

Цукровий діабет та мале коло кровообігу (частина 1)

Н.В. Добреля, О.С. Хромов

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ, e-mail: ndobrelya@gmail.com

Останнім часом все більше уваги приділяють впливу цукрового діабету на легеневий кровообіг, адже при ньому спостерігається значне зростання захворювань легень та можливий зв'язок діабету з легеневою артеріальною гіпертензією. Хронічна гіперглікемія запускає каскад патологічних реакцій, основу яких складає окисний стрес, який виникає через збільшення донорів вільних електронів, що посилює потік електронів через мітохондріальний електронно-транспортний ланцюг. Оскільки численні дослідження підтверджують зростання концентрації активних форм кисню в легневих артеріях за умов цукрового діабету цей пошкоджуючий механізм є універсальним для обох кіл кровообігу. Наслідки гіперглікемії, а саме окисний стрес, активізація поліолового та гексозамінового шляхів метаболізму глюкози, активізація протеїнкінази С і посиленого утворення кінцевих продуктів глікування підвищують констрикторну здатність судин великого кола кровообігу, але вплив цих факторів на судини малого кола кровообігу вивчений недостатньо. У легенях виявлено експресію рецепторів інсуліну та глюкозних транспортерів, але дані щодо їх локалізації в судинній стінці легневих артерій, щільності та змін на рецепторному чи пострецепторному рівнях за розвитку інсулінорезистентності практично відсутні.

Ключові слова: цукровий діабет; легенева артерія; гіперглікемія.

ВСТУП

Однією з основних причин інвалідизації та передчасної смерті пацієнтів з інсулінорезистентністю (ІР) та цукровим діабетом (ЦД) є зміни функціонування серцево-судинної системи, що проявляються у порушенні як макро-, так і мікроциркуляції. Незважаючи на те, що в великому та малому колах кровообігу однаковий вміст глюкози і інсуліну, негативні ефекти діабету та ІР у судинах легень менш клінічно очевидні або, принаймні, маскуються прогресуванням метаболічних розладів в інших органах-мішенях [1]. Останнім часом у літературі зустрічається все більше даних, в яких саме ускладненнями основного захворювання пояснюються такі процеси, як підвищена схильність до інфекцій і хронічні обструктивні захворювання легень за умов ЦД [2 - 6]. Також ведеться активне обговорення можливого зв'язку між ІР або ЦД та

© Н.В. Добреля, О.С. Хромов

легеневою артеріальною гіпертензією, хоча діабет відсутній у переліку визнаних факторів ризику розвитку легеневої гіпертензії, і навпаки - серед ускладнень ЦД не фігурують судини малого кола кровообігу як мішені [7 - 9]. Однак з'являються факти, які свідчать не тільки про те, що ці захворювання пов'язані, але й що розвиток артеріальної легеневої гіпертензії змінюється у пацієнтів з ЦД (рис. 1). Це підтверджується невеликими епідеміологічними, гемодинамічними дослідженнями, даними щодо морфології правого шлуночка серця та все більшою кількістю молекулярних і біохімічних експериментів, які демонструють, що детермінанти легеневої артеріальної гіпертензії (проліферація ендотеліальних і гладеньком'язових клітин) і правошлуночкової недостатності (ішемія і фіброз) залежать від гіперглікемії і резистентності до інсуліну [7, 10, 11].

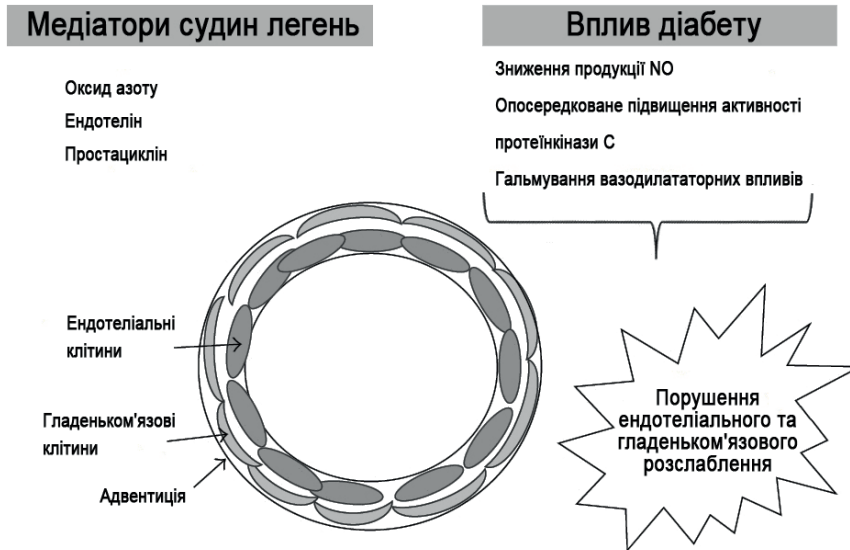


Рис. 1. Роль цукрового діабету в посиленні констрикції легеневої артерії за розвитку легеневої гіпертензії ([7], у нашій модифікації)

До розвитку розладів судинної системи залучені декілька патологічних впливів гіперглікемії, що діють як на ендотеліальні (ЕК), так і на гладеньком'язові клітини судин (ГМК) [12]. Легенева судинна мережа являє собою єдину судинну мережу в організмі, де ефекти ЦД вивчені недостатньо.

Метою пропонованого огляду є аналіз даних літератури щодо механізмів впливу ЦД та ІР на регуляцію тонуусу легневих артерій.

I. Гіперглікемія

Численні клінічні дослідження демонструють залежність між підвищеним вмістом цукру у крові й ускладненнями, що виникають у хворих на ЦД [13 - 15]. Одним з основних показників, що характеризують величину гіперглікемії за тривалий проміжок часу, є концентрація глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Тож було продемонстровано, що його зниження на 1 % у хворих на діабет 2-го типу знижує ризик виникнення мікросудинних уражень на 37 %, а уражень периферичних судин — на 43 % [16]. Хронічна гіперглікемія запускає каскад патологічних реакцій, в основі яких, за сучасними уявленнями, є окисний стрес [17, 18].

