

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

А. Вербовой, доктор медицинских наук, профессор,
Л. Шаронова, кандидат медицинских наук,
А. Пашенцева, кандидат медицинских наук,
Н. Вербовая, доктор медицинских наук, профессор,
Р. Галкин, доктор медицинских наук, профессор
 Самарский государственный медицинский университет
E-mail: andrey.vorbovoy@rambler.ru

Рассматриваются механизм возникновения инсулинорезистентности и ее влияние на развитие различной патологии (сахарного диабета типа 2 и его осложнений, сердечно-сосудистых заболеваний, неалкогольной жировой болезни печени, синдрома поликистозных яичников, подагры), а также современные методы ее коррекции.

Ключевые слова: эндокринология, инсулинорезистентность, сахарный диабет типа 2, сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром поликистозных яичников, подагра.

Ожирение стало одним из наиболее распространенных хронических заболеваний. Число страдающих ожирением стремительно растет во всех странах. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сегодня в мире избыточная масса тела имеется более чем у 1,9 млрд человек, а более чем у 600 млн из них — ожирение [1].

Ожирение — одна из основных причин возникновения множества патологических состояний, приводящих к ранней инвалидизации и смерти больных трудоспособного возраста. Оно может вызывать инсулинорезистентность (ИР), которая, в свою очередь, приводит к увеличению секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. В результате развивается компенсаторная гиперинсулинемия, которая первоначально позволяет поддерживать углеводный обмен в норме, но при этом способствует развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений и различных заболеваний.

ИР — это состояние, сопровождающееся снижением чувствительности периферических тканей к биологическому действию инсулина. На чувствительность тканей к инсулину влияют различные факторы. Многие физиологические состояния предрасполагают к ИР: пубертатный период, беременность, пожилой возраст, ночной сон, гиподинамия. Однако чаще ИР вызывают патологические состояния [2].

Кроме сахарного диабета типа 2 (СД2), который чаще возникает на фоне имеющейся ИР, с этим феноменом связан ряд других заболеваний и состояний. К эндокринной патологии, ассоциированной с ИР, относят синдром поликистозных яичников у женщин и эректильную дисфункцию у мужчин, тиреотоксикоз, гипотиреоз, синдром Иценко–Кушинга, акромегалию, феохромоцитому, декомпенсацию СД типа 1. Неэндокринные заболевания, в развитии которых играет роль резистентность к инсулину, — это ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), хроническая бо-

лезнь почек, цирроз печени, ревматