на исследованные биохимические показатели с повышением чувствительности к инсулину, нормализацией обмена липидов, липопротеинов и глюкозы, уменьшением выраженности системного воспаления и оксидантного стресса. По результатам подкожного инсулинового теста (ПИТ), чувствительность к инсулину, сниженная у исследованных больных в исходном состоянии в среднем на 42 %, повышалась в результате лечения на 53 %, хотя и не достигала нормального значения. В результате достоверно уменьшалось содержание в крови глюкозы (на 21 %) и, особенно, гликозилированного гемоглобина (на 48 %).

В то же время, по данным подкожного инсулинового теста, содержание глюкозы в крови через 120 мин после введения инсулина не достигало исходного уровня, и это свидетельствовало о сохраняющейся ИР гепатоцитов и сниженной их способности элиминировать инсулин из крови. Об этом свидетельствовало также и отсутствие влияния розиглитазона на способность инсулина угнетать продукцию печенью ТГ, и через 2 мес лечения снижение его уровня через 60 мин после введения инсулина было уменьшено в такой же степени (на 43 %), как и до лечения.

Чувствительность к инсулину в целом в организме при лечении розиглитазоном повышалась параллельно с изменениями основных патогенетических механизмов ИР: активности системного воспаления, оксидантного стресса, содержания липидов в крови. Так, уровень С-реактивного протеина (СРП) в крови снизился на 35 %, активность моноцитов уменьшилась на 32 %, уровень малонового диальдегида в плазме крови снизился на 28 %, уровень СЖК снизился на 30 %, ТГ – на 25 %. В результате уменьшался атерогенный потенциал плазмы: содержание в ней модифицированных как ЛПНП (на 30 %), так и ЛПОНП (на 44 %).

Розиглитазон оказывал существенное нормализующее влияние и на спектр липопротеинов крови.

Прежде всего, существенно усиливалась трансформация ЛПОНП в ЛПНП, в результате чего содержание ХС ЛПОНП в крови уменьшилось на 25 % в сочетании с возрастанием содержания ХС ЛПНП на 21 % и, что особенно значимо, увеличением содержания ХС ЛПВП на 21 %. В результате этих изменений один из важнейших индексов атерогенности плазмы – отношение содержания ТГ к ХС ЛПВП – уменьшился на 37 %, несмотря на то, что содержание общего ХС в крови имело тенденцию к увеличению на 12 %.

Способность розиглитазона оказывать выраженное метаболическое действие сочеталась с отчетливым влиянием на функциональную активность сердца, сосудистой системы и тромбоцитов. Отмечено умеренное нормализующее действие на кардиогемодинамику: конечно-диастолический объем уменьшился в среднем на 10 % на грани с достоверностью, конечно-систолический объем достоверно уменьшился на 17 % на фоне тенденции к возрастанию фракции выброса. Как результат восстановления Р13-киназного пути действия инсулина возникал нерезко выраженный гипотензивный эффект, и в конце 2-го месяца артериальное давление, составляющее в исходном состоянии в среднем 134/86 мм рт. ст., снижалось соответственно до 125/79 мм рт. ст. на грани с достоверностью.

Проведенное лечение сопровождалось также отчетливым возрастанием толерантности к нагрузке: ее мощность на пороговом уровне увеличилась на 21 %, время выполнения работы – на 26 %, общая выполненная работа – на 46 %, экономичность работы сердца – на 44 %.

Применение розиглитазона способствовало также нормализации функционального состояния сосудов, как магистральных, так и периферических. Если до начала лечения прирост объемной скорости кровотока в плечевой артерии при проведении манжеточной пробы составил 78 %, то после применения розиглитазона – 98 %, то есть был увеличен на 26 %. Это свидетельствовало о существенном возрастании расширительного резерва резистивных сосудов. Диаметр плечевой артерии после окклюзии увеличился в исходном состоянии на 6,2 %, после применения розиглитазона – на 10,7 %, и прирост реакции составил 72 %. Так как это сочеталось с отсутствием изменений линейной скорости кровотока в плечевой артерии после окклюзии, то расчетный индекс эндотелийзависимого расслабления возрос на 80 %, что свидетельствовало о значительном улучшении функционального состояния эндотелия.

В исходном состоянии у больных отмечено значительное возрастание активности тромбоцитов, и их агрегация, индуцированная аденозиндифосфа-

том, была усилена в 2,5 раза. Применение розиглитазона способствовало нормализации функционального состояния тромбоцитов, и интенсивность их агрегации снизилась практически до нормального уровня. Эти изменения могли являться следствием как устранения гиперлипидемии, так и восстановления функциональной активности эндотелия.

С целью детального определения характера влияния розиглитазона на основные патогенетические механизмы синдрома ИР действие препарата исследовалось на экспериментальной модели атеросклероза кроликов, воспроизведенной с помощью хронической алиментарной перегрузки липидами.

