

DOI: 10.26693/jmbs07.05.008

УДК 616-092: 612.015.39

Аліса Р. Б.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА КОНЦЕПЦІЇ МЕХАНІЗМІВ ЙОГО РОЗВИТКУ

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України,
Київ, Україна

Мета – аналіз літературних джерел з вивченням сучасних поглядів щодо епідеміології метаболічного синдрому та прозапальних концепцій механізмів розвитку інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу, як одних з складових його компонентів.

Матеріали та методи. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи. Під час проведення наукового пошуку було проведено огляд та проаналізовано 53 джерела сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури.

Результати. Метаболічний синдром є найпоширенішим розладом ендокринної регуляції, що становить одну з загрозливих проблем охорони здоров'я XXI століття. Останні роки він залишається чи не найважливішою проблемою ендокринології, кардіології, дієтології, внутрішньої та сімейної медицини.

В останні десятиліття закордонні дослідники найважливішу роль в механізмі розвитку метаболічного синдрому відводять адипоцитам жирової тканини. Більшість вчених патогенетичною основою метаболічного синдрому вважають інсулінорезистентність, яка проявляється як стійкість клітин організму до дії інсуліна та виникає внаслідок порушення проведення в цих клітинах інсулінового сигналу, реалізація якого здійснюється по мембранно-опосередкованому механізму. Молекулярні прояви інсулінорезистентності треба шукати серед складових інсулінового каскаду, що включає рецептор, субстрат інсулінового рецептору (білок IRS), PI3-кіназний каскад та систему активації глюкозного транспортеру GLUT-4. Слід зазначити, що в межах взаємозв'язку ожиріння, запалення та інсулінорезистентності більшу увагу заслуговують цитокіни -TNF- α та IL-6.

Заключення. Метаболічний синдром – патологічний процес, поширення якого набуло епідемічного характеру як в розвинених зарубіжних країнах, так і в Україні. Однією з важливих складових

патогенезу метаболічного синдрому є інсулінорезистентність, механізми якої, зокрема, пов'язані з прозапальними цитокін-опосередкованими механізмами, що впливають на інсулінове сигналювання, транспорт глюкози, задіяні в патологічних змінах синтезу та метаболізму ліпідів, а також прооксидантних і цитотоксичних процесах.

Ключові слова: метаболічний синдром, епідеміологія, механізми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Молекулярно-генетичні механізми впливу гіпоксії на перебіг запалення та метаболічних розладів», № держ. реєстрації 0119U103909.

Вступ. Метаболічний синдром (МС) є найпоширенішим розладом ендокринної регуляції, що становить одну з загрозливих проблем охорони здоров'я XXI століття. Останні роки він залишається чи не найважливішою проблемою ендокринології, кардіології, дієтології, внутрішньої та сімейної медицини. Вчені пов'язують розвиток цієї патології зі стрімкою урбанізацією, зловживанням висококалорійної їжі, малорухливим способом життя та зростанням стресових навантажень [1].

Французьким вченим J. Samus [2] була опублікована стаття під назвою «Подагра, діабет, гіперліпідемія: триметаболічний синдром», вміст якої відображав взаємозв'язок між цими станами. Через 2 роки H. Mehnert та H. Kuhlmann [3] в своїй публікації, яка присвячена зв'язку між артеріальною гіпертензією (АГ) та цукровим діабетом (ЦД) назвали подібне поєднання захворювань синдромом достатку.

G. Reaven [4] поєднав ці клінічні прояви поняттям «метаболічний синдром X», в основі якого ключова роль належить інсулінорезистентності (ІР), яка індукує розвиток компенсаторної гіперінсулінемії, гіпертригліцеридемії, АГ та абдомінального ожиріння.

В подальшому цей симптомокомплекс N. Kaplan [5] назвав смертельним квартетом.

З роками кількість носіїв компонентів МС, за даними різних авторів, варіювала від 14 до 35% серед дорослого населення та продовжує збільшуватись навіть серед дітей та підлітків, при чому достовірно частіше зустрічається в чоловіків ніж жінок [6, 7].

Мета дослідження. Аналіз літературних джерел з вивченням сучасних поглядів щодо епідеміології метаболічного синдрому та прозапальних концепцій механізмів розвитку інсулінорезистентності та ЦД 2 типу, як одних з складових його компонентів.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи. Під час проведення наукового пошуку було проведено огляд та проаналізовано 53 джерела сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури.

Результати дослідження та їх обговорення. Клініцисти не завжди надають належної уваги «епідемії XXI століття». У практичних умовах МС часто не діагностується і, відповідно, пацієнти не отримують адекватної терапії. Незважаючи на те, що відомі провідні механізми розвитку МС, але деякі патогенетичні механізми залишаються недостатньо вивченими.

В останні десятиліття закордонні дослідники найважливішу роль в механізмі розвитку МС відводять адипоцитам жирової тканини [8, 9]. Жирова тканина представляє собою орган, що має ендокринні та паракринні функції. Вони залежать від морфології самих адипоцитів та їх локалізації. Слід зазначити, що вісцеральна жирова тканина більш активна в ендокринологічному плані ніж підшкірна жирова тканина [10].

Збільшення в організмі жирової тканини, особливо абдомінальної, призводить не тільки до психологічних та косметичних проблем, але це ще може бути тригерним фактором до високого ризику МС, який в свою чергу є підґрунтям до розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії (АГ) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2) [11, 12].

ЦД – це тяжке прогресуюче захворювання, що характеризується хронічною гіперглікемією, в результаті порушеної секреції інсуліну (цукровий діабет 1-го типу) та/або зниженої толерантності до інсуліну (цукровий діабет 2-го типу). Згідно з даними Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation), кількість випадків ЦД у світі набуває вигляду епідемії: у 2021 році уражено 537 мільйонів хворих [13], але спостерігається тенденція подальшого розповсюдження діабету серед урбанізованого (міського) працездатного

населення країн, що розвиваються, у осіб віком 40–59 років приблизно однаково як чоловічої, так і жіночої статі. Прогнозується, що до 2030 року кількість хворих на діабет збільшиться до 552 млн, а до 2035 – до 592 млн [14-17], до 2045 р. – до 629 млн. хворих [13].

Епідеміологічне зростання цукрового діабету не обійшло нашу країну. Це підтверджується даними Центру медичної статистики МОЗ України, станом на 2019 рік в Україні зареєстровано 207 383 пацієнтів з цукровим діабетом (дані надані без урахування статистики АР Крим та окупованих територій Донецької та Луганської областей), що приймають препарати інсуліну (58 954 – цукровий діабет 1 типу, 138 563 – цукровий діабет 2 типу, 9 886 – педіатричні пацієнти). Для ЦД2Т, крім порушень пов'язаних з секрецією інсуліну, характерним є феномен інсулінорезистентності та прихований перебіг з тривалим періодом уявного благополуччя, коли захворювання буває недіагностованим [18].

Більшість вчених патогенетичною основою МС вважають інсулінорезистентність (ІР) [19-21]. Головними причинами розвитку ІР вважається ожиріння, дисліпідемія, оксидативний стрес, стрес ендоплазматичного ретикулу (ЕПР) та запалення. ІР проявляється як стійкість клітин організму до дії інсуліна та виникає внаслідок порушення проведення в цих клітинах інсулінового сигналу, реалізація якого здійснюється по мембранно-опосередкованому механізму [22].

Можливим фактором виникнення ІР може бути мутація будь-якого білка в гені. Цей білок бере участь в процесі передачі інсулінового сигналу або визначає його гіпоглікемічну дію [23].

Молекулярні прояви ІР треба шукати серед складових інсулінового каскаду, що включає рецептор, субстрат інсулінового рецептору (білок IRS), PI3-кіназний каскад та систему активації глікозного транспортеру GLUT-4 [22].

Рецептор інсуліна являє собою гетеродимер, який складається з двох α -субодиниць та двох β -субодиниць, що пов'язані між собою дисульфідними містками. Кожна з глікопротеїнових субодиниць містить багато глікозидних залишків, виконує певну функцію і має особливу структуру [24].

