

УЧАСТИЕ ПЕЧЕНИ В ФОРМИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова

Институт терапии АМН Украины имени Л.Т. Малой, Харьков

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени.

Интерес врачей разных специальностей к симптомокомплексу, получившему название «метаболический синдром» (МС), возрастает по мере изучения этого феномена. Патогенез, клинические проявления, принципы лечения МС остаются предметом исследований и дискуссий в медицинском научном мире. Сегодня распространенность МС можно рассматривать как эпидемию — этим недугом страдает около 25% взрослого населения [25]. Лидируют по распространенности МС США, относительно часто синдром встречается на севере Европы. По результатам исследования, проведенного в Финляндии и Швеции, МС при отсутствии нарушений углеводного обмена имеют 10% женщин и 15% мужчин, при повышенной гликемии натощак и/или нарушении толерантности к глюкозе (НТГ) — соответственно 42 и 64%, а при сахарном диабете (СД) — 78 и 84% [26].

В апреле 2005 г. удалось достигнуть консенсуса в вопросе диагностики МС, и International Diabetes Federation (IDF) определила единые критерии постановки диагноза «метаболический синдром» [19]. Ранее существовавшие критерии постановки диагноза МС (WHO, NCEP-ATP III, IDF, ADA) несколько отличались друг от друга в отношении комплекса симптомов МС и пограничных интервалах показателей. Согласно рекомендациям IDF обязательным критерием МС является центральное (абдоминальное) ожирение (окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин — у европеоидной расы) в сочетании как минимум с двумя из следующих четырех факторов: повышение уровня триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л или специфическое лечение дислипидемии; снижение концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,03 ммоль/л у мужчин и менее 1,29 ммоль/л у женщин или специфическое лечение; повышение АД: систолического (САД) более 130 мм рт. ст. или диастолического (ДАД) более 85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия; повышение глюкозы венозной плазмы натощак более 5,6 ммоль/л или ранее выявленный СД 2 типа (при гликемии натощак более 5,6 ммоль/л настоятельно рекомендуется проведение орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ), но для постановки диагноза МС ОГТТ не является обязательным).

Критерии постановки диагноза МС в целом ужесточились: снижена планка по показателю гипергликемии натощак и абдоминальному ожирению, при-

чем абдоминальное ожирение теперь является основным и обязательным критерием МС.

К дополнительным критериям МС относят: нарушения распределения жировой ткани, атерогенную дислипидемию (при повышении уровня ТГ и снижении содержания ЛПВП), дисгликемию, сосудистые нарушения (связанные с повышением АД), провоспалительный статус, протромботический статус, гормональные факторы. Помимо исследования основных диагностических критериев, IDF consensus group рекомендует «платиновый стандарт» диагностики — исследование дополнительных метаболических параметров, ассоциированных с МС, для оценки их роли в развитии патологических состояний, что позволит со временем модифицировать диагностические критерии МС, а также представить дополнительные клинические данные [34, 43].

У здорового человека характер секреции инсулина хорошо изучен. Известно, что в течение суток инсулин в крови определяется постоянно, однако его количество меняется в зависимости от потребностей организма. Так, существует базальная секреция инсулина, которая наблюдается в отсутствии каких-либо экзогенных стимулов секреции инсулина. Она всегда определяется утром после ночного голодания. Роль базальной секреции инсулина заключается в том, что она обеспечивает снижение базальной продукции глюкозы печенью, уровня глюкозы натощак, содержания свободных жирных кислот (СЖК) [12].

Кроме того, существует так называемая пиковая секреция инсулина, которая определяется в ответ на глюкозный или другой стимулы. Пиковая секреция достигается двумя пулами инсулиновых гранул. Ранний пик секреции инсулина обеспечивается лабильным путем (для немедленного инсулинового ответа) [31].

Первая фаза секреции инсулина обеспечивается быстрым нарастанием уровня ионов Са в β-клетке, вторая — стабильным пулом гранул. Ранний пик секреции инсулина имеет огромное физиологическое значение. Несмотря на то, что количество инсулина на этом этапе составляет всего 10% от всего объема секретлируемого за сутки инсулина, оно вызывает немедленное подавление продукции глюкозы печенью, контролируя рост гликемии, подавляет липолиз и секрецию глюкагона, повышает чувствительность периферических тканей к действию инсулина, способс-

твоя утилизации глюкозы, ограничивает постпрандиальную гликемию [8, 31, 40].

Инсулинорезистентность (ИР) представляет собой нарушенный биологический ответ периферических тканей организма на воздействие эндо- или экзогенного инсулина. Инсулинорезистентность может наблюдаться при различных физиологических и патологических состояниях. Это достаточно распространенное явление, оно встречается у здоровых лиц — в 25% случаев, при СД 2 типа — в 83,9%, при НТГ — в 65,9%, при гиперхолестеринемии — в 53,5%, при гипертриглицеридемии — в 84,2%, при гипертонии — в 58% [11]. Можно условно выделить пререцепторный, рецепторный и пострецепторный уровни инсулинорезистентности. Пререцепторный уровень — это нарушение синтеза и секреции инсулина.

Инсулинорезистентность можно рассматривать как нарушение передачи гормонального сигнала в клетку. Инсулин — белковый гормон — имеет специфический рецептор, вмонтированный в мембрану клетки; являясь трансмембранным каталитическим рецептором, обладает ферментативной активностью и представляет собой тирозиновую протеинкиназу. Рецептор инсулина состоит из двух α - и двух β -субъединиц. Дефекты инсулинового рецептора проявляются в снижении количества инсулиновых рецепторов или их сродства (аффинности) к инсулину [8, 36].

Пострецепторные, или внутриклеточные, дефекты проявляются в мутациях различных генов, ответственных за активность внутриклеточных ферментов (глюкокиназа, тирозинкиназа, фосфатидилинозитол-3-киназа и др.). Все вместе это приводит к развитию гипергликемии и СД [30].

На наш взгляд, представляет интерес тот факт, что ИР не всегда связана с ожирением у конкретного больного. Изучение генетических изменений, обуславливающих ИР, выявило, что в большинстве случаев они приводят к нарушениям инсулина на пострецепторном уровне, а в итоге — к значительному снижению мембранной концентрации специфических транспортеров глюкозы и снижению усвоения глюкозы инсулинозависимыми тканями [37, 41, 42]. Селективная ИР вызывает компенсаторную гиперинсулинемию, которая влияет на метаболизм жиров, стимулируя печеночный липогенез, глюконеогенез, ингибирование липолиза. Это приводит к накоплению жира (жировой буфер) и снижению его расхода.

По мере развития цивилизации с увеличением потребления высококалорийной пищи, содержащей избыток рафинированных жиров и углеводов, и снижением физической активности утрачено значение бережливого генотипа (накопление в процессе эволюции генов, ответственных на отложение висцерального жира в периоды изобилия). Вышеупомянутые причины являются фактором, предрасполагающим к развитию висцерального ожирения, атеросклероза, СД 2 типа, жировой инфильтрации печени [17, 29, 42].

Развитию ИР способствуют не только генетически обусловленные дефекты углеводного обмена, но и ожирение с преимущественной локализацией жира в брюшной полости — абдоминальное, или андреноидное, ожирение.

В связи с этим возникают следующие вопросы: что является первопричинным, этиологическим факто-

ром развития МС — ИР или ожирение? Является ли ИР врожденной (генетически обусловленной) или приобретенной (вследствие влияния других метаболических факторов, в первую очередь, ожирения)? Любое или только абдоминальное ожирение может быть причиной ИР и развития МС?