Окисний стрес

Чи не найвизнанішою гіпотезою щодо ролі окисного стресу у розвитку ускладнень за ЦД є об'єднуючий механізм діабетичних ускладнень [18, 19]. Згідно з цією гіпотезою, пошкоджуюча дія гіперглікемії ґрунтується на індукованому нею збільшенні донорів вільних електронів (НАДН та ФАДН), що посилює потік електронів через мітохондріальний електронно-транспортний ланцюг. Це викликає підвищення потенціалу внутрішньої мембрани мітохондрії вище за порогове значення та збільшення продукування активних форм кисню (АФК) [20, 21].

У фізіологічних умовах АФК генеруються в незначній кількості та виконують захисну функцію, але у разі хронічної гіперглікемії їх кількість надмірно зростає. Окисний стрес викликає ушкодження мітохондріальної ДНК, внаслідок чого проходить окиснювальна активація регенеративних полімераз, зокрема полі(аденозинфосфатрибози)полімерази (PARP), яка інгібує гліколітичний фермент гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназу (GAPDG). Остання є ключовим ферментом, який регулює активність проміжних метаболітів глюкози. Зменшення його активності

викликає порушення регуляції метаболізму глюкози з активацією побічних шляхів. Крім того, в самих мітохондріях високий електростатичний потенціал може спровокувати неповне інгібування переносу електронів у комплексах I та III, що призводить до накопичення електронів у коензимі Q та частковому зменшенню продукції мітохондріального супероксиду. Накопичені при цьому АФК можуть пошкодити самі відповідні дихальні комплекси і цим посилити вихід вільних радикалів [22, 23]. Опосередкована гіперглікемією глікація комплексу III додатково сприяє збільшенню кількості супероксиду [24]. На додаток: гіперглікемія не індукує утворення АФК у так званих нульових (ρ^0) ендотеліальних клітинах, в яких транспортний ланцюг електронів у мітохондріях блокований [18].

Численні дослідження підтверджують зростання концентрації АФК у легневих артеріях за умов ЦД [25 - 28]. Тобто цей пошкоджуючий механізм є універсальним як для великого, так і для малого кіл кровообігу. Багато досліджень присвячено ролі окисного стресу в розвитку атеросклерозу та фіброзу судин легень за умов ЦД, але щодо скоротливості легневих артерій, найчастіше просто екстраполюють дані, отримані на судинах великого кола кровообігу, тож вважається, що посилюються констрикторні реакції (рис. 2).

Щодо побічних шляхів метаболізму глюкози, то зниження активності GAPDG викликає порушення регуляції її метаболізму

з активацією 4 побічних шляхів її перетворення (рис. 3):

- поліоловий (сорбітоловий, альдозоредуктазний) шлях;
- гексозаміновий шлях;
- активація протеїнкінази С;
- підвищене утворення кінцевих продуктів неферментативного глікозильовання (AGE).

Поліоловий шлях метаболізму глюкози

За умов ЦД поліоловий (сорбітоловий, альдозоредуктазний) шлях метаболізму глюкози стає однією з причин діабетичних ускладнень [29]. Альдозоредуктаза - перший фермент цього шляху, що перетворює глюкозу на сорбітол з використанням надмірної кількості НАДН. Надалі сорбітол за допомогою сорбітолдегідрогенази повільно перетворюється на фруктозу. Лімітує продукцію сорбітолу та фруктози сорбітолдегідрогеназа, тому за умов гіперглікемії накопичується значно більше сорбітолу, ніж фруктози.

Сорбітол, за рахунок осмотичних властивостей, викликає гіперосмолярний набряк, який характеризується накопиченням іонів натрію та вивільненням калію [30, 31]. Також при цьому в клітинах знижується вміст міоїнозитулу. Він разом з похідними виступає важливим передавачем сигналу внутрішньоклітинних сигнальних каскадах: регуляції внутрішньоклітинного кальцію, передачі сигналу від рецептора інсуліну, розщепленні

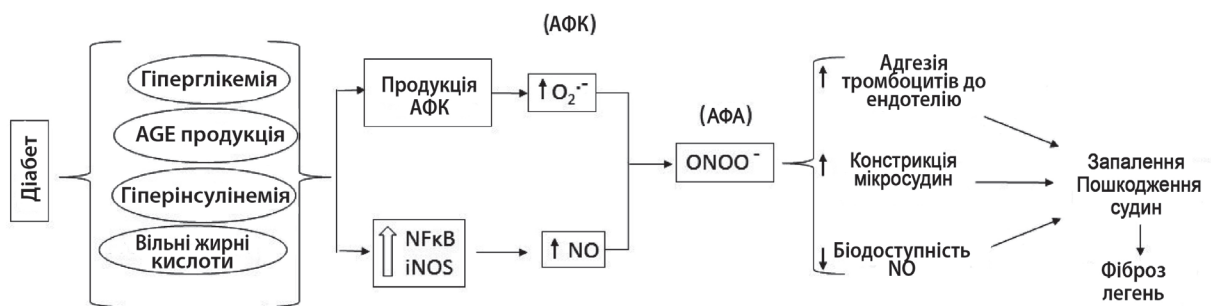


Рис. 2. Загальна схема пошкодження судин легень за умов цукрового діабету [3]. АФК - активні форми кисню; АФА - активні форми азоту; AGE - кінцеві продукти неферментативного глікозильовання; iNOS - індукцибельна синтаза оксиду азоту; NO - (моно)оксид азоту; NFkB - ядерний фактор каппа Бі; ONOO - пероксинітрил

жирів і зниженні вмісту холестерину в крові, модуляції активності нейротрансмітерів [32 - 34]. Фруктоза, в свою чергу, перетворюється через фруктозо-3-фосфат у 3-деоксиглюказон. Ці метаболіти є активними глікуючими агентами, що викликають посилене утворення AGE [35].

При активації сорбітолового шляху метаболізму глюкози порушується відновлення глутатіону, отже спостерігається зниження вмісту цього антиоксиданта, і як наслідок - збільшення чутливості клітин до окисного стресу [21, 36, 37]. У літературі зустрічаються численні свідчення того, що у хворих на ЦД вміст відновленого глутатіону (GSH) знижений. Зменшення цього показника у разі ЦД 1-го типу можна пояснити зниженням синтезу глутатіону, підвищенням його споживання, та уповільненням відновлення з окисненої форми [38]. У хворих на ЦД 2-го типу це зумовлюється ще й високою швидкістю споживання глутатіону за рахунок пентозофосфатного шляху, який стимулюється

інсуліном та надмірно активується за умов гіперінсулінемії. При цьому зменшується стійкість до розвитку окисного стресу, що сприяє прогресуванню самого захворювання і його ускладнень [39 - 41]. Інтенсивна інсулінова терапія здатна нормалізувати синтез глутатіону за гіперглікемії, пов'язаної з стресом [42]. Крім зазначеного, зниження вмісту глутатіону є причиною зменшення біодоступності оксиду азоту (NO) [43]. Відомості щодо впливу активації поліолового шляху метаболізму глюкози за умов ЦД на судини малого кола кровообігу практично відсутні. Хоча наведені механізми задіяні і в легеневих судинах, що підтверджується даними щодо посилення експресії mRNA-альдозоредуктази в культурі ендотеліальних клітин легеневих артерій під впливом підвищеної концентрації глюкози [44].