α -субодиниці розташовані на зовнішній поверхні клітинної мембрани та містять місце зв'язування інсуліну. β -субодиниці перетинають мембрану і оголюються або виступають на внутрішній поверхні мембрани та мають сайт зв'язування для АТФ, який активує кіназу функцію та індукує автофосфорилування рецепторів у залишках тирозину [25].

Фізіологічна передача сигналів інсуліна відбувається після зв'язування інсуліна з специфічними

рецепторами на клітинній поверхні, яка активується лігандом тирозинкіназою. Зв'язування інсуліна з рецептором призводить до фосфорилування тирозина, інших субстратів та активації двох паралельних шляхів: шлях фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K) та шлях кінази мітогенактивованого білка (MAP) [26].

Тирозинкіназа фосфорилує протеїни субстрата рецептора інсуліна (IRS) внаслідок чого вони набувають здатності з'єднуватись з білками, що містять сульфгідрильну групу. Одним з таких білків є p85-субодинаця PI3-кінази. В нормі тирозинкіназна активність в м'язах та гепатоцитах зростає пропорційно до рівня глюкози в об'ємі фізіологічної концентрації інсуліну в плазмі крові, тоді як ця активність при ЦД знижена на 50% і більше [27].

За механізмом впливу існує 5 груп мутацій рецептора інсуліна. Одні з них призводять до дефектів зв'язування з інсуліном, інші – до зниження швидкості біосинтеза, дефектів посттрансляційної модифікації та внутрішньоклітинного транспорту, прискореного руйнування білка-рецептора та зниження тирозинкіназної активності [28].

Крім рецепторних механізмів розвитку IP існують пострецепторні, які пов'язані опосередкованим порушенням роботи переносників глюкози (GLUT). Існує 5 типів переносників глюкози в середину клітини, але найважливішим виявляється GLUT-4, який є єдиним інсулінозалежним переносником глюкози. Він локалізується в клітинах тканин, чутливих до інсуліну, а саме це скелетні м'язи, серцевий м'яз та жирова тканина, і переносить глюкозу шляхом полегшеної дифузії [29, 30].

Порушення, які призводять до інсулінорезистентності можливі при глюкозуванні або зменшенні транслокації GLUT-4 [31, 32].

Важливу роль у розвитку IP та ЦД2 відіграє резистентність жирової тканини до антиліполітичної дії інсуліна. Встановлено, що у осіб з вісцеральним типом ожиріння спостерігається хронічне асептичне запалення гіпертрофованих адипоцитів. Вісцеральна жирова тканина секретує багато адіпокінів та цитокінів, які грають значну роль у розвитку IP, гіперглікемії та асоційованими з ними ускладненнями [33-36].

При ожирінні та ЦД2 в результаті окисного та карбонильного стресу відбувається зростання рівня малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів, які впливаючи на ендотелій судин, призводять до його дисфункції [37]. Дисфункція ендотелію, що виникає при IP характеризується гіпопродукцією оксида азота (NO), який має вазодилататорні властивості, але надмірне накопичення внутрішньоклітинного NO в клітинах ендотелія та β-клітинах підшлункової залози при дисліпідемії прискорює апоптоз цих клітин [38].

Ендотеліальна дисфункція, що виникає при IP супроводжується дисбалансом цитокінів та дефіцитом антиоксидативних систем [36, 39].

Підтверджено, що при IP виникає хронічне латентне субклінічне запалення жирової тканини інфільтрованої мононуклеарними клітинами, які продукують цитокіни [40, 41].

Цитокіни – це численна група сигнальних білкових молекул, які синтезуються та секретуються різними клітинами організму, насамперед, клітинами імунної системи. Прозапальними інтерлейкінами (IL) називаються цитокіни, які регулюють запальний процес, і до них відносяться IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-9, IL-12, а також фактор некрозу пухлин (TNF-α). Цитокіни, які запобігають запальному процесу називаються протизапальними (IL-4, IL-10) [42, 43].

Слід зазначити, що в межах взаємозв'язку ожиріння, запалення та IP більшу увагу заслугують наступні цитокіни - TNF-α та IL-6 [44].

