

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64:612.017(048.8)

О.М. Ковальова, О.А. Кочубей

Харківський національний медичний університет

ГЛЮКОМЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ ПРИ ПОЄДНАННІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ: РОЛЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ

Розглянуто дані літератури щодо глюкометаболічних порушень у хворих при поєднанні гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2-го типу. Обговорюється діагностична і прогностична цінність прозапальних цитокінів на стадії формування порушень вуглеводного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу. Наведено відомості про експериментальні та клінічні дослідження, присвячені цьому питанню.

Ключові слова: порушення вуглеводного обміну, прозапальні цитокіни, онкостатин М, інтерлейкін-6.

Актуальність проблеми поєднання порушення вуглеводного обміну з захворюваннями серцево-судинної системи (атеросклерозом, гіпертонічною хворобою, ішемічною хворобою серця та патологією, обумовленою ішемічними порушеннями в інших судинних басейнах) є настільки гострою, що це призвело до створення Європейським товариством кардіологів і Європейською асоціацією з вивчення цукрового діабету рекомендацій з ведення пацієнтів з предіабетом, діабетом та серцево-судинними захворюваннями. В рекомендаціях надано сучасні класифікації порушень вуглеводного обміну: підвищення рівня глюкози крові натще, порушення толерантності до глюкози і розвиток цукрового діабету (ЦД) [1].

Головним проявом порушення вуглеводного обміну є підвищення вмісту глюкози в крові, що негативно впливає на судинну функцію, ліпідний обмін та коагуляцію. Гіперглікемія підсилює секрецію ферментів, які беруть участь у продукції колагену, затримують реплікацію ендотелію, сприяють апоптозу клітин внаслідок активації оксидативних процесів і глікозилювання, що веде до прискорення атерогенного процесу [2].

Розвитку явного ЦД 2-го типу передують приховані зміни вуглеводного обміну, що отримали назву предіабет, – гіперглікемія натще та порушення толерантності до вуглеводів, останнє характеризується постпрандіаль-

ною гіперглікемією. Саме інформація про постпрандіальний рівень глюкози є більш точною щодо прогнозування ризику серцево-судинних захворювань, ніж рівень глюкози натще. Крім того, виявлення підвищеного постпрандіального рівня глюкози є предиктором підвищеного ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів з нормальним рівнем глікемії натще [1]. Це також підтверджено в дослідженні DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe Trial), в якому оцінювали ризик смерті при різних варіантах гіперглікемії, і наявність гіперглікемії через 2 години після перорального навантаження глюкозою супроводжувалася достовірним збільшенням ризику смерті від будь-яких причин [3]. Тому особливе значення в даний час надається підвищенню рівня глюкози через 2 години після їжі або вуглеводного навантаження. Такі зміни можуть бути як при порушенні толерантності до вуглеводів (глюкоза >7,8 і <11,1 ммоль/л), так і при ЦД (глюкоза >11,1 ммоль/л). Цей показник зазвичай досліджується після проведення перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ) з 75 грамами глюкози. Як було виявлено, якщо його не проводити, а орієнтуватися тільки на рівень глюкози натще, то у 31 % хворих можна не виявити ЦД. Тому було зроблено висновок, що ранні стадії гіперглікемії і асимптоматичний ЦД краще всього діагностувати за допомогою ПГТТ, при прове-

денні якого визначається не лише рівень глюкози натще, але й рівень 2-годинної глюкози. ПГТТ найдоцільніше проводити у осіб з високим ризиком розвитку ЦД.

Первинний скринінг для виявлення потенційних хворих на ЦД 2-го типу ефективно проводити, використовуючи шкалу для неінвазивного визначення ризику FINDRISK (FINnish Diabetes Risk Score) у поєднанні з проведенням діагностичного ПГТТ у осіб з високим ступенем ризику за даною шкалою. До показників шкали відносять вік, індекс маси тіла, об'єм талії, відомості про фізичну активність, продукти, що вживаються, наявність артеріальної гіпертонії, гіперглікемії в анамнезі, сімейного анамнезу ЦД [3].