Установлено, что нарушения обмена липидов и липопротеинов крови с развитием гиперлипидемии и гиперхолестеринемии, увеличением содержания СЖК, возникающие в данных условиях, сопровождались развитием синдрома ИР в полном объеме с инициацией системного воспаления, оксидантного стресса и снижением чувствительности к инсулину.

Наиболее ранним проявлением эффекта розиглитазона явилось предупреждение прироста содержания в крови СЖК. В опытной группе на фоне применения розиглитазона содержание СЖК практически не превышало исходное значение, в то время как в контроле оно было увеличено в 6–8 раз. Параллельно полностью удалось предупредить развитие ГТЕ и гиперхолестеринемии, отмеченное в контроле.

Применение розиглитазона также значительно ограничивало интенсивность системного воспаления и оксидантного стресса. Уже через 2 нед активность моноцитов была в 2,6 раза ниже, чем в контроле, нейтрофилов – более чем в 5 раз, и такая динамика сохранялась в течение всего времени проведения эксперимента. В итоге уже с 4-й недели значительно ограничивался прирост содержания СРП в плазме крови, и через 8 нед его концентрация была почти в 8 раз ниже, чем в контроле. Начиная с 4-й недели, интенсивность оксидантного стресса была в 2 раза меньше, чем в контроле.

Как результат этих изменений, розиглитазон оказывал выраженное антиатерогенное действие. Прирост модифицированных ЛПНП и ЛПОНП на всех этапах исследования в опытной группе животных был в 2, а в конце эксперимента – в 3–4 раза меньше, чем в контроле.

В то же время, восстановление чувствительности к инсулину и инсулин-стимулированного захвата глюкозы отмечалось только в конце 6-й недели, когда наиболее полно предупреждались активация системного воспаления и прирост содержания СЖК в плазме крови. Уменьшение выраженности ИР проявлялось сниженным на 25 % уровнем

глюкозы в крови по сравнению с контролем, значительным ограничением интенсивности гликозилирования гемоглобина. На протяжении всего эксперимента прирост HbA1c в опытной группе был на 40–50 % ниже, чем в контрольной, с полной нормализацией данного показателя к концу 8-й недели. Несколько отсроченный характер восстановления чувствительности к инсулину под влиянием розиглитазона свидетельствует о том, что данный эффект возникает вторично путем предупреждения возрастания содержания в крови СЖК и активации системного воспаления.

Выводы

1. Важнейшей причиной развития инсулинорезистентности является увеличенное содержание свободных жирных кислот в крови с последующим их захватом периферическими тканями.

2. В основе развития гипергликемии в условиях инсулинорезистентности лежат усиленный глюконеогенез в гепатоцитах и нарушенный захват глюкозы скелетными мышцами.

3. Розиглитазон способствует повышению чувствительности тканей к инсулину и устранению системной инсулинорезистентности посредством стимуляции захвата свободных жирных кислот клетками жировой ткани и уменьшения их содержания в крови.

4. Применение розиглитазона у лиц с ишемической болезнью сердца, сочетающейся с инсулинорезистентностью, сопровождается существенным улучшением функции сердца, эндотелия периферических и магистральных сосудов, угнетением агрегаторной активности тромбоцитов, способствует нормализации обмена липидов и липопротеинов крови, уменьшению выраженности системного воспаления и оксидантного стресса.

5. Полученные данные позволяют рассматривать розиглитазон не только как антидиабетическое средство, но и как эффективный препарат для предупреждения прогрессирования атеросклероза, нормализации функции сердца, сосудистой и тромбоцитарной реактивности у лиц с сочетанием ишемической болезни сердца и метаболического синдрома или сахарного диабета 2-го типа.

Литература

1. Евдокимова М.А., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Ядерные рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором: возможная роль в развитии атеросклероза // Кардиология. – 2003. – № 11. – С. 41-48.
2. Barbier O., Torra I.P., Duguay Y. et al. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2002. –