Відомо, що TNF-α знижує тирозинпротеїнкіназну активність інсулінового рецептора, інсулінстимульоване фосфорилування його субстратів (фосфорилування серину) та експресію матричної рибонуклеїнової кислоти GLUT-4 в м'язовій і жировій тканинах, яка супроводжується порушенням транспорту глюкози [45-47]. Також TNF-α знижує експресію гена ліпопротеїналіпази, стимулює ліпогенез та синтез жирних кислот, що додатково підсилює ступінь IP і ожиріння [48, 49].

Стосовно IL-6, то він знижує експресію транспортера GLUT-4 та субстрата інсулінового рецептора, при тому маючи ще й протизапальну дію за рахунок зниження TNF-α та інтерферона [50, 51]. Під дією цього цитокіну підвищується рівень гліцеролу та вільних жирних кислот в сироватці крові, що супроводжується ліпотоксичною дією на β-клітини підшлункової залози [52, 53].

Заключення. Метаболічний синдром – патологічний процес, поширення якого набуло епідемічного характеру як в розвинених зарубіжних країнах, так і в Україні. Однією з важливих складових патогенезу метаболічного синдрому є інсулінорезистентність, механізми якої, зокрема, пов'язані з прозапальними цитокін-опосередкованими механізмами, що впливають на інсулінове сигналювання, транспорт глюкози, задіяні в патологічних змінах синтезу та метаболізму ліпідів, а також прооксидантних і цитотоксичних процесах.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з поглибленим вивченням регуляторних ланок, що пов'язують запалення, вуглеводний і ліпідний метаболізм, та встановленням відповідних патогенетичних ланок розвитку ранніх стадій розвитку метаболічного синдрому.

References

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5. PMID: 19805654. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
2. Camus JP. Goutte, diabete, hyperlipemie: un trisyndrome metabolique [Gout, diabetes, hyperlipemia: a metabolic trisyndrome]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1966 Jan-Feb;33(1):10-4. [French]. PMID: 5910828
3. Mehnert H, Kuhlmann H. Hypertonie und Diabetes mellitus [Hypertension and diabetes mellitus]. *Deutsch Med J*. 1968 Aug 20;19(16):567-71. PMID: 5702732
4. Reaven GM. Banting lecture: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-1607. PMID: 3056758. doi: 10.2337/diab.37.12.1595
5. Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989;149:1514-1520. PMID: 2662932. doi: 10.1001/archinte.149.7.1514
6. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic Syndrome- A New World-Wide Definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Med*. 2006;23:469-480. PMID: 16681555. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
7. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004 Jun;33(2):351-75, table of contents. PMID: 15158523. doi: 10.1016/j.ecl.2004.03.005
8. Chazova YE, Mychka VB. Osnovnye pryntsyipy dyahnostyky y lechenyya metabolicheskoho syndroma [Basic principles of diagnosis and treatment of metabolic syndrome]. *Serditse*. 2005;4(5):232-235. [Russian]
9. Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*. 2006;444(7121):847-853. PMID: 17167472. PMCID: PMC3212857. doi: 10.1038/nature05483
10. Wajchenberg BL, Giannella-Neto D, da Silva ME, Santos RF. Depotspecific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Horm Metab Res*. 2002;34:616-621. PMID: 12660870. doi: 10.1055/s-2002-38256
11. Drapkina OM, Korneeva ON, Palatkina LO. Adipokiny i serdechno-sosudistye zabolevaniya: patoheneticheskie paralleli i terapevticheskie perspektivy [Adipokines and cardiovascular diseases: pathogenic parallels and therapeutic perspectives]. *Arterialnaya Gipertenziya*. 2011;17(3):203-208. [Russian]
12. Apovian CM, Gokce N. Obesity and cardiovascular disease. *Circulation*. 2012;125(9):1178-1182. PMID: 22392865. PMCID: PMC3693443. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.022541
13. International Diabetes Federation. Diabetes is spiralling out of control. Available from: <http://www.IDF.org>
14. Nemtsova VD. Sakharnyi diabet i vnezapnaya smert: reshennye i nereshennye voprosy [Diabetes mellitus and sudden death: resolved and unresolved issues]. *Svit meditsini ta biolohiyi*. 2015;2(50):206-211. [Russian]
15. Meier M, Hummel M. Cardiovascular disease and intensive glucose control in type 2 diabetes mellitus: moving practice toward evidence-based strategies. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:859-871. PMID: 19898642. PMCID: PMC2773745. doi: 10.2147/VHRM.S4808
16. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008 May;57(5):1349-54. PMID: 18299315. doi: 10.2337/db08-0063
17. Wallis RH, Wang K, Marandi L, Hsieh E, Ning T, Chao GY, et al. Type 1 diabetes in the BB rat: a polygenic disease. *Diabetes*. 2009 Apr;58(4):1007-17. PMID: 19168599. PMCID: PMC2661594. doi: 10.2337/db08-1215
18. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S11-S24. PMID: 27979889. doi: 10.2337/dc17-S005
19. Demidova TYu. Ozhirenie i insulinorezistentnost [Obesity and insulin resistance]. *Trudnyi patsient*. 2006;7:87-93. [Russian]
20. Yun JE, Won S, Sung J, Jee SH. Impact of Metabolic Syndrome Independent of Insulin Resistance on the Development of Cardiovascular Disease. *Circ J*. 2012;76(10):2443-8. PMID: 22813750. doi: 10.1253/circj.CJ-12-0125
21. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med*. 2013;7(1):14-24. PMID: 23471659. PMCID: PMC3936017. doi: 10.1007/s11684-013-0262-6
22. Tkachuk VA, Vorotnikov AV. Molekulyarnye mekhanizmy razvitiya rezistentnosti k insulinu [Molecular Mechanisms of Insulin Resistance Development]. *Sakharnyi diabet*. 2014;17(2):29-40. [Russian]. doi: 10.14341/DM2014229-40
23. Mayorov AYu. Insulinorezistentnost v patoheneze sakharnoho diabeta 2 tipa. Voprosy patoheneza [Insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes]. *Sakharnyi diabet*. 2011;1: 35-43. [Russian]