К настоящему времени получены данные о наличии метаболической связи между ИР и абдоминальным ожирением: показано, что висцеральная жировая ткань обладает эндокринной и паракринной активностью. При ожирении увеличенные адипоциты наряду с незатерифицированными (свободными) жирными кислотами (НЭЖК) продуцируют так называемые адипоцитокينات, в том числе фактор некроза опухолей (TNF- α), недавно описанный гормон резистин, а также лептин. Все эти вещества влияют на чувствительность тканей к инсулину. TNF- α снижает действие инсулина, угнетая передачу сигнала с инсулинового рецептора на нижележащие вторичные посредники за счет подавления их фосфорилирования. Кроме того, TNF- α препятствует транслокации глюкозного транспортера GLUT-4, угнетая экспрессию его м-РНК. При ожирении в крови отмечается повышенный уровень лептина, который также способен снижать действие инсулина в печени, препятствуя передаче сигнала. Как TNF- α , так и лептин, обладают аутокринным эффектом и угнетают антилиполитическое действие инсулина в самих адипоцитах [5, 13, 14].

Известно, что абдоминальный жир, то есть жир сальника и брыжейки, легко подвергается липолизу. При этом в кровотоке, а именно — в портальную вену, выбрасывается значительное количество НЭЖК. По портальной вене избыток НЭЖК кратчайшим путем поступают в печень, где они должны утилизироваться. Накопление НЭЖК снижает связывание инсулина с рецепторами гепатоцитов, что усиливает ИР на уровне печени. Одним из путей утилизации НЭЖК, поступающих в большом количестве в печень при липолизе абдоминального жира, является их превращение в глюкозу в процессе глюконеогенеза. В результате печень секретирует в кровоток избыточное количество глюкозы. Развивается гипергликемия, в ответ на которую удаление инсулина печенью из кровотока замедляется, что способствует гиперинсулинемии. Избыток глюкозы в крови способствует развитию ИР. Другой путь утилизации поступающих в печень НЭЖК — это синтез триглицеридов [1, 13, 38].

Гипотеза о роли НЭЖК в развитии ИР не позволяет полностью объяснить все метаболические нарушения. Имеются данные о роли кортикостероидных и половых гормонов, а также об участии ЦНС в регуляции накопления жира [22].

Какие же процессы происходят при ИР на уровне печени и мышечной ткани? Уровень глюкозы в крови определяется ее продукцией печенью натощак и поступлением после еды. Печень постоянно продуцирует глюкозу как за счет распада гликогена (гликогенолиз), так и за счет ее синтеза (глюконеогенез). В норме в состоянии натощак продукция глюкозы печенью и ее утилизация мышцами сбалансированы. После еды в ответ на повышение уровня глюкозы в крови возрастает концентрация инсулина. В норме в печени инсулин стимулирует образование гликогена

и тормозит глюконеогенез и гликогенолиз. При нечувствительности (резистентности) печени к действию инсулина происходит переключение процессов метаболизма: усиливается синтез и секреция в кровь глюкозы, начинается распад гликогена, а его образование и накопление в печени угнетается. В скелетных мышцах при ИР нарушается поступление глюкозы и ее утилизация клеткой. Поглощение глюкозы инсулинзависимыми тканями осуществляется при участии GLUT-4 [27, 28].

Таким образом, абдоминальное ожирение с каскадом метаболических заболеваний, включающих нарушения обмена веществ как в печени, так и в периферических тканях, и обусловленных патологическими изменениями в системах транспорта липидов и углеводов, обычно связывают с патогенезом атеросклероза и СД 2 типа [24, 23, 32].

Ключевыми механизмами реализации ИР являются увеличение липолиза висцерального жира и освобождение огромного количества НЭЖК. Повышение окисления НЭЖК печенью приводит к активации глюконеогенеза, а снижение чувствительности гепатоцитов к инсулину — к снижению поглощения глюкозы.

