

Garķēžu acilkarnitīnu loma insulīna rezistences attīstībā: pētījumi eksperimentālajos modeļos

*Kristīne Voļška¹, Marina Makrecka-Kūka^{1,2}, Jānis Kūka¹,
Maija Dambrova^{1,2}, Edgars Liepiņš¹*

¹ *Latvijas Organiskās sintēzes institūts,
Farmaceitiskās farmakoloģijas laboratorija*

² *Rīgas Stradiņa universitāte,
Farmācijas fakultāte, Latvija*

Ievads. Garķēžu taukskābes ir nozīmīgs enerģijas avots sirds un muskuļu šūnās. Acilkarnitīni rodas, taukskābēm saistoties ar karnitīnu, tā nodrošinot garķēžu taukskābju transportu mitohondrijos tālākai β-oksīdācijai. Tiek domāts, ka taukskābju un acilkarnitīnu uzkrāšanās veicina insulīna rezistences attīstību, taču bioķīmiskie mehānismi līdz šim ir maz pētīti.

Darba mērķis. Pētīt garķēžu acilkarnitīnu ietekmi uz glikozes metabolismu un raksturot acilkarnitīnu nozīmi insulīna rezistences attīstībā eksperimentālajos modeļos.

Materiāls un metodes. Palmitoilkarnitīna ietekmi uz piruvāta un laktāta oksidāciju noteica no *Wistar* līnijas žurku tēviņu sirdīm izolētos mitohondrijos. Glikozes uzņemšanas un oksidācijas mērījumus veica Langendorfa izolētās sirds modelī, perfuzējot ar buferšķīdumu, kurš satur 20 μM palmitoilkarnitīnu.

Lai novērtētu acilkarnitīnu izraisītos metabolos traucējumus, pēc vienreizējas palmitoilkarnitīna ievadīšanas intraperitoneāli devā 100 mg/kg noteica 2-[1,2-³H]deoksiglikozes un 9,10-[³H]palmitāta uzņemšanu insulīna jutīgos audos. Lai novērtētu garķēžu acilkarnitīnu lomu insulīna rezistences attīstībā *in vivo*, ICR līnijas pelēs pēc hroniskas palmitoilkarnitīna ievadīšanas veica glikozes un insulīna tolerances testus.

Rezultāti. Palmitoilkarnitīns fizioloģiskās koncentrācijās no devas atkarīgi statistiski ticami samazināja piruvāta un laktāta oksidācijas ātrumu izolētos mitohondrijos. Izolētās sirds modelī palmitoilkarnitīns neietekmēja glikozes uzņemšanu, bet statistiski ticami samazināja oksidāciju par 47%.

Pēc vienreizējas palmitoilkarnitīna ievadīšanas glikozes uzņemšana statistiski ticami samazinājās muskuļu un sirds audos par attiecīgi 47% un 86%, bet aknās un taukaudos palielinājās aptuveni 2 un 3 reizes. Savukārt palmitāta uzņemšana būtiski samazinājās muskuļos par 61%, bet sirdī – par 44%. ICR pelēs pēc 14 dienu palmitoilkarnitīna ievadīšanas intraperitoneāli devā 10 mg/kg novēroja glikozes tolerances traucējumus. Insulīna rezistence attīstījās, hroniski ievadot palmitoilkarnitīnu *per os* devā 300 mg/kg.

Secinājumi. Tā kā garķēžu acilkarnitīni kavē glikozes metabolismu mitohondrijos, izolētā sirdī un *in vivo*, var secināt, ka palielināts garķēžu acilkarnitīnu daudzums veicina insulīna rezistences attīstību.

Garķēžu acilkarnitīnu daudzuma samazināšana varētu būt jauns terapijas mērķis insulīna rezistences ārstēšanā un profilaksē.