Метааналіз численних клінічних досліджень виявив взаємозв'язок між розвитком серцево-судинних захворювань і збільшенням рівня глюкози в плазмі крові [4]. При цьому рівень глікемії у пацієнтів був нижче прийнятих на сьогоднішній день значень для діагностики ЦД 2-го типу [5]. Таким чином, незалежно від переходу в діабет порушення вуглеводного обміну відносять до факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань (DECODE Study, 1999), що вимагають ранньої діагностики і профілактики.

Враховуючи поширеність порушень вуглеводного обміну, а саме ЦД, та порушення толерантності до глюкози, необхідно розглядати це питання з точки зору співвідношення з ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень. За результатами проведених досліджень встановлено, що підвищення рівня глюкози плазми супроводжується перманентним зростанням серцево-судинних захворювань. У дослідженні DECODE, що тривало 10 років з участю 25 тис. пацієнтів, була виявлена кореляційна залежність між рівнем глюкози через 2 години після їжи та показником смертності від будь-яких причин. Тому хворим з підтвердженим серцево-судинним захворюванням рекомендується обов'язкове проведення перорального глюкозотолерантного тесту для характеристики їх вуглеводного обміну.

ЦД 2-го типу є гетерогенним захворюванням, що розвивається в результаті комбінації вроджених і набутих факторів [6]. Причиною його розвитку є або інсулінорезистентність з відносним дефіцитом інсуліну, або секреторні дефекти з інсулінорезистентністю або без неї [1].

У масштабному проспективному дослідженні ARIC було виявлено, що за 6 років із 5221 осіб середнього віку у 19 % розвинулась ГХ, а у 4 % хворих ГХ була поєднана з ЦД або дисліпідемією. Було встановлено, що гіперінсулінемія асоціювалась з розвитком ГХ і була її предиктором при сполученні з метаболічними порушеннями [7]. Гіперінсулінемія викликає дисфункцію ендотелію судин, підвищення активності симпатичної нервової системи, стимулює гіпертрофію лівого шлуночка, порушення в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі і підвищення реабсорбції натрію в ниркових каналцях, що веде до підвищення загального периферичного опору судин, активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і, таким чином, до розвитку ГХ [8]. Інсулін через мітоген-активовану протеїнкіназу підсилює ушкоджуючі судинні ефекти із-за стимуляції різноманітних факторів росту, що веде до проліферації та міграції гладком'язових клітин, проліферації фібробластів судинної стінки, накопичення позаклітинного матриксу. Ці процеси призводять до втрати еластичності судинної стінки, порушення мікроциркуляції, зростання опору судин та стабілізації ГХ.

Іншим найважливішим фактором розвитку ЦД 2-го типу є ожиріння [9]. В економічно розвинених країнах 16–25 % мешканців мають масу тіла, яка перевищує норму на 15 % [10]. В Європі більше половини дорослого населення мають надмірну масу тіла або ожиріння [11], у США на ожиріння страждають до 25,6 % осіб старше 20 років [12]. У нашій країні поширеність ожиріння серед осіб старше 45 років складає близько 52 %, а надмірної маси тіла – 33 %. Нормальна маса тіла спостерігається лише у 15 % дорослого населення [13]. За даними епідеміологічних досліджень, серед міського населення лише 51 % чоловіків і 45 % жінок мають нормальну масу тіла, а у 12 % чоловіків і 20 % жінок діагностують ожиріння [14].

Епідеміологічні дослідження показали тісний зв'язок між ожирінням і такими захворюваннями, як ЦД 2-го типу, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, атеросклероз [15]. Також встановлено, що ускладнення, які супроводжують ожиріння, тісно пов'язані з характером розподілу жирової тканини в організмі [10]. Порушення толерантності до вуглеводів і ЦД 2-го типу зустрічаються при абдомінальному ожирінні значно частіше, ніж

при інших формах розподілу жирової тканини.

