Инсулинорезистентность и ее значение в патогенезе нарушений углеводного обмена и сахарного диабета типа 2

М.И. Балаболкин

Государственное учреждение
Эндокринологический научный центр
(дир. – акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Под инсулинорезистентностью понимают снижение биологического ответа к одному или нескольким эффектам действия инсулина, однако чаще инсулинорезистентность определяют как состояние, которое сопровождается сниженным поглощением глюкозы тканями организма под влиянием инсулина, т.е. резистентностью клеток различных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина. Одним из объективных признаков наличия инсулинорезистентности у лиц без сахарного диабета является выявление гиперинсулинемии при отсутствии явных и скрытых признаков гипогликемии. Подтверждением инулинорезистентности при этом является сниженный или субнормальный ответ на введение экзогенного инсулина (проба с инсулином слабоположительная или отрицательная) или повышенный уровень инсулинемии, наблюдаемый при проведении пробы с пероральной нагрузкой глюкозой. Снижение биологического действия инсулина наблюдается не только на уровне целостного организма, но и на уровне клеток – мишеней (адипоциты, гепатоциты, миоциты).

Степень выраженности инсулинорезистентности определяется различными методами. Наиболее достоверным является метод определения чувствительности к инсулину с помощью биостатора – «клэмп» метод. При этом чувствительность к инсулину или его биологическое действие оценивается при инфузии инсулина с определенной (заданной) скоростью для достижения постоянной концентрации его в плазме крови. Постоянное, обычно эугликемическое, содержание глюкозы в крови поддерживается постоянной инфузией раствора глюкозы, для чего в автоматическом режиме определение концентрации глюкозы в плазме крови проводится каждые 5 мин. При достижении постоянной скорости инфузии глюкозы, необходимой для поддержания состояния эугликемии, определяется действие инсулина, потому что скорость инфузии глюкозы эквивалентна скорости обмена глюкозы, и отношение скорости инфузии глюкозы к уровню глюкозы в плазме крови отражает действие инсулина. Сниженное действие инсулина свидетельствует об инсулинорезистентности. Кроме классического метода определения инсулинорезистентности, предложены и другие методы.

На чувствительность тканей к инсулину влияют различные факторы, в том числе возраст, наличие избыточной массы тела и особенно распределение жировой ткани, артериальное давление и гипертензия, наличие дислипидемии, физическое состояние и тренированность организма, курение, ишемическая болезнь сердца и семейный анамнез по диабету. Инсулинорезистентность подразделяется на: 1) физиологическую – пубертат, беременность, ночной сон, диета богатая жиром; 2) метаболическую – диабет типа 2, декомпенсация диабета типа 1, диабетический кетоацидоз, ожирение, выраженная недостаточность питания, гиперурикемия, вызванная инсулином гипогликемия, избыточный прием алкоголя; 3) эндокринную — тиротоксикоз, гипотироз, синдром Кушинга, акромегалия, феохромоцитома; 4) неэндокринную – эссенциальная гипертензия, ХПН, цирроз печени, ревматоидный артрит, acanthosis nigricans, сердечная недостаточность, миотоническая дистрофия, травма, ожоги, сепсис, хирургия, раковая кахексия.

Инсулинорезистентность сочетается с рядом метаболических или сосудистых заболеваний. Одним из таких заболеваний является синдром Х, или метаболический синдром, описанный G.M. Reaven (1988). Отдавая должное G.M. Reaven, который объединил все описанные до него клинические проявления под общим названием «синдром Х», следует указать и на ряд работ, ранее посвященных вопросам инсулинорезистентности при ожирении и сахарном диабете типа 2 (СД 2).

Значительно раньше неоднократно, в том числе и нами (М.И. Балаболкин и Л.И Гаврилюк, 1983), отмечалось, что при ожирении с нормальной толерантностью к глюкозе наблюдается гиперинсулинемия как натощак, так и после введения глюкозы, причем эти больные способны продуцировать в 2-4 раза больше инсулина, чем здоровые. Кроме того, у больных, страдающих ожирением, наряду с гиперинсулинизмом имеется инсулинорезистентность. Наблюдаемая при этом гиперинсулинемия отражает наличие инсулинорезистентности, причем такие изменения обратимы, так как при

уменьшении массы тела, как правило, восстанавливается чувствительность к инсулину и нормализуется содержание инсулина в крови.

Изучая секрецию инсулина, В. Г. Баранов и Л. Ш. Оркодашвили (1977) установили, что при явном сахарном диабете у больных ожирением содержание ИРИ в крови в ответ на стимуляцию глюкозой повышается в меньшей степени, чем у больных ожирением со скрытым диабетом. В этой стадии заболевания, по мнению авторов, развивается абсолютная инсулиновая недостаточность. У больных как с нормальной, так и с избыточной массой тела прогрессирование диабета протекает с нарастанием инсулиновой недостаточности – от относительной к абсолютной, и этот процесс у больных ожирением протекает медленнее, чем у лиц с нормальной массой тела, очевидно, за счёт предшествовавших гипертрофии и гиперплазии β-клеток. Справедливости ради следует отметить, что эти авторы уже тогда рассматривали инсулинорезистентность как наследственный основной фактор, обусловливающий развитие сначала относительной, а затем абсолютной инсулиновой недостаточности с развитием явного сахарного диабета в зависимости от функциональных резервов островкового аппарата поджелудочной железы. Значение инсулинорезистентности как основного наследственного фактора, участвующего в патогенезе сахарного диабета, было сформулировано В.Г. Барановым несколько позже (1980). Таким образом, отечественные исследователи рассматривали инсулинорезистентность как основное патологическое состояние, на фоне которого формируются ожирение, нарушение углеводного обмена и сахарный диабет. Гиперинсулинемия является следствием резистентности к инсулину, вторичным, компенсаторным состоянием в ответ на развитие генерализованной инсулинорезистентности.