Гексозаміновий шлях метаболізму глюкози
За умов гіперглікемії частина глюкози за участю ферменту глутамінфруктозо-6-фос-

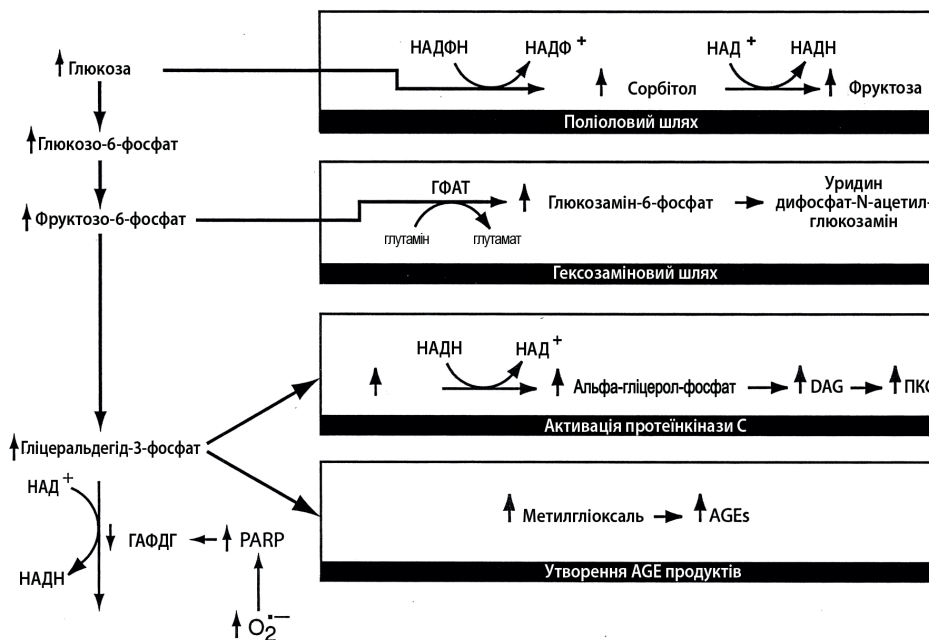


Рис. 3. Потенційний механізм за допомогою якого гіперглікемія активізує чотири шляхи гіперглікемічного ушкодження [21]. ГФАТ - гліцерол-3-фосфатацилтрансфераза; DAG - діацилгліцерол; ПКС - протеїнкіназа С; ГАФДГ - гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназа; PARP - полі(АДФ-рибоза)-полімерази; AGE - кінцеві продукти неферментативного глікозилювання

фатамінотрансферази (ГФАТ) через низку проміжних продуктів перетворюється в уридиндифосфат- β -D-N-ацетилглюкозамін, який бере участь у глікозилюванні білків за залишками серину та треоніну. Це призводить до зростання експресії трансформуючого фактора росту β 1, інгібітора активатора плазміногену-1 і фактора росту тромбоцитів, а надалі до посилення гемокоагуляції і розвитку судинної дисфункції [45]. Деякі дослідники вважають уридиндифосфат- β -D-N-ацетилглюкозамін ключовою ланкою у розвитку ускладнень за умов ЦД та перспективною мішенню для їх фармакологічної корекції [46]. Вплив активації гексозамінового шляху метаболізму глюкози за умов ЦД на скоротливу активність легеневих артерій потребує вивчення.

Активация протеїнкінази С

За гіперглікемії значно зростає синтез діацилгліцеролу, який є активатором класичних ізоформ ферменту протеїнкінази С ($-\beta$, $-\delta$, $-\alpha$) [47]. Загалом протеїнкіназа С має 12 ізоформ [48, 49], деякі з них надмірно активуються чи експресується у ГМК судин та ендотеліоцитах за ЦД, а саме ізоформи $-\alpha$, $-\beta$ 1, $-\beta$ 2, $-\beta$ g, $-\beta$ e, $-\beta$ z та $-\beta$ d [50, 51]. Основним механізмом, що запускає активацію протеїнкінази С при цьому захворюванні, вважають збільшення кількості АФК, а підвищення активності цієї кінази додатково посилює окисний стрес [19]. Ізоформи протеїнкінази С $-\alpha$, $-\beta$, $-\delta$ та $-\zeta$ активують НАДФН-оксидазу, що здатна генерувати супероксид-аніон (O_2^-) та модулювати активність протеїнкіназ, зокрема ізоформи $-\beta$ [52, 53]. Також активність цього ферменту зростає під дією гіперглікемії, оскільки вона здатна збільшувати експресію НАДФН-оксидази у ендотеліоцитах та ГМК як безпосередню [54, 55], так і опосередковано через кінцеві продукти неферментативного глікозилювання та рецептори до них [56, 57].

Активність протеїнкінази С призводить до збільшення проникності судинної стінки, клітинного росту, порушень ангиогенезу, адгезії лейкоцитів, активації або інгібування

цитокінів та апоптозу [47]. Вона впливає на тонус судинної стінки кількома шляхами, які порушуються під впливом ЦД: посилення ендотелійзалежної вазоконстрикції за дії ендотеліну-1, простагландину E2 та тромбоксану A2, зниження ендотелійзалежної вазодилатації за рахунок зменшення кількості та зниження біодоступності NO та простацикліну і під дією ендотелійзалежного фактора гіперполяризації, а також підвищення експресії фактора росту ендотелію [58, 59, 60].

Показано, що за умов ЦД у легеневій артерії посилюється активність протеїнкінази С в ендотелії, що призводить до зростання скоротливості основних легеневих артерій [61]. Але загалом її значення в змінах регуляції судинного тонусу легеневих артерій під впливом ЦД вивчене недостатньо.

Кінцеві продукти неферментативного глікозилювання (Advanced glycation and products - AGE)

Неферментативне глікозилювання (глікування) посилюється за умов діабету завдяки гіперглікемії і призводить до різних ускладнень в першу чергу в тих органах, клітини яких для споживання глюкози не потребують наявності інсуліну, а саме: нервова система, серце, нирки і дрібні кровоносні судини [62 - 64].

Існує зв'язок між утворенням AGE та розвитком окисного стресу за ЦД. І в цьому випадку можна спостерігати «замкнене коло»: глікування білків супроводжується збільшенням вільнорадикальної активності, а власне AGE генерують вільні радикали кисню, що в цілому може підвищувати ризик розвитку судинних ускладнень [65, 66]. Такий взаємозв'язок пов'язують з декількома механізмами. Наприклад, у хворих на діабет спостерігаються підвищений вміст заліза і вільних іонів міді [67, 68], які за наявності глікозилюваних білків *in vitro* стимулюють утворення вільних радикалів [69, 70]. З іншого боку, за умов гіперглікемії внутрішньоклітинні гліковані білки піддаються деградації за допомогою клітинного протеолізу, коли виділяються

гліковані та окиснені амінокислоти як вільні сполуки. Їх концентрація в плазмі та сечі значно збільшується у разі діабету 1-го типу [71]. Ці продукти мають підвищену реакційну здатність та можуть сприяти подальшому утворенню як AGE, так і АФК [66].

AGE взаємодіють із відповідними рецепторами (RAGE), експресія яких потенціюється гіперглікемією [72]. Активація рецепторів супроводжується змінами внутрішньоклітинної сигналізації, експресії генів, підвищенням виділення прозапальних молекул і вільних радикалів [73]. Потрапляючи у кров у великій кількості, AGE стимулюють утворення прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин α , інтерлейкінів -1 та -6), вазоконстрикторів (ендотелін-1), молекул адгезії (ICAM-1, VCAM-1) та ростових факторів, що порушують функцію судин [74, 75]. Також вони здатні знижувати ендотелійзалежну вазодилатацію через пригнічення системи NO за умов експериментального ЦД [76]. Існують дані про те, що введення прекурсора AGE - метилгліоксалу і глікованих білків може індукувати розвиток судинної патології, аналогічної тій, що розвивається за умов ЦД [77, 78]. А збільшення надходження AGE з їжею збільшує ймовірність розвитку IP [79].

Кількість RAGE у легенях вища, ніж в інших органах [80], вони виявлені як в ендотелії, так і в ГМК легеневи артерій [81, 82]. Саме з AGE та їх рецепторами пов'язують численні захворювання легень, в тому числі легеневу артеріальну гіпертензію [83], фіброз [84], астму [85], рак легень тощо [86]. На жаль, внесок AGE в зміни констрикторних та дилататорних реакцій легеневи судин за умов ЦД ще не оцінений.

Загалом наслідки розвитку гіперглікемії, а саме окисний стрес, активізація поліолового та гексозамінового шляхів метаболізму глюкози та посиленого утворення кінцевих продуктів глікування активізують констрикторну здатність судин великого кола кровообігу, але їхній вплив на судини малого кола кровообігу вивчений недостатньо.

II. Інсулінорезистентність

IP є показником розвитку ЦД як 1-го, так і 2-го типу. Прийнято вважати, що це зниження реакції чутливих до інсуліну клітин, тканин чи систем організму при його фізіологічній концентрації, що призводить до хронічної компенсаторної гіперінсулінемії [87]. Серед провідних системних механізмів її розвитку слід виділити наступні: хронічна гіперінсулінемія, збільшення концентрації циркулюючих у крові жирних кислот, розвиток феномену ліпотоксичності [88, 89]. Порушення, що призводять до IP, можуть відбуватися на різних рівнях: рецепторний (зниження кількості або афінності рецепторів інсуліну) або пострецепторний (зниження експресії глюкозних транспортерів – натрійнезалежних GLUT й натрійзалежних SGLT та зміни в каскадних механізмах внутрішньоклітинної сигнальної передачі) [90, 91]. Активований рецептор інсуліну запускає каскад внутрішньоклітинних реакцій, що збільшує спорідненість молекул транспортера глюкози (GLUT4) на зовнішній мембрані клітин інсуліночутливих тканин і, як наслідок, до збільшення її поглинання. Відомо, що мутації в генах, які кодують інсуліновий рецептор, мають негативні наслідки для клітини: зниження швидкості експресії рецептора, порушення внутрішньоклітинного транспорту та посттрансляційного процесу, дефектне зв'язування інсуліну з рецептором, зниження активності тирозинкінази, прискорення деградації рецептора інсуліну [92-95]. Крім генетичних порушень, сама гіперінсулінемія може викликати або посилювати резистентність до інсуліну за рахунок дерегуляції фосфорилування залишків тирозину в β -субодиниці рецепторів інсуліну [91, 96, 97]. Також було виявлено, що сукупна дія гіперінсулінемії та гіпеглікемії знижує специфічне зв'язування інсуліну з рецептором та активність тирозинкінази рецептора інсуліну значно більше, ніж окрема дія кожного з цих чинників [98]. У пацієнтів з резистентністю до інсуліну щільність інсулінових рецепторів може бути знижена через хронічну гіперін-

сулінемію за рахунок негативного зворотного зв'язку. При більш вираженій ІР стає суттєвим внесок розладу пострецепторних внутрішньоклітинних взаємодій [99, 100].

У легенях виявлено експресію рецепторів інсуліну [101], але даних щодо їх локалізації в судинній стінці легеневи артерій, щільності та здатності зв'язуватись з інсуліном за умов ЦД недостатньо. Також виявлено цілу низку глюкозних транспортерів [102]. Можлива роль цих структур у регуляції судинного тонусу не вивчена, але відомо, що блокада наявного в легенях натрійзалежного глюкозного котранспортера (SGLT-2), з низькою афінністю але великою транспортною здатністю, суттєво знижує NO-залежну вазодилатацію [103].

Загалом вплив інсуліну на тонус судин проявляється в активації різних сигнальних шляхів, зокрема дія інсуліну на ГМК - в вазодилатації судин через стимуляцію утворення NO. За нормальних умов інсулін не впливає на ацетилхолініндуковане розслаблення судин [104]. За тривалої ІР знижується виділення NO, що викликає підвищення проліферації ГМК та вазоконстрикції [105]. Було показано, що у щурів лінії Zucker з ожирінням вона впливає на тонус судин великого кола кровообігу, знижуючи вазорелаксуючий вплив ендотелію, оскільки пригнічується NO-залежне розслаблення [106]. Тож існує певний взаємозв'язок резистентності до інсуліну і розвитку системної [107] та легеневої артеріальної гіпертензії [108].

Таким чином, ІР є причиною розвитку судинних ускладнень, що виникають за умов ЦД. Разом з тим переконливих доказів зв'язку ІР та порушень кровообігу у малому колі поки недостатньо.

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

Н.В. Добреля, А.С. Хромов

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И МАЛЫЙ КРУГ КРОВООБРАЩЕНИЯ (ЧАСТЬ 1)

В последнее время все больше внимания уделяют влиянию сахарного диабета на легочный кровоток, отмечая значительный рост заболеваний легких и возможную связь диабета с легочной артериальной гипертензией. Хроническая гипергликемия запускает каскад патологических реакций, основу которых составляет окислительный стресс, обусловленный увеличением количества доноров свободных электронов, что усиливает поток электронов в митохондриальной электронно-транспортной цепи. Многочисленные исследования подтверждают рост концентрации активных форм кислорода в легочных артериях и при сахарном диабете, что позволяет считать этот механизм универсальным для обоих кругов кровообращения. Последствия гипергликемии, а именно окислительный стресс, активизация полиолового и гексозаминового путей метаболизма глюкозы, активация протеинкиназы С и усиленное образование конечных продуктов гликирования повышают констрикторную способность сосудов большого круга кровообращения, но влияние этих факторов на сосуды малого круга кровообращения изучен недостаточно. В ткани легких выявлена экспрессия рецепторов инсулина и глюкозных транспортеров, но данные по их локализации и плотности в стенке легочных артерий, изменениях на рецепторном или пострецепторном уровнях при развитии инсулинорезистентности и сахарного диабета практически отсутствуют.

Ключевые слова: сахарный диабет; гипергликемия; легочная артерия; инсулинорезистентность.

N.V. Dobrelia, A.S. Khromov

DIABETES MELLITUS AND PULMONARY CIRCULATION (PART 1)

Increased attention has been paid recently to the effect of diabetes on the pulmonary blood flow with indicating a dramatic growth in lung diseases and the possible association of diabetes with pulmonary arterial hypertension. Chronic hyperglycemia triggers a cascade of pathological reactions based on the oxidative stress stipulated by increase in number of the free electron donors with strengthening the electron stream in the mitochondrial electron transport chain. The numerous studies confirm an increase in concentration of the active oxygen forms in the pulmonary arteries as well in diabetes mellitus, so this mechanism may be regarded as an universal for both systemic and pulmonary circulation. The effects of hyperglycemia, namely oxidative stress, activation of the polyol and hexosamine pathways of glucose metabolism, activation of protein kinase with enhanced formation of the glycation final products increase the constricting capacity of the blood vessels in the greater circulation, but any effects of these factors on the blood vessels in the lesser circulation have been studied insufficiently. An expression of insulin receptors

and glucose transporters has been revealed in the lung tissue, but virtually no data exist on their localization and density in the pulmonary artery wall, or any changes at the receptor or postreceptor levels in insulin resistance and diabetes mellitus. Key words: diabetes mellitus; hyperglycemia; pulmonary artery; insulin resistance.

Institute of Pharmacology and Toxicology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, kyiv.

REFERENCES

- Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J.* 2013;34:2436-46.
- Ehrlich SF, Quesenberry CP, Van Den Eeden SK, Shan J, Ferrara A. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care.* 2010;33(1):55-60.
- Jagadapillai R, Rane MJ, Lin X, Roberts AM, Hoyle GW, Cai L, Gozal E. Diabetic Microvascular Disease and Pulmonary Fibrosis: The Contribution of Platelets and Systemic Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2017;7(11):1853.
- Hsiao YT, Cheng WC, Liao WC, Lin CL, Shen TC, Chen WC, Chen CH, Kao CH. Type 1 Diabetes and Increased Risk of Subsequent Asthma: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(36):e1466.
- Kent BD, Grote L, Ryan S, Pépin JL, Bonsignore MR, Tkacova R, Saaresranta T, Verbraecken J, Lévy P, Hedner J, McNicholas WT. Diabetes mellitus prevalence and control in sleep-disordered breathing: the European Sleep Apnea Cohort (ESADA) study. *Chest.* 2014;146(4):982-90.
- Cheepsattayakorn A., Cheepsattayakorn R. Pulmonary Infectious Diseases in Association with Diabetes Mellitus. *J Lung Pulm Respir Res.* 2017;4(3):1-4.
- Grinnan D, Farr G, Fox A, Sweeney L. The role of hyperglycemia and insulin resistance in the development and progression of pulmonary arterial hypertension. *J Diabetes Res.* 2016;2016:7.
- Pan M, Han Y, Si R, Guo R, Desai A, Makino A. Hypoxia-induced pulmonary hypertension in type 2 diabetic mice. *Pulm Circ.* 2017;7(1):175-85.
- Trammell AW, Talati M, Blackwell TR, Fortune NL, Niswender KD, Fessel JP, Newman JH, West JD, Hemnes AR. Pulmonary vascular effect of insulin in a rodent model of pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2017;7(3):624-34.
- Pugh ME, Robbins IM, Rice TW, West J, Newman JH, Hemnes AR. Unrecognized glucose intolerance is common in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(8):904-11.
- Abernethy AD, Stackhouse K, Hart S, Devendra G, Bashore TM, Dweik R, Krasuski RA. Impact of diabetes in patients with pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2015;5(1):117-23.
- Pitocco D, Tesauro M, Alessandro R, Ghirlanda G, Cardillo C. Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and other complications. *Int J Mol Sci.* 2013;14(11):21525-50.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
- Pistrosch F, Natali A, Hanefeld M. Is Hyperglycemia a Cardiovascular Risk Factor? *Diabetes Care.* – 2011;34(2):S128-31.
- Tinsley LJ, Kupelian V, D'Eon SA, Pober D, Sun JK, King GL, Keenan HA. Association of Glycemic Control With Reduced Risk for Large-Vessel Disease After More Than 50 Years of Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(10):3704-11.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-53.
- Maritim A, Sanders R, Watkins J. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol.* 2003;17:24-38.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54:1615-25.
- Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 2010;107(9):1058-70.
- Korshunov S., Skulachev V., Starkov A. High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS Lett.* 1997;416:15-8.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414:813-20.
- Paradies G, Petrosillo G, Pistolesse M, Di Venosa N, Federici A, Ruggiero FM. Decrease in mitochondrial complex I activity in ischemic / reperfused rat heart: involvement of reactive oxygen species and cardiolipin. *Circ Res.* 2004;94:53-9.
- Zhang Y, Marcillat O, Giulivi C, Ernster L, Davies KJ. The oxidative inactivation of mitochondrial electron transport chain components and ATPase. *J Biol Chem.* 1990;265:16330-6.
- Rosca MG, Mustata TG, Kinter MT, Ozdemir AM, Kern TS, Szweda LI, Brownlee M, Monnier VM, Weiss MF. Glycation of mitochondrial proteins from diabetic rat kidney is associated with excess superoxide formation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289:F420-30.
- Lopez-Lopez JG, Moral-Sanz J, Frazziano G, Gomez-Villalobos MJ, Moreno L, Menendez C, Flores-Hernandez J, Lorente JA, Cogolludo A, Perez-Vizcaino F. Type 1 diabetes-induced hyper-responsiveness to 5-hydroxytryptamine in rat pulmonary arteries via oxidative stress and induction of cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther.*

