ЗАГАЛЬНИЙ ТА ВИСОКОЇ МОЛЕКУЛЯРНОЇ ВАГИ АДИПОНЕКТИН У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ЗА УРАХУВАННЯМ СТАТІ, ГЛІКЕМІЧНОГО КОНТРОЛЮ ТА СТУПЕНЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ (огляд літератури та власні дані)

Горшунська М. Ю.

Харківська медична академія післядипломної освіти

Сучасними дослідженнями показано, що жирова тканина є не просто інертним депо збереження ліпідів, але також являє собою важливий ендокринний орган, котрий відіграє суттєву роль в об'єднанні ендокринних, метаболічних та запальних сигналів, контролюючих енергетичний гомеостаз. Адипоцити, понад їх ролі в накопиченні ліпідів, можуть впливати на метаболізм всього організму, як через модуляцію системних рівнів вільних жирних кислот, так і через секрецію клітинноспецифічних протеїнів, так званих адипоцитокінів.

Показано, що адипоцити секретують в кровоплин різноманітні біоактивні протеїни, такі як фактор некрозу пухлин (ФНП)-α, інгібітор-1 плазміногенного активатора, лептин, резистин, адипонектин та інші, колективно названих адипоцитокінами завдяки наявної у них подібності структурних властивостей до цитокінів [1–6].

Адипонектин — генний продукт жирового найбільш розповсюдженого генного транскрипта 1 (apM1) [2], є важливим членом родини адипоцитокінів. Адипонектин, також названий як Acr30 [1], AdipoQ [7], apM1 [2] або GBP28 [8], був незалежно ідентифікований чотирма групами дослідників за використанням різних методичних підходів. Це колагеноподібний протеїн, що синтезується виключно в білій жировій тканині під час диференціації адипоцитів та циркулює у відносно високій концентрації в сироватці.

Наявні на теперішній час дані дозволяють розглядати адипонектин як такий, що відіграє важливу роль в модуляції метаболізму глюкози та ліпідів в інсулін-чутливих тканинах людей і тварин. Рівень його парадоксально зменшується за наявності вісцерального ожиріння, яке призводить до розвитку інсулінорезистентності — головної складової метаболічного синдрому. Так, зменшені циркуляторні рівні адипонектину визначені у мишей з генетичним або викликаним дієтою ожирінням [9], а також у людей з аліментарним ожирінням [10]. У людей плазмові рівні адипонектину значуще нижчі за наявності інсулін-резистентних станів, за включенням цукрового діабету (ЦД) 2 типу [9, 11–14], і можуть суттєво підвищуватися терапією тіазолідиндіонами (ТЗД) [15–19] — агоністами PPAR-рецепторів, функцією яких в жировій тканині є індукція диференціації адипоцитів [2, 20]. Зворотна асоціація між загальним адипонектином та ризиком ЦД 2 типу доведена низкою проспективних досліджень в різних популяціях, а саме, індіанців Pima [21], європейців [22–26], азіатів [27–30], японських американців [31].

Низькі рівні адипонектину також асоційовані з розвитком гіпертензії [32] та ішемічної хвороби серця (ІХС) [33]. Так, особи із нижчою концентрацією в плазмі адипонектину демонстрували вищий рівень подальших кардіоваскулярних подій ІХС протягом 31-місячного періоду спостереження [34].

Більш того, зменшені рівні адипонектину корелювали із негнучкістю *a. carotis* у хворих на ЦД 2 типу [35]. Обернений зв'язок між рівнями адипонектину в плазмі та швидкістю пульсової хвилі в аорті було верифіковано у хворих із гіпертензією [36]. Плазмові рівні адипонектину у хворих на ЦД 2 типу із ІХС нижчі, ніж у діабетичних хворих без ІХС, що спонукає до думки про потенційні антиатерогенні властивості цього гормону [37]. Зокрема, концентрація адипонектину в сироватці була міцно асоційована із об'ємом бляшок в коронарній артерії [38]. Повідомлено про ряд ангіопротекторних дій адипонектину, визначених в умовах експерименту, а саме, стимуляцію ангіогенезу [39], зменшення атеросклерозу [40] та гальмування гіпертрофії серця [41]. *In vitro*, за використанням ендотеліальних клітин аорти людини, показано дозозалежне зменшення адипонектином судинних адгезивних молекул, які, як відомо, модулюють ендотеліальні запальні реакції [42]. Адипонектин також гальмує проліферацію гладеньких м'язових судинних клітин [43] і накопичується в інтимі ушкоджених катетером судин [44]. За результатами клінічних досліджень засвідчується асоціація низьких рівнів адипонектину із атерогенним ліпідним профілем [37, 45]. Асоціація низьких рівнів адипонектину із ожирінням, інсулінорезистентністю, ІХС та дисліпідемією вказує на потенційну роль цього адипоцитокіну в ґенезі метаболічного синдрому та ЦД 2 типу.

Адипонектин — протеїн (247 амінокислот), який складається із чотирьох доменів (аміно-прикінцева сигнальна послідовність, варіабельна область, колагенний домен та карбокси-прикінцевий глобулярний домен) [1, 46–48]. За первинною амінокислотною послідовністю та структурою глобулярного домену адипонектин є надзвичайно подібним до Cq1-члена комплімент-спорідненої родини білків [49, 50], які утворюють характерні мультимери [51, 52]. Більш того, доведена (за допомогою Х-променевої кристалографії) вражаюча структурна гомологія глобулярного фрагменту із ФНП-α спонукає до думки щодо еволюційного зв'язку між ФНП-α та адипонектином [46]. Головним утворюючим блоком адипонектину є міцно сполучений тример, який формується шляхом асоціації трьох мономерів в глобулярних доменах. Мономерний адипонектин (30-кДа) не визначається в кровоплині і його верифікація обмежується адипоцитами. Адипонектин в сироватці (плазмі) людини або мишей, а також адипонектин, експресований в NIH-3T3 фібробластах або *Escherichia coli*, утворював широкий спектр мультимерів із тримерних форм адипонектину до високої молекулярної ваги мультимерів [53].

Адипонектин існує в плазмі у вигляді численних мультимерних комплексів та об'єднується через його колагенові домени для створення трьох основних олігомерних форм: низької молекулярної ваги (НМВ) тример, середньої молекулярної ваги (СМВ) гексамер та високої молекулярної ваги (ВМВ) 12–18-мерний адипонектин [53, 54]. В плазмі людей та в середовищі культури адипоцитів адипонектин існує, головним чином, як НМВ гексамери 190 кДа та ВМВ мультимери $>$ 310 кДа [54–56].

Високовпорядковані структури або олігомери, що утворюються внаслідок асоціації 4–6 тримерів в місці їх колагенних доменів, циркулюють в плазмі в концентрації 5–30 мкг/мл [1, 43, 46]. Формування високовпорядкованих структур потребує наявності колагенового домену адипонектину, за його відсутності глобулярний домен тримеризується, але не здатен асоціюватися до олігомерів [46]. Слід зазначити, що складний посттрансляційний процесінг олігомеризації адипонектину (мономера, який має довгий колагеновий домен і глобулярну головку) в тримери, гексамери та ВМВ мультимери відбувається через дисульфідне зв'язування [57].

Waki H. та співавт. (2003) довели, що дисульфідні зв'язки через прикінцеві залишки цистеїну з вільними аміногрупами необхідні в більшій мірі для утворення мультимерів, ніж для утворення тримерів. Доведено, що людський адипонектин з дуже рідкісними місенс-мутаціями (G84R та G90S), асоційованими з інсулінорезистентністю, гіпоадипонектинемією та ЦД 2 типу, не формує ВМВ мультимери [53]. Так, G84R та G90S мі-

сенс-мутації гена адипонектину людини за умов їх експресії в NIH-3T3 фібробластах не утворювали ВМВ мультимерів, а R112C та 1164T мутанти, асоційовані із гіпоадипонектинемією, не утворювали тримерів, що призводило до погіршеної секреції останніх клітинами [12, 53, 58]. Аміно-прикінцева Cys-Ser мутація, що зумовлює більшу нездатність утворювати мультимери, ніж тримери, анулювала стимулюючий ефект адипонектину на АМФ-активовану-протеїн-кіназу (АМФПК) в гепатоцитах [53]. АМФПК шлях, як показано, здійснює метаболічні ефекти адипонектину в глюкозному та ліпідному гомеостазах [53, 59, 60]. Активація АМФПК шляху викликає окиснення жирних кислот, поглинання глюкози та продукцію лактата в міоцитах [53, 59]. Отримані результати, на думку авторів, свідчать про потенційне значення погіршеної мультимерізації та/або наступної погіршеної секреції для формування діабетичного фенотипу або гіпоадипонектинемії у осіб, котрі є носіями цих мутацій, а частка кожного олігомерного комплексу адипонектину є важливою для антидіабетичної та антиатерогенної активності цього протеїну. Зважаючи на це, доцільним вважається при інтерпретації плазмових рівнів адипонектину у здорових осіб та за наявності різних хвороб аналізувати не тільки його загальну концентрацію, але й мультимерне розподілення.

Натепер виділена ВМВ форма адипонектину (420 кДа), з якою пов'язують більшу біологічну активність порівняно до НМВ та СМВ адипонектину [61–64]. Це обґрунтовує потенціальну можливість більшої значущості ВМВ адипонектину для ангіопротекції, ніж загального адипонектину. ВМВ адипонектин зв'язує дуже «жадібно» свої рецептори та стимулює АМФПК — одну з ключових молекул, модулюючих метаболічні ефекти адипонектину [65].

В більшості експериментальних досліджень біологічних ефектів адипонектину використовувався або протеїн повної довжини, отриманий за використанням бактеріальної системи експресії, або «глобулярна головка», яка продукується шляхом протеолітичного розщеплення. Дотепер залишається невизначеною фізіологічна значущість цих ефектів, оскільки обидві вищезазначені форми адипонектину (продукований бактеріями повної довжини протеїн та глобулярна головка) не агрегують до утворення форми адипонектину із високою молекулярною вагою [49]. Тому особливу увагу привертають клінічні та експериментальні дослідження щодо визначення ролі мультимерних форм адипонектину. Повідомлено, що введення ВМВ адипонектину, але не НМВ адипонектину, знижувало глюкозу у мишей і, навпаки, в інших дослідженнях показано, що НМВ адипонектину (гексамер) і ВМВ адипонектину притаманна еквівалентна ефективність щодо активації нуклеарного фактора-kB [66], а мономер та тример адипонектину здатні до стимуляції АМФПК, тоді як НМВ- та ВМВ адипонектин не індукують цього ефекта [59]. Головні форми адипонектину диференційовано активують сигналінгові шляхи в тканинах-мішенях [67]. Разом з тим, спосіб та виразність ефектів, яким мультимерні форми адипонектину виказують біологічну активність, залишаються невизначеними. В зв'язку з цим доречно наголосити, що наявні епідеміологічні дані стосуються переважно визначення загального імунореактивного адипонектину, а не його мультимерних форм.

Вищенаведене у сполученні із результати нещодавніх клінічних досліджень формує уяву про те, що ВМВ адипонектиновий комплекс може бути більш активною формою, а зміни плазмових рівнів ВМВ адипонектину більш інформативними щодо пророкування інсулінорезистентності в порівнянні із плазмовими рівнями загального адипонектину [62, 63, 65, 68–70]. Натепер з'явилося повідомлення відносно взаємозв'язку адипонектину та циркулюючих його мультимерних форм з клінічними і метаболічними характеристиками метаболічного синдрому при дослідженні осіб з широким спектром коливань чутливості до інсуліну, за включенням і хворих на ЦД 2 типу [71]. Так, доведено, що зменшені рівні ВМВ адипонектину були асоційовані із низкою характеристик метаболічного синдрому: верхнім (центральним) типом відкладення жиру, інсулінорезистентністю, зниженим

окисненням ліпідів та дисліпідімією, верифікованою за порушенням фізіологічного патерну субкласів ліпопротеїнів. При цьому саме кількість ВМВ адипонектину, а не загальний адипонектин або співвідношення ВМВ/загальний адипонектин, відповідала за ці взаємозв'язки. Зокрема, вищі рівні загального адипонектину та ВМВ адипонектину корелювали з вищими рівнями ЛПВЩ та одночасно із зменшеними концентраціями ЛПНЩ та ЛПДНЩ. Переваги ВМВ адипонектину в зв'язку з його більшим предикторним потенціалом та посиленими кореляціями з метаболічним синдромом і чутливістю до інсуліну засвідчені і в інших дослідженнях [68, 72].

Hara K. та співавт. (2006) повідомили про клінічну корисність визначення ВМВ адипонектину для верифікації інсулінорезистентності та метаболічного синдрому. За результатами 7-річного амбулаторного спостереження хворих на ІХС рівні ВМВ адипонектину були обернено асоційовані із тяжкістю ІХС та являли собою міцний предиктор вторинних кардіоваскулярних подій [73]. Збільшення співвідношення ВМВ/загальний адипонектин було асоційовано із стабільним станом товщини комплексу інтим-медіа [74]. Наявні повідомлення про клінічну значущість адипонектину за умов серцевої недостатності. Так, C. Kistorp та співавт. (2005) визначили позитивну кореляцію загального адипонектину із N-прикінцевим фрагментом прогормону типу Б натрій-уретичного пептиду (NK-проБNaП), а рівні ВМВ адипонектину були предикторами смертності у хворих із серцевою недостатністю незалежно від інших її маркерів. ВМВ адипонектин корелював із натрій-уретичним пептидом Б-типу при обстеженні 1183 осіб, задіяних в японській програмі контролю здоров'я [75]. Доречно зауважити, що NK-проБNaП виказує пряму ліпіди-мобілізуючу дію [76, 77].

Форми ВМВ адипонектину, за включенням додекамеру (4×3-мер) та октадекамеру (6×3-мер), є найбільш асоційованими з початком ІХС та зниженням ваги [78], і вони діють як інсулін-сенситайзери [62]. Рядом досліджень *in vitro* доведено, що ВМВ адипонектин активує головним чином АМФПК [39] і являє собою єдину мультимерну форму, яка відвертає апоптоз судинних ендотеліальних клітин [78]. Йому притаманні цитостатичні ефекти [79]. Окрім того, показано, що уведення ВМВ адипонектину, але не інших форм адипонектину, нокаутним за адипонектином мишам призводило до дозозалежного зменшення в сироватці рівнів глюкози [62]. Клінічні дослідження підтверджують також селективне зменшення рівнів ВМВ адипонектину у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ІХС [62, 69, 78]. Зменшені рівні ВМВ були асоційовані із розвитком ЦД 2 типу [31]. Окрім того, зменшення маси тіла збільшує ВМВ адипонектин, не виказуючи впливу на комплекси з низькою молекулярною вагою [78].

З іншого боку, показано, що співвідношення ВМВ/загальний адипонектин, але не рівень загального адипонектину *per se*, відповідає за сприятливі метаболічні ефекти [62]. Автори знайшли, що співвідношення ВМВ/загальний адипонектин корелювало із чутливістю до інсуліну як у людей, так і у гризунів, воно збільшувалося після терапії ТЗД пропорційно до підвищення чутливості до інсуліну, верифікованої за зменшенням виділення глюкози печінкою натще [62, 72]. Pajvani U. B. та співавт. (2004) довели, що співвідношення, а не абсолютна кількість двох основних олігомерних форм в циркуляції (ВМВ та НМВ) є критичними для визначення чутливості до інсуліну. Вони розробили новий індекс S_A, який розраховується як співвідношення ВМВ/(ВМВ + НМВ = загальний адипонектин), і продемонстрували, що у мишей db/db, незважаючи на подібні рівні загального адипонектину з «дикими нащадками» (db/+), показники S_A зменшувалися, як і у хворих на ЦД 2 типу порівняно до інсулін-чутливих осіб. Більш того, S_A індекс покращувався після терапії ТЗД у мишей (троглітазон 11 днів) та хворих на ЦД 2 типу (троглітазон 3 місяці). При цьому зміни S_A у частки діабетичного загалу являли собою кількісний показник покращення чутливості до інсуліну ТЗД-терапією, в той час як зміни рівнів загального адипонектину не корелювали з нею повністю на індивідуально-

му рівні. Так, у деяких хворих на ЦД 2 типу збільшення рівнів загального адипонектину не супроводжувалося покращенням чутливості до інсуліну, а, з іншого боку, у окремих хворих значуще збільшення чутливості до інсуліну не супроводжувалося одночасним збільшенням рівнів загального адипонектину. В противагу, не було пацієнтів, у яких значуще підвищення S_A (ΔS_A) не асоціювалося із покращенням чутливості до інсуліну, визначеної за використанням гіперінсулінемічного-еуглікемічного затискача, як і *vice versa*. Разом з тим, на думку розробників, вимірювання рівнів загального адипонектину в циркуляції слід продовжувати для корелятивного визначення чутливості до інсуліну, а визначення індексу S_A є корисним у випадках, коли різниця в чутливості до інсуліну не може бути пояснена на основі відмінностей тільки рівнів загального адипонектину [62].

Слід зазначити, що в дослідженні U. B. Pajvani та співавт. (2004) визначення розподілу комплексів адипонектину проведено за використанням методу швидкісного осадження/гель фільтрації з наступним кількісним Western blot аналізом.

Доведено, що співвідношення ВМВ/загальний адипонектин більш значуще обернено корелює із 2-годинними рівнями глюкози у індо-азіатських чоловіків при проведенні перорального тесту толерантності до глюкози, ніж загальний адипонектин [68].

Hara K. та співавт. (2006) довели більшу силу співвідношення ВМВ/загальний адипонектин для пророкування інсулінорезистентності та метаболічного синдрому в порівнянні до рівня загального адипонектину в плазмі. Співвідношення ВМВ/загальний адипонектин також зворотньо корелювало із інсулінорезистентністю у людей з нормальною толерантністю до глюкози. Крім того, більш виразне зменшення ВМВ адипонектину та співвідношення ВМВ/загальний адипонектин визначено у чоловіків, хворих на ЦД, за наявності ІХС порівняно до визначеного за умов відсутності останньої [69]. Aso Y. та співавт. (2006) засвідчили більшу інформативність співвідношення ВМВ/загальний адипонектин відносно оцінки ІХС у хворих на ЦД 2 типу в порівнянні з визначенням тільки загального адипонектину в сироватці.