Метаболический синдром характеризуется наличием резистентности к инсулину и компенсаторной гиперинсулинемией и именно такое сочетание отличает синдром X от СД 2. Степень выраженности инсулинорезистентности зависит от образа жизни и наследственной предрасположенности, обусловленной различными генами, а также от степени выраженности ожирения, физической активности, которые в большой степени модулируют действие инсулина на периферии. Помимо этого, составляющими метаболического синдрома являются центральный, или андроидный, тип ожирения, нарушенная толерантность к глюкозе или явный СД 2, гипертензия, дислипидемия и гиперурикемия. Метаболический синдром, как и СД 2, четко сочетается с ускоренным развитием атеросклероза и сердечно-сосудистых поражений, которые являются основной причиной ранней инвалидизации и летальности.

Инсулинорезистентность встречается не только при СД 2, но и при других заболеваниях, сопровождающихся нарушениями обмена веществ. Инсулинорезистентность встречается более чем в 25% у практически здоровых лиц без ожирения, степень выраженности которой сопоставима с инсулинорезистентностью, наблюдаемой у больных СД 2 (G.M. Reaven, 1988). Изучая с помощью биостатора распространенность инсулинорезистентности у больных с нарушением толерантности к глюкозе, сахарным диабетом типа 2, с дислипидемией, гиперурикемией и гипертензией, E. Borona и соавт. (1998) показали, что инсулинорезистентность встречается при сахарном диабете типа 2 у 83,9% больных; при нарушенной толерантности к глюкозе – у 65,9%; при гиперхолестеринемии – у 53,5%; при гипертриглицеридемии – у 84,2%; при снижении липопротеидов высокой плотности – 88,1% и при гипертонии – 58% больных.

Как известно, метаболизм глюкозы и сохранение нормальной ее толерантности поддерживается двумя системами обратной связи: секрецией инсулина β-клетками, скорость которой зависит от уровня глюкозы в крови, омывающей островки поджелудочной железы, и действием инсулина на периферии. Таким образом, гипергликемия может быть следствием недостаточной секреции инсулина или снижением биологического действия инсулина или следствием недостаточности обоих процессов.

Для определения наличия и степени выраженности инсулинорезистентности применяют несколько методик: «эугликемическая клэмп-методика» с использованием биостатора, упомянутая выше; определение коэффициента инсулинорезистентности по F. Caro (1991), который является отношением базальной концентрации иммунореактивного инсулина в сыворотке крови к содержанию глюкозы натощак. Кроме того, M. N. Duncan и сотр. (1995) установили, что степень выраженности инсулинорезистентности более четко характеризует другой не менее простой индекс, который вычисляется по следующей формуле:

Индекс инсулинорезистентности=
=(гликемия натощак)×(базальный уровень ИРИ) : 25.

Отражением степени выраженности инсулинорезистентности является снижение уровня глюкозы в крови в ответ на внутривенную нагрузку инсулином (проба с инсулином из расчета 0,1 ед инсулина на 1 кг массы тела), которая была предложена в 70-е годы для оценки секреции гормона роста.

Инсулинорезистентность сопровождается гиперинсулинемией, которая встречается как при базальных условиях, так и при проведении глюкозотолерантного теста. Гиперинсулинемия при инсулиновой резистентности носит компенсаторный характер и направлена на поддержание нормального метаболизма глюкозы.

С современных позиций патогенез сахарного диабета типа 2 обязательно включает в себя наличие и взаимодействие двух компонентов, участвующих в регуляции и поддержании нормального уровня глюкозы в крови, к которым, как указано выше, относятся секреторное состояние β-клеток и чувствительность периферических тканей к инсулину. В этом вопросе все диабетологи мира единодушны. Несмотря на то, до сих пор нет единого мнения о первичности или вторичности инсулинорезистентности при СД 2, большинство исследователей, а это мнение разделяется и нами, считают, что инсулинорезистентность является первичной и наследственно обусловленной.

Изучая естественное течение инсулинорезистентности в различных популяциях, удалось установить, что инсулинорезистентность представляет собой сочетание двух компонентов: генетического, или наследственного, и приобретенного. В семьях больных СД 2 прослеживается ее наследственный компонент. Так, родственники первой степени родства с нарушенной и даже с нормальной толерантностью к глюкозе имеют выраженную инсулинорезистентность по сравнению с лицами контрольной группы. У монозиготных близнецов, болеющих СД 2, инсулиновая резистентность также более выражена по сравнению с близнецами без диабета. В ряде исследований показано, что имеющаяся у родственников первой степени родства при сохранении нормальной толерантности к глюкозе умеренная инсулинорезистентность значительно усугубляется при нарушении у них углеводного обмена. Аналогичные данные получены при проведении исследований у монозиготных близнецов.

