

УДК 616.13 – 004.6 (575.2) (04)

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

А.А. Байрамукова – аспирант,
М.А. Павленко – аспирант,
М.П. Набиев – ассистент,
Н.Т. Алибаева – мл. науч. сотрудник,
Э.М. Миррахимов – докт. мед. наук, проф.

It is known that in patogenesis of vascular lesion in coronary artery disease and DM, crucial role belongs to insulin resistance (IR). In this article the main issues of patogenesis, of IR and MS are reflected.

На современном этапе инсулинорезистентность (ИР) рассматривают как независимый фактор риска возникновения и развития ряда патологий, среди которых одно из ведущих мест занимают сахарный диабет 2 (СД), метаболический синдром (МС) и некоторые сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1, 2]. Согласно данным, представленным ВОЗ, число больных с ИР-синдромом, имеющих высокий риск развития СД 2, составляет в Европе 40–60 млн. человек. Под инсулинорезистентностью понимают нарушение биологического действия инсулина, проявляющееся снижением чувствительности тканей-мишеней (скелетных мышц, печени и жировой ткани) к инсулину, что приводит к существенным нарушениям всех обменных процессов и сопровождается на начальных этапах хронической гиперинсулинемией [3]. В свою очередь хроническая гиперинсулинемия принимает непосредственное участие в возникновении дислипидемии, артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза, МС, СД 2 типа и некоторых других заболеваний [4]. Гиперинсулинемия, с одной стороны, является необходимой для преодоления ИР, с другой – патологическим процессом, способствующим возникновению и развитию мета-

болических, гемодинамических и органических нарушений, приводящих в конечном итоге к развитию вышеперечисленных состояний. В процессах взаимодействия инсулина с клетками тканей-мишеней выделяют три группы механизмов, ответственных за развитие ИР: до-рецепторный, рецепторный и пострецепторный. В большинстве случаев ИР вызвана нарушениями на пострецепторном уровне. Они неодинаковы у различных больных, но, как было отмечено выше, для проявления имеющихся генетических дефектов немаловажное значение имеют приобретенные изменения, в частности, курение, гиподинамия, возраст, ожирение, особенно его абдоминальный тип, что можно объяснить различием свойств адипоцитов. Исследования адипоцитов, полученных из различных частей тела больных с ожирением, показали, что адипоциты передней брюшной стенки имеют большую липолитическую активность, возможно, вследствие меньшего числа рецепторов инсулина. В результате повышается концентрация свободных жирных кислот в плазме крови, что приводит к нарушению обмена инсулина и глюкозы в печени, мышцах, жировой ткани и в итоге – к ИР [5, 6].

Основные биологические эффекты инсулина. Инсулин осуществляет утилизацию, метаболизм и “складирование” поступающих в организм питательных веществ. Он также участвует в процессах роста и дифференцировки тканей. Инсулин увеличивает синтез гликогена, усиливает гликолиз, уменьшает глюконеогенез и гликогенолиз, повышает липогенез, активизирует липопротеинлипазу (ЛПЛ), увеличивает синтез желчных кислот (ЖК), активизирует образование глицеринфосфата и эстерификацию ЖК в триглицериды (ТГ), уменьшает липолиз и кетогенез. Инсулин увеличивает анаболизм и уменьшает катаболизм протеинов, усиливает поглощение аминокислот, повышает синтез РНК и ДНК. Под воздействием инсулина происходит повышение выработки эндотелием вазоконстрикторных биологически активных веществ – эндотелина, тромбосана А2 и снижение секреции таких мощных вазодилататоров, как простациклин и оксид азота. Большая часть инсулина метаболизируется в печени, причем за один пассаж в ней задерживается 40–60% гормона, поступающего из системы портальной вены, а около 40% инсулина инактивируется почками. Гормон фильтруется в клубочках, а в проксимальных канальцах почти полностью реабсорбируется и разрушается протеолитическими ферментами. Инсулин после связывания с рецепторами гепатоцитов перемещается к лизосомам, где подвергается действию по крайней мере двух ферментов. В клетках мышечной и жировой тканей инсулин ускоряет поглощение глюкозы. В цитоплазме этих клеток имеются неактивные транспортные белки – глюкозные транспортеры (ГЛЮТ-4), с помощью которых глюкоза проникает в клетку по типу облегченной диффузии. Инсулин и физическая нагрузка вызывают транслокацию ГЛЮТ-4 в мембрану клетки. Постоянная физическая нагрузка увеличивает экспрессию гена ГЛЮТ-4 в мышечной и жировой тканях, что сопровождается усилением поглощения глюкозы в 7 раз. При стимуляции инсулинового рецептора активируются киназы и происходит фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора-1, что ведет к транслокации ГЛЮТ-4 в клеточную мембрану [7]. Максимальный биологиче-

ский эффект инсулина зависит от количества “занятых” рецепторов, которые составляют небольшую часть (около 10%) от их общего количества, причем увеличение текучести мембраны сочетается с увеличением концентрации рецепторов к инсулину [8]. Физиологическая потребность в инсулине колеблется в пределах 40–60 ЕД в пересчете на экзогенный инсулин. Однако до настоящего времени большинство диабетологов расценивают ИР как гораздо большую суточную потребность в инсулине – более 2 ЕД/кг массы тела, или диагностируют его при значениях инсулина в плазме натощак более 15 мкМЕ/мл.

Различают *острую* (временную), *хроническую* (длительную) и *идиопатическую* ИР. При острой ИР суточная потребность в инсулине увеличивается быстро и столь же быстро восстанавливается. Такое повышение потребности в инсулине наблюдается при инфекционных заболеваниях, травмах, сепсисе, оперативных вмешательствах, тяжелом кетоацидозе, беременности, стрессах, голодании, уремии, циррозе печени. ИР может быть обусловлена антагонистическим влиянием высокого уровня свободных жирных кислот, избыточным количеством кетоновых тел, ацидозом, повышением количества контринсулиновых гормонов.

Хроническая ИР наблюдается при следующих эндокринных состояниях: синдром Кушинга, акромегалия, феохромоцитомы, глюкагонома, тиреотоксикоз, гипотиреоз, гиперпаратиреоз. Также ИР отмечается при редких наследственных синдромах: синдром аcantosis nigricans (AN) типа А и типа В (это шершавые, морщинистые гиперпигментированные участки кожи, часто – на локтях, в подмышечных впадинах, под молочными железами: ИР обнаруживается у 90% пациентов с AN), синдром Рабсона-Менденхалла, псевдоакромегалия, лепречаунизм (синдром Донохью), врожденная генерализованная и сегментарная липодистрофия. Также при хронической почечной недостаточности, гиподинамии, гиперкалорийной диете, повышении активности симпатической нервной системы (частые стрессы), пожилом возрасте, дислипидемиях, СД 2 типа, поликистозе почек и яичников, АГ, атероскле-

розе, применении некоторых лекарственных препаратов (β -блокаторы и тиазидные диуретики) наблюдается хроническая ИР. Инсулин регулирует скорость синтеза липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) печенью. При повышении его концентрации увеличивается синтез данных липопротеидов. Элиминация ЛПОНП регулируется ферментом ЛПЛ, активность которой также находится под контролем инсулина. При наличии ИР этот фермент, как и другие ткани, оказывается резистентным к влиянию инсулина, поэтому элиминация ЛПОНП замедляется. Рост синтеза и замедление элиминации приводят к повышению концентрации ЛПОНП, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ТГ в плазме крови. Понижение активности ЛПЛ сопровождается уменьшением содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), так как часть ЛПВП образуется в организме в процессе гидролиза ЛПОНП. Более того, показано, что гиперинсулинемия непосредственно способствует катаболизму ЛПВП. Не менее важным является еще один фактор, способствующий развитию дислипидемии у ИР-больных – это *увеличение содержания свободных (неэстерифицированных) жирных кислот (НЭЖК) в крови*. Известно, что НЭЖК стимулируют освобождение инсулина β -клетками ПЖ и уменьшают его печеночный клиренс, а также ухудшают периферическую чувствительность к инсулину, что в конечном итоге способствует прогрессированию гиперинсулинемии. Кроме того, в многочисленных исследованиях показана способность НЭЖК уменьшать связывание инсулина с инсулиновыми рецепторами, нарушать передачу сигнала от рецепторов в клетки и уменьшать утилизацию глюкозы инсулинзависимыми тканями. Избыточное поступление НЭЖК в печень приводит к усилению синтеза в ней ТГ и ЛПОНП, увеличивая их содержание в крови. При ожирении в тех случаях, когда толерантность к глюкозе нормальная, наблюдается гиперинсулинемия как натощак, так и после введения глюкозы. Наблюдаемая гиперинсулинемия отражает состояние ИР, причем эти изменения обратимы, так как при уменьшении массы тела, как правило, восстанавливается чувствительность к

инсулину и нормализуется концентрация гормона в крови [7]. Также соотношение между ТГ и ЛПВП является достаточно надежным маркером, позволяющим выявить ИР у пациентов с избыточным весом. Указанный коэффициент может быть использован при массовых исследованиях для выявления групп лиц с высоким риском развития ССЗ и атеросклероза. Однако не всегда ИР приводит к развитию НТГ и СД 2, у этих больных имеется очень высокий риск развития атеросклероза. Метаболические и клинические нарушения, в основе которых лежат ИР и компенсаторная гиперинсулинемия, объединены в понятие синдрома ИР, известного также как синдром X или метаболический синдром (МС). Венцом развития МС является *ускоренное развитие атеросклероза и его клинических проявлений*. Вызывая существенные количественные и, что немаловажно, качественные изменения липопротеиновых молекул, гиперинсулинемия индуцирует атерогенные изменения липидного спектра крови. Она способствует повышению чувствительности, а возможно, и количества рецепторов для ЛПНП на клеточных мембранах стенки артерии, приводя тем самым к ускоренному транспорту избытка ХС в сосудистую стенку. Установлена возможность стимулирующего влияния избытка инсулина на процессы синтеза ХС непосредственно в сосудистой стенке. Переполненные липидами моноциты могут адгезироваться даже к неповрежденной сосудистой стенке и за счет лизосомных энзимов вызывать нарушения целостности эндотелиальной выстилки. Показано, что измененный эндотелий экспрессирует молекулы адгезии, в частности, ICAM-1, облегчающие проникновение моноцитов, переполненных липидами, в субэндотелий. Все вышеприведенные механизмы создают возможность доступа к более глубоким слоям сосудистой стенки инсулина, липидов, моноцитов, тромбоцитов, тромбоцитарным, моноцитарным и другим факторам роста и пролиферации. Каскад вышеперечисленных факторов способствует аккумуляции липидов в сосудистой стенке, пролиферации и миграции в интиму артерий, гладкомышечных клеток и усилению продукции ими коллагена и эластина, разви-

тию микроагрегатов тромбоцитов. Последние создают условия для микроэмболий *vasa vasorum* крупных артериальных сосудов с локальными изменениями сосудистой стенки, что в конечном итоге и приводит к развитию атеросклероза и тромбозу. Выделяют не-прямые и прямые методы оценки действия инсулина *in vivo*. Непрямые методы направлены на оценку эффектов эндогенного инсулина. К ним относятся пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) [9], внутривенный глюкозотолерантный тест (ВВГТТ) [10], постоянная инфузия глюкозы с модельной оценкой (ПИГМО) [11]. При проведении прямых методов осуществляют инфузию инсулина и оценивают его эффекты на метаболизм глюкозы. Среди них – инсулиновый тест толерантности (ИТТ) [12], инсулиновый супрессивный тест (ИСТ) [13], эугликемический гиперинсулинемический клэмп (ЭГК) [14]. Смешанным считается метод обменного баланса на уровне предплечья (ОБП). Наиболее простыми, экономичными и широко используемыми являются методы ПИГМО, ВВГТТ, ПГТТ, однако они менее точны. Во всем мире “золотым стандартом” определения ИР признан метод ЭГК. Он обеспечивает оценку действия инсулина и легко комбинируется с множеством других методов определения глюкозы и инсулина натошак для оценки чувствительности к инсулину. Однако этот метод достаточно сложен и требует дорогостоящего оборудования. В клинической практике в настоящее время применяется в основном пероральный тест оценки толерантности к глюкозе (нагрузка 75 г глюкозы) с определением концентрации не только глюкозы, но и иммунореактивного инсулина (ИРИ) в плазме крови. По мнению Ю.В. Зимина, диагностическая ценность перорального теста в диагностике МС возрастает, если наряду с концентрацией глюкозы и ИРИ определять еще и уровень С-пептида в плазме крови. В качестве критериев МС автор предлагает концентрации С-пептида более 1,2 нмоль/л до начала теста и более 1,4 нмоль/л через 2 ч после приема 75 г глюкозы [15]. F. Саго считает, что достаточно достоверным критерием наличия ИР является снижение отношения концентрации глюкозы крови (в мг/дл) к уровню ИРИ (в мкЕд/мл)

ниже 6 (при измерении концентрации глюкозы в ммоль/л количественным критерием является значение 0,33 [16]. В связи с различными механизмами развития ИР должны быть проведены ранняя диагностика и дифференцированное лечение вышеперечисленных состояний (ИБС, АГ, НТГ, СД 2, ожирения) и в первую очередь – профилактика, предупреждение, а также отсрочка манифестации атеросклеротических поражений сосудов. Одним из важных условий борьбы с ИР является строгое выполнение диетических рекомендаций. Особенно это относится к больным с избыточной массой тела, у которых нормализация или значительная потеря ее приводит к ликвидации резистентности или значительному снижению дозы экзогенного гормона без дополнительных терапевтических средств.

Литература

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. – СПб.: СПбГМУ, 1999. – 204 с.
2. Park Y.W., Zhu S., Palaniappan L. et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor finding in the US population from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 // *Arch Intern Med.* – 2003. – Vol. 163. – P. 427–436.
3. Donahue R.P., Bean J.A., Donahue R.D. et al. Does insulin resistance unite the separate components of the insulin resistance syndrome? // Evidence from the Miami Community Health Study. *Arterioscler Thromb Vase Biol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 2413–2417.
4. Reaven J.M. Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes* 19XS. – Vol. 37. – P. 1595–1607.
5. Чазова И.Е., Мычка Б. Метаболический синдром. – М.: Media Medica, 2004. – С. 48–100.
6. Reaven G.M. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease // *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 2399–2403.
7. Балаболкин М.И., Дедов И.И. Генетические аспекты СД. – С д-т, 2000. – 1:2–10.
8. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease: syndrom X // In: 4th Int.Symp. on Mul-

- multiple Risk Factors in Cardiovascul. Dis. – Washington., 1997. – P. 11 Abstr.
9. *Himsworth H.P.* Diabetes mellitus. Its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types // *Lancet*. – 1936. – Vol. 1. – P. 127–130.
 10. *Cheatam B., Kahn C.R.* Insulin action and the insulin signaling network // *Endocr Rev*. – 1995. – Vol. 16. – P. 117–142.
 11. *Hosker J.P., Matthews D.R., Rudenski A.S., Burnett M.A., Darling P., Bown E.G. et al.* // Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and b-cell function in man. *Diabetologia*. – 1985. – Vol. 28. – P. 401–411.
 12. *Borona E., Moghetti P., Zancanaro C., Cigolini M., Cacciatory V. et al.* Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycaemic clamp studies // *J. Clin Endocrinol Metab*. – 1989. – Vol. 68. – P. 374–378.
 13. *Shen S.W., Reaven G.M., Farguhar I.W.* Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes // *J. Clin Invest*. – 1970. – Vol. 49. – P. 2151–2160.
 14. *DeFronzo R.A., Tobin J., Andres R.* Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance // *Am J. Physiol*. – 1979. – Vol. 237. – P. E214–E223.
 15. *Зимин Ю.В.* Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X // *Кардиология*. – 1998. – №6. – С. 71–81.
 16. *DeFronzo R.A., Ferrannini E., Hendler R., Felig P., Wahren J.* Regulation of splanchnic and peripheral glucose uptake by insulin and hyperglycemia in man // *Diabetes*. – 1983. – Vol. 32. – P. 35–45.