У здорових японських чоловіків, котрі не отримували будь-якої терапії, ВМВ адипонектин, як і співвідношення ВМВ/загальний адипонектин являли собою інформативні параметри щодо пророкування інсулінорезистентності та/або метаболічного синдрому [63]. Більш того, довгострокове (6-річне) амбулаторне дослідження 416 здорових японців обґрунтувало думку, що зменшений рівень ВМВ адипонектину є предиктором прогресування до метаболічного синдрому [70]. Цікаво, що модифікація способу життя (збільшення фізичного навантаження та обмеження калоражу) протягом трьох місяців, поряд із зменшенням ІМТ та обводу талії, підвищувало рівні ВМВ адипонектину, але не загального адипонектину у 16 японських чоловіків з метаболічним синдромом [70].

Проспективне дослідження повідомило, що ВМВ адипонектин у японських американців був більш міцно асоційований із частотою ЦД 2 типу, ніж загальний адипонектин [31].

З іншого боку, за результатами великого, «хворий—контроль» дослідження (the Nurses Health Study) здорових у вихідному стані жінок, у яких протягом 12-річного амбулаторного спостереження розвився ЦД 2 типу ($n = 1038$), та 1136 контрольних осіб показано, що високі базальні концентрації загального та ВМВ адипонектину були міцно асоційовані з суттєво зменшеним ризиком розвитку ЦД 2 типу [80]. Так, при порівнянні вищої і нижчої квартилі циркуляторних рівнів загального та ВМВ адипонектину ризик ЦД 2 типу, визначений за відношенням шансів (ВШ) [95 % довірчий інтервал (ДІ)], склав 0,17 [95 % ДІ: 0,12; 0,25] та 0,10 [95 % ДІ: 0,06; 0,15] для загального та ВМВ адипонектину, відповідно. Співвідношення ВМВ/загальний адипонектин було асоційоване із статистично значущим низчим ризиком навіть після коректування загального адипонектину (ВШ 0,45 [95 % ДІ: 0,31; 0,65]). Тісний зв'язок співвідношення ВМВ/загальний адипонектин, незалежний від загального адипонектину, формує думку про важливу роль відносної пропорції ВМВ адипо-

нектину в патогенезі діабету [80]. Вищеозначені асоціації були незалежними від деяких відомих чинників діабетичного ризику, зокрема індексу маси тіла (ІМТ), та на їх предикторну силу суттєво не впливали маркери інсулінорезистентності або запалення. Слід зазначити, що адипонектин визначався за використанням сучасного ELISA методу (ALPCO Diagnostics, Salem, New Hampshire). Перевага дослідження Ch. Heidemann та співавт. (2008) — відсутність головних хронічних захворювань [ЦД, ІХС] у залучених до дослідження жінок у вихідному стані, тривалий період спостереження та урахування відомих чинників ризику діабету при верифікації предикторної ролі адипонектину щодо перспективного ризику ЦД 2 типу.

Разом з тим, наявні поодинокі повідомлення, які не засвідчують переваги ВМВ форми адипонектину над загальним адипонектином щодо ідентифікації інсулінорезистентності [81] в противагу іншим повідомленням [65, 71, 82]. Не виключено, що різний характер терапії міг впливати на розходження в результатах вищенаведених досліджень, як і технічні обмеження методів, використаних для визначення форм адипонектину. Зокрема, відомо, що сучасні препарати, такі як ТЗД, можуть впливати на рівні адипонектину. Слід наголосити невелику кількість досліджених осіб в цій роботі, як і її кросс-секційний характер (метод «поперечного зрізу»).

Співпадаючі з вищенаведеними результати отримані при дослідженні невеликої групи хворих на ЦД 2 типу [83]. Встановлено, що циркуляторні рівні загального адипонектину, ВМВ адипонектину та співвідношення ВМВ/загальний адипонектин були зменшені у хворих на ЦД 2 типу в порівнянні до подібних за віком, статтю та ІМТ осіб без діабету ($n = 11$ та $n = 7$, відповідно).

Слід зауважити, що в більшості опублікованих корелятивних досліджень використано визначення імунореактивними методами тільки загального адипонектину і засвідчена його кореляція з різними клінічними параметрами, такими як маркери запалення, ожиріння, діабет та атеросклероз, попри наявність доказів про більшу біологічну активність ВМВ форми *in vivo* [57, 60, 68, 71]. Розроблені натепер нові методи [ELISA] забезпечують репрезентативне визначення ВМВ адипонектину і не потребують попередньої обробки зразків [84]. Разом з тим, повідомлення про зменшення рівнів ВМВ адипонектину за використанням ELISA у хворих на ЦД 2 типу [69] та ІХС [73] все ще нечисленні.

Останнім часом все більша увага приділяється взаємозв'язку між мультимерними формами адипонектину та метаболічними показниками з метою визначення метаболічного значення адипонектину високої молекулярної ваги.

Метою нашого дослідження було визначення патерну адипонектинемії (загальний адипонектин, ВМВ адипонектин, відносне розподілення мультимерних форм — ВМВ адипонектин/загальний адипонектин), як і можливого модулюючого впливу статі та стану глікемічного контролю у хворих на ЦД 2 типу.

Залучено 61 хворого на ЦД 2 типу з тривалістю захворювання $6{,}29 \pm 0{,}67$ років до динамічного обстеження (3 місяці) та лікування в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». Антидіабетична терапія дослідженого загалу включала пероральні цукрознижуючі препарати — сульфаніламіди, бігуаніди або їх поєднання. Контрольну групу (К) склали 12 здорових осіб відповідного віку. В доповнення до загальноприйнятого лабораторного дослідження визначалися нижченаведені показники.

Вільні жирні кислоти (ВЖК) вимірювалися за використанням набору Wako Diagnostics (Richmond, VA, США). З використанням імуноферментних методів (ELISA) відповідно до інструкцій виробника були визначені адипонектин загальний та адипонектин із високою молекулярною вагою (ВМВ) (ALPCO Diagnostics, США), інсулін (DRG insulin kit, Німеччина).

Інсулінорезистентність характеризували за індексом HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) [85], чутливість до інсуліну визначали за QUICKI (Quantitative Insulin Check Index) [86].

Статистичний аналіз проведено за про-

грамним комплексом SPSS, версія 13. Нормальність розподілу змінних визначили за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Для порівняння показників, які характеризуються нормальним розподілом, застосували непарний двобічний t-критерій Стьюдента, для порівняння параметрів із ненормальним розподілом — критерій Манна-Уітні. Для статистичної оцінки розбіжностей, спостережуваних між емпіричними і теоретичними частотами варіаційного ряду, застосовувався критерій χ^2 (хі-квадрат) та модель множинної регресії. Для виявлення зв'язку між рівнями біохімічних та гормональних показників використали рангову кореляцію Спірмана. Визначали показники вірогідності різниці (P). Перевірка нульових гіпотез проведена з використанням критеріїв t, F і χ^2 на рівні значущості $p \leqslant 0{,}05$.

Хворі на ЦД 2 типу характеризувалися значущим підвищенням ІМТ, співвідношення обвід талії/обвід стегон, систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ) (табл. 1). У діабетичного загалу верифікована гіперглікемія натще та збільшена концентрація NGSP/HbA_{1c}, наявність натще гіпертригліцеридемії, гіперінсулінемії, підвищених циркуляторних рівнів ВЖК, HOMA-IR індексів та зниження чутливості до інсуліну за показниками QUICKI (див. табл. 1).

Верифіковано виразне зменшення адипонектинемії ($p < 0{,}001$), а саме, рівнів загального адипонектину та ВМВ адипонектину за збереженням подібного до контролю відношення ВМВ адипонектин/загальний адипонектин (див. табл. 1). Слід зазначити високий ступінь кореляції між загальними та ВМВ адипонектином у дослідженого діабетичного загалу ($r = 0{,}913384$, $t(N\text{-}2) = 18{,}77168$, $p = 0{,}0000001$).