Исследования последних лет свидетельствуют в пользу первичности инсулинорезистентнности при СД 2. Так, результаты многоцентрового исследования (изучение инсулинорезистентности при атеросклерозе), проведенного в трех этнических популяциях (представители белой расы неиспанского происхождения, испанцы и афроамериканцы), показали, что среди перечисленных групп нормальная инсулиночувствительность встречается у небольшого количества больных СД 2 (около 4-17%) как у «худых», так и «ожирелых» больных независимо от этнической популяции.

Распространенность и частота инсулинорезистентности в различных популяциях отличается высокой вариабельностью. Так, M. H. Banerji и соавт. (1995) смогли установить наличие инсулинорезистентности лишь у 60% в популяции афроамериканцев, страдающих СД 2. При этом сахарный диабет сочетался у них с абдоминальным (центральным) типом ожирения, а индекс массы тела был <30. Как показывают исследования L. Groop и соавт. (1993), у «худых» больных СД 2 без микроальбуминурии и гипертензии чувствительность к инсулину такая же, как и лиц того же возраста без сахарного диабета. Эти данные позволили авторам исследования предположить, что причиной инсулинорезистентности у обследованных больных является наличие микроальбуминурии и гипертензии, а не сам СД 2. Наличие семейной дислипидемии является определенным вкладом в развитие инсулинорезистентности.

Причины наличия в некоторых случаях «нормальной или сохраненной» чувствительности к инсулину, которая выявляется у определенной части больных, как правило, при нормальной или даже сниженной массе тела, неизвестны. Однако некоторые авторы предполагают, что у таких больных на стадиях предиабета, видимо, имелась повышенная (супернормальная) чувствительность к инсулину, которая снизилась у них до «нормальной» на стадии гипергликемии (E. Ferranini, 1998).

Изучая значимость различных факторов риска (уровень инсулина и глюкозы в сыворотке крови натощак, ожирение и распределение подкожножировой клетчатки) на частоту СД 2 среди американцев мексиканского происхождения, S.M. Haffner и соавт. (1990) установили, что гиперинсулинемия у лиц без диабета предшествует появлению СД 2, и содержание глюкозы в крови не зависит от уровня инсулина в плазме крови.

Таким образом, СД 2 развивается чаще у лиц, которые имеют базальную гиперинсулинемию и относительно высокий уровень глюкозы. Однако гиперинсулинемия может быть первичной вследствие повышенного глюкозостимулированного образования инсулина или вторичной (компенсаторной) в ответ на сниженную чувствительность к инсулину.

В пользу вторичности гиперинсулинемии свидетельствуют популяционные исследования по изучению степени выраженности инсулинорезистентности у неболеющих диабетом индейцев племени Пима, у которых частота сахарного диабета в популяции достигает 40-50%. Используя клэмп-методику, S. Lillioja и соавт. (1993) показали, что инсулинорезистентность является независимым фактором риска развития СД 2 и появляется значительно раньше, чем выявляется клинический сахарный диабет. При этом у половины обследованных одновременно выявляется и нарушение секреции инсулина. Результаты этих исследований подтверждают мнение различных исследователей о первичности инсулинорезистентности. Наследуется, вероятнее всего, предрасположенность к инсулинорезистентности, которая и является основным патогенетическим звеном развития СД 2.

Механизмы развития инсулиновой резистентности при СД 2 гетерогенны.

В настоящее время клиническими и экспериментальными исследованиями показано, что одной из причин проявления инсулинорезистент-

ности в более выраженной степени является глюкозотоксичность, т.е. состояние длительной гипергликемии. Помимо этого, глюкозотоксичность способствует десенситизации β-клеток, что проявляется ухудшением их секреторной активности. Установлено также, что некоторые аминокислоты и, в частности, глютамин значительно влияют на действие инсулина, модулируя поглощение глюкозы. Наблюдаемая в этих случаях десенситизация является следствием образования продуктов обмена гексозаминов (гексозаминовый шунт). Глютамин и фермент фруктозо-6-фосфат аминотрансфераза необходимы для конверсии фруктозо-6-фосфата в глюкозамин-6-фосфат и для нормального функционирования этого шунта.

Гипергликемия, являющаяся основным признаком сахарного диабета, отражает состояние инсулинстимулированного поглощения глюкозы периферическими тканями и, в первую очередь, мышцами. И, действительно, уже на самых ранних этапах развития СД 2 у большинства больных имеется снижение транспорта глюкозы, свидетельствующее об уменьшении биологического действия инсулина. К сожалению, этот хорошо установленный факт не является исключительной принадлежностью СД 2, а встречается и при других состояниях (ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, метаболический синдром). Резистентность к инсулинстимулированному поглощению глюкозы мышцами встречается и у родственников первой степени родства при отсутствии у них сахарного диабета, что еще раз свидетельствует о генетической предрасположенности к инсулинорезистентности. Более того, достоверное снижение инсулинстимулированного поглощения глюкозы выявляется у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, причем выявляемый дефект транспорта глюкозы в мышцы под влиянием инсулина сравним с тем, что имеет место у больных с СД 2. Таким образом, наличие инсулинорезистентности только в мышечной ткани еще недостаточно для развития сахарного диабета, и дефект действия инсулина в мышцах не всегда приведет к выраженному и стойкому нарушению углеводного обмена.

Второй важной тканью для действия инсулина является жировая ткань. Хорошо известен факт, что содержание инсулина в плазме крови здоровых лиц и больных сахарным диабетом на протяжении дня практически может колебаться в пределах нормальных величин, но имеются большие различия при этом в уровне глюкозы в плазме крови. Однако амплитуда повышения секреции инсулина и уровень гликемии в ответ на прием пищи у лиц этих групп резко отличается, свидетельствуя о необходимости наличия компенсаторной гиперинсулинемии для поддержания достаточного снижения постабсорбционной гипергликемии у больных СД 2 или у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе. Установлено, что выявляемое нарушение в метаболизме глюкозы определяется функциональным состоянием жировой ткани.

Инсулин принимает участие в липолизе жира и контролирует уровень неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в крови посредством стимулирующего влияния на липопротеиновую липазу и ингибирующего эффекта на гормон-чувствительную липазу. И результате происходит быстрое снижение содержания НЭЖК в крови после экзогенного введения инсулина. Это влияние инсулина ухудшается у практически здоровых лиц (добровольцы) при наличии у них инсулиновой резистентности (E. Ferrannini и соавт., 1997) или у больных ожирением без сахарного диабета (K.N. Frayn и соавт., 1996). Свободные жирные кислоты (СЖК) оказывают ингибирующее влияние на окисление глюкозы (цикл Рэндла) и участвуют в поддержании и усилении состояния инсулинорезистентности. Еще в 1987 г. A. Swislocki и соавт., изучая изменение концентрации СЖК в крови в ответ на инфузию инсулина, при блокаде эндогенной секреции инсулина соматостатином показали, что повышение содержания инсулина в сыворотке крови с 5 до 50 мЕД/мл сопровождается резким уменьшением концентрации СЖК и полумаксимальное снижение СЖК наблюдается при концентрации инсулина в крови около 20 мЕД/мл. Эти исследования показали, что жировая ткань обладает высокой чувствительностью к действию инсулина, которая достоверно снижается у больных СД 2. G. Paolisso и соавт. (1995) установили, что высокий уровень НЭЖК является высоким фактором риска развития СД 2 типа. Однако, как показано исследованиями последних лет, НЭЖК, помимо этого, необходимы для нормальной глюкозостимулированной секреции инсулина (R.L. Dobbins и соавт., 1998). Эффективное и быстрое снижение НЭЖК в крови у здоровых и больных диабетом снижает базальный уровень секреции инсулина (G. Boden и соавт., 1998). Кроме того, снижение уровня НЭЖК в крови у родственников 1-й степени родства больных СД 2 при длительном приеме ципимокса сопровождалось улучшением секреции инсулина поджелудочной железой и инсулин-опосредованного поглощения глюкозы периферическими тканями (G. Paolisso и соавт.,1998), тогда как инфузия липидов здоровым добровольцам в течение 48 часов приводит к инсулиновой резистентности, хронической гипергликемии, которая сопровождается гиперинсулинемией (G.Boden и соавт., 1995). Инсулинотропная активность жирных кислот повышается со степенью их насыщенности (J.D. McGarry и R.L. Dobbins,1999).

Считается, что повышение уровня СЖК в сыворотке крови наблюдается у тех инсулинорезистентных больных диабетом, у которых уже отсутствует возможность поддержания компенсаторной гиперинсулинемии, необходимой для нормального обмена углеводов. При этом повышение содержания СЖК в сыворотке крови, в свою очередь, снижает инсулинстимулированное поглощение глюкозы на периферии. Поступление избытка СЖК в печень приводит к увеличению их окисления со стимуляцией глюконеогенеза и повышению скорости образования глюкозы печенью, приводя к дальнейшему повышению гликемии в центральном кровообращении. Таким образом, повышенный уровень СЖК и глюкозы в крови усиливает секреторную недостаточность β-клеток. К имеющейся глюкотоксичности присоединяется липотоксичность (ингибирование повышенным содержанием СЖК секреции инсулина). Создается своего рода «порочный круг»: повышение содержания СЖК происходит из-за недостаточной секреции инсулина островками поджелудочной железы, приводящей к ухудшению утилизации глюкозы на периферии; при этом избыточное поступление СЖК в печень способствует повышению их окисления и стимуляции глюконеогенеза с повышенным поступлением глюкозы в кровь, приводя к дальнейшему и без того уже ингибированному поглощению глюкозы периферическими тканями, усугубляя секреторную активность β-клеток.

Проведенные исследования доказали, что гипергликемия натощак, наблюдаемая у больных СД 2, является следствием нарушения скорости образования глюкозы в печени, которая играет доминирующую роль в поддержании у них постоянной гипергликемии. Повышение скорости образования глюкозы печенью отражает наличие в ней выраженной инсулинорезистентности, а не только в мышечной и жировой тканях.

В эксперименте на модели ожирелых диабетических крыс (Zucker diabetic fatty rat) показано, что значительное повышение в плазме крови концентрации НЭЖК и триглицеридов в предиабетический период сочетается с резким увеличением содержания триглицеридов в островках поджелудочной железы, выявляемое у этих животных в возрасте 9-11 недель (Y. Lee и соавт.,1994). Это ингибирующее влияние повышенной концентрации липидов на функцию β-клеток поджелудочной железы названо липотоксичностью. Диета с ограничением жиров, назначенная указанным экспериментальным животным в возрасте 6 нед, снижает гиперлипидемию, гипертриглицеридемию и накопление липидов в островках поджелудочной железы, что сопровождается улучшением функции β-клеток. Липотоксичность или длительное влияние повышенных концентраций НЭЖК на снижение функции β-клеток, по данным M. Shimabukuro и соавт. (1997), опосредуется нарушением регуляции индуцируемой NO-синтазы и повышенным образованием NO. Другим исследованием, проведенным в этой лаборатории, показано, что применение различных веществ (лептин или троглитазон), приводящих к снижению содержания триглицеридов в островках поджелудочной железы, препятствует повышению уровня NO в β-клетках в ответ на IL-1β и последующие явления цитотоксичности. Не исключается, что липотоксичность может опосредоваться и другими механизмами. Установлено, что повышение аккумуляции жирных кислот в островках поджелудочной железы приводит к ускорению апоптоза в β-клетках и повышению в них синтеза церамидов (M. Shimabukuro и соавт., 1998). В исследованиях in vivo на модели ожирелых диабетических крыс также показано, что апоптоз принимает участие в развитии недостаточности β-клеток, что выражается в невозможности коменсировать проявления инсулиновой резистентности (A.Pick и соавт., 1998). Таким образом, нарушение липидного обмена и избыточное накопление НЭЖК в островках поджелудочной железы приводит к снижению их функциональной активности при СД 2 типа. Нарушение пульсирующей секреции инсулина и влияния инсулина на распределение глюкозы в организме также являются факторами, способствующими инсулинорезистентности.

Как отмечалось выше, биологическое действие инсулина, т.е. его влияние на стимуляцию поглощения глюкозы периферическими тканями, опосредуется через инсулиновые рецепторы. Комплексирование инсулина с рецептором является триггером образования вторичных мессенджеров и активации ферментных систем, участвующих в реализации биологического действия инсулина, и, в частности, двух основных ферментов: гликогенсинтазы (контроль образования гликогена) и пируватдегидрогеназы (регуляция окисления глюкозы).

Чувствительность ткани к биологическому действию любого гормона, включая инсулин, обусловлена наличием в ее клетках специфических рецепторов. Нарушения взаимодействия гормона с рецепторами могут вести к развитию резистентности периферических тканей к его биологическим эффектам. Нарушение чувствительности и резистентности к инсулину связано с недостаточностью рецепторов к инсулину, механизмов комплексирования инсулина с рецептором и дефектами пострецепторного механизма. В наших исследованиях (М.И.Балаболкин и соавт., 1983) показано, что у больных СД 2 с ожирением и нормальной массой тела количественные и качественные характеричтикирецепторов к инсулину изменены (табл. 1).

Из данных табл.1 видно, что на мононуклеарных клетках крови определяются два типа рецепторов к

инсулину: I тип - высокоаффинные ($K_{аф}$ 4,4 x 10^9 M^{-1}), с числом рецепторов 645 на клетку; II тип – низкоаффинные рецепторы ($K_{аф}$ 1,62 x 10^8 M^{-1}), с числом рецепторов 6750 на клетку. Степень снижения концентрации рецепторов тем больше, чем выше гиперинсулинемия и избыток массы тела у больного. Так, если у больных с гиперинсулинемией порядка 30 мкЕД/мл и избытком массы тела 134% от идеальной число рецепторов на клетку составило 2606, то у больных с инсулинемией 29 мкЕД/мл и избытком массы 112% от идеальной – 2937 на клетку. Эти изменения вторичные и являются следствием выраженной инсулинемии у этих больных, особенно при сочетании заболевания с ожирением по принципу down regulation. С другой стороны, у больных без ожирения и с нормальным базальным уровнем инсулина в сыворотке крови также отмечалось снижение связывания инсулина с рецепторами.

При СД 2 также имеет место нарушение инсулинрецепторного взаимодействия (уменьшение количества рецепторов к инсулину, снижение их аффинности), что сопровождается усилением клинических проявлений инсулинорезистентности и восстанавлением этих показателей почти до нормы при снижении массы тела.

Помимо рецепторных, имеется значительное число пострецепторных механизмов, участвующих как в генезе инсулинорезистенности, так и в механизмах развития диабета. Инициация передачи гормонального сигнала инсулина начинается с фосфорилирования β-субъединицы инсулинового рецептора, которое осуществляется тирозинкиназой. Это фосфорилирование, а затем поддерживающееся аутофосфорилирование рецептора инсулина необходимо для последующих этапов пострецепторного действия инсулина и, в частности, для активирования и транслокации глюкозных транспортеров (ГЛЮТ), наиболее важным из которых является ГЛЮТ-4. Экспрессия этого транспортера имеет место только в скелетных мышцах, мышцах сердца и жировой ткани. Гликозилирование или уменьшение транслокации ГЛЮТ-4 сопровождается инсулиновой резистентностью. T. Utriainen и соавт. (1998) показали, что инсулинорезистентность у больных СД 2 проявляется не во всех тканях организма. Так, в скелетных мышцах всего организма и в мышцах бедра больных сахарным диабетом типа 2 имела место выраженная инсулинорезистентность, определяемая по поглощению глюкозы (71±6 мкмоль/кг · мин, при норме у здоровых лиц – 96±5 мкмоль/кг · мин), а в мышцах сердца инсуцлинорезистентность соответствовала нормальным показателям.

Особая выраженность инсулинорезистентности наблюдается при сочетании сахарного диабета 2 типа с гипертриглицеридемией и псевдоакромегалией (S.Kumar и соавт., 1996). Проведенные указанными авторами исследования показали, что у больной функция β-клеток составляла 101%, тогда как чувствительность к инсулину – всего 7%. Помимо высокого содержания триглицеридов в сыворотке крови был выявлен гиперандрогенизм за счет высокого индекса свободных андрогенов, обусловленного низким содержанием белка, связывающего половые гормоны. Последний, как известно, образуется в печени, и высокое содержание инсулина в крови ингибирует образование этого белка. Молекулярно-генетические исследования, проведенные у этой больной, показали, что все 11 экзонов гена ГЛЮТ-4 и экзоны 2-22 гена рецептора к инсулину соответствовали норме и не имели каких-либо мутаций.

Причиной инсулинорезистентности может быть мутация гена инсулинового рецептора. По мнению S. Taylor и D. Moller (1993), мутации инсулинового рецептора следует подразделять на 5 классов: 1) мутации, приводящие к снижению скорости биосинтеза рецептора; 2) мутации, ухудшающие внутриклеточный транспорт и посттрансляционный процессинг; 3) мутации, приводящие к дефектам

Таблица 1

Показатели и физико-химические характеристики рецепторов мононуклеарных клеток крови у больных сахарным диабетом 2 типа

Группа обследованных	Доноры (n=10)	Больные диабетом		
		с ожирением II-III ст. (n=12)	с ожирением I-II ст. (n=5)	без ожирения (n=5)
Возраст, годы	35	54,8	52,8	46,2
Масса тела, % от идеальной	97,2	134	112	95
Гликемия, ммоль/л	4,72	9,6	9,55	9,66
ИРИ, мкЕД/мл	10,5	30	29	10
Рецепторы I типа, число на 1 клетку	645	306,67	407	450
Рецепторы I типа, сродство к инсулину	4,41	2,45	2,12	2,25
Рецепторы II а, число на 1 клетку	6750	2300	2532	3680
Рецепторы II, сродство к инсулину	1,62	0,645	1,61	1,59

связывания инсулина; 4) мутации, сопровождающиеся снижением рецепторой активности тирозинкиназы и 5) мутации, ускоряющие деградацию инсулинового рецептора. К I классу мутаций относятся бессмысленные мутации кодона 897, кодона 672 гена рецептора инсулина, сопровождающиеся значительным снижением уровня мРНК гена инсулинового рецептора. Выявлено более 30 точечных мутаций гена инсулинового рецептора, в том числе относящихся ко II классу и идентифицированных при различных формах диабета, включая сахарный диабет 2 типа, сопровождающихся инсулиновой резистентностью. Несколько мутантных рецепторов характеризуются дефектами посттрансляционной модификации. При этом такая мутация может сопровождаться: а) дефектом транспорта рецептора к клеточной поверхности, б) снижением аффинности рецептора или в) никак не отражаться на функциональной активности рецептора. Среди описанных мутаций III класса следует отметить две мутации инсулинового рецептора, сопровождающиеся снижением способности связывания рецептора с инсулином (снижение аффинности), и мутация, приводящая к повышению аффинности инсулинового рецептора. IV класс мутаций представляют: а) мутации бета-субъединицы рецептора, приводящие к снижению инсулинстимулированной рецепторной тирозинкиназы (делеции экзона 17-22, мутации кодона 1109, мутации юкстамембранного домена, мутации, при которых резко снижается фосфорилирование IRS-1 или субстрата-1 инсулинрецепторной киназы и др.); б) мутации внеклеточного домена, также сопровождающиеся ингибированием тирозинкиназной активности; в) киназодефицитные мутации, сопровождающиеся снижением эндоцитоза инсулинорецепторного комплекса и нарушением обратной регуляции-"down - regulation"; г) киназодефицитные мутации, приводящие к инсулиновой резистентности. И, наконец, мутации глютамина ^{460} (GLU^{460}) относят к мутациям V класса, которые сопровождаются ускорением деградации инсулинового рецептора.

За последние годы получены дополнительные экспериментальные данные, позволяющие уточнить сложные механизмы инсулинорезистентности. Y. Terauchi и соавт. (1997) получили мышей с экспериментальной моделью СД 2 типа, у которых отсутствует ген СИР-1,что сопровождается инсулинорезистентностью, и ген глюкокиназы, проявляющийся снижением секреции инсулина. Такой двойной дефект приводит к развитию сахарного диабета, который характеризуется базальной гиперинсулинемией и снижением секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой. У животных с таким генотипом СИР-1-/- отмечаются гиперплазия β-клеток и признаки дифференцировки неэндокринных клеток в β-клетки. Эти изменения, по мнению авторов, отражают компенсаторную гиперинсулинемию, вызванную инсулиновой резистентностью, что в какой-то мере отражает имеющие место при СД 2 у человека взаимоотношения между инсулиновой резистентностью и гиперинсулинемией. Интерпретируя эти результаты исследований, A. Jenkins и L. Storlien (1997) считают, что нарушение функции СИР-1 у животных приводит к блокаде трансдукции биологического сигнала инсулина, что в свою очередь является причиной гиперинсулинемии и гиперплазии β-клеток. Несомненно, что в ближайшее время при исследованиях на этой экспериментальной модели животных будут получены дополнительные данные по патогенезу инсулинорезистентности и ее роли в развитии СД 2.

Как известно, сахароснижающее действие инсулина обусловлено активированием процесса синтеза гликогена в печени и скелетных мышцах. Мышечная гликогенсинтаза является ключевым ферментом неокислительного обмена глюкозы. Нарушение активности фермента сопровождается снижением биологической активности инсулина и инсулиновой резистентностью. Множественные дефекты в активности гликогенсинтазы приводят к снижению синтеза гликогена, наблюдаемого у больных сахарным диабетом типа 2 (A. Thorburm и соавт., 1991). Установлено, что причины инсулинорезистентности гетерогенны и ее наличие может быть следствием мутации гена рецептора к инсулину, мутацией гена гексокиназы 2 типа, гена СИР-1 и гена регуляторной субъединицы 1 типа протеинфосфатазы (Y. Chen и соавт., 1994). Гликогенсинтаза 1 типа у человека состоит из 737 аминокислотных остатков, и наличие метионина в положении 416, идентифицированное у 4 видов млекопитающих, свидетельствует о важности этой аминокислоты в сохранении биологического действия фермента. В 1995 г. M. Orho и соавт., выявили мутацию гена гликогенсинтазы (G464S), но ее локализация была дистальнее метионина. Другое исследование было проведено по анализу гена гликогенсинтазы у 244 неожиреных больных СД 2 и 181 лиц контрольной группы в японской популяции. Проведенное H. Shimomura и соавт. (1997) изучение аминокислотной последовательности гена позволило идентифицировать две новых «бессмысленных» мутации: метионина на валин в 10 экзоне в положении 416 (M416V) и пролина на аланин в 11 экзоне в положении 442 (P442A). Мутация M416V часто выявляется в японской популяции (13,7% у больных сахарным диабетом 2 типа и у 9,7% у лиц контрольной группы; разница статистически недостоверна). Однако индекс чувствительности к инсулину был у больных СД 2 с мутацией гена гликогенсинтазы – M416V достоверно ниже, чем у больных диабетом без указанной мута-

ции. Это четко свидетельствует в пользу того, что мутация M416V в гене гликогенсинтазы является одной из причин инсулиновой резистентности, наблюдаемой у больных СД 2 в японской популяции.

Активация синтеза гликогена в скелетной мышце в ответ на инсулин является результатом ингибирования активности киназы – 3 гликогенсинтазы и одновременным активированием протеинфосфатазы – 1, в результате чего изменяется соотношение между неактивным фосфорилированным состоянием гликогенсинтазы и активным дефосфорилированным состоянием. Киназа-3 гликогенсинтазы является важным регулятором синтеза гликогена в скелетной мышце, которая у человека, как и некоторых млекопитающих, представлена двумя различными изоформами этого белка: киназа-3α и киназа-β гликогенсинтазы. Установлено, что ген киназы-3α гликогенсинтазы локализуется на хромосоме 19q13.1-q13.2, а ген киназы-3β гликогенсинтазы на хромосоме 3q13.3-q21 (L. Hansen и соавт., 1997) и, естественно, мутация генов, контролирующих синтез киназы-3, будет сопровождаться инсулиновой резистентностью, гиперинсулинемией и нарушением синтеза гликогена. Исследованием этих же авторов показано, что наряду со снижением активности гликогенсинтазы у больных СД 2 выявляется нормальное содержание фермента и снижение экспрессии мРНК гликогенсинтазы в скелетных мышцах. Как показано in vitro, в культуре мышечных клеток скелетных мышц больных СД 2 (R. Henry и соавт., 1996) и в культуре первичных миобластов, взятых у инсулинорезистентных лиц, но без сахарного диабета (B. Thompson и соавт, 1996) выявляется снижение активности гликогенсинтазы. Таким образом, инсулинорезистентность и связанная с ней компенсаторная гиперинсулинемия у больных СД 2 может быть обусловлена снижением активности киназы – 3α или 3β гликогенсинтазы, а также непосредственно гликогенсинтазы или протеинфосфатазы 1 типа.

Выше уже отмечалось, что скорость образования глюкозы печенью является основным фактором, поддерживающим гомеостаз глюкозы в организме. Этот процесс поддерживается содержанием инсулина и глюкагона в крови, поступающей в печень. Глюкагон повышает распад гликогена и стимулирует процессы неоглюкогенеза, тогда как инсулин ингибирует как гликогенолиз, так и глюконеогенез. Содержание инсулина в синусоидах печени определяет скорость образования глюкозы. Помимо прямого влияния на скорость продукции глюкозы печенью, инсулин оказывает и опосредованное действие. На уровне α-клеток островка поджелудочной железы инсулин, как известно, ингибирует секрецию глюкагона, а последний, в свою очередь, изменяет гликогенолиз в печени. В жировой ткани инсулин угнетает липолиз и соответственно концентрацию глицерина и НЭЖК в крови, поступающей в печень, что также приводит к снижению глюконеогенеза. Перечисленное необходимо учитывать при рассмотрении роли печени в поддержании гликемии при СД 2. До последнего времени практически все диабетологи считали, что постабсорбционная гипергликемия у больных СД 2 является следствием снижения утилизации глюкозы в печени и повышения скорости эндогенного образования глюкозы, что рассматривалось как результат ускоренного глюконеогенеза, повышенного поступления в печень субстратов, необходимых для этого процесса (A. Consoli и соавт., 1990). Следует подчеркнуть, что это предположение базировалось на экспериментальных, косвенных данных, которые не подвергались ревизии в течение десятков лет. Внедрение в клиническую практику новых методов исследования позволило непосредственно изучить скорость окисления жирных кислот в печени, которые являются донаторами субстратов, необходимых для процесса глюконеогенеза. F. Diraison и соавт., (1998) изучали скорость глюконеогенеза у больных СД 2 типа и практически здоровых лиц, используя неинвазивный метод с применением в постабсорбционном периоде инфузии [6,6-$^{2}H_{2}$] глюкозы (в течение 150 мин) и [3-^{13}C] лактата (в течение 6 ч). Активность и соотношение ферментов, участвующих в процессе глюконеогенеза, пируваткарбоксилазы и пируватдегидрогеназы у больных СД 2 и контрольных (здоровых) лиц, практически не отличались в обеих группах (12,1±2,6 против 11,2±1,4). Окисление жирных кислот в печени больных СД 2 также не было повышенным (1,8±0,4 против 1,6±0,1 мкмоль/кг·мин). Исследования показали, что у больных СД 2, несмотря на повышение скорости обмена лактата и умеренное повышение скорости обмена глюкозы, абсолютная скорость глюкогенеза, как и окисления жирных кислот, при этом не увеличена.

Жировая ткань является местом образования нескольких гормонов (лептин, простагландины), в том числе фактора, который ингибирует действие инсулина. S. Hotamisligil и B. Spiegelman (1994) установили, что таким веществом является α-фактор некроза опухолей (α-ФНО), повышенная экспрессия гена которого имеет место при ожирении как в жировой ткани, так и в мышцах. Инсулинорезистентность сопровождается повышением экспрессии в жировой ткани мРНК α-ФНО. Нейтрализация α-ФНО приводит к восстановлению действия инсулина в скелетных мышцах и жировой ткани, тогда как в печени этого эффекта не наблюдается. Механизм влияния α-ФНО на инсулиновую резистентность опосредуется несколькими путями. С одной стороны, он ингибирует инсулинстимулированное фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора-1 и инсулинового рецептора и, в частности, его β-субъединицы, что

проявляется нарушением трансдукции гормонального сигнала и биологического действия инсулина. Кроме того, α-ФНО по принципу «пониженной регуляции» уменьшает экспрессию гена, ответственного за синтез ГЛЮТ-4, что сопровождается снижением соответствующей мРНК. Исследованиями in vivo и in vitro четко показано, что это влияние α-ФНО сопровождается снижением поглощения глюкозы в жировой ткани. Причем этот эффект проявляется при дозах значительно меньших, которые требуются для угнетения экспрессии гена ГЛЮТ-4. Следует отметить, что α-ФНО «пониженно регулирует» экспрессию гена ГЛЮТ-4 в жировой ткани, тогда как экспрессия этого гена глюкозного транспортера в мышцах остается практически интактной, но, несмотря на это, у животных с ожирением отмечается повышение чувствительности к инсулину, что свидетельствует о том, что влияние α-ФНО на транспорт глюкозы опосредуется механизмами, расположенными проксимальнее сигнальных путей действия инсулина (G. Hotamisligil и B. Spiegelman,1994).

В последующие годы в этой же лаборатории (G. Hotamisligil и соавт., 1996) были получены дополнительные данные о механизме влияния α-ФНО на резистентность к инсулину. Оказалось, что помимо ингибирования тирозинкиназы рецептора инсулина, α-ФНО увеличивает фосфорилирование серина в СИР-1, что в свою очередь также сопровождается снижением функции рецептора. Помимо снижения экспрессии гена ГЛЮТ-4, α-ФНО снижает экспрессию гена липопротеиновой липазы. Как установили указанные авторы, у больных СД 2 содержание α-ФНО в сыворотке крови составляет 90±10 пг/мл, тогда как у больных, страдающих только ожирением, – 78±12 пг/мл, а практически здоровых (контрольных) лиц – 22±8 пг/мл. У обследованных больных базальная концентрация С-пептида составляла 1,8±0,4; 1,3±0,4 и 0,6±0,1 нг/мл, а глюкагона – 105,4±17,3; 84±14 и 65,6±12,7 пг/мл соответственно. Эти взаимоотношения между уровнем α-ФНО и содержанием в сыворотке крови С-пептида и глюкагона свидетельствуют об участии α-ФНО в патогенезе инсулиновой резистентности при ожирении и СД 2.

Таким образом, одним из основных механизмов развития сахарного диабета типа 2 является инсулинорезистентность. Первичная наследственно обусловленная инсулинорезистентность длительное время компенсируется гиперинсулинемией и в течение десятка лет поддерживается нормальное состояние углеводного обмена. Истощение резервной функции островкого аппарата поджелудочной железы сопровождается нарушением углеводного обмена и сахарным диабетом. Длительная гипергликемия и связанное с ней повышение уровня СЖК в плазме крови приводят к дополнительной или вторичной инсулинорезистентности, способствующей усугублению углеводного обмена, развитию окислительного стресса и инициации каскада процессов, приводящих к развитию сосудистых осложнений диабета.