24. Saini V. Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2010;1(3):68-75. PMID: 21537430. PMCID: PMC3083885. doi: 10.4239/wjd.v1.i3.68
25. Youngren JF. Regulation of insulin receptor function. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64(7-8):873-891. PMID: 17347799. doi: 10.1007/s00018-007-6359-9
26. Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles JM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest*. 1989 Apr;83(4):1168-73. PMID: 2649512. PMCID: PMC303803. doi: 10.1172/JCI113997
27. Reaven GM, Laws A. *Insulin Resistance: The Metabolic Syndrome X*. Springer Science & Business Media; 1999. p. 51-58.
28. Bodnar PM, Kononenko LO, Kyriyenko DV, Kobylyak NM. Tsukrovyyi diabetiz monohennym typom uspadkuvannya: klinika, diahnozyka ta likuvannya (chastyna 2) [Diabetes mellitus with monogenic type of inheritance: clinic, diagnosis and treatment (part 2)]. *Endokrynologia*. 2015;20(2):533-544. [Ukrainian]
29. Wood IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr*. 2003;89:3-9. PMID: 12568659. doi: 10.1079/BJN2002763
30. Watson RT, Pessin JE. Intracellular organization of insulin signaling and GLUT-4 translocation. *Recent Prog Horm Res*. 2001;56:175-193. PMID: 11237212. doi: 10.1210/rp.56.1.175
31. Bae SS, Cho H, Mu J, Birnbaum MJ. Isoform-specific regulation of insulin-dependent glucose uptake by Akt / protein kinase B. *J Biol Chem*. 2003;278: 49530-49536. PMID: 14522993. doi: 10.1074/jbc.M306782200
32. Taylor SI, Moller DE. Mutations of the insulin receptor gene. In: *Insulin resistance*. Ed by DE. NY: Wiley; 1993. p. 83-123.
33. Cannon B, Nedergaard J. Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiol Rev*. 2004;84:277-359. PMID: 14715917. doi: 10.1152/physrev.00015.2003
34. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc*. 2001 Aug;60(3):349-56. PMID: 11681809. doi: 10.1079/PNS2001110
35. Reilly MP, Rohatgi A, McMahon K, Wolfe ML, Pinto SC, Rhodes T, Girman C, et al. Plasma cytokines, metabolic syndrome, and atherosclerosis in humans. *J Investig Med*. 2007 Jan;55(1):26-35. PMID: 17441409. doi: 10.2310/6650.2007.06013
36. Winkler G, Cseh K. Molecular mechanisms and correlations of insulin resistance, obesity, and type 2 diabetes mellitus. *Orv Hetil*. 2009;150(17):771-780. PMID: 19362933. doi: 10.1556/oh.2009.28608
37. Cawthorn WP, Sethi JK. TNF-alpha and adipocyte biology. *FEBS Lett*. 2008;582(1):117-131. PMID: 18037376. PMCID: PMC4304634. doi: 10.1016/j.febslet.2007.11.051
38. Hansel B, P. Giral P, Nobecourt E, Chantepie S, Bruckert E, Chapman MJ, et al. Metabolic Syndrome Is Associated with Elevated Oxidative Stress and Dysfunctional Dense High-Density Lipoprotein Particles Displaying Impaired Antioxidative Activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Oct;89(10):4963-71. PMID: 15472192. doi: 10.1210/jc.2004-0305
39. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-867. PMID: 17167474. doi: 10.1038/nature05485
40. Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, et al. Epicardial adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 May;87(5):2084-9. PMID: 11994345. doi: 10.1210/jcem.87.5.8450
41. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of adipocytes, FFA, and ectopic fat in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: PPAR agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):463-78. PMID: 14764748. doi: 10.1210/jc.2003-030723
42. Stephens JM, Lee J, Pilch PF. Tumor Necrosis Factor- α -induced Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes Is Accompanied by a Loss of Insulin Receptor Substrate-1 and GLUT4 Expression without a Loss of Insulin Receptor-mediated Signal Transduction. *J Biol Chem*. 1997;272(2):971-976. PMID: 8995390. doi: 10.1074/jbc.272.2.971
43. Noronha IL, Niemi Z, Stein H, Waldherr R. Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10(6):775-786.
44. Ruan H, Lodisch HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α . *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003;14(5):447-455. doi: 10.1016/S1359-6101(03)00052-2
45. De Alvaro C, Teruel T, Hernandez R, Lorenzo M. Tumor necrosis factor alpha produced insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaB-kinase in a p38 MARK dependent manner. *J Biol Chem*. 2004;279(17):17070-17078. PMID: 14764603. doi: 10.1074/jbc.M312021200
46. Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11(6):212-217. doi: 10.1016/S1043-2760(00)00272-1