Основними показниками, що характеризують стан вуглеводного обміну, є рівень глікемії та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), тому що гіперглікемія, безумовно, відіграє найважливішу роль у розвитку будь-якого ускладнення ЦД. Підтвердженням цього факту є доведена залежність між глікемічними показниками та ризиком розвитку ангіопатій [16]. Проспективні дослідження продемонстрували чітку залежність якості контролю ЦД (оцінка як за рівнем глікемії, так і за рівнем HbA1c) та ризиком судинних катастроф [17]. Аналіз даних UKPDS показав, що підвищення рівня HbA1c лише на 1 % підвищує ризик смертності, що пов'язана з ЦД, на 21 %, інфаркту міокарда на 14 %, мікросудинних ускладнень на 37 %. Ризик макро- і мікроангіопатій у хворих на ЦД 2-го типу прямо залежав від рівня глікемії [18]. Частота виникнення будь-яких ускладнень ЦД, враховуючи смерть хворих, зростає прямо пропорційно середньому рівню HbA1c.

На сьогодні отримано незаперечні докази підвищення ризику розвитку судинних ускладнень навіть при незначному підвищенні рівня HbA1c (> 6,5 %) [19]. На підставі проведення багатоцентрових клінічних досліджень (DCCT, UKPDS) Європейська група з вивчення ЦД встановила, що ризик розвитку діабетичних ангіопатій низький при HbA1c < 6,5 %, помірний при HbA1c від 6,6 до 7,5 % та високий при недостатній компенсації метаболічних порушень (HbA1c > 7,5 %). Сучасні критерії компенсації ЦД 2-го типу, що запропоновані International Diabetes Federation European Region, допускають глікемію натще нижче 6,0 ммоль/л, а через 2 години після їжі – нижче 7,5 ммоль/л, глікозильований гемоглобін нижче 6,5 %, нормоліпідемію, АТ нижче 130/80 мм рт. ст., індекс маси тіла менший за 25 кг/м². У Європі частка хворих з задовільним глікемічним контролем (HbA1c < 6,5 %) складає 31 % [20].

Поряд з порушенням вуглеводного обміну, для більшості хворих з ГХ та ЦД характерним є порушення ліпідного обміну. Велике багатоцентрове дослідження UKPDS виявило, що підвищення на 1 ммоль/л холестерину (ХС) ЛПНЩ супроводжувалося підвищенням ризику розвитку ІХС в 1,57 раза. У Фремінгемському дослідженні встановлено, що високий рівень загального ХС є незалежним фактором ризику для розвитку серцево-су-

динної патології, а збільшення маси тіла на 10 % супроводжувалося підвищенням концентрації ХС в плазмі на 0,3 ммоль/л [21]. Результати дослідження MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) продемонстрували достовірний зв'язок між рівнем загального ХС і смертністю від ІХС [22].

Роль асептичного запалення в розвитку атеросклерозу вивчена достатньо [23–25]. Останнім часом з'явилося багато робіт, присвячених ролі запалення в патогенезі таких захворювань, як ГХ, ЦД [26, 27] та їх ускладнень [28]. Передбачається, що запалення і активація імунної системи можуть бути пов'язані з патогенезом ЦД 2-го типу [29].

Цитокіни є ключовими медіаторами міжклітинних взаємодій, зокрема в процесі запалення. До системи цитокінів в даний час відносять більше 100 індивідуальних поліпептидних речовин [30]. Таким чином, цитокіни можуть бути виділені в нову самостійну систему регуляції основних функцій організму, що існує разом з нервовою і ендокринною системами регуляції і пов'язана в першу чергу з підтриманням гомеостазу при впровадженні патогенів і порушенні цілісності тканин [31].

Останнім часом з'являються епідеміологічні докази того, що запальні маркери передбачають розвиток діабету і глюкозного дисбалансу, але даних не так багато в порівнянні з даними про індукцію серцево-судинних захворювань.

Враховуючи біологічні ефекти цитокінів, їх підвищену експресію у пацієнтів з ГХ, інсулінорезистентністю, ожирінням, можна припустити, що запалення відіграє чималу роль в патогенезі раннього розвитку ЦД 2-го типу та його ускладнень.