- 2011;338(1):400-7.
26. Yang J, Tan Y, Zhao F, Ma Z, Wang Y, Zheng S, Epstein PN, Yu J, Yin X, Zheng Y, Li X, Miao L, Cai L. Angiotensin II plays a critical role in diabetic pulmonary fibrosis most likely via activation of NADPH oxidase-mediated nitrosative damage. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301(1):E132-44.
 27. Lu S, Xiang L, Clemmer JS, Mittwede PN, Hester RL. Oxidative stress increases pulmonary vascular permeability in diabetic rats through activation of transient receptor potential melastatin 2 (TRPM2) channels. *Microcirculation.* 2014;21(8):754-60.
 28. Clemmer J. S., Xiang L., Lu S., Mittwede P. N., Hester R. L. Hyperglycemia-Mediated Oxidative Stress Increases Pulmonary Vascular Permeability. *Microcirculation.* 2016;23(3):221-9.
 29. Igarashi M, Wakasaki H, Takahara N, Ishii H, Jiang ZY, Yamauchi T, Kuboki K, Meier M, Rhodes CJ, King GL. Glucose or diabetes activates p38 mitogen-activated protein kinase via different pathways. *J Clin Invest.* 1999;103:185-95.
 30. Asnagli V, Gerhardinger C, Hoehn T, Adebaje A, Lorenzi M. A role for the polyol pathway in the early neuroretinal apoptosis and glial changes induced by diabetes in the rat. *Diabetes.* 2003;52(2):506-11.
 31. Chauhan H, Geetha K, Vijay R, Chidrawar UM. Polyol pathway: a review on a potential target for the prevention of diabetic complications. *Int J Inventi in Pharmac Sci.* 2014;2(2):696-711.
 32. Rapiejko PJ, Northup JK, Evans T, Brown JE, Malbon CC. G-proteins of fat-cells. Role in hormonal regulation of intracellular inositol 1,4,5-trisphosphate. *Biochem J.* 1986;240(1):35-40.
 33. Lerner J. D-chiro-inositol--its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int J Exp Diabetes Res.* 2002;3(1):47-60.
 34. Gerasimenko JV, Flowerdew SE, Voronina SG, Sukhomlin TK, Tepikin AV, Petersen OH, Gerasimenko OV. Bile acids induce Ca²⁺ release from both the endoplasmic reticulum and acidic intracellular calcium stores through activation of inositol trisphosphate receptors and ryanodine receptors. *J Biol Chem.* 2006;281(52):40154-63.
 35. Dagher Z, Park YS, Asnagli V, Hoehn T, Gerhardinger C, Lorenzi M. Studies of rat and human retinas predict a role for the polyol pathway in human diabetic retinopathy. *Diabetes.* 2004;53(9):2404-11.
 36. Chung S, Ho E, Lam K. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *J Am Soc Nephrol.* 2003;8(3):233-36.
 37. Lushchak VI. Glutathione Homeostasis and Functions: Potential Targets for Medical Interventions. *Journal of Amino Acids.* 2012 2012:736837.
 38. Likidilid A, Patchanans N, Poldee S, Peerapatdit T. Glutathione and glutathione peroxidase in type 1 diabetic patients. *J Med Assoc Thai.* 2007;90(9):1759-67.
 39. Kalkan IH, Suher M. The relationship between the level of glutathione, impairment of glucose metabolism and complications of diabetes mellitus. *Pak J Med Sci.* 2013;29(4):938-42.
 40. Yadav D, Mishra M, Joseph AZ, Subramani SK, Mahajan S, Singh N, Bisen PS, Prasad GB. Status of antioxidant and lipid peroxidation in type 2 diabetic human subjects diagnosed with and without metabolic syndrome by using NCEP-ATPIII, IDF and WHO criteria. *Obes Res Clin Pract.* 2015;9(2):158-67.
 41. Spanidis Y, Mpesios A, Stagos D, Goutzourelas N, Bar-Or D, Karapetsa M, Zakyntinos E, Spandidos DA, Tsatsakis AM, Leon G, Kouretas D. Assessment of the redox status in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes reveals great variations. *Exp Ther Med.* 2016;11(3):895-903.
 42. Biolo G, Massolino B, Di Girolamo FG, Fiotti N, Mearelli F, Mazzucco S, Bertuzzi C, Lazzarini R, Colombatti A, De Cicco M. Intensive insulin therapy increases glutathione synthesis rate in surgical ICU patients with stress hyperglycemia. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190291.
 43. Sekhar R, McKay S, Patel S. Glutathione synthesis is diminished in patients with uncontrolled diabetes and restored by dietary supplementation with cysteine and glycine. *Diabetes Care.* 2011;34(1):162-7.
 44. Ohtaka M, Tawata M, Hosaka Y, Onaya T. Glucose modulation of aldose reductase mRNA expression and its activity in cultured calf pulmonary artery endothelial cells. *Diabetologia.* 1992;35:730-4.
 45. Buse MG. Hexosamines, insulin resistance, and the complications of diabetes: current status. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;290(1):E1 - E8.
 46. Peterson SB, Hart GW. New insights: A role for O-GlcNAcylation in diabetic complications. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2016;51(3):150-61.
 47. Koya D, Jirousek MR, Lin YW, Ishii H, Kuboki K, King GL. Characterization of protein kinase C beta isoform activation on the gene expression of transforming growth factor-beta, extracellular matrix components, and prostanoids in the glomeruli of diabetic rats. *J Clin Invest.* 1997;100(1):115-26.
 48. Mellor H, Parker P. The extended protein kinase C superfamily. *Biochem J.* 1998;332:281-92.
 49. Singh RM, Cummings E, Pantos C, Singh J. Protein kinase C and cardiac dysfunction: a review. *Heart Fail Rev.* 2017;22(6):843-59.
 50. Gerald P, King G. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circ Res.* 2010;106(8):1319-31.
 51. Kizub I, Klymenko K, Soloviev A. Protein kinase C in enhanced vascular tone in diabetes mellitus. *Int J Cardiol.* 2014;174(2):230-42.
 52. Inoguchi T, Li P, Umeda F, Yu HY, Kakimoto M, Imamura M, Aoki T, Etoh T, Hashimoto T, Naruse M, Sano H, Utsumi H, Nawata H. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes.*

- 2000;49:1939-45.
53. Shao B, Bayraktutan U. Hyperglycaemia promotes human brain microvascular endothelial cell apoptosis via induction of protein kinase C- β I and prooxidant enzyme NADPH oxidase. *Redox Biol.* 2014;2:694-701.
54. Liu S, Ma X, Gong M, Shi L, Lincoln T, Wang S. Glucose down-regulation of cGMP-dependent protein kinase I expression in vascular smooth muscle cell involves NAD(P)H oxidase-derived reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med.* 2007;42:852-63.
55. Hansen SS, Aasum E, Hafstad AD. The role of NADPH oxidases in diabetic cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1864(5 B):1908-13.
56. Li L, Renier G. Activation of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduced form) oxidase by advanced glycation end products links oxidative stress to altered retinal vascular endothelial growth factor expression. *Metabolism.* 2006;55:1516-23.
57. Gao L, Mann GE. Vascular NAD(P)H oxidase activation in diabetes: a double-edged sword in redox signalling. *Cardiovasc Res.* 2009;82(1):9-20.
58. Das EN, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res.* 2007;55:498-510.
59. Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. *J Clin Invest.* 1991;87:1643-48.
60. Omanwar S, Gupta C, Dhyani N, Saidullah B. NO (Nitric Oxide) to Type 2 Diabetes Induced Endothelial Dysfunction: Crosstalk with ET-1 (Endothelin-1). *Open Acc J of Toxicol.* 2017;2(1): 555578.
61. Kizub IV, Pavlova OO, Johnson CD, Soloviev AI, AV Zholos AV. Protein kinase C (PKC) involved in enhancement of α 1-adrenoceptor-mediated responses of the main pulmonary artery in rats with diabetes mellitus. *Visnyk of Dnipropetrovsk University. Biology, medicine.* 2017;8(2):287-92.[Ukrainian]
62. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med.* 1988;318(20):1315-21.
63. Sell DR, Monnier VM. Molecular basis of arterial stiffening: role of glycation - a mini-review. *Gerontology.* 2012;58(3):227-37.
64. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2014;18(1): 1-14.
65. Bernheim J, Rashid G, Gavieli R, Korzets Z, Wolach B. In vitro effect of advanced glycation end-products on human polymorphonuclear superoxide production. *Eur J Clin Invest.* 2001;31(12):1064-69.
66. Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules.* 2015;5(1):194-222.
67. Mateo MC, Bustamante JB, Cantalapiedra MA. Serum, zinc, copper and insulin in diabetes mellitus. *Biomedicine.* 1978;29(2):56-8.
68. Kaye TB, Guay AT, Simonson DC. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and elevated serum ferritin level. *J Diabetes Complications.* 1993;7(4):246-9.
69. Civelek S, Gelişgen R, Andican G, Seven A, Küçük SH, Özdoğan M, Burçak G. Advanced glycation end products and antioxidant status in nondiabetic and streptozotocin induced diabetic rats: effects of copper treatment. *Biometals.* 2010;23(1):43-9.
70. Renuka P, Vasantha M. Study of the Serum Levels of Iron, Ferritin and Magnesium in Diabetic Complications. *IJPCR.* 2016;8(4):254-9.
71. Ahmed N, Babaei-Jadidi R, Howell SK, Beisswenger PJ, Thornalley PJ. Degradation products of proteins damaged by glycation, oxidation and nitration in clinical type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2005;48:1590-603.
72. Ahmed N. Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;67(1):3-21.
73. Wautier JL, Guillausseau PJ. Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. *Diabetes Metab.* 2001;27(5):535-42.
74. Nogueira-Machado J, Machado J, Chaves M. From hyperglycemia to AGE-RAGE interaction on the cell surface: a dangerous metabolic route for diabetic patients. *Expert Opin Ther Targets.* 2008;12(7):871-82.
75. Guo H, Xu Y. Role of Advanced Glycation End Products in the Progression of Diabetes Mellitus. *Glob J Obes Diabetes Metab Syndr.* 2017;4(1):024-35.
76. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation end products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilation in experimental diabetes. *J Clin Invest.* 1991;87:432-38.
77. Vlassara H, Fuh H, Makita Z, Krungkrai S, Cerami A, Bucala R. Exogenous advanced glycosylation end products induce complex vascular dysfunction in normal animals: a model for diabetic and aging complications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89:12043-47.
78. Vlassara H, Fuh H, Donnelly T, Cybulsky M. Advanced glycation endproducts promote adhesion molecule (VCAM-1, ICAM-1) expression and atheroma formation in normal rabbits. *Mol Med.* 1995;1:447-56.
79. Cai W, Ramdas M, Zhu L, Chen X, Striker GE, Vlassara H. Oral advanced glycation endproducts (AGEs) promote insulin resistance and diabetes by depleting the antioxidant defenses AGE receptor-1 and sirtuin 1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(39):15888-93.
80. Buckley ST, Ehrhardt C. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) and the lung. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:917108.
81. Brett J, Schmidt AM, Yan SD, Zou YS, Weidman E, Pinsky D, Nowygrod R, Neeper M, Przysiecki C, Shaw A, Migheli A, Stern D. Survey of the distribution of a newly characterized receptor for advanced glycation end products in tissues. *Am J Pathol.* 1993;143(6):1699-712.
82. Schmidt AM, Hori O, Brett J, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Cellular Receptors for Advanced Glycation End Products. Implications for Induction of Oxidant Stress and Cellular

- Dysfunction in the Pathogenesis of Vascular Lesions. *Arterioscler Thromb.* 1994;14(10):1521-8.
83. Meloche J, Courchesne A, Barrier M, Carter S, Bisserier M, Paulin R, Lauzon-Joset JF, Breuils-Bonnet S, Tremblay É, Biardel S, Racine C, Courture C, Bonnet P, Majka SM, Deshaies Y, Picard F, Provencher S, Bonnet S. Critical Role for the Advanced Glycation End Products Receptor in Pulmonary Arterial Hypertension Etiology. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(1):e005157.
 84. Matsuse T, Ohga T, Teramoto S, Fukayama M, Nagai R, Horiuchi S, Ouchi Y. Immunohistochemical localisation of advanced glycation end products in pulmonary fibrosis. *J Clin Pathol.* 1998;51(7):515-19.
 85. Oczypok EA, Milutinovic PS, Alcorn JF, Khare A, Crum LT, Manni ML, Epperly MW, Pawluk AM, Ray A, Oury TD. Pulmonary receptor for advanced glycation end-products promotes asthma pathogenesis through IL-33 and accumulation of group 2 innate lymphoid cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):747-56.
 86. Mukherjee TK, Mukhopadhyay S, Hoidal JR. Implication of receptor for advanced glycation end product (RAGE) in pulmonary health and pathophysiology. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008;162(3):210-5.
 87. Varsano-Aharon N, Echemendia E, Yalow R. Early insulin responses to glucose and to tolbutamide in maturity-onset diabetes. *Metabolism.* 1970;19(6):409-17.
 88. Wilcox G. Insulin and Insulin Resistance. *Clin Biochem Rev.* 2005;26(2):19-39.
 89. Lucidi P, Rossetti P, Porcellati F, Pampanelli S, Candeloro P, Andreoli AM, Perriello G, Bolli GB, Fanelli CG. Mechanisms of Insulin Resistance After Insulin-Induced Hypoglycemia in Humans: The Role of Lipolysis. *Diabetes.* 2010;59(6):1349-57.
 90. Patti ME, Kahn CR. The insulin receptor--a critical link in glucose homeostasis and insulin action. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 1998;9(2-4):89-109.
 91. Catalano KJ, Maddux BA, Szary J, Youngren JF, Goldfine ID, Schaufele F. Insulin resistance induced by hyperinsulinemia coincides with a persistent alteration at the insulin receptor tyrosine kinase domain. *PLOS ONE.* 2014;9(9):e108693.
 92. Taylor SI, Kadowaki T, Kadowaki H, Accili D, Cama A, McKeon C. Mutations in insulin-receptor gene in insulin-resistant patients. *Diabetes Care.* 1990;13(3):257-79.
 93. Kido Y, Nakae J, Accili D. The Insulin Receptor and Its Cellular Targets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):972-9.
 94. Højlund K. Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance. *Dan Med J.* 2014;61(7):B4890.
 95. Fujita S, Kuroda Y, Fukui K, Iwamoto R, Kozawa J, Watanabe T, Yamada Y, Imagawa A, Iwahashi H, Shimomura I. Hyperinsulinemia and Insulin Receptor Gene Mutation in Nonobese Healthy Subjects in Japan. *J Endocr Soc.* 2017;1(11):1351-1361.
 96. Transgenic hyperinsulinemia: a mouse model of insulin resistance and glucose intolerance without obesity / Ed. Marban S, L, Roth J. USA, Boston: Birkhauser, 1996; 201-24.
 97. Shanik MH, Xu Y, Skrha J, Dankner R, Zick Y, Roth J. Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? *Diabetes Care.* 2008;31(2):S26288.
 98. Zmora E, Gewolb IH, Shapiro DL. Effects of Insulin and Glucose on Pulmonary Insulin Receptors in Late Gestation Fetal Rats. *Exp Lung Res.* 1992;18(2):247-58.
 99. Olefsky JM, Kolterman OG. Mechanisms of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent (type II) diabetes. *Am J Med.* 1981;70(1):151-68.
 100. Borissova AM, Tankova TI, Koev DJ. Insulin secretion, peripheral insulin sensitivity and insulin-receptor binding in subjects with different degrees of obesity. *Diabetes Met.* 2004;30(5):425-31.
 101. Ulane RE, Graeber JE, Steinherz R. A comparison of insulin receptors in the developing fetal lung in normal and in streptozotocin-induced diabetic pregnancies. *Pediatr Pulmonol.* 1985;1(3):S86-90.
 102. Trammell AW, Talati M, Blackwell TR, Fortune NL, Niswender KD, Fessel JP, Newman JH, West JD, Hemnes AR. Pulmonary vascular effect of insulin in a rodent model of pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2017;7(3):624-34.
 103. Han Y, Cho YE, Ayon R, Guo R, Youssef KD, Pan M, Dai A, Yuan JX, Makino A. SGLT inhibitors attenuate NO-dependent vascular relaxation in the pulmonary artery but not in the coronary artery. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;309(9):L1027-36.
 104. McNally PG, Lawrence IG, Watt PA, Hillier C, Burden AC, Thurston H. The effect of insulin on the vascular reactivity of isolated resistance arteries taken from healthy volunteers. *Diabetologia.* 1995;38(4):467-73.
 105. Muniyappa R, Yavuz S. Metabolic actions of angiotensin II and insulin: a microvascular endothelial balancing act. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;378(1-2):59-69.
 106. Romanko O, Ali M, Mintz J. Insulin resistance impairs endothelial function but not adrenergic reactivity or vascular structure in fructose-fed rats. *Microcirculation.* 2009;16(5):414-23.
 107. Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286(5):1597-602.
 108. Zamanian R, Hansmann G, Snook S. Insulin resistance in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2009;33(2):318-24.

Матеріал надійшов до редакції 26.09.2018