Для ИР характерны типичные изменения паренхимы печени. Данные, представленные на I Всемирном конгрессе по синдрому инсулинорезистентности (I World Congress on the Insulin Resistant Syndrome), состоявшемся в 2003 г., свидетельствуют, что при начальных нарушениях углеводного обмена — нарушении толерантности к глюкозе (НТГ), гипергликемия натощак или СД 2 типа — неалкогольная жировая инфильтрация печени встречается в 20% случаев. Неалкогольный стеатоз, в свою очередь, может быть предвестником нарушений углеводного обмена. Так, при неалкогольной жировой инфильтрации печени диагностируют НТГ и СД 2 типа соответственно в 20 и 40% случаев [16, 18, 35].

Повышение продукции глюкозы печенью является важным проявлением ИР и звеном патогенеза СД 2 типа. Именно оно приводит к самому раннему симптому СД 2 типа — гипергликемии натощак, которое, в свою очередь, является независимым и значимым звеном атерогенеза [20, 21].

Постоянная повышенная продукция глюкозы печенью, относительный дефицит инсулина, повышение уровня НЭЖК и липидов постепенно приводит к изменениям паренхимы печени по типу жировой инфильтрации.

Жир в клетках печени откладывается в результате избыточного поступления в печень свободных жирных кислот (СЖК); снижения скорости β -окисления СЖК в митохондриях гепатоцитов; избыточного образования и всасывания СЖК в кишечнике; снижения синтеза липопротеинов разной плотности в самой печени; функциональной печеночной недостаточности, обусловленной заболеванием печени.

СЖК поступают в печень из тонкой кишки и жировой ткани. Они могут также синтезироваться и в самой печени. СЖК могут окисляться с образованием энергии, эстерифицироваться и включаться в липопротеины. У здоровых лиц они формируют энергетический потенциал гепатоцитов, обеспечивая тем самым функционирование гепатоцитов и печени в целом. Избыточная масса тела, ИР ведут к уменьше-

нию в печени запасов гликогена и макроэргических фосфорных соединений, а в конечном итоге — к снижению всех функций печени [2, 3, 10].

Требуют исследования и другие нарушения метаболизма в печени, которые могут вносить определенный вклад в патогенез гепатологических заболеваний, в частности НАСГ. Кроме того, остаются невыясненными вопросы о возможных нарушениях структуры и функции эпителиальных клеток кишечника в связи с изменением количества поступающих и выводящихся с кровью липидов, что может вызвать нарушения процессов всасывания в кишечнике пищевых веществ, в первую очередь липидов (в т. ч. холестерина).

Успехи последних лет в области молекулярной генетики и клеточной биологии в значительной степени позволяют понять причины и механизмы развития сопряженности метаболических нарушений, составляющих синдром инсулинорезистентности. Более 10 лет назад была идентифицирована группа ядерных рецепторов, названных рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором (ППАР). ППАР — транскрипционные факторы, напрямую модулирующие активность генов. При взаимодействии ППАР со специфическим лигандом или агонистом и образовании активного гетеродимера они связываются с определенной нуклеотидной последовательностью гена-мишени и индуцируют повышение или снижение его экспрессии [45, 46].

Описано три изоформы ППАР: α , β/δ , γ , которые встречаются в различных тканях организма и выполняют специфические функции. ППАР- α локализован в основном в печени, мышцах, сердце, где стимулирует катаболизм липидов. ППАР- γ находится в жировой ткани, где способствует накоплению жира. Следовательно, при нормальных физиологических условиях ППАР на уровне генов осуществляют регуляцию баланса между окислением НЭЖК в гепатоцитах (ППАР- α) и их накоплением в адипоцитах (ППАР- α), контролируя противоположные, но комплементарные функции (запасание и расход энергии в организме). ППАР- β/δ встречается практически во всех тканях: связывание ППАР- β/δ со специфическими лигандами сопряжено в основном с активацией процессов обратного транспорта холестерина [33, 39, 44].

