

## ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ – ПОЛЬЗА ИЛИ ВРЕД?

Шагалова Н. Я.

*ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, shagalovan@list.ru*

---

Сахарный диабет – это болезнь, характеризующаяся хроническим повышением уровня глюкозы в крови (гипергликемией), развивающаяся в результате недостаточной выработки (секреции) инсулина или уменьшения чувствительности клеток организма к инсулину. По определению экспертов Всемирной организации здравоохранения, сахарный диабет 2 типа почти всегда встречается в сочетании с инсулинорезистентностью. Инсулинорезистентность – это снижение реакции инсулин чувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации, приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии. Существует множество точек зрения насчет природы инсулинорезистентности. Она может быть не только патологическим процессом. Инсулинорезистентность является важнейшей компенсаторной реакцией, направленной на защиту организма от различных стрессовых факторов. В чем же заключается её негативная роль, и каковы доводы в ее пользу? Это и предстоит выяснить в данной статье.

---

Ключевые слова: сахарный диабет, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность.

## INSULIN RESISTANCE - ADVANTAGE OR HARM?

Shagalova N. Y.

*Kuban state medical university of the Ministry of Health Care of the Russian Federation, Krasnodar, shagalovan@list.ru*

---

Diabetes is the illness which is characterized by chronic increase of level of glucose in blood (hyperglycemia), developing as a result of insufficient production (secretion) of insulin or reduction of sensitivity of cages of an organism to insulin. By definition of World Health Organization experts, sugar diabetes 2 types almost always meet in combination with an insulin resistance. The insulin resistance is the decrease in reaction insulin of sensitive fabrics on insulin at its sufficient concentration leading to a chronic compensatory hyperinsulinemia. There is a set of point of view about the insulin resistance nature. She can be not only pathological process. The insulin resistance is the major compensatory reaction directed to protection of an organism against various stressful factors. What her negative role, and what arguments in its advantage consists in? It also should be found out in this article.

---

Keywords: diabetes, hyperinsulinemia, insulin resistance.

Инсулинорезистентность (ИР) – это снижение реакции инсулин-чувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации, ее наличие вызывает хроническую компенсаторную гиперинсулинемию (ГИ) [4].

ИР встречается достаточно часто, она выявляется более чем у половины пациентов с артериальной гипертензией (АГ), а в свою очередь наличие дислипидемии, ожирения, АГ или нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) является риском развития ИР [10]. Само патологическое влияние оказывает не ИР, а возникающая на её фоне гипергликемия (ГГ). Она негативно влияет на сосудистую стенку (микро/макроангиопатии), почки (нефропатия), нервную систему (энцефалопатия, полиневропатия), сетчатку глаза (ретинопатия). ИР ведёт к нарушению функционирования печени. В обычных условиях печень поддерживает необходимую концентрацию глюкозы, расщепляя гликоген или синтезируя глюкозу из веществ неуглеводной природы (глюконеогенез). Когда уровень инсулина возрастает,

здоровая печень снижает продукцию глюкозы. А при ИР печень продолжает продуцировать глюкозу в кровь, что утяжеляет патологический процесс и приводит к усугублению гипергликемии [1].

При ГГβ-клетки вырабатывают адекватное количество инсулина, чтобы обеспечить доступ избытка глюкозы в инсулинзависимые ткани (гепатоциты, адипоциты, поперечно-полосатые мышечные клетки). Пока компенсаторные возможности β-клетки не исчерпаны, в крови будет поддерживаться относительно стабильный уровень глюкозы. С этой целью будет происходить временная гипертрофия β-клеток, которая затем сменится их истощением и развитием инсулиновой недостаточности – «теория истощения β-клеток». Что приведёт сначала к нарушению толерантности к глюкозе, а затем к развитию СД 2 типа [6].

Сердечно-сосудистая система является ключевой мишенью для ИР, ввиду того, что:

1. Инсулин способствует гиперактивации симпатической нервной системы (СНС). Это происходит за счет прямого воздействия инсулина на ЦНС: в ядрах гипоталамуса осуществляется повышенный метаболизм глюкозы. Этот избыток глюкозы препятствует проведению тормозных импульсов на симпатические центры продолговатого мозга [5].

2. Стимуляция СНС при ГИ приводит к увеличению сердечного выброса (СВ), повышению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), а это, в свою очередь, формирует артериальную гипертензию (АГ). Одновременное снижение активности парасимпатической системы, вызванное ГИ, увеличивает частоту сердечных сокращений (ЧСС).

3. Инсулин – это митогенный фактор. Поэтому он может активировать пролиферацию ГМК сосудов, что ведет к утолщению стенки сосуда и повышению ОПСС.

4. Инсулин, стимулируя СНС, приводит к повышению концентрации в плазме норадреналина. Пациенты с ИР обладают повышенным ответом на ангиотензин-II.

5. ИР нарушает функционирование механизмов вазодилатации, которая опосредуется продукцией NO из эндотелия. Если у обычного человека введение инсулина приводит к релаксации мышечной стенки сосудов, то у пациентов с ИР нарушена эта функция эндотелия. Так как при ИР NO индуцированная вазодилатация снижена на 40–50 % .

Инсулин повышает реабсорбцию ионов  $\text{Na}^+$  и воды в почечных канальцах. Кроме этого, он снижает калий урез и глюкозурию. Что, в свою очередь, увеличивает объем циркулирующей крови (ОЦК), и приводит к повышению СВ. У пациентов с ИР почки могут сохранять чувствительность к инсулину, в то время как инсулинчувствительные ткани становятся инсулинорезистентными (сохранена инсулин-зависимая задержка  $\text{Na}^+$ ).

6. Инсулин приводит к повышению внутриклеточного содержания ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ . Это обусловлено тем, что он блокирует активность  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-азы и  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ - АТФ-азы

клеточных мембран. Накопление этих электролитов в стенке сосудов повышает чувствительность сосудистых рецепторов к действию местных вазоконстрикторов. Большое внимание исследователей стало уделяться возможной роли эндотелиальных клеток сосудистого русла в развитии органной патологии. Клетки эндотелия – самый первый барьер между циркулирующей кровью и тканями, регулирующий проникновение жидкости и растворенных в ней веществ, макромолекул, клеточных элементов и лекарств из крови в прилежащую ткань [8].

Факторы, синтезируемые в эндотелии и регулирующие его функцию

<b>Факторы, вызывающие сокращение и расслабление мышечного слоя сосудистой стенки</b>	
<b>Констрикторы</b>	<b>Дилататоры</b>
Большой эндотелин	Оксид азота
Ангиотензин II	Большой эндотелин
Тромбоксан A2	Простациклин
Простагландин H2	Эндотелиновый фактор деполяризации
	Ангиотензин I
	Адреномедулин
<b>Факторы прокоагуляционные и антикоагуляционные</b>	
<b>Протромбогенные</b>	<b>Антитромбогенные</b>
Тромбоцитарный фактор роста	Оксид азота
Ингибитор тканевого активатора плазминогена	Тканевой активатор плазминогена
Фактор Виллебранда	Простациклин
Ангиотензин IV	Тромбомодулин
Эндотелин I	
Фибронектин	
Тромбоспондин	
Фактор активации тромбоцитов	
<b>Факторы, влияющие на рост сосудов и гладкомышечных клеток</b>	

<b>Стимуляторы</b>	<b>Ингибиторы</b>
Эндотелин I	Оксид азота
Ангиотензин II	Простаглицин
Супероксидные радикалы	Натриуретический пептид С
Эндотелиальный фактор роста	Гепариноподобные ингибиторы роста
<b>Факторы провоспалительные и противовоспалительные</b>	
<b>Провоспалительные</b>	<b>Противовоспалительные</b>
Фактор некроза опухоли $\alpha$	Оксид азота
Супероксидные радикалы	
С-реактивный белок	

Примечание: таблица взята из Каде А. Х. и соавт., 2011 [8].

Выстилая сосудистое русло изнутри, эндотелиальные клетки представляют собой первичную мишень для воздействия гемодинамических, биохимических и иммунных факторов циркулирующей крови. Эндотелий сосудов выполняет не только барьерную функцию, но и является гормонально-активной тканью, вырабатывающей большое количество биологически активных веществ (таблица). В норме эндотелиальные клетки обеспечивают адаптацию сосудов к перечисленным факторам. А вот эндотелиальная дисфункция, напротив, ведёт к прогрессированию сосудистой патологии. У пациентов с ожирением и ИР способность инсулина усиливать эндотелий-зависимую вазодилатацию значительно нарушается [8].

За счет стимуляции накопления липидов и пролиферации ГМК в стенке артерии, инсулинпотенциально способен вызвать активацию атерогенеза [4]. ИР может приводить к атеросклерозу, так как нарушает процесс фибринолиза. В норме инсулин снижает активность ингибитора тканевого активатора плазминогена (ИТАП-1) – первичного ингибитора эндогенного фибринолиза. Но при ИР у пациентов с СД и ожирением, его уровень повышен. Такие прокоагулянтные факторы, как фактор фон Виллебранда, X фактор, фибриноген, также повышены у пациентов с ИР. С другой стороны, атеросклероз может быть следствием сопутствующих ГИ метаболических нарушений, таких как АГ, НТГ, дислипидемии [2].

Для ИР характерен особый липидный спектр. Он заключается в сниженном уровне липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), повышенном – триглицеридов (ТГ), слегка повышенном – липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). При ИР нарушается нормальный

выброс свободных жирных кислот (СЖК) из жировой ткани. Повышенный уровень СЖК, выделенных из жировой ткани и печени в портальный кровоток, является субстратом для повышенного синтеза ТГ, которые, в свою очередь, ведут к повышенному синтезу липопротеидов низкой плотности (ЛПОНП). Кроме всего прочего, при ИР снижается активность липопротеин-липазы, что ещё больше усугубляет патологический процесс [4].

Гликированные аполипопротеины подвержены окислению, поэтому повышается атерогенность путем усиления захвата частиц в атеросклеротическую бляшку. Окисленные ЛПНП, ингибируя нормальную вазодилатацию и повышая пролиферацию ГМК сосудистой стенки, ведут к дисфункции эндотелия [4].

Особой формой ИР является синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Его основными признаками являются гиперандрогения, хроническая ановуляция, и поликистоз яичников. Этим синдромом поражены практически 10 % женщин в пременопаузе [3]. Суть процесса заключается в том, что при ИР повышена активность инсулиноподобного фактора роста-1, который является медиатором пролиферативных процессов в эндометрии. Именно это приводит к повышению активности гиперпластических процессов в ткани яичника и, как следствие, развитию железисто-кистозной, атипической гиперплазии эндометрия. А в запущенных случаях даже раку эндометрия. Примечательно то, что ИР при СПКЯ не всегда сочетается с центральным ожирением.

Потеря чувствительности к инсулину жировой, мышечной и печеночной тканей имеет очень важное значение. ИР мышечной ткани проявляется в снижении поступления глюкозы в миоциты, в жировой ткани – в повышенном липолизе жиров, что ведет к накоплению глицерина и СЖК. СЖК являются основным источником образования атерогенных ЛПОНП в печени. ИР ткани печени характеризуется сниженным синтезом гликогена и активацией гликогенолиза и синтеза глюкозы из аминокислот, лактата, глицерина, пирувата. ИР скелетных мышц у больных СД или ожирением связана с нарушением функции и уменьшением количества глюкозных транспортеров 4 типа, что было доказано при исследовании биоптатов мышц *in vitro*.

Таким образом, мы представили данные, свидетельствующие о негативном влиянии ИР.

В сентябре 2015 года в Стокгольме (Швеция) проводилась международная конференция эндокринологов «Инсулинорезистентность – польза или вред?», на которой в ходе дискуссии E. Ferrannini и D.R. Matthews рассматривались две полярные точки зрения на проблему ИР.

Е. Ferrannini на поставленный вопрос «Инсулинорезистентность – это польза или вред?» ответил, что это всегда вред. В защиту своего мнения профессор представил общеизвестные данные, которые мы изложили ранее.

Имеется другой, полярный предыдущему, взгляд на проблему ИР. Его сторонники D. R. Matthews, V. Neel, P. Poulsen и M. DiPasquale не отрицают те негативные последствия ИР, которые были перечислены выше, однако особую роль они уделяют механизму возникновения ИР. Они считают, что изначально ИР развивается как адаптивная, защитная реакция организма на действие патологических факторов.

Оппонент предыдущего докладчика D. R. Matthews указал на тот факт, что наряду с ИР существует и инсулиночувствительность. Пока ИР находится в своих «физиологических рамках», она не является патологическим процессом. D. R. Matthews указывает на сложные взаимоотношения между  $\beta$ -клетками и ИР: ИР и дисфункция  $\beta$ -клеток, с одной стороны, могут привести к развитию СД 2 типа, а с другой –  $\beta$ -клетки и ИР могут существовать уравновешенно.

«ИР – это физиологический процесс, но он может становиться патологическим (как и любой другой физиологический процесс) под влиянием генетического дефекта, лекарств, переедания и т.д. Основная причина перехода ИР в патологический процесс то, что в процессе эволюции не удалось найти баланс между перееданием и генетически обусловленными способностями  $\beta$ -клеток. Чтобы оставаться физиологическим процессом, она должна сочетаться с физическими нагрузками, низкокалорийной диетой и здоровым образом жизни», – считает D. R. Matthews.

Согласно гипотезе об «экономном генотипе», выдвинутой V. Neel (1962), ИР – это эволюционно закрепленный механизм выживания в неблагоприятных условиях, когда периоды голода чередовались с периодами изобилия [2]. В современных условиях в странах с высоким уровнем жизни и постоянно сопутствующим изобилием сохранившиеся в генетической памяти механизмы ИР продолжают «работать» на накопление энергии, что ведет к развитию абдоминального ожирения, дислипидемии, АГ, и наконец – СД 2 типа. В период голода формировалась ИР, чтобы глюкоза из гликогенолиза, глюконеогенеза и липолиза направлялась в инсулиннезависимые ткани (мозг и сердце) и происходило их снабжение энергией. Такое продолжалось до следующего изобилия. Изначально ИР представлялась как помощь человеку выжить в неблагоприятных для него условиях среды.

По мнению P. Poulsen с соавт. (1999), в развитии ИР наряду с наследственными, значительная роль отводится внешним факторам (переедание, ожирение, гиподинамия, хронический стресс, гиперлипидемия) [7].

М. DiPasquale в 2009 году в журнале *Body Building* опубликовал статью «Fat Confusion: Is Fat Bad For You?», где писал о том, что ИР это хорошо. Ее наличие способствует более быстрому снижению веса. Глюкоза в клетку попадает в недостаточном количестве, поэтому для того, чтобы инсулинозависимые клетки не страдали от дефицита энергии (так как энергии от глюконеогенеза и от гликогенолиза недостаточно для покрытия всех энергозатрат клеток), в них начинают расщепляться СЖК путем  $\beta$ -окисления, соответственно жировая масса снижается. Тогда ИР поможет расщеплять жиры и окислять СЖК в печени для выработки энергии [3].

В 2013 году в журнале «Химия и жизнь» была опубликована работа профессора П. М. Шварцбурда, в которой говорится о наличии «разных лиц инсулиновой резистентности». Исследователь уделяет особое внимание положительной роли ИР в процессе воспаления. Цель воспаления – уничтожить бактерии с помощью цитотоксической реакции «респираторного», или «кислородного взрыва» [9]. Такое название она получила потому, что клетки-фагоциты, захватившие бактерии или продукты их распада, резко увеличивают потребление кислорода и глюкозы, которые участвуют в образовании высокоактивных свободных радикалов, обладающих антибактериальной активностью. Реакция достигает максимума уже через 50–120 секунд после начала фагоцитоза. Для осуществления реакции «респираторного взрыва» необходима быстрая доставка большого количества глюкозы к активированным фагоцитам. Можно предположить, что такой направленный поток глюкозы обеспечивается с помощью физиологического механизма ИР, который временно ограничивает приток глюкозы в мышцы и жировые клетки, направляя ее главным образом в нейтрофилы и макрофаги. Чтобы выбрать правильный ответ, необходим детальный анализ ситуации, при которой возникла ИР, хотя зачастую это становится отдельной непростой задачей.

В 2013 году профессор Я. А. Александровский прокомментировал статью П. М. Шварцбурда и отметил, что хроническое повышение уровня глюкозы в крови само по себе, без инфекции способно вызвать «затяжной респираторный взрыв» у нейтрофилов, которые, скапливаясь вблизи стенок сосудов, способны их повредить.

Таким образом, ИР является физиологическим процессом и выступает как компенсаторная реакция, зачастую направленная на защиту организма от различных стрессовых факторов. Однако при наличии наследственной предрасположенности и воздействии факторов риска, ИР приобретает патологическую направленность, способствует развитию СД 2 типа, АГ, дислипидемии, СПКЯ и других тяжелых заболеваний. Но как не переступить эту тонкую грань между физиологическим и патологическим процессом, а главное, как управлять ИР? На эти вопросы современной науке еще предстоит найти ответ.

## Список литературы

1. Балаболкин М. И. Диабетология: учебное пособие. – М.: Медицина, 2000. – 672 с.
2. Берстнева С. В. Нарушение системы фибринолиза у больных сахарным диабетом в сочетании с гипотиреозом / С. В. Берстнева, О. М. Урясьев, И. И. Дубинина // Земский Врач. – 2015. – № 1 (25). – С. 49–53.
3. Гуриев Т. Д. Синдром поликистозных яичников / Т. Д. Гуриев // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2010. – № 2. – С.10–15.
4. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. Ф. Эндокринология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 432 с.
5. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 346 с.
6. Драпкина О. М. Некоторые молекулярные аспекты инсулинорезистентности / О. М. Драпкина, Ю. О. Шифрина, В. Т. Ивашкин // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 5 (Т.16). – С. 436–440.
7. Резолюция ООН по сахарному диабету // Сахарный диабет. – 2007. – № 1. – С. 2–3.
8. Каде А. Х. Физиологические функции сосудистого эндотелия / А. Х. Каде, С. А. Занин, Е. А. Губарева и др. // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11 (3). – С. 611–617.
9. Шварцбург П. М. Разные лица инсулиновой резистентности / П. М. Шварцбург // Химия и жизнь. – 2013. – С. 2–8.
10. Granberry M. C. Синдром инсулинорезистентности: подходы к терапии / М. С. Granberry, V. A. Fonseca // Southern Medical Journal. – 1999. – С. 2–14.