Плейотропні цитокіни сімейства ІЛ-6 (онкостатин М та інтерлейкін-6) грають ключову роль в багатьох фізіологічних і патофізіологічних процесах, що включають запалення, кровотворення, тканинну реконструкцію, розвиток і зростання клітин [32].

Сумісний розгляд показників концентрації цитокінів при оцінці прогнозу дозволяє підвищити діагностичну і прогностичну значущість. Так, згідно даних, отриманих в ході Women's Health Study [33], підвищення рівня одночасно двох параметрів — С-реактивного білка і ІЛ-6 істотно підвищує ризик розвитку ЦД серед здорових жінок середнього віку. Жінки, у яких в подальшому розвинувся ЦД 2-го типу, мали вищий середній ІМТ, вони

частіше мали в анамнезі діабет серед найближчих родичів, високу частоту ГХ та гіперліпідемії, а також менше фізичних навантажень.

ІЛ-6 прямо і опосередковано впливає на метаболізм і гомеостаз глюкози внаслідок дії на клітини скелетної мускулатури, адипоцити, гепатоцити, β -клітини підшлункової залози та нейроендокринні клітини [34]. ІЛ-6 призводить до гіпертригліцеридемії внаслідок збільшення ліполізу, печінкової секреції тригліцеридів в дослідженнях *in vivo* [35]. В дослідженні на щурах показано, що ІЛ-6 пригнічує стимулювання глюкозою секреції інсуліну β -клітинами [36]. ІЛ-6 експресується та вивільнюється як з підшкірної, так і з вісцеральної жирової тканини, проте, за даними *in vitro*, його вивільнення з вісцеральної жирової тканини в 3 рази більше, ніж з підшкірної.

У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* на щурах і *in vitro* на клітинних культурах доведена здатність ІЛ-6 знижувати інсуліночутливість гепатоцитів внаслідок взаємодії з інсуліновими сигнальними шляхами [37–39]. Ангіотензин II підвищує продукцію ІЛ-6 гепатоцитами, що також сприяє розвитку інсулінорезистентності [40]. В цілому вважається, що підвищення рівня ІЛ-6 призводить до збільшення інсулінорезистентності внаслідок пригнічення GLUT4. При сумісній дії ІЛ-6 з іншими цитокінами спостерігався цитотоксичний ефект відносно β -клітин підшлункової залози [41]. Було встановлено, що за декілька років до прояву ЦД ресструється підвищений рівень циркулюючого ІЛ-6, на підставі чого було зроблено припущення, що підвищення рівня ІЛ-6 може бути предиктором розвитку ЦД 2-го типу [33, 42, 43]. Крім того, інсулін, вміст глюкози в плазмі крові, фактор зростання фібробластів, а також продукти пероксидації ліпідів і білків здатні індукувати синтез цитокінів сімейства ІЛ-6 [44, 45].

ІЛ-6 і онкостатин М шляхом активізації PAI-1 в жировій тканині можуть сприяти збільшенню ризику серцево-судинних

ускладнень у пацієнтів з ожирінням [46]. Ожиріння асоціюється з резистентністю до інсуліну, розвитком ЦД 2-го типу і іншими метаболічними порушеннями, синдромом резистентності до інсуліну. Всі пацієнти, які страждають ожирінням, зазнають високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань [47–49]. Жирова тканина в даний час сприймається як ендокринний орган, у якому відбувається секреція різних цитокинів, гормонів і інших метаболітів, таких як інгібітор активатора плазміногену-1 (PAI-1), ІЛ-6, ІЛ-8, лептин, резистин та ін. [50–52]. Збільшення PAI-1 експресує фактори серцево-судинного ризику, особливо у пацієнтів з інсулінорезистентністю [53]. Нещодавно проведені дослідження показали, що жирова тканина в надлишку присутня при інсулінорезистентності і продукує значну кількість PAI-1, а плазмові рівні PAI-1 тісно корелюють з індексом маси тіла. Онкостатин М активізує PAI-1 в кардіоміоцитах, астроцитах і ендотеліальних клітинах [54]. Крім того, сироваткові рівні ІЛ-6 значно вище у пацієнтів з ожирінням і суттєво корелюють з індексом маси тіла. Отже, можна вважати, що ІЛ-6 і онкостатин М при активізації PAI-1 в жировій тканині сприяють збільшенню серцево-судинного ризику у хворих з ожирінням і інсулінорезистентністю [46]. Згідно з останніми дослідженнями, запальні маркери можуть бути прогностичними факторами не тільки ЦД 2-го типу, але й ускладнень, що пов'язані з діабетом.