Анализ роли ППАР в регуляции широкого спектра клеточных функций свидетельствует о существовании тонкой взаимосвязи между метаболическими процессами, протекающими в печени, жировой ткани, между обменом НЭЖК и глюкозой, за счет которой организм осуществляет метаболический адаптационный ответ на внешние сигналы. Другими словами, ППАР можно рассматривать как «сенсоры» метаболических потребностей организма, координирующие процессы поддержания энергетического баланса.

Исходя из указанного выше, сочетание компонентов МС обусловлено метаболическими и физиологическими взаимосвязями между ними, что усугубляет их патогенность не только в отношении СД, ишемической болезни сердца, ожирения, но и в отношении неалкогольного стеатогепатоза, ввиду того, что печень рассматривается как орган избирательного захвата, аккумуляции, биотрансформации гормонов, находящихся под мультигормональным контролем [4, 6].

С одной стороны, хронические заболевания печени могут индуцировать развитие дисгормональных изменений, с другой — метаболические и нейроэндокринные факторы способны инициировать патологические процессы в паренхиме печени.

Помимо этого, такие дополнительные критерии МС, как повышенный уровень С-реактивного белка, воспалительных цитокинов (фактор некроза опухолей, интерлейкин-6), фибринолитические факторы (тканевый активатор плазминогена и т. д.), факторы свертывания (фибриноген и т. д.), возможно, играют существенную роль в возникновении и прогрессировании НАСГ. Помимо коагуляционного гемостаза, дисфункция тромбоцитов и расстройство микроциркуляции играют важную роль в прогрессировании заболеваний печени и развитии осложнений. Избыточное коллагенообразование, повышенный синтез цитокинов, сопровождающий активность патологического процесса в печени, стимулируют тромбоциты в системе внутривенных вен с выбросом компонентов α -гранул: тромбоцитарного фактора роста и трансформирующего фактора роста β , что способствует дальнейшему развитию фиброза [15]. Следствием этого является ремодулирование печеночной ткани и нарушение архитектоники печени, обусловленное в том числе дисфункцией тромбоцитов, что

может послужить поводом для поиска новых механизмов развития НАСГ.

Взаимное влияние двух патологических состояний — хронического воспалительного процесса в печени и относительной или абсолютной инсулиновой недостаточности — приводит к дисфункциональным изменениям многих органов и систем.

Несмотря на достигнутые успехи в понимании патогенеза МС, продолжают оставаться не выясненными ряд положений, касающихся роли печени в формировании метаболических изменений. На каких этапах болезни формируется стеатоз печени? Когда он трансформируется в стеатогепатит? Тогда, когда установлены достоверные признаки СД 2 типа и ожирение, или раньше? Возможно, состояние, которое принято считать «предиабетом», является предиктором не только СД, но и стеатогепатоза, и стеатогепатита.

Пониманию этих проблем должны послужить исследования патогенетических процессов, происходящих на уровне печени, на основе концепции универсального взаимодействия основных регулирующих систем — нервной, эндокринной и иммунной, рассматриваемых как единая нейроиммуноэндокринная система, деятельность которой осуществляется посредством гормонов, нейротрансмиттеров, нейропептидов и цитокинов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анцифоров М.Б. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа / Под ред. акад. РАМН И.И. Дедова. — М., 2000. — С. 53—61.
2. Бабак О.Я. Хронические гепатиты и обмен липидов // *Здоров'я України*. — 2004. — № 10 (95). — С. 4.
3. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению // *Фарматека*. — 2003. — № 10. — С. 31—39.
4. Буеверов А.О. «Жирная печень»: причины и последствия // *Практикующий врач*. — 2002. — № 1. — С. 36—38.
5. Буеверов А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // *Клин. перспективы в гастроэнтерол., гепатол.* — 2003. — № 3. — С. 2—7.
6. Бутрова С.А. Эффективность сибутрамина (Меридиа) в лечении ожирения у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом // *Проблемы репродукции*. — 2002. — № 1. — С. 38—40.
7. Бутрова С.А. Эффективность глюкофажа в профилактике сахарного диабета типа 2 (по результатам исследования DPP) // *Проблемы эндокринологии*. — 2004. — № 4. — С. 51—56.
8. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю., Порывкина О.Н. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы // *Эндокринология*. — 2005. — № 9. — /media/consilium/05_09/725.shtml.
9. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // *Болезни органов пищеварения*. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 41—45.
10. Карнейро де Мур М. Неалкогольный стеатогепатит // *Клин. перспективы в гастроэнтерол., гепатол.* — 2001. — № 2. — С. 12—15.
11. Метельская В.А. Синдром инсулинорезистентности: почему его называют метаболическим? // *Кардиоваск. тер. проф.* — 2003. — № 4. — С. 16—19.
12. Перова Н.В., Метельская В.А. Решенные и нерешенные вопросы патогенеза метаболического синдрома // *Гепатология*. — 2003. — № 6. — С. 26—32.
13. Старкова Н.Т., Бирюкова Е.В., Дворяшина И.В. и др. Нарушение толерантности к жиру как фактор инсулинорезистентности при ожирении у лиц молодого возраста // *Клин. мед.* — № 5. — 2004. — С. 42—47.
14. Фадеенко Г.Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение // *Сучасна гастроентерол.* — 2003. — № 3 (13). — С. 9—17.
15. Эволюция представлений о фиброзе и циррозе печени // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* — 2005. — № 1. — С. 2—7.
16. Amarapurkar D.N., Amarapurkar A.D. Nonalcoholic steatohepatitis with diabetes: predictors of liver fibrosis // *Ann. Hepatol.* — 2006. — Vol. 5, N 1. — P. 30—33.
17. Angulo P., Lindor K. Nonalcoholic fatty liver disease // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — Suppl. 17. — P. S 187—191.
18. Bacon B.R., Farahvash M.J., Janney C.G. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity // *Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 107. — P. 1103—1109.
19. Barclay L. Medscape Medical News. New definition of the metabolic syndrome: a newsmaker interview with Sir George Alberti, MA, DPhil, BMBCh. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/504382> Accessed July 8. — 2005.
20. Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F. et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 132. — P. 112—117.
21. Bellentani S., Tinbelli C. Epidemiology and risk factors for fatty liver. In: Leuschner U., James O.F. W., Danczygier H. (eds). *Steatohepatitis (NASH and ASH)*. — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001. — P. 3—10.
22. Bjelakovic G., Nagorni A. et al. Diabetes mellitus and digestive disorders // *Acta Fac. Med. Naiss.* — 2005. — Vol. 22 (1). — P. 43—50.
23. Bouskela E., Cyrino F., Wiernsperger N. Effect of insulin and the combination of insulin plus metformin (glucophage) on microvascular reactivity in control and diabetic hamsters // *Angiol.* — 1997. — N 48. — P. 503—514.
24. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis definition and pathology // *Sem. Liv. Dis.* — 2001. — Vol. 21. — P. 3—16.
25. Cleary P., Orchard T., Zinman B. et al. Coronary calcification in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology

of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort for the DCCT/EDIC study group // Program and abstracts of the American Diabetes Association 63rd Annual Scientific Sessions (New Orleans, Louisiana June 13–17, 2003).

26. *Dansinger M.L., Gleason J.A., Griffith J.L. et al.* Research Laboratory, Tufts-New England Medical Center, Boston, Mass 02111 Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism Atherosclerosis, USA.— 2005.

27. *Day C.P., Daly A.K.* The genetic basis for non-alcoholic and alcoholic steatohepatitis. In: Leuschner U., James O.F.W., Dancygier H. (eds). Steatohepatitis (NASH and ASH).— Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001.— P. 43–52.

28. *Day C.P., James O.F.W.* Steatohepatitis: A tale of two «hits»? // Gastroenterology.— 1998.— Vol. 114.— P. 842–845.