- Vol. 22. – P. 717-722.
3. Boden G., Laakso M. Lipids and glucose in type 2 diabetes. What is the cause and effect? // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 2253-2259.
 4. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54, № 6. – P.1615-1625.
 5. Burke A.P., Kolodgie F.D., Zieske A. et al. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics. A postmortem study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P.1266-1273.
 6. Ceolotto G., Bevilacqua M., Papparella I. et al. Insulin generates free radicals by an NAD(P)H, phosphatidylinositol 3'-kinase-dependent mechanism in human skin fibroblasts ex vivo // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53. – P. 1344-1351.
 7. Cusi K., Maezono K., Osman A. et al. Insulin resistance differentially affects the PI3-kinase- and MAP-kinase-mediated signaling in human muscle // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol.105. – P. 311-320.
 8. Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A. et al. Metabolic syndrome. A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation // *Circulation*. – 2005. – Vol. 110, № 11. – P.1448-1454.
 9. Kautzky-Willer A., Krssak M., Winzer C. et al. Increased intramyocellular lipid concentration identifies impaired glucose metabolism in women with previous gestational diabetes // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52. – P. 244-251.
 10. Klover P.J., Zimmers T.A., Koniaris L.G., Mooney R. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52. – P. 2784-2789.
 11. Lam T.K.T., van de Werve G., Giacca A. Free fatty acids increase basal hepatic glucose production and induce hepatic insulin resistance at different sites // *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 284, № 2. – P. 281-290.
 12. Lewis G.F., Murdoch S., Uffelmann K. et al. Hepatic lipase mRNA, protein and plasma enzyme activity is increased in the insulin-resistant, fructose-fed syrian golden hamster and is partially normalized by the insulin sensitizer rosiglitazone // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53. – P. 2893-2900.
 13. Miyazaki Y., He H., Mandarino L.J., DeFronzo R.A. Rosiglitazone improves downstream insulin receptor signaling in type 2 diabetic patients // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52. – P.1943-1950.
 14. Natali A., Baldeweg S., Toschi E. et al. Vascular effects of improving metabolic control with metformin or rosiglitazone in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 1349-1357.
 15. Natarajan R., Nadler J.L. Lipid inflammatory mediators in diabetic vascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 1542-1548.
 16. Ovalle F., Ovalle-Berumen J.F. Thiazolidinediones: a review of their benefits and risks // *South Med. J.* – 2002. – Vol. 95, № 10. – P.1187-1194.
 17. Patsouris D., Mandard S., Vosho P.J. et al. PPAR governs glycerol metabolism // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114. – P. 94-103.
 18. Savage D.B., Tan G.D., Acerini C.L. et al. Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- γ // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52. – P. 910-917.
 19. Shulman G.I. Cellular mechanisms of insulin resistance in humans // *Amer. J. Cardiology*. – 1999. – Vol. 84. – P. 3-10.
 20. Sonnenberg G.E., Krakower G.R., Kissebah A.H. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome // *Obesity Res.* – 2004. – Vol. 12. – P.180-186.
 21. Stavenow L., Kjellstrom T. Influence of serum triglyceride levels on the risk for myocardial infarction in 12 510 middle aged males: interaction with serum cholesterol // *Atherosclerosis*. – 1999. – Vol.147, № 2. – P. 243-247.
 22. Sun L., Nicholson A.C., Hajjar D.P. et al. Adipogenic differentiating agents regulate expression of fatty acid binding protein and CD36 in the J744 macrophage cell line // *J. Lipid. Res.* – 2003. – Vol. 44. – P. 1877-1886.
 23. Tataranni P.E., Ortega E. Does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes? // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54, № 4. – P. 917-927.
 24. Tiikkainen M., Bergholm R., Vehkavaara S. Effects of ifential weight loss on body composition and features of insulin resistance in obese women with high and low liver fat content // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52. – P. 701-707.
 25. Tripathy D., Mohanty P., Dhindsa S. et al. Elevation of free acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52. – P. 2882-2887.
 26. Wang C.C., Goalstone M.L., Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53. – P. 2735-2740.
 27. Wang C.C., Gurevich I., Draznin B. Insulin affects vascular smooth muscle cell phenotype and migration via distinct signaling pathways // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52. – P. 2562-2569.
 28. Xu H., Barnes G.T., Yang Q. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity – related insulin resistance // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol.112. – P.1821-1830.
 29. Yamamoto A., Yamamura T., Kawaguchi A. et al. Triglyceride and glucose intolerance as a risk factor for coronary heart disease // *Cardiology*. – 1991. – Vol.78. – P.185-188.
 30. Ye J.-M., Iglesias M.A., Watson D.G. PPAR/ragaglitazar eliminates fatty liver and enhances insulin action in fat-fed rats in the absence of hepatomegaly // *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 284, № 3. – P. 531-540.

Поступила 21.02.2006 г.

The mechanisms of development and the role of insulin resistance in cardiac pathology; the possibilities of the pharmacological correction

T.V. Talaeva, V.V. Bratus

The contemporary data about role of insulin resistance in atherogenesis and about main pathogenetic mechanisms of insulin resistance development are presented. The significance of insulin in regulation of metabolism of glucose, blood lipids and lipoproteins, systemic lipid homeostasis and function of the adipose tissue is shown. These factors determine the development of diabetic dyslipidemia under insulin resistance as the factor of increased risk of atherosclerosis and ischemic heart disease in cases of insulin-independent diabetes mellitus. The pathogenetic background for use of glitazones – the synthetic agonists of PPAR- γ – not only for improving of the insulin sensitivity, but also for removal of diabetic dyslipidemia, prevention of ischemic heart disease and its clinical manifestations is provided. Our own data show the high effectiveness of glitazones not only as agents with antidiabetic properties, but as means of cardio- and angioprotection in patients with coincidence of ischemic heart disease and insulin-independent diabetes mellitus.