Стратифікація хворих за статтю засвідчила значуще більш високі цир-

Таблиця 1

Антропометричні, лабораторні та інструментальні показники у хворих на цукровий діабет 2 типу із співставленням до осіб контрольної групи

Показник	Хворі на ЦД 2 типу	Контрольна група	P-рівень
Вік, роки	$53{,}93 \pm 1{,}20$	$53{,}80 \pm 0{,}48$	$> 0{,}05$
Тривалість діабету, роки	$6{,}29 \pm 0{,}67$		
ІМТ, кг/м^2	$32{,}68 \pm 0{,}77$	$26{,}80 \pm 0{,}76$	$< 0{,}001$
Відношення обвід талії/обвід стегон	$0{,}90 \pm 0{,}01$	$0{,}78 \pm 0{,}01$	$< 0{,}001$
Систолічний АТ, ммHg	$143{,}22 \pm 3{,}10$	$123{,}36 \pm 5{,}20$	$< 0{,}001$
Діастолічний АТ, ммHg	$89{,}56 \pm 2{,}04$	$79{,}42 \pm 3{,}41$	$< 0{,}01$
ГКН, ммоль/л	$8{,}97 \pm 0{,}37$	$5{,}52 \pm 0{,}49$	$< 0{,}001$
NGSP/HbA_{1c}, %	$7{,}06 \pm 0{,}18$	$5{,}4 \pm 0{,}10$	$< 0{,}001$
Інсулін натще, пмоль/л	$131{,}72 \pm 11{,}57$	$85{,}21 \pm 8{,}00$	$< 0{,}001$
HOMA-IR індекс, ум. од.	$8{,}01 \pm 0{,}76$	$4{,}53 \pm 0{,}58$	$< 0{,}001$
QUICKI, ум. од.	$0{,}47 \pm 0{,}01$	$0{,}50 \pm 0{,}01$	$< 0{,}05$
Тригліцериди, ммоль/л	$3{,}29 \pm 0{,}41$	$1{,}56 \pm 0{,}20$	$< 0{,}001$
ВЖК, ммоль/л	$1{,}08 \pm 0{,}07$	$0{,}70 \pm 0{,}06$	$< 0{,}001$
ЗА, мкг/мл	$6{,}22 \pm 0{,}33$	$11{,}80 \pm 1{,}45$	$< 0{,}001$
ВМВ-Адипонектин, мкг/мл	$2{,}70 \pm 0{,}20$	$6{,}80 \pm 0{,}91$	$< 0{,}001$
Відношення ВМВА/ЗА	$0{,}49 \pm 0{,}06$	$0{,}56 \pm 0{,}04$	$> 0{,}05$

Примітка. АТ — артеріальний тиск, ГКН — глюкоза крові натще, NGSP/HbA_{1c} — National Glycohemoglobin Standartization Program/HbA_{1c}, ЗА — загальний адипонектин.

куляторні рівні загального адипонектину ($p < 0{,}01$), ВМВ адипонектину ($p < 0{,}002$) та співвідношення ВМВ адипонектин/загальний адипонектин ($p < 0{,}01$) у жінок при порівнянні з чоловіками (табл. 2). Більш того, вищезазначений патерн адипонектинемії, що асоційований із значуще меншим підвищенням рівнів інсуліну натще ($p < 0{,}002$), індексів HOMA-IR ($p < 0{,}002$) та більш високими показниками індексів чутливості до інсуліну (QUICKI) ($p < 0{,}05$) у жінок *vs* чоловіків. Слід зауважити, що всі обстежені жінки перебували в постменопаузі, мали більшу тривалість діабету і були старші за чоловіків.

Відсутність значущих статевих відмінностей в рівнях загального адипонектину, верифікована нами у іншої когорти хворих на ЦД 2 типу [14], вірогідніше всього обумовлена більш глибоким порушенням глюкозного гомеостазу у останніх (глікемія натще: $11{,}54 \pm 0{,}43$ *vs* $8{,}97 \pm 0{,}37$ ммоль/л) та його можливим більш виразним несприятливим впливом на феномен «метаболічної пам'яті» («ефект спадку»).

Розподілення хворих на ЦД 2 типу за станом глікемічного контролю (компенсація та субкомпенсація + декомпенсація) довело відсутність значущого впливу на виразність гіпоадипонектинемії, рівні загального адипонектину та ВМВ адипонектину (табл. 3). Зменшення співвідношення ВМВ адипонектин/загальний адипонектин у компенсованих за параметрами глікемічного контролю хворих, на нашу думку, віддзеркалює переважання чоловіків у цій підгрупі, а саме, ч/ж: 22/9 (2,44) *vs* ч/ж: 46/45 (1,02) у некомпенсованій. На тлі доведеного ре-

Таблиця 2

Циркуляторні рівні загального адипонектину, високої молекулярної ваги адипонектину та показники інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу, стратифікованих за статтю

Показник	Хворі на ЦД 2 типу		Р-рівень
	жінки	чоловіки	
Вік, роки	$57{,}96 \pm 0{,}99$ $n = 52$	$50{,}55 \pm 1{,}16$ $n = 62$	$< 0{,}0001$
Тривалість діабету, роки	$7{,}32 \pm 0{,}75$ $n = 50$	$5{,}31 \pm 0{,}54$ $n = 52$	$< 0{,}05$
ІМТ, кг/м^2	$33{,}36 \pm 1{,}39$ $n = 25$	$32{,}09 \pm 0{,}80$ $n = 29$	$> 0{,}05$
ГКН, ммоль/л	$8{,}16 \pm 0{,}39$ $n = 45$	$7{,}86 \pm 0{,}41$ $n = 56$	$> 0{,}05$
HbA_{1c}, %	$7{,}04 \pm 0{,}25$ $n = 26$	$7{,}09 \pm 0{,}26$ $n = 27$	$> 0{,}05$
Інсулін натще, пмоль/л	$94{,}70 \pm 7{,}14$ $n = 44$	$138{,}53 \pm 12{,}28$ $n = 55$	$< 0{,}002$
HOMA-IR-індекс, ум. од.	$5{,}32 \pm 0{,}46$ $n = 44$	$7{,}53 \pm 0{,}82$ $n = 55$	$< 0{,}02$
QUICKI, ум. од.	$0{,}51 \pm 0{,}01$ $n = 44$	$0{,}48 \pm 0{,}01$ $n = 38$	$< 0{,}05$
ВЖК, ммоль/л	$1{,}05 \pm 0{,}07$ $n = 45$	$1{,}00 \pm 0{,}07$ $n = 56$	$> 0{,}05$
ЗА, мкг/мл	$6{,}92 \pm 0{,}58$ $n = 34$	$5{,}10 \pm 0{,}31$ $n = 38$	$< 0{,}01$
ВМВА, мкг/мл	$3{,}37 \pm 0{,}34$ $n = 34$	$2{,}10 \pm 0{,}18$ $n = 38$	$< 0{,}002$
Відношення ВМВА/ЗА	$0{,}58 \pm 0{,}12$ $n = 34$	$0{,}41 \pm 0{,}03$ $n = 38$	$< 0{,}01$

абілітуючого впливу глікемічної компенсації на гормональні (HOMA-IR, QUICKI) та метаболічні (ВЖК) показники інсулінорезистентності верифіковано збереження персистентної гіперінсулінемії натще в обох підгрупах.

Відомо, що рівні загального адипонектину є вищими у жінок порівняно до чоловіків [10, 71, 87, 88], а експериментальне дослідження засвідчило, що андрогени регулюють (зменшують) продукцію адипонектину [89]. Так, у мишей оваріектомія не змінювала плазмові рівні адипонектину. В противагу, високі рівні плазмового адипонектину знайдені у кастрованих самців; індуковане кастрацією збільшення рівнів адипонектину в плазмі було асоційовано із покращенням чутливості до інсуліну, визначеної за HOMA-IR. Терапія тестостероном зменшувала плазмові рівні як у кастрованих самців, так і псевдооперованих. В культурі 3T3-L1 адипоцитів тестостерон та 5α-дигідротестостерон гальмували секрецію адипонектину в культиваційне середовище. Вищенаведені результати аналізу свідчать, що андрогени зменшують плазмові рівні адипонектину через їх ефект на адипоцити [89]. Таким чином, статеві гормони можуть бути однією із причин вищевказаних відмінностей. Рівні ВМВ адипонектину, визначені ELISA, були значуще вищими у жінок, ніж у чоловіків за наявності метаболічного синдрому, ця статева відмінність була також верифікована і у здорових осіб [75]. Остан-

Таблиця 3

Циркуляторні рівні загального адипонектину, високої молекулярної ваги адипонектину та показники інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу, стратифікованих за станом глікемічного контролю

Показник	Хворі на ЦД 2 типу		
	Компенсовані	Суб- та декомпенсація	Контроль
Глюкоза крові натще, ммоль/л	5,17 ± 0,11 n = 31	9,25 ± 0,31 n = 70	5,21 ± 0,11 n = 15
HbA_{1c}, %	5,76 ± 0,37 n = 6	7,23 ± 0,18 n = 47	6,20 ± 0,19 n = 12
Інсулін натще, пмоль/л	120,34 ± 12,83 n = 30	118,49 ± 9,77 n = 69	85,21 ± 8,00 n = 15
HOMA-IR, ум. од.	4,24 ± 0,43 n = 30	7,55 ± 0,68 n = 69	3,06 ± 0,28 n = 15
QUICKI, ум. од.	0,53 ± 0,01 n = 30	0,47 ± 0,01 n = 69	0,56 ± 0,01 n = 15
ВЖК, ммоль/л	0,85 ± 0,05 n = 31	1,10 ± 0,07 n = 70	0,70 ± 0,06 n = 12
ЗА, мкг/мл	6,39 ± 0,61 n = 26	5,71 ± 0,40 n = 46	11,75 ± 1,33 n = 12
ВМВА, мкг/мл	2,93 ± 0,37 n = 26	2,56 ± 0,23 n = 46	6,78 ± 1,05 n = 12
Відношення ВМВА/ЗА	0,43 ± 0,02 n = 26	0,52 ± 0,09 n = 46	0,56 ± 0,04 n = 12

Примітка. ГКН: компенсація *vs* некомпенсація, $p < 0{,}0001$; компенсація *vs* К, $p > 0{,}05$; некомпенсація *vs* К, $p < 0{,}0001$; HbA1c: компенсація *vs* некомпенсація, $p < 0{,}0001$; компенсація *vs* К, $p > 0{,}05$; некомпенсація *vs* К, $p < 0{,}0001$;Інсулін натще: компенсація *vs* некомпенсація, $p < 0{,}0001$; компенсація *vs* К, $p < 0{,}002$; некомпенсація *vs* К, $p < 0{,}01$; HOMA-IR: компенсація *vs* некомпенсація, $p < 0{,}0001$; компенсація *vs* К, $p < 0{,}05$; некомпенсація *vs* К, $p < 0{,}0001$; QUICKI: компенсація *vs* некомпенсація, $p < 0{,}0001$; компенсація *vs* К, $p < 0{,}05$; некомпенсація *vs* К, $p < 0{,}0001$; ВЖК: компенсація *vs* некомпенсація, $p < 0{,}01$; компенсація *vs* К, $p < 0{,}1$; некомпенсація *vs* К, $p < 0{,}0001$; ЗА: компенсація *vs* некомпенсація, $p > 0{,}05$; компенсація *vs* К, $p < 0{,}0001$; некомпенсація *vs* К, $p < 0{,}0001$; ВМВА: компенсація *vs* некомпенсація, $p > 0{,}05$; компенсація *vs* К, $p < 0{,}0001$; некомпенсація *vs* К, $p < 0{,}0001$; Відношення ВМВА/ЗА: компенсація *vs* некомпенсація, $p > 0{,}05$; компенсація *vs* К, $p < 0{,}01$; некомпенсація *vs* К, $p > 0{,}05$.

нє спонукає до думки, що притаманні метаболічному синдрому чинники не являють собою принципову причину статевих відмінностей у рівнях адипонектину. Статевий диморфізм, що обумовлює більш високі рівні адипонектину у жінок, пов'язаний, головним чином, із вищими рівнями ВМВ форми (комплекс із не менш як 18 субодиниць адипонектину) [54]. Однак, D. Fudjimatsu та співавт. (2009) не спостерігали прямої кореляції між статевими гормонами і рівнями ВМВ адипонектину. Цікаво зауважити, що в цьому дослідженні японської популяції (n = 1138) автори визначили зв'язок ВМВ адипонектину не тільки із натрій-уретичним пептидом Б-типу, але й з вагою та рівнями холестерину в ЛПВЩ [75]. Концентрації плазмового адипонектину були значуще нижчі у 442 чоловіків (вік 52,6 ± 4,9 років [середня ± стандартне відхилення]) порівняно до 137 жінок (вік 53,2 ± 12,0 років), але не залежали від пре- та постменопаузального стану (залучені особи із the Japanese Visceral Fat Syndrome study характеризувалися подібними рівнями глюкози плазми та концентраціями інсуліну за обох статей) [89].

Наявні натепер генетичні дані щодо поліморфізму гену адипонектину у людини все ще переконливо не засвідчують вирішальну роль адипонектину в інсулінорезистентності у людей, але й не виключають можливості, що причинний взаємозв'язок полягає за його межами, а саме, зміни циркуляторних рівнів адипонектину є наслідком інсулінорезистентності/гіперінсулінемії [90]. Переконливі докази для такої уяви отримані в довгострокових дослідженнях розвитку інсулінорезистентності у людей та приматів, які свідчать про одночасний розвиток гіпоадипонектинемії із інсулінорезистентністю або після появи останньої [87, 91]. Але ще більш демонстративним свідоцтвом є підвищені циркуляторні рівні адипонектину у хворих на ЦД 1 типу з первинним абсолютним дефіцитом інсуліну, який тільки частково заміщується екзогенним уведенням гормону [92–94]. З іншого боку, пряме тестування впливу інфузії інсуліну (гіперглікемічний еуглікемічний затискач) здоровим особам показало, що інсулін гальмує рівні адипонектину *in vivo* [83, 87, 95, 96]. Під час досліджень за допомогою гіперінсулінемічного еуглікемічного глюкозного затискача як у людей, так і у щурів показано, що інфузія інсуліну призводила до зменшення концентрації загального адипонектину (або ACRP30) на 20 та 50 %, відповідно [19]. Так, у 10 хворих на ЦД 2 типу та 17 осіб без діабету, які брали участь у дослідженні впливу ТЗД на рівні плазмового адипонектину, було проведено гіперінсулінемічний еуглікемічний затискач до- та 3 місяці поспіль терапії ТЗД (троглітазон). Дослідження за допомогою глюкозного затискача включало 5-годинну інфузію інсуліну (80 мОд/м^2·хв.), що забезпечувала можливість вивчення ефектів введення інсуліну на рівні адипонектину. Після інфузії інсуліну спостерігалося високо значуще зменшення рівнів адипонектину у худих та опасистих здорових осіб, як і у хворих на ЦД 2 типу.

Вищенаведене узгоджується з тлумаченням, що інсулін може виказувати незалежний модулюючий ефект на адипоцити, зменшуючи продукцію та/або секрецію адипонектину. Таким чином, можливо, що хронічна гіперінсулінемія пов'язана з інсулінорезистентними станами, гальмує концентрації ACRP30/адипонектину.

За наявності загальної інсулінорезистентності, обумовленої генетичними або надбаними дефектами інсулінових рецепторів, верифіковано виразне (іноді надзвичайне) підвищення рівнів адипонектину [97–99]. Жирова тканина у таких хворих з інсуліновою рецепторопатією, обумовленою рідкими моногенними дефектами трансдукції інсулінового сигналінгу, нечутлива до підвищених рівнів інсуліну (генералізована, «глобальна» інсулінорезистентність) і у зв'язку з цим уникає інсуліно-опосередкованого гальмування продукції адипонектину. Ці результати забезпечують подальшу підтримку гіпотези, що інсулін та його рецептор виказують сильні репресивні ефекти на експресію адипонектину. Більш того, моделювання екзогенної гіперінсулінемії за допомогою гіперглікемічного (9,5 ммоль/л) гіперінсулінемічного (710 пмоль/л) затискача у 11 хворих на ЦД 2 типу та семи осіб без діабету викликало падіння за-

гального адипонектину, головним чином за рахунок зниження ВМВ форми, тоді як НМВ форми значуще не змінювалися. Автори дійшли висновку, що ВМВ адипонектин інгібується за умов гіперінсулінемії та ЦД 2 типу.

Таким чином, ВМВ форма адипонектину здатна зменшуватися за гіперінсулінемічних умов, особливо у інсулін-чутливих осіб без діабету. Цей висновок має велике фізіологічне значення. Гіперінсулінемія часто являє собою індикатор резистентності до інсуліну. Гіпоадипонектинемія, в свою чергу, не тільки часто зв'язана з інсулінорезистентністю [5], але може бути прямим чинником зниженої чутливості до інсуліну [100]. Це формує думку про «зачароване коло» на ранніх стадіях гіперінсулінемії, залучення якого веде до зниження рівнів адипонектину (downregulation), що в подальшому зменшує чутливість до інсуліну, призводячи до дуже високих рівнів циркулюючого інсуліну для забезпечення гомеостазу глюкози. Дослідження на гризунах свідчать про те, що вплив рівнів ВМВ адипонектину реалізується через інсулін, а не гіперглікемію [54]. Про потенційну значущість ВМВ адипонектину свідчать повідомлення про те, що стимуляція PPAR-γ агоністами (ТЗД) збільшувала рівні циркулюючого адипонектину переважно за рахунок збільшення ВМВ форми [62].

З іншого боку, в жировій тканині пацієнтів із рідкою мутацією в AKT2 гіперінсулінемія здатна виказувати пошкоджуючі ефекти через збережені «рукави» цього сигнального шляху, що не потребують AKT2 [97]. На підґрунті цих результатів, отриманих за умов моногенних дефектів, сформована гіпотеза, що розповсюджена (превалююча) інсулінорезистентність може також не викликати тотального дефекту інсулінового сигналінгу в жировій тканині (збережені інтактними компоненти нисхідної від інсулінового рецептора сигналінгової мережі продовжують забезпечувати чутливість адипоцитів до інсулінового «тонусу», і в умовах компенсаторної гіперінсулінемії це спричиняє виразне зменшення продукції адипонектину) [90]. Таке розходження генералізованої та часткової інсулінорезистентності паралельно знайдено в печінці як у людей, так і мишей, що призвело до уявлення про потребу частково збереженої дії інсуліну для накопичення ліпідів в печінці та синтеза ліпопротеїдів низької щільності [101, 102]. Механізм, за допомогою якого інсулін модулює рівні адипонектину, залишається невизначеним. Разом з тим, знахідки у мишей, які свідчать про підвищення рівнів адипонектину у селективно нокаутних за інсуліновими рецепторами в жировій тканині тварин [103], як і докази стосовно переважання внеску зменшеної продукції адипонектину, а не його кліренсу, до формування змін циркуляторних рівнів адипонектину [104] обґрунтовують думку про реалізацію ефекту інсуліну на рівні адипоцита [90].

Формулюється думка про важливість посттранскрипційних та посттрансляційних шляхів регуляції продукції адипонектину в адипоцитах [90, 105].