29. *Despres J.* Potential contribution of metformin to the management of cardiovascular disease risk in patients with abdominal obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes // *Diabet Metabol.*— 2003.— № 29.— P. 6S53–61.

30. *Fagerberg B et al.* Tesaglitazar, a novel dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/gamma agonist, dose-dependently improves the metabolic abnormalities associated with insulin resistance in a non-diabetic population. Wallenberg Laboratory for cardiovascular research, Sweeden.— 2005.— Reprint.

31. *Ford E.S. et al.* Prevalence of the metabolic syndrome among US adults // *JAMA.*— 2002.— P. 356–9.

32. *Hamman R.* Late-breaking trials // Program and abstracts of the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (San Diego, California, June 10–14, 2005).

33. *James O.F.W.* Diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis. In: Leuschner U., James O. F. W., Dancygier H. (eds). Steatohepatitis (NASH and ASH) // Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.— 2001.— P. 34–39.

34. *Khaw K.T., Wareham N., Bingham S. et al.* Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in

adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk // *Ann. Intern. Med.*— 2004.— Vol. 141.— P. 413–420.

35. Liver disease and diabetes mellitus // *Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 126, N 2.— P. 460–469.

36. *Lovejoy J.C.* The influence of sex hormones on obesity across the female life span // *J. Wom. Health.*— 1998.— N 7.— P. 1247–1256.

37. *Manson J.E., Willet W.C., Stampfer M.J. et al.* Body weight and mortality among women // *N. Eng. J. Med.*— 1995.— Vol. 333.— P. 677–685.

38. *Marchesini G.* Nonalcoholic fatty liver disease a feature of the metabolic syndrom // *Diabetes.*— 2001.— Vol. 50.— P. 1844–1850.

39. *Matsuzawa Y. et al.* // *Horm. Res.*— 2003.— Vol. 60.— Suppl. 3.— P. 56–59.

40. *Patsch J.R., Karlin J.B., Scott L.W.* Inverse relationship between blood level of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipemia // *Proc. Natl. Acad. Set USA.*— 1983.— Vol. 80.— P. 144.

41. *Pessayre P., Mansouri A., Fromenty B.* Nonalcoholic steatohepatitis: potential causes and pathogenic mechanism // *Hepatol.*— 2000.— P. 57–76.

42. *Reven G.M.* Pathophysiology of insulin resistance in human disease // *Physiol. Rev.*— 1995.— Vol. 75.— P. 473–486.

43. Program and abstracts of the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (San Diego, California, June 10–14, 2005) 2005.

44. *Ratziu V., Giral P., Charlotte F. et al.* Liver fibrosis in overweight patients // *Gastroenterology.*— 2000.— Vol. 118.— P. 1117–1123.

45. *Scheen A.* Late breaking clinical trial // Program and abstracts of the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (San Diego, California, June 10–14, 2005).

46. *Sepulveda-Flores R.N., Vera-Cabrera L., Flores-Gutierrez J.P. et al.* Obesity-related nonalcoholic steatohepatitis and TGF-beta1 serum levels in relation to morbid obesity // *Ann. Hepatol.*— 2002.— Vol. 1, N 1.— P. 36–39.

УЧАСТЬ ПЕЧІНКИ У ФОРМУВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ. СТАН ПРОБЛЕМИ

О.Я. Бабак, О.В. Колеснікова

Узагальнено літературні дані щодо участі печінки у формуванні метаболічного синдрому. Показано, що печінка відіграє важливу роль у патогенезі інсулінорезистентності, гіперглікемії та дисліпідемії, а також виступає у ролі органа-мішені.

THE ROLE OF LIVER IN THE FORMING OF METABOLIC SYNDROME AND INSULIN RESISTANCE. THE STATE OF THE PROBLEM

O.Ya. Babak, Y.V. Kolesnikova

The literature data concerning the role of liver in the metabolic syndrome forming have been summarized. It has been shown that liver plays an important role in the pathogenesis of insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia; besides it plays a role of target organ.