

Инсулинорезистентность – основа сахарного диабета 2-го типа

Р.И. Сагирова, профессор А.Ф. Вербовой

ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

В статье анализируются механизмы развития инсулинорезистентности (ИР) как основы развития сахарного диабета (СД) 2-го типа. Важнейшим модифицируемым фактором риска развития СД 2-го типа признано ожирение, которое сопровождается ИР – основным патогенетическим механизмом развития СД 2-го типа. Ожирение – хроническое полиэтиологическое заболевание, которое входит в состав метаболического синдрома и развивается не только из-за нарушения энергетического баланса, но и под влиянием ряда генетических и неврологических факторов, изменения функций эндокринной системы, стиля жизни и пищевого поведения. Уделяется внимание нарушению чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканей. Подробно обсуждаются нарушение чувствительности к инсулину жировой ткани, которое проявляется ее воспалением (клеточная инфильтрация, фиброз, изменения микроциркуляции, сдвиг секреции адипокинов), возникновение оксидативного стресса. Описана роль провоспалительных цитокинов, секретируемых жировой тканью, в развитии ИР, а также гормонов и биологически активных пептидов жировой ткани (лептин, резистин, адипонектин, интерлейкин 6 (ИЛ-6) и др.). В статье отмечается связь дефицита витамина D₃ с уровнем маркеров воспаления и предрасположенностью к ожирению, а также с нарушениями углеводного обмена.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ожирение, инсулинорезистентность, оксидативный стресс, лептин, резистин, адипонектин, интерлейкины, витамин D₃.

Для цитирования: Сагирова Р.И., Вербовой А.Ф. Инсулинорезистентность – основа сахарного диабета 2-го типа // РМЖ. 2017. № 14. С. 1039–1042.

ABSTRACT

Insulin resistance as the basic cause of diabetes mellitus type 2

Sagirova R.I., Verbovoy A.F.

Samara State Medical University

The article analyzes the mechanisms of insulin resistance development as the basic cause of type 2 diabetes. The most important modifiable risk factor for developing type 2 diabetes is obesity, which is accompanied by insulin resistance, the main pathogenetic mechanism of development of type 2 diabetes. Obesity is a chronic polyetiological disease that is a part of the metabolic syndrome and develops not only because of a disturbance in the energy balance, but also under the influence of a number of genetic and neurological factors, changes in the functions of the endocrine system, lifestyle and eating behavior. Attention is paid to the violation of insulin sensitivity of muscle, adipose and liver tissue. The article provides a detailed discussion of insulin sensitivity disorders in adipose tissue, manifested by adipose tissue inflammation (cellular infiltration, fibrosis, changes in microcirculation, shift of adipokines secretion), and the oxidative stress.

The role of pro-inflammatory cytokines secreted by adipose tissue in the development of insulin resistance, as well as hormones and biologically active peptides of adipose tissue (leptin, resistin, adiponectin, interleukin 6 (IL-6), etc.) is described. The article notes the connection between vitamin D₃ deficiency and inflammatory markers, as well as a predisposition to obesity, and carbohydrate metabolism disorders.

Key words: diabetes mellitus type 2, obesity, insulin resistance, oxidative stress, leptin, resistin, adiponectin, interleukins, vitamin D₃.

For citation: Sagirova R.I., Verbovoy A.F. Insulin resistance as the basic cause of diabetes mellitus type 2 // RMJ. 2017. № 14. P. 1039–1042.

В настоящее время ожирение является хронической неинфекционной эпидемией. По данным ВОЗ, в мире насчитывается около 1,9 млрд людей с избыточным весом и ожирением [1]. Около 25% трудоспособного населения Российской Федерации имеют эту проблему [2].

Ожирение является хроническим полиэтиологическим заболеванием, которое развивается не только из-за нарушения энергетического баланса, но и под влиянием ряда генетических и неврологических факторов, изменения функций эндокринной системы, стиля жизни и пищевого поведения [3]. Известно, что данная патология входит в состав метаболического синдрома и является фактором риска возникновения СД 2-го типа.

Почти 90% больных СД 2-го типа имеют ожирение, которое признано важнейшим модифицируемым фактором

риска диабета [4]. Риск заболеть СД 2-го типа увеличивается в 2 раза при наличии ожирения I степени, в 5 раз – при ожирении II степени и более чем в 10 раз – при наличии тяжелой, III степени ожирения (WHO Study Group, 1997).

По данным Международной диабетической федерации (The International Diabetes Federation (IDF)), число людей, страдающих СД, в 2013 г. достигло 382 млн, а к 2035 г. прогнозируется увеличение количества этих больных до 592 млн, в основном за счет больных СД 2-го типа [5]. По данным Государственного регистра, в настоящее время в России зарегистрировано более 3,7 млн больных СД. По оценкам IDF, реальное количество больных с учетом недиагностированных случаев достигает 12,7 млн человек.

Ожирение сопровождается развитием инсулинорезистентности (ИР), которая является основным патогенетическим механизмом развития СД 2-го типа.

Наибольшее клиническое значение имеет нарушение чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканей [6].

Инсулинорезистентность мышечной ткани связана с увеличением количества триглицеридов и изменением метаболизма свободных жирных кислот (СЖК), вследствие чего в миоцитах происходит нарушение поступления и утилизации глюкозы. СЖК являются также субстратом для синтеза триглицеридов, тем самым приводя к развитию гипертриглицеридемии. Повышение уровня триглицеридов усиливает ИР, т. к. триглицериды являются негормональными антагонистами инсулина. Кроме того, происходят изменение функции и уменьшение количества глюкозных транспортеров – GLUT-4, что было доказано при исследовании биоптатов мышц *in vitro* [7].

Печеночная ИР обусловлена тем, что инсулин не оказывает ингибирующего действия на глюконеогенез, в связи с чем продукция глюкозы клетками печени повышается [8]. В результате избыточного поступления СЖК происходит ингибирование процессов транспорта и фосфорилирования глюкозы, а также активации глюконеогенеза [9, 10]. Эти процессы приводят к снижению чувствительности к инсулину. В условиях ИР происходит изменение активности липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, приводящее к увеличению синтеза и секреции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), нарушению их элиминации. Происходят увеличение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Повышенный уровень СЖК в крови приводит к аккумуляции липидов в островковых клетках поджелудочной железы, липотоксическому воздействию на β -клетки и, как следствие, нарушению их функции [9, 11, 12].

Нарушение чувствительности к инсулину жировой ткани проявляется снижением антилиполитического действия инсулина [9]. Важную роль в ее развитии играет воспаление жировой ткани [13]. При ожирении структурные элементы жировой ткани находятся в состоянии нарастающей гипертрофии, происходят клеточная инфильтрация, фиброз, изменения микроциркуляции, сдвиг секреции адипокинов, повышение в крови уровня неспецифических маркеров воспаления: СРБ, фибриногена, лейкоцитов [10, 14]. Жировая ткань является местом скопления и продукции иммунных комплексов и цитокинов, которые могут запускать процесс воспаления (ФНО- α , ИЛ-6). Поэтому избыточное накопление висцерального жира может сопровождаться асептическим воспалительным процессом в адипоцитах. Воспалительный процесс может наблюдаться не только в висцеральной, но и в подкожной жировой клетчатке. Это было показано в работе C. Arovian et al. (2008), которые провели иммуногистохимический анализ образцов подкожного жира у 77 женщин с ожирением (средний ИМТ – 44 кг/м², средний объем талии (ОТ) – 110 см). В результате была установлена инфильтрация жировой ткани макрофагами у 50 пациенток [15]. По мнению S.H. Kim, J.H. Chung, S.W. Song et al. (2016), именно в глубокой подкожной жировой клетчатке наблюдаются изменения, сходные с таковыми в висцеральной жировой ткани. Авторами обнаружена связь глубокого подкожного жира с воспалением и оксидативным стрессом [16].

Одним из ведущих патогенетических механизмов воспаления жировой ткани является избыточное поступление энергетических субстратов с пищей, в основном насыщен-

ных жирных кислот. Следствием воспалительной реакции являются нарушения жирового метаболизма.

Возникновение *оксидативного стресса* также благоприятствует развитию ИР. Дело в том, что стимуляция глюконеогенеза приводит к увеличению продукции глюкозы клетками печени. Повышение уровня глюкозы в свою очередь увеличивает продукцию активных форм кислорода и развитие оксидативного стресса, при этом нарушается как действие инсулина, так и его секреция.

Воспалительные цитокины, в частности ФНО- α и ИЛ-6, вырабатываемые жировой тканью, также оказывают влияние на резистентность к инсулину. Так, ФНО- α оказывает регулирующее действие на содержание инсулина в организме и замедляет проведение инсулинового сигнала путем активации серин-треонинкиназы. Обнаружено, что повышение экспрессии гена ФНО- α в адипоцитах при ожирении сопровождается повышением степени выраженности ИР [17].

Висцеральными адипоцитами секретируется провоспалительный цитокин – ИЛ-6, который способствует высвобождению глюкозы, стимулирует расщепление гликогена и снижает чувствительность тканей к инсулину. Доказано, что в печеночных и жировых клетках ИЛ-6 способствует развитию ИР, а в мышечных клетках он усиливает эффекты инсулина [18]. В работе А.Ф. Салихова, Л.М. Фархутдинова (2013) было показано, что уровень ИЛ-6 выше у пациентов с ожирением и гипогликемией по сравнению с пациентами с нормогликемией [19].

Таким образом, развитие воспалительной реакции неинфекционной природы в жировой ткани является одним из факторов формирования ИР.

Важное значение в развитии резистентности к инсулину имеют также гормоны жировой ткани – адипокины. Исследования последних лет показали, что жировая ткань – это сложный метаболически высокоактивный эндокринный орган, он секретирует и выделяет факторы, выполняющие важные эндокринные, а также ауто- и паракринные функции. Это место синтеза значительного количества гормонов и биологически активных пептидов, к которым относятся лептин, резистин, адипонектин, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и многие другие [20].

Одним из гормонов жировой ткани является лептин, обладающий широким спектром действия: уменьшает аппетит, стимулирует термогенез, повышает окисление жирных кислот, снижает уровень глюкозы и способствует снижению массы тела [21]. Рядом авторов обнаружено увеличение уровня лептина при ожирении и СД 2-го типа [21, 22], что свидетельствует о наличии лептинорезистентности у этих больных [23].

При избытке массы тела и ожирении показана определенная взаимосвязь содержания инсулина с концентрацией лептина. Указанная ассоциация зависит от количества жировой ткани и ИМТ [17]. Н. Larsson et al. (1996) выявили прямую зависимость между уровнем лептина и степенью ИР с учетом изменений объема жировой ткани у женщин в постменопаузе. Авторы предположили, что лептин является связующим звеном между адипоцитами и β -клетками поджелудочной железы и стимулирует секрецию инсулина при снижении чувствительности к нему [24]. В работе китайских исследователей также установлена взаимосвязь лептина с резистентностью к инсулину у мужчин [25]. Позже I. Osegbe, Н. Okpara, E. Azinge (2016) обнаружили положительную корреляцию между уровнем лепти-

на и степенью ИР у женщин при различных значениях ИМТ [26]. Таким образом, лептин играет определенную роль в развитии резистентности к инсулину при ожирении и СД 2-го типа.

Изучению влияния *резистина* на развитие ожирения и резистентности к инсулину также посвящено много работ, однако результаты исследований довольно противоречивы. Так, рядом авторов не обнаружено влияния резистина на развитие ИР, связанной с ожирением. Концентрация резистина не была ассоциирована с процентным содержанием жировой ткани, ИМТ и величиной адипоцитов [27–30]. А в исследовании А.Ю. Майорова (2011) уровень резистина был даже ниже у пациентов с СД 2-го типа по сравнению со здоровыми лицами [31].

Однако в других работах установлено, что уровень резистина сыворотки крови повышен у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе, при этом обнаружена прямая взаимосвязь с показателями ИР [32]. В исследованиях S. Kumar (2002) и R.V. Cherneva et al. (2013) также было показано, что при СД концентрация резистина выше, а у пациентов без СД содержание этого адипокина было связано с выраженностью ожирения. Представленные данные могут свидетельствовать о роли резистина в патогенезе нарушений углеводного обмена [33, 34].

Отечественными авторами также продемонстрировано влияние резистина на развитие СД 2-го типа. Так, О.И. Кадькова (2012) в своей работе выявила повышение уровня резистина в группе пациентов с гипертонической болезнью и СД 2-го типа по сравнению с таковым у больных без СД и контрольной группой. Полученные данные свидетельствуют о том, что резистин может быть пусковым фактором возникновения метаболических нарушений, связанных с СД 2-го типа [35]. В исследовании О.О. Кирилловой и соавт. (2014) было установлено повышение концентрации резистина у пациентов с ожирением I степени по сравнению с контролем, а у больных с ожирением II–III степени увеличение уровня резистина по отношению к контрольной группе возрастало до статистически значимого. Также были установлены положительные корреляции между содержанием глюкозы и резистина у больных во всех группах [36].

Таким образом, на современном этапе биологические и патофизиологические эффекты резистина в организме человека до конца не выяснены, и изучение действия этого адипокина остается темой дальнейших научных исследований.

Адипонектин также играет важную роль в регуляции энергетического метаболизма и обладает широким спектром действия [20, 37]. Продукция адипонектина клетками жировой ткани превышает секрецию других адипокинов. Секреция этого адипокина во многом зависит от количества жировой ткани – при ожирении и абдоминальном типе распределения жира концентрация адипонектина снижается. Одним из основных эффектов адипонектина считают уменьшение ИР. Многими авторами было продемонстрировано, что снижение концентрации этого адипокина ассоциировано с резистентностью к инсулину [38, 39], а также с СД 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе [40]. Адипонектин повышает чувствительность тканей к инсулину путем ускорения захвата глюкозы, стимуляции ее утилизации и окисления жирных кислот в скелетных мышцах и печени, а также подавления глюконеогенеза печени, увеличения способности инсулина подавлять про-

дукцию глюкозы печенью и повышения чувствительности инсулиновых рецепторов [41]. Однако до конца неясна причина снижения уровня адипонектина при ожирении. Возможно, это связано с усилением оксидативного стресса и секрецией жировой тканью воспалительных цитокинов – ФНО- α и ИЛ-6, которые угнетают выработку адипонектина. Кроме того, на концентрацию адипонектина может влиять гиперинсулинемия, поскольку инсулин также снижает выработку адипонектина.

В течение последних нескольких лет отмечен рост числа исследований, посвященных возможной роли *нарушенного обмена витамина D₃* в формировании разнообразной патологии у человека [42–45]. Долгое время витамину D₃ отводилась роль гормона – регулятора гомеостаза кальция и фосфора в организме, однако за последнее время появились данные о его участии в клеточном росте и дифференцировке, гистогенезе, воспалении, реакции врожденного и адаптивного иммунитета, углеводном обмене [46].

Результаты недавних исследований указывают на связь между дефицитом витамина D₃ и резистентностью к инсулину, нарушением толерантности к углеводам, развитием метаболического синдрома и СД 2-го типа [47]. В работах K.C. Chiu, A. Chu, V.L. Go et al. (2004) и B.J. Boucher (2012) была выявлена отрицательная корреляция концентрации витамина D₃ с риском развития метаболического синдрома, а также с частотой и тяжестью его компонентов [48, 49]. Показано также, что дефицит витамина D₃ сопровождается гипертриглицеридемией, гиперхолестеринемией и снижением концентрации холестерина ЛПВП [50].

Связь дефицита 25-ОН-D₃ с нарушениями углеводного обмена подтверждается во многих работах. Так, А.Ф. Вербовой и соавт. (2012) установили достоверное снижение концентрации витамина D₃ и у мужчин, и у женщин с СД 2-го типа относительно контрольной группы [42]. По данным метаанализа эпидемиологических исследований, проведенного A.G. Pittas et al. (2007), больные, имеющие наиболее низкий уровень кальцидиола в крови, в 2 раза чаще страдают СД 2-го типа, чем лица с нормальным содержанием кальцидиола [51]. Также Pilz S. et al. (2008) в своей работе обнаружили, что люди с потреблением витамина D₃ менее 160 МЕ/сут заболевают СД 2-го типа в 2 раза чаще, чем потребляющие более 510 МЕ/сут. При этом увеличение суточного потребления витамина D₃ до 600–1200 МЕ сопровождается достоверным снижением частоты развития СД 2-го типа на 18% [52]. В двойном слепом рандомизированном исследовании было продемонстрировано, что у лиц с гипергликемией натощак на момент включения в исследование 3-летний прием 700 МЕ холекальциферола и 500 мг кальция в сутки приводил к достоверному снижению уровня глюкозы натощак и уменьшению ИР [53]. Аналогичные данные приводят T. Takiishi et al. (2010), которые обнаружили, что при СД 2-го типа витамин D₃ увеличивает чувствительность клеток к инсулину и снижает воспаление в тканях поджелудочной железы [54].

Влияние 25-ОН-D₃ на ИР подтверждается взаимосвязью с воспалением жировой ткани и адипонектином. Обнаружено, что недостаточность витамина D₃ связана с повышением таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок и ИЛ-10 [55]. В исследовании A. Kalin et al. (2012) выявлена положительная корреляция между уровнем адипонектина и концентрацией витамина D₃ у больных с СД 2-го типа. Авторы также установили, что содержание вита-

мина D₃ тесно связано с маркерами воспаления и предрасположенностью к ожирению. На основании этих данных сделан вывод, что дефицит витамина D₃ усиливает ИР при СД 2-го типа [56]. Аналогичные данные представлены в работе А. Bohdanowicz-Pawlak et al. (2012), где было установлено, что низкий уровень витамина D₃ коррелирует с высоким содержанием жировой ткани, ИЛ-6 и низким уровнем адипонектина [57].

Таким образом, в формировании ИР и СД 2-го типа участвуют воспаление жировой ткани, а также секретируемые ею адипокины и витамин D₃.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. 2015, январь [Electronic resource]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (дата обращения 1.10.2016) [Vsemirnaja organizacija zdravoohraneniya. Janvar' 2015 [Electronic resource]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (data obrashheniya 1.10.2016) (in Russian)].
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Изд-е 6-е. М., 2013. 118 с. [Dedov I.I., Shestakova M.V. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'nym saharnym diabtom. Izd-e 6. M., 2013. 118 s. (in Russian)].
3. Лупанов В.П. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф // PMJ. 2003. № 6. С. 23–28 [Lupanov V.P. Ozhirenie kak faktor riska razvitiya serdечно-сосудистyh katastrof // RMZh. 2003. № 6. S. 23–28 (in Russian)].
4. Ali A.T., Ferris W.F., Naran N.H., Crowther N.J. Insulin resistance in the control of body fat distribution: a new hypothesis // Horm Metab Res. 2011. Vol. 43(2). P. 77–80.
5. The International Diabetes Federation. The Diabetes Atlas, five edition. 2015. [Electronic resource]. Available at: <http://www.idf.org/worlddiabetesday/toolkit/gp/facts-figures>.
6. Stumvoll M., Wahl H.G., Jacob S. et al. Two novel prevalent polymorphisms in the hormone-sensitive lipase gene have no effect on insulin sensitivity of lipolysis and glucose disposal // J. Lipid Res. 2001. Vol. 42(11). P. 1782–1788.

7. Garvey W.T., Maianu L., Zhu Ju-Hong et al. Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT4 transporters in skeletal muscle is a cause of human insulin resistance // J. Clin. Invest. 1998. Vol. 101. P. 2377–2386.
8. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // Diabetologia. 1995. Vol. 38. P. 3–13.
9. Демидова Т.Ю. Этиопатогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диабете типа 2 // Фарматека. 2010. № 16(210). С. 18–24 [Demidova T.Ju. Jetiopatogeneticheskaja rol' insulinorezistentnosti v razvitiij metabolicheskikh i sosudistyh narushenij pri saharном diabete tipa 2 // Farmateka. 2010. № 16(210). S. 18–24 (in Russian)].
10. Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани: враг или друг? // Цитокины и воспаление. 2013. Т. 12. № 1-2. С. 13–21 [Shvarc, V.Ja. Vospalenie zhirovoj tkani: vrag ili drug? // Citokiny i vospalenie. 2013. T. 12. № 1-2. S. 13–21 (in Russian)].
11. Аметов А.С., Парнес Е.А., Черникова Н.А., Ермакова Е.А. Сердечно-сосудистые риски при сахарном диабете // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. 2014. № 2. С. 17–26 [Ametov A.S., Parnes E.A., Chernikova N.A., Ermakova E.A. Serdechno-sosudistye riski pri saharном diabete // Jendokrinologija. Novosti. Mneniya. Obuchenie. 2014. № 2. S. 17–26 (in Russian)].
12. Graciano M.F., Nogueira T.C., Carvalho C.R. et al. Palmitate activates insulin signaling pathway in pancreatic rat islets // Pancreas. 2009. Vol. 38. P. 578–584.
13. Lawler H.M., Underkofler C.M., Kern P.A. et al. Adipose Tissue Hypoxia, Inflammation and Fibrosis in Obese Insulin Sensitive and Obese Insulin Resistant Subjects // Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 12. jc20154125. [Epub ahead of print].
14. Свеклина Т.С., Таланцева М.С., Барсуков А.В. Метаболический синдром и воспаление: актуальные вопросы патогенеза // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 3. С. 7–10 [Sveklina T.S., Talanceva M.S., Barsukov A.V. Metabolicheskij sindrom i vospalenie: aktual'nye voprosy patogeneza // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2013. № 3. S. 7–10 (in Russian)].
15. Apovian C., Bigomia S., Mott M. et al. Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. 2008. Vol. 9(28). P. 1654–1659.
16. Kim S.H., Chung J.H., Song S.W. et al. Relationship between deep subcutaneous abdominal adipose tissue and metabolic syndrome: a case control study [Electronic resource] // Diabetol. Metab. Syndr. 2016 Vol. 8. P. 10.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Реклама

Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ
Московская городская ассоциация эндокринологов
Кафедра эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова» МЗ РФ



С оптимизмом в будущее -
40 лет кафедре эндокринологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

10 октября 2017

Здание Правительства Москвы,
Москва, ул. Новый Арбат, д.36

Юбилейная научно-практическая конференция
«Современные проблемы и инновации в эндокринологии»



МЕДЗНАНИЯ⁺

+7(495) 699 14 65, 699 81 84
www.medQ.ru info@medQ.ru