Циркулюючі рівні загального адипонектину корелюють із маркерами ІР як в базальних умовах (натще) [106], так і під час перорального тесту толерантності до глюкози [11, 107] та гіперінсулінемічного euглікемічного затискача [11, 107]. Доцільно наголосити, що, за результатами мультифакторного аналізу, сила цієї кореляції була більш персистентною, ніж визначена для ожиріння (після корекції інсулінорезистентності ожиріння не виказувало залишкової кореляції із адипонектином) [11]. Співпадаючі результати щодо внеску інсулінорезистентності та ожиріння до модуляції циркуляторних рівнів адипонектину отримані в більш прямих фізіологічних дослідженнях [108], як і в дослідженні здорових в метаболічному аспекті опасистих осіб із високими рівнями адипонектину [109].

З використанням моделі множинної регресії з загальним адипонектином в якості залежної перемінної в нашому дослідженні доведена кореляція рівнів останнього з $\log_{10}$-трансформованими незалежними перемінними HOMA-IR ($r = -0{,}29$, $p = 0{,}02$) та індексом чутливості до інсуліну QUICKI ($r = 0{,}25$, $p = 0{,}05$).

ВИСНОВКИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. У хворих на цукровий діабет 2 типу з фенотипічним патерном метаболічного синдрому діагностована виразна гіпоадипонектинемія із збереженням подібного до контрольних осіб відсоткового внеску найбільш біологічно активної мультимерної форми — високої молекулярної ваги адипонектину до циркуляторних рівнів загального адипонектину.

2. Діабетичному загалу притаманна наявність модулюючого впливу статі на рівні загального адипонектину та високої молекулярної ваги адипонектину (більші у жінок) за прямої асоціації останніх із чутливістю до інсуліну, визначеною за QUICKI, співвідношенням високої молекулярної ваги адипонектину до загального адипонектину.

3. Подібне за виразністю зниження загального та високої молекулярної ваги адипонектину у хворих на цукровий діабет 2 типу з різним ступенем глікемічного контролю (компенсація *vs* субта декомпенсація), асоційованим з відповідною динамікою чутливості до інсуліну, інсулінорезистентності та рівнів вільних жирних кислот у крововплині, верифіковано на тлі персистентної гіперінсулінемії натще. Вищеозначене узгоджується з сучасною концепцією щодо детермінуючого супресивного впливу підвищених рівнів інсуліну на експресію адипонектинемії.

4. Доведена високо значуща позитивна кореляція між циркуляторними рівнями високої молекулярної ваги адипонектину та загального адипонектину, як і конкордантність їх зсувів у обстеженого діабетичного загалу (співставлення до контрольних осіб, стратифікація хворих за статтю, ступенем глікемічного контролю) обґрунтовує практичну достатність та репрезентативність ізольованого визначення загального адипонектину для сегрегації груп ризику за гіпоадипонектинемією та прогнозування зниження біологічних ефектів данного адипоцитокіну, який включає і його мультимерні комплекси.

ЛИТЕРАТУРА

1. A Novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocites [Text] / P. E. Scherer, S. Willams, M. Fogliano [et al.] // J. Biol. Chem. — 1995. — Vol. 270. — P. 26746–26749.

2. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor apM1 (AdiPose most abundant gene transcript 1) [Text] / K. Maeda, K. Okubo, I. Shimomura [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Com. — 1996. — Vol. 221. — P. 286–296.

3. *Friedman, J. M.* Leptin and the regulation of body weight in mammals [Text] / J. M. Friedman, J. L. Halaas // Nature. — 1998. — Vol. 395. — P. 763–770.

4. *Mohamed-Ali, V.* Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ [Text] / V. Mohamed-Ali, J. H. Pinkey, S. W. Coppack // Int. J. Obes. Relat. Metabol. Disord. — 1998. — Vol. 22. — P. 1145–1158.

5. *Matsuzawa, Y.* Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances [Text] / Y. Matsuzawa, T. Funahashi, T. Nakamura // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1999. — Vol. 892. — P. 146–154.

6. The hormone resistin links obesity to diabetes [Text] / C. M. Steppan, S. T. Bailey, S. Bhat [et al.] // Nature. — 2001. — Vol. 409. — P. 307–312.

7. *Hu, E.* AdipoQ is a novel adipose specific gene dysregulated in obesity [Text] / E. Hu, P. Liang, B. M. Spiegelmann // J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 10697–10703.

8. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma [Text] / Y. Nakano, T. Tobe, N. H. Choi-Miura [et al.] // J. Biochem. — 1996. — Vol. 120. — № 4. — P. 803–812.

9. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity [Text] / T. Yamauchi, J. Kamon, H. Waki [et al.] // Nat. Med. — 2001. — Vol. 7. — P. 941–946.

10. Paradoxycal decrease of an adipose-specific protein adiponectin in obesity [Text] / Y. Arita, S. Kihara,

N. Ouchi [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1999. — Vol. 257. — P. 79–83.

11. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia [Text] / C. Weyer, T. Funahashi, S. Tanaka [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2001. — Vol. 86. — P. 1930–1935.

12. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population [Text] / K. Hara, P. Boutin, Y. Morn [et al.] // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 536–540.

13. Decreased plasma adiponectin levels in young obese males [Text] / T. Hara, H. Fujiwara, T. Shoji [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. — 2003. — Vol. 10. — P. 234–238.

14. Рівні адипонектину у хворих на цукровий діабет 2 типу за зіставленням з класичними та новітніми чинниками атерогенезу [Текст] / М. Ю. Горшунська, Ю. І. Караченцев, Н. С. Красова [та ін.] // Ендокринологія. — 2007. — Т. 12. — С. 252–261.

15. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein [Text] / N. Maeda, M. Takahashi, T. Funahashi [et al.] // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — P. 2094–2099.

16. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization [Text] / T. P. Combs, J. A. Wagner, J. Berger [et al.] // Endocrinology. — 2002. — Vol. 143. — P. 998–1007.

17. Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes [Text] / H. Hirose, T. Kawai, Y. Yamamoto [et al.] // Metabolism. — 2002. — Vol. 51. — P. 314–317.

18. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients [Text] / W. S. Yang, C. Y. Jeng, T. J. Wu [et al.] // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 376–380.

19. The effect of thiazolidindiones on plasma adsponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects [Text] / J. G. Yu, S. Javorschi, A. L. Hevener [et al.] // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 2968–2974.

20. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPARγ 2, a lipid-activated transcription factor [Text] / P. Tontonoz, E. Hu, B. M. Spigelman [et al.] // Cell. — 1994. — Vol. 79. — P. 1147–1156.

21. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population [Text] / R. S. Lindsay, T. Funahashi, R. L. Hanson [et al.] // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 57–58.

22. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus [Text] / J. Spranger, A. Kroke, M. Mohling [et al.] // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 226–228.

23. Serum concentrations of adiponectin and risk of type 2 diabetes mellitus and coronary disease in apparently healthy middle-aged men: results from the 18-year follow up of a large cohort from southern Germany [Text] / W. Koenig, N. Khuseinova, J. Baumert [et al.] // J. Am. Cardiol. — 2006. — Vol. 48. — P. 1369–1377.

24. Associations of adiponectin levels with incident impaired glucose metabolism and type 2 diabetes in older men and women: the hoorn study [Text] / M. B. Snijder, R. J. Heine, J. C. Seidell [et al.] // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29. — P. 2498–2503.

25. Obesity, adiponectin and inflammation as predictors of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation [Text] / B. Bayés, M. L. Granada, M. C. Pastor [et al.] // Am. J. Transplant. — 2007. — Vol. 7. — P. 416–422.

26. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men [Text] / S. G. Wannamethee, G. D. Lowe, A. Rumley [et al.] // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30. — P. 1200–1205.

27. *Daimon, M.* Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese population: the Funagata study [Text] / M. Daimon, T. Ozumi, T. Saitoh // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 2015–2020.

28. Plasma adiponectin is an independent predictor of type 2 diabetes in Asian Indians [Text] / C. Snehalatha, B. Mukesh, M. Simon [et al.] // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 3226–3229.

29. Serum adiponectin concentrations predict the developments of type 2 diabetes and the metabolic syndrome in eldery Koreans [Text] / K. M. Choi, J. Lee, K. W. Lee [et al.] // Clin. Endocrinol. — 2004. — Vol. 61. — P. 75–80.

30. Adiponectin and the development of diabetes in patients with coronary artery disease and impaired fasting glucose [Text] / H. Knobler, M. Benderly, V. Boyko [et al.] // Europ. J. Endocrinol. — 2006. — Vol. 154. — P. 87–92.

31. Decreased total and high molecular weight adiponectin are independent risk factors for the development of type 2 diabetes in Japanese-Americans [Text]/ R. Nakashima, N. Kamei, K. Yamane [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2006. — Vol. 91. — P. 3873–3877.

32. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study [Text] / W. S. Chow, B. M. Cheung, A. W. Tso [et al.] // Hypertension. — 2007. — Vol. 49. — P. 1455–1461.

33. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men [Text] / T. Pischon, C. J. Girman, G. S. Hotamisligil [et al.] // JAMA. — 2004. — Vol. 291. — P. 1730–1737.

34. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular event among patients with end stage renal disease [Text] / C. Zocalli, F. Mallamaci, G. Tripepi [et al.] // J. Am. Soc. Nephol. — 2002. — Vol. 13. — P. 134–141.

35. The association of plasma adiponectin level with carotid arterial stiffness [Text] / T. Araki, M. Emoto, H. Yokoyama [et al.] // Metabolism. — 2006. — Vol. 55. — P. 587–592.

36. *Mahmud, A.* Adiponectin and arterial stiffness [Text] / A. Mahmud, J. Feely // Am. J. Hypertens. — 2005. — Vol. 18 — P. 1543–1548.

37. Plasma concentration of a novel adipose-specific protein adiponectin, in type 2 diabetic patients [Text] / K. Hotta, T. Funahashi, Y. Arita [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2000. — Vol. 20. — P. 1595–1599.

38. Relationship between metabolic syndrome and early stage coronary atherosclerosis [Text] / T. Hitsumoto, M. Takahashi, T. Lzuka [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. — 2007. — Vol. 14. — P. 294–302.

39. Adiponectin stimulates angiogencsis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells [Text] / N. Ouchi, H. Kobayashi, S. Kihara [et al.] // Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279. — P. 1304–1309.

40. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [Text] / Y. Okamoto, S. Kihara, N. Ouchi [et al.] // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 2767–2770.

41. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart [Text] / R. Shibata, N. Ouch, M. Ito [et al.] // Nat. Med. — 2004. — Vol. 10. — P. 1384–1389.

42. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin [Text] / N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita [et al.] // Circulation. — 1999. — Vol. 100. — P. 2473–2476.

43. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell [Text] / Y. Arita, S. Kihara, N. Ouchi [et al.] // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 2893–2898.

44. An adicyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls [Text] / Y. Okamoto, Y. Arita, M. Nishida [et al.] // Horm. Metabol. Res. — 2000. — Vol. 32. — P. 47–50.

45. *Matsubara, M.* Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women [Text] / M. Matsubara, S. Maruoka, S. Katayose // Europ. J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 147. — P. 173–180.

46. Acrp/30 adiponectin: an adipocytokine regulating glucose and lipid metabolism [Text] / A. H. Berg, T. P. Combs, P. E. Sherer [et al.] // Trends. Endocrinol. Metabol. — 2002. — Vol. 89. — P. 13–84.

47. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? [Text] / M. Chandran, S. A. Phillips, T. Ciaraldi [et al.] // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 2442–2450.

48. *Trujillo, M. E.* Adiponectin-journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome [Text] / M. E. Trujillo, P. E. Scherer // J. Intern. Med. — 2005. — Vol. 257. — P. 167–175.

49. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor [Text] / L. Shapiro, P. E. Scherer // Curr. Biol. — 1998. — Vol. 8. — P. 335–338.

50. Adiponectin is a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages [Text] / T. Yokota, K. Oritani, I. Takashi [et al.] // Blood. — 2000. — Vol. 96. — P. 1723–1732.

51. Molecular structure of pulmonary surfactant protein D (SP-D) [Text] / E. Crouch, A. Persson, D. Chang [et al.] // J. Biol. Chem. — 1994. — Vol. 269. — P. 17311–17319.

52. The Cys6 intermolecular disulfide bond and the collagen-like region of rat SP-A play critical roles in interactions with alveolar type II cell and surfactant lipids [Text] / F. X. McCormack [et al.] // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 2791–2797.

53. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes: Molecular structure and multimer formation of adiponectin [Text] / H. Waki, T. Yamauchi, J. Kamon [et al.] // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 40352–40363.

54. Structure function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp/30 adiponectin [Text] / U. B. Pajvani, X. Du, T. P. Combs [et al.] // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 9073–9085.

55. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation [Text] / Y. Fu, N. Luo, R. L. Klein [et al.] // J. Lipid. Res. 2005. — Vol. 46. — P. 1369–1379.

56. *Oh, D. K.* Adiponectin in health and disease [Text] / D. K. Oh, T. Ciaraldi, R. R. Henry // Diabete. Obes. Metabol. — 2007. — Vol. 9. — P. 282–289.

57. *Scherer, P. E.* Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ [Text] / P. E. Scherer // Diabetes. — 2006. — Vol. 55. — P. 1537–1545.

58. Variations in adipokine genes AdipoQ, Lep, and LepR are associated winhrisk for obesity-related metabolic disease: the modulatory role of gene-nutrient interaction [Text] / F. Vasseur, N. Helbecque, C. Dina [et al.] // Hum. Mol. Genet. — 2002. — Vol. 11. — P. 2607–2614.

59. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating APM-activated protein kinase [Text] / T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Minokoshi [et al.] // Nat. Med. — 2002. — Vol. 8. — P. 1288–1295.

60. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACR30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation [Text] / E. Tomas, T. S. Tsao, A. K. Saha [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2002. — Vol. 99. — P. 16309–16313.

61. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma [Text] / Y. Nakano, T. Tobe, N. H. Choi-Miura [et al.] // J. Biochem. — 1996. — Vol. 120. — P. 802–812.

62. *Pajvani, U. B.* Complex distribution, no absolute amount of adiponectin correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity [Text] / U. B. Pajvani, M. Hawkins, T. P. Combs // J. Biol. Chem. 2004. — Vol. 279. — P. 12152–12163.

63. High molecular weight multimer form of adiponectin as a useful marker to evaluate insulin resistance and metabolic syndrome in Japanese men [Text] / Y. Seino, H. Hirose, I. Saito [et al.] // Metabolism. — 2007. — Vol. 56. — P. 1493–1499.

64. High-molecular weight adiponectin is independently associated with the extent of coronary artery disease in men [Text] / M. von Eynatten, P. M. Humpert, A. Bluemm [et al.] // Atherosclerosis. — 2008. — Vol. 199. — P. 123–128.

65. Measurement of the high molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome [Text] / K. Hara, M. Horikoshi, T. Yamauchi [et al.] // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29. — P. 1357–1362.

66. Role of disulfide bonds in Acrp30 adiponectin structure and signaling specificity: different oligomers activate different signal transduction pathways [Text] / T-S. Tsao, E. Tomas, H. E. Murrey [et al.] // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 50810–50817.

67. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes and the metabolic syndrome [Text] / T. Kadowaki, T. Yamauchi, N. Kubota [et al.] // The J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 116. — P. 1784–1792.

68. Serum high molecular weight complex of adiponectin correlates better with glucose tolerance than total serum adiponectin in Indo-Asian males [Text] / F. F. Fisher, M. E. Trujillo, W. Hanif [et al.] // Diabetologia. — 2005. — Vol. 48. — P. 1084–1087.

69. Comparison of serum high-molecular weight (HMW) adiponectin concentration in type 2 diabetic patients with coronary artery disease using a novel enzyme-linked immunosorbent assay to detect HMW adiponectin [Text] / Y. Aso, R. Yamamoto, S. Wakabayashi [et al.] // Diabetes. — 2006. — Vol. 55. — P. 1954–1960.

70. Serum high molecular weight as a marker for the evaluation and care of subjects with metabolic syndrome and related disorder [Text] / H. Hirose, Y. Yamamoto, Y. Seino-Yosnihara [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. — 2010. — Vol. 17. — P. 1201–1221.

71. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster [Text] / C. Lara-Castro, N. Luo, P. Wallance [et al.] // Diabetes. — 2006. — Vol. 55. — P. 249–259.

72. Mechanisms of early insulin-sensitizing effects to thiazolidinediones in type 2 diabetes [Text] / J. Tonelli, W. Li, P. Kishore [et al.] // Diabetes. — 2004. — Vol. 53. — P. 1621–1629.

73. High molecular adiponectin as a predictor of longterm clinical outcome in patients with coronary artery disease [Text] / T. Inoue, N. Kootoka, T. Morooka [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2007. — Vol. 100. — P. 569–574.

74. Progression of atherosclerosis in hemodialysis patients: effect of adiponectin on carotid intima media thickness [Text] / M. Tsushima, Y. Terayama, A. Momose [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. — 2008. — Vol. 15. — P. 213–218.

75. Association between high molecular weight adiponectin levels and metabolic parameters [Text] / D. Fudjimatsu, N. Kotooka, T. Inoue [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. — 2009. — Vol. 16. — P. 553–559.

76. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes [Text] / C. Sengenes, Mi. De Berlari, I. Glisezinski [et al.] // FASEB J. — 2000. — Vol. 14. — P. 1345–1351.

77. Involvement of a cGMP-dependent pathway in the natriuretic peptide-mediated hormone-sensitive lipase phosphorylation in human adipocytes [Text] / C. Sengene, A. Bouloumie, H. Hauner [et al.] // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 48617–48626.

78. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin [Text] / H. Kobayashi, N. Ouchi, S. Kihara [et al.] // Circ. Res. — 2004. — Vol. 94. — P. 27–31.

79. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner [Text] / Y. Wang, K. S. Lam, J. Y. Xu [et al.] // J. Biol. Chem. — 2005. — Vol. 280. — P. 18341–18347.

80. Total and high-molecular-weight adiponectin and resistin in relation to the risk for Type 2 Diabetes in women [Text] / Ch. Heidemann, M D. Qi Sun, M. Rob [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2008. — Vol. 149. — № 5. — P. 307–316.