47. Lo J, Bernstein LE, Canavan B, Torriani M, Jackson MB, Ahima RS, et al. Effects of TNF- α neutralization on adipocytokines and skeletal muscle adiposity in the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 Jul;293(1):E102-9. PMID: 17374698. PMCID: PMC3196534. doi: 10.1152/ajpendo.00089.2007
48. Monroy A, Kamath S, Chavez AO, Centonze VE, Veerasamy M, Barrentine A, et al. Impaired regulation of the TNF- α converting enzyme/tissue inhibitor of metalloproteinase 3 proteolytic system in skeletal muscle of obese type 2 diabetic patients: a new mechanism of insulin resistance in humans. *Diabetologia.* 2009;52(10):2169-2181. PMID: 19633828. PMCID: PMC2845986. doi: 10.1007/s00125-009-1451-3
49. Belousova ON, Sirotnina SS, Yakunchenko TI, Zhernakova NI. Molekulyarnye i heticheskie mekhanizmy patogeneza sakharnoho diabeta 2 tipa [Molecular and genetic mechanisms of the pathogenesis of type 2 diabetes]. *Nauchnye vedomosti Belhorodskoho hosudarstvennogo universiteta.* 2015;16(213):12-19. [Russian]
50. Dominguez H, Storgaard H, Rask-Madsen C, Hermann T, Ihlemann N, Nielsen D, et al. Metabolic and vascular effects of tumor necrosis factor- α blockade with etanercept in obese patients with type 2 diabetes. *J Vasc Res.* 2008;42(6):517-525. PMID: 16155368. doi: 10.1159/000088261
51. Formoso G, Taraborrelli M, Guagnano MT, D'Adamo M, Di Pietro N, Tartaro A, et al. Magnetic resonance imaging determined visceral fat reduction associates with enhanced IL-10 plasma levels in calorie restricted obese subjects. *PLoS One.* 2012;7(12):52. PMID: 23300769. PMCID: PMC3530499. doi: 10.1371/journal.pone.0052774
52. Al-Dokhi LM. Adipokines and etiopathology of metabolic disorders. *Saudi Med J.* 2009;30:1123-1132.
53. Pedersen BK, Febbraio MA. Interleukin-6 does have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis. *J Appl Physiol.* 2007;102(2):814-819. PMID: 17068210. doi: 10.1152/jappphysiol.01208.2006