Таким чином, цитокіни є важливими факторами, що беруть участь в патогенезі більшості серцево-судинних захворювань, у тому числі в патогенезі гіпертонічної хвороби, що супроводжується порушеннями вуглеводного обміну. Тому вивчення клінічного, біохімічного та імунного статусу хворих, визначення факторів, що можуть сприяти розвитку предіабету, ЦД 2-го типу у хворих на гіпертонічну хворобу, є актуальним і своєчасним та має велике теоретичне і практичне значення.

Список літератури

1. Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: full text: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J. Suppl. – 2007. – Jun. (№ 9), suppl. C. – P. C3–C74.
2. NIDDM and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes: the ARIC study / V. Salomaa, W. Riley, J.D. Kark [et al.] // Circulation. – 1995. – № 91. – P. 1432–1443.

3. The DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison off WHO and ADA diagnostic criteria. – *Lancet*. – 1999. – P. 617–621.
4. Маньковський Б.Н. Роль гипергликемии в развитии микрососудистых и кардиовас-кулярных осложнений сахарного диабета / Б.Н. Маньковский // Ліки України. – 2010. – № 6. – С. 11–15.
5. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы / В. С. Зади-онченко, Т.В. Адашева, О. Ю. Демичева, О. Н. Порывкина // *Cons. Medicum*. – 2005. – № 7. – С. 725–733.
6. John E. Physiology of glucose homeostasis / E. John // *Gerich Diabetes Obesity and Metabolism*. – 2000. – Vol. 2, December (issue 6). – P. 345–350.
7. Enhanced levels of platelet P-selectin and circulating cytokines in young patients with mild arterial hypertension / C. Stumpf, S. John, J. Jukic [et al.] // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 995–1000.
8. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension / S. Julius, T. Gudbrandsson, K. Jamerson [et al.] // *J. Hypertens.* – 1991. – № 9. – P. 983–986.
9. Pradhan A. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: inflammatory basis of glucose metabolic disorders / A. Pradhan // *Nutr. Rev.* – 2007. – Vol. 65. – P. S152–S156.
10. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe / T. Pischon, H. Boeing, K Hoffman [et al.] // *New England J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2105–2120.
11. Seidell J.C. Assessing obesity: classification and epidemiology / J.C. Seidell, K.M. Flegal // *Br. Med. Bull.* – 1997. – P. 238–252.
12. Codario R.A. Type 2 diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome / R.A. Codario. – 2 ed. – LLC, 2011. – 384 p.
13. Титаренко О. Ожирение и избыточная масса тела: современные тенденции и подходы к рациональной терапии / О. Титаренко // *Здоров'я України*. – 2009. – июнь (№ 13/14). – С. 58–59.
14. Ожирение: в поисках решения проблемы : по итогам международного образовательного курса, 11–13 июня, г. Киев / И. М. Горбась, В. И. Панькив, Ю. В. Булдыгина [и др.] // *Здоровье Украины*. – 2009. – ноябрь (№ 17). – С. 64–65.
15. Fernandez-Real J.M. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome / J.M. Fernandez-Real, W. Ricart // *Endocrinol. Rew.* – 2003. – Vol. 24. – P. 278–301.
16. Рунихин А.Ю. Современные аспекты патогенеза и лечения сахарного диабета 2 типа / А.Ю. Рунихин, Ю.В. Новикова // *Рус. мед. журн. Эндокринология*. – 2007. – № 15. – С. 2060.
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38 // *Br. Med. J.* – 1998. – № 317. – P. 705–713.
18. Association of systolic bloodpressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 abetes (UKPDS 36): prospective observational study / A. Adler, I.M. Stratton, H. Neil [et al.] // *Br. Med. J.* – 2000. – № 321. – P. 412–419.
19. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk / K. T. Khaw, N. Wareham, S. Bingham [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 141. – P. 413–420.
20. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. – Brussels: International Diabetes Federation, 2005. [Електроний ресурс] // Режим доступу : <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>
21. Dawber T.R. Incidence of coronary heart disease, stroke and peripheral arterial disease in the Framingham Study: the Epidemiology of Atherosclerotic Disease / T.R. Dawber. – Cambridge : M. A. Harvard University Press, 1980. – P. 59–75.
22. Neaton J.D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316099 white men (Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group) / J. D. Neaton, D. Wentworth // *Arch. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 152. – P. 56–64.
23. Kher N. Pathobiology of atherosclerosis – a brief review / N. Kher, J.D. Marsh // *Semin. Thromb Hemost.* – 2004. – № 30. – P. 665–672.
24. Ikeda U. Inflammation and coronary artery disease / U. Ikeda // *Curr. Vase Pharmacol.* – 2003. – № 1. – P. 65–70.
25. Ferroni P. Platelet activation, inflammatory mediators and hypercholesterolemia / P. Ferroni, S. Basili, G. Davi // *Curr. Vase. Pharmacol.* – 2003. – № 1. – P. 157–169.

26. Usefulness of high-sensitivity IL-6 measurement for clinical characterization of patients with coronary artery disease / V. Lubrano, F. Cocci, B. Battaglia [et al.] // *Clin. Lab. Anal.* – 2005. – № 19. – P. 110–114.
27. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischemic heart disease / P. Bogaty, J.M. Brophy, L. Boyer [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – № 24 (1659). – P. 221–226.
28. Effects of different degrees of sympathetic antagonism on cytokine network in patients with ischemic dilated cardiomyopathy / G. Cinquegrana, L. D'Aniello, M. Landi [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2005. – № 11. – P. 213–219.
29. *Giulietti A.* Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory / A. Giulietti // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2007. – Jul. (№ 77). – P. 47–57.
30. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ашеулова, С.В. Демьянец. – Харьков : СПД ФЛ, 2006. – 226 с.
31. *Симбирцев А.С.* Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // *Цитокины и воспаление.* – 2002. – № 1. – С. 7–9.
32. *Pelletier J.P.* Oncostatin M: foe or friend? / J. P. Pelletier, J. Martel-Pelletier // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – P. 3301–3303.
33. C-Reactive protein, interleukin-6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus / A.D. Pradhan, J.E. Manson, N. Rifai [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* – 2001. – Vol. 286. – P. 327–334.
34. Kristiansen O.P. Interleukin-6 and diabetes: the good, the bad, or the indifferent? / O.P. Kristiansen, T. Mandrup-Poulsen // *Diabetes.* – 2005. – № 54 (suppl. 2). – P. 114–124.
35. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats / K. Nonogaki, G.M. Fuller, N.L. Fuentes [et al.] // *Endocrinology.* – 1995. – № 136. – P. 2143–2149.
36. IL-6 protects pancreatic islet beta cells from proinflammatory cytokines-induced cell death and functional impairment in vitro and in vivo / S.E. Choi, K.M. Choi, I.H. Yoon [et al.] // *Transpl. Immunol.* – 2004. – № 13. – P. 43–53.
37. Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action in vivo / H.J. Kim, T. Higashimori, S.Y. Park [et al.] // *Diabetes.* – 2004. – № 53. – P. 1060–1066.
38. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice / P.J. Klover, T.A. Zimmers, L.G. Koniaris, R.A. Mooney // *Diabetes.* – 2003. – № 52. – P. 2784–2789.
39. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes / J.J. Senn, P.J. Klover, I.A. Nowak [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – № 278. – P. 13740–13746.
40. The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in type 2 diabetes / P. Dandona, A. Aljada, A. Chaudhuri, A. Bandyopadhyay // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – № 88. – P. 2422–2429.
41. *Eizirik D.L.* A choice of death the signaltransduction of immune-mediated beta-cell apoptosis / D.L. Eizirik, T. Mandrup-Poulsen // *Diabetologia.* – 2001. – № 44. – P. 2115–2133.
42. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women / F.B. Hu, J.B. Meigs, T.Y. Li [et al.] // *Diabetes.* – 2004. – № 53. – P. 693–700.
43. Suganami T. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha / T. Suganami, J. Nishida, Y. Ogawa // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* – 2005. – № 25. – P. 2062–2068.
44. *Marney A.M.* Aldosterone and end-organ damage / A.M. Marney, N. Brown // *J. Clin. Sci. (Lond.).* – 2007. – Vol. 113 (6). – P. 267–278.
45. Induction of protein synthesis in cardiac fibroblasts by cardiotrophin-1: integration of multiple signaling pathways / D.H. Freed [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2003. – № 60. – P. 365–375.
46. *Rega G.* Inflammatory cytokines interleukin-6 and oncostatin M induce plasminogen activator inhibitor-1 in Human Adipose Tissue / G. Rega, C. Kaun, T.W. Weiss // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 1938–1945.
47. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk / I. Juhan-Vague, M.C. Alessi, A. Mavri, P.E. Morange // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – № 1. – P. 1575–1579.

48. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow up of participants in the Framingham Heart Study / H.B. Hubert, M. Feinleib, P.M. McNamara, W.P. Castelli // *Circulation*. – 1983. – № 67. – P. 968–977.
49. Poirier P. Obesity and cardiovascular disease / P. Poirier, R.H. Eckel // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2002. – № 4. – P. 448–453.
50. Ahima R.S. Adipose tissue as an endocrine organ / R.S. Ahima, J.S. Flier // *Trends. Endocrinol. Metab.* – 2000. – № 11. – P. 327–332.
51. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha in vivo / V. Mohamed-Ali, S. Goodrick, A. Rawesh [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – № 82. – P. 4196–4200.
52. Age-dependent spontaneous coronary arterial thrombosis in transgenic mice that express a stable form of human plasminogen activator inhibitor-1 / M. Eren, C.A. Painter, J.B. Atkinson [et al.] // *Circulation*. – 2002. – № 106. – P. 491–496.
53. Kohler H.P. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease / H.P. Kohler, P.J. Grant // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – № 342. – P. 1792–1801.
54. Plasminogen activator inhibitor-1 expression is regulated by the inflammatory mediators interleukin-1alpha, tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta and oncostatin M in human cardiac myocytes / K. Macfelda, T.W. Weiss, C. Kaun // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2002. – № 34. – P. 1681–1691.

О.Н. Ковалёва, О.А. Кочубей

ГЛЮКОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПРИ СОЧЕТАНИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА: РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ

Рассмотрены данные литературы, касающиеся глюкометаболических нарушений у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа. Обсуждается диагностическая и прогностическая ценность провоспалительных цитокинов на стадии формирования нарушений углеводного обмена у больных гипертонической болезнью. Приведены сведения об экспериментальных и клинических исследованиях, посвящённых этой проблеме.

Ключевые слова: нарушения углеводного обмена, провоспалительные цитокины, онкостатин М, интерлейкин-6.

О.М. Kovalyova, O.A. Kochubei

VIOLATIONS OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: ROLE OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES

Review is represented analysis of literature data on the violations of carbohydrate metabolism in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The diagnostic and prognostic significance of proinflammatory cytokines at a formative stage carbohydrate metabolism disorders in hypertensive patients are considered. Results of experimental and clinical studies on this issue are represented.

Key words: violation of carbohydrate metabolism, proinflammatory cytokines, oncostatin M, interleukin-6.

Поступила 13.11.13