81. Total and high-molecular weight adiponectin in relation to metabolic variables at baseline and in response to an exercise treatment program: comparative evaluation of three assays [Text] / M. Blüher, A. M. Brennan, T. Kelesidis [et al.] // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30. — P. 280–285.

82. *Von Eynatten, M.* Total and high-molecular weight adiponectin in relation to metabolic variables at baseline and in response to an exercise treatment program: comparative evaluation of three assays: response to Bluher et al. [Text] / M. von Eynatten, P. M. Lepper, P. M. Humpert // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30. — P. e67.

83. Selective downregulation of the high molecular weight form of adiponectin in hyperinsulinemia and type 2 diabetes. Differential regulation from non-diabetic subjects [Text] / R. Basu, U. B. Pajvani, P. E. Scherer [et al.] // Diabetes. 2007. — Vol. 56. — P. 2174–2177.

84. A novel enzyme-linked immunosorbent assay specific for high-molecular-weight adiponectin [Text] / Y. Nakano, S. Tajima, A. Yoshimi [et al.] // J. Lipid. Res. — 2006. — Vol. 47. — P. 1572–1582.

85. *Matthews, D. R.* Homeostasis model assessement: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man [Text] / D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412–419.

86. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans [Text] / A. Katz, S. S. Nambi, K. Mather [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2000. — Vol. 85. — P. 2402–2410.

87. Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients [Text] / A. S. Lihn, T. Ostergard, B. Nyholm [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol. — 2003. — Vol. 284. — P. E443–448.

88. Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study [Text] / T. Isobe, S. Saitoh, S. Takagi [et al.] // Europ. J. Endocrinol. — 2005. — Vol. 153. — P. 91–98.

89. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein [Text] / H. Nishizawa, I. Shimomura, K. Kishida [et al.] // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 2734–2741.

90. *Cook, J. R.* Hypoadiponectinemia-cause or consequence of human «insulin resistance»? [Text] / J. R. Cook, R. K. Semple // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2010. — Vol. 95. — P. 1544–1554.

91. Circulation concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys [Text] / K. Hotta, T. Funahashi, N. L. Bodkin [et al.] // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — P. 1126–1133.

92. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes [Text] / A. Imagawa, T. Funahashi, T. Nakamura [et al.] // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 1665–1666.

93. Circulation adipocytokines in non-diabetic and type 1 diabetic children: relationship to insulin therapy, glycaemic control and pubertal development [Text] / F. Celi, V. Bini, F. Papi [et al.] // Diabet. Med. — 2006. — Vol. 23. — P. 660–665.

94. Elevated levels of high molecular weight adiponectin type 1 diabetes [Text] / H. Leth, K. K. Andersen, J. Frystyk [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2008. — Vol. 93. — P. 3186–3191.

95. Insulin decreases human plasma levels [Text] / M. Mohling, U. Wegewitz, M. Osterhoff [et al.] // Horm. Metabol. Res. — 2002. — Vol. 34. — P. 655–658.

96. Hypergycemia prevents the suppressive effect of hyperinsunemia on plasma adiponectin levels in healthy humans [Text] / R. M. Blümer, S. N. van der Crabben, M. E. Stenenga [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol. — 2008. — Vol. 295. — P. 623–617.

97. Elevated plasma adiponectin in humans with generally defective insulin receptors [Text] / R. K. Semple, M. A. Soon, J. Luan [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2006. — Vol. 91. — P. 3219–3223.

98. Paradoxical elevation of high molecular weight adiponectin in acquired extreme insulin resistance due to insulin receptors antibodes [Text] / R. K. Semple, N. H. Halberg, K. Burling [et al.] // Diabetes. — 2007. — Vol. 56. — P. 1712–1717.

99. Plasma adiponectin as a marker of insulin receptor dysfunction: clinical utility in severe insulin resistance [Text] / R. K. Semple, E. K. Cochran, M. A. Soos [et al.] // Diabetes Care. — 2008. — Vol. 31. — P. 977–999.

100. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferation-activated receptor gamma agonists [Text] / A. R. Nawrocki, M. W. Rajala, E. Tomas [et al.] // J. Biol. Chem. — 2006. — Vol. 281. — P. 2654–2660.

101. Postreceptor insulin resistance contributes to human dyslipidemia and hepatic steatosis [Text] / R. K. Semple, A. Sleigh, P. R. Murgatroyd [et al.] // J. Clin. Invest. — 2009. — Vol. 119. — P. 315–322.

102. Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice [Text] / I. Shimomura, M. Matsuda, R. E. Hammer [et al.] // Mol. Cell. — 2000. — Vol. 6. — P. 77–86.

103. Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance [Text] / M. Blüher, M. D. Michael, O. D. Peroni [et al.] // Dev. Cell. — 2002. — Vol. 3. — P. 25–38.

104. Systemic fate of the adipocyte-derived factor adiponectin [Text] / N. Halberg, T. D. Schraw, Z. V. Wang [et al.] // Diabetes. — 2009. — Vol. 58. — P. 1961–1970.

105. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity [Text] / T. P. Combs, U. B. Pajvani, A. H. Berg [et al.] // Endocrinology. — 2004. — Vol. 145. — P. 367–383.

106. Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary artery disease in woman [Text] / D. A. Lawlor, G. Davey-Smith, S. Ebrahim [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2005. — Vol. 90. — P. 5677–5683.

107. Plasma adiponectin concentration predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism [Text] / O. Tschritter, A. Fristche, C. Thamer [et al.] // Diabetes. — 2003. — Vol. 52. — P. 239–243.

108. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin [Text] / F. Abbasi, J. W. Chu, C. Lamendola [et al.] // Diabetes. — 2004. — Vol. 53. — P. 585–590.

109. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype [Text] / C. A. Aguilar-Salinas, E. G. Garcia, L. Robles [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2008. — Vol. 93. — P. 4075–4079.

ЗАГАЛЬНИЙ ТА ВИСОКОЇ МОЛЕКУЛЯРНОЇ ВАГИ АДИПОНЕКТИН У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ЗА УРАХУВАННЯМ СТАТІ, ГЛІКЕМІЧНОГО КОНТРОЛЮ ТА СТУПЕНЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ
(огляд літератури та власні дані)

Горшунська М. Ю.

Харківська медична академія післядипломної освіти

В статті аналізуються дані світової літератури з урахуванням результатів власного дослідження стосовно різних мультимерних комплексів адипонектину, їхньої функціональної активності та внеску адипонектину високої молекулярної ваги як найбільш біологічно активної мультимерної форми до рівнів загального адипонектину у хворих на цукровий діабет 2 типу. Обговорюється використання співвідношення адипонектину високої молекулярної ваги та загального адипонектину для характеристики чутливості до інсуліну. За результатами власного дослідження верифіковано суттєве значення ендогенної гіперінсулінемії у хворих на цукровий діабет 2 типу для формування гіпоадипонектинемії за відсутності моделюючого впливу глікемічного контролю та за збереження статевих відмінностей.

К л ю ч о в і с л о в а: цукровий діабет 2 типу, загальний адипонектин, адипонектин високої молекулярної ваги, інсулінорезистентність.

ОБЩИЙ И ВЫСОКОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО ВЕСА АДИПОНЕКТИН У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С УЧЕТОМ ПОЛА, ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ И СТЕПЕНИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ
(обзор литературы и собственные данные)

Горшунская М. Ю.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

В статье анализируются данные мировой литературы с включением результатов собственного исследования относительно разных мультимерных комплексов адипонектина, их функциональной активности и вклада адипонектина высокого молекулярного веса как наиболее биологически активной мультимерной формы в уровни общего адипонектина у больных сахарным диабетом 2 типа. Обсуждается использование соотношения адипонектина высокого молекулярного веса и общего адипонектина для характеристики чувствительности к инсулину. По результатам собственного исследования верифицировано существенное значение эндогенной гиперинсулинемии у больных сахарным диабетом 2 типа для формирования гипоадипонектинемии в отсутствие модулирующего влияния гликемического контроля и при сохранении половых различий.

К л ю ч е в ы е с л о в а: сахарный диабет 2 типа, общий адипонектин, адипонектин высокого молекулярного веса, инсулинорезистентность.

TOTAL AND HIGH MOLECULAR WEIGHT ADIPONECTIN IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS WITH REGARD TO GENDER, GLYCEMIC CONTROL AND INSULIN RESISTANCE LEVEL

M. Y. Gorshunska

Kharkiv Postgraduate Medical Academy

The article reviewed world literature data along with own study findings regarding different multimeric adiponectin complexes, their functional activity and contribution of high molecular weight adiponectin as the most biologically active multimeric configuration in total adilponectin level in Type 2 diabetic patients. Usage of ratio «high molecular weight adiponectin / total adiponectin» for insulin sensitivity characteristic are discussed. In accordance with own findings significance of endogenous hyperinsulinemia for hypoadiponectemia development was verified without modulatory glycemic control impact but with gender differences preservation in Type 2 diabetic patients.

K e y w o r d s: Type 2 diabetes mellitus, total adiponectin, high molecular weight adiponectine, insulin resistance.