UDC 616-092: 612.015.39

Epidemiology of Metabolic Syndrome and Concepts of Mechanisms of its Development

Aliiev R. B.

Abstract. *The purpose of the study* was to analyze literary sources with the study of modern views on the epidemiology of the metabolic syndrome and pro-inflammatory concepts of the mechanisms of the development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus, as one of its components.

Materials and methods. Analytical and bibliosemantic methods were used in the research. During the scientific search, 53 sources of modern domestic and foreign literature were reviewed and analyzed.

Results and discussion. Metabolic syndrome is the most common disorder of endocrine regulation, which is one of the threatening health care problems of the 21st century. In recent years, it remains almost the most important problem of endocrinology, cardiology, dietology, internal and family medicine. In recent decades, foreign researchers assign the most important role in the mechanism of metabolic syndrome development to adipocytes of adipose tissue. Most scientists consider insulin resistance to be the pathogenetic basis of metabolic syndrome. Insulin resistance manifests itself as the resistance of body cells to the action of insulin and occurs as a result of a violation of the insulin signal in these cells, the implementation of which is carried out by a membrane-mediated mechanism. Molecular manifestations of insulin resistance should be sought among the components of the insulin cascade, which includes the receptor, the substrate of the insulin receptor (IRS protein), the PI3-kinase cascade, and the GLUT-4 glucose transporter activation system. It should be noted that within the framework of the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance, the following cytokines, TNF- α and IL-6, deserve more attention.

TNF- α reduces the tyrosine protein kinase activity of the insulin receptor, the insulin-stimulated phosphorylation of its substrates (serine phosphorylation) and the expression of matrix ribonucleic acid GLUT-4 in muscle and adipose tissues, which is accompanied by impaired glucose transport. Also, TNF- α reduces the expression of the lipoprotein lipase gene, stimulates lipogenesis and synthesis of fatty acids, which additionally increases the degree of IP and obesity.

IL-6 reduces the expression of the transporter GLUT-4 and the substrate of the insulin receptor, while also having an anti-inflammatory effect due to the reduction of TNF- α and interferon. Under the influence of this cytokine, the level of glycerol and free fatty acids in blood serum increases, which is accompanied by a lipotoxic effect on β -cells of the pancreas.

Conclusion. Metabolic syndrome is a pathological process, the spread of which has become epidemic both in developed foreign countries and in Ukraine. One of the important components of the pathogenesis of the metabolic syndrome is insulin resistance, the mechanisms of which, in particular, are related to pro-inflammatory cytokine-mediated mechanisms affecting insulin signaling, glucose transport, involved in pathological changes in lipid synthesis and metabolism, as well as pro-oxidant and cytotoxic processes.

Keywords: metabolic syndrome, epidemiology, mechanisms.

ORCID and contributionship:

Rufat Aliiev: 0000-0003-4350-0286^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Rufat Aliiev

Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine,
Department of Hypoxia
4, Bogomoletz Str., Kyiv 01024, Ukraine
tel: +380997111504, e-mail: rufat.aliiev.86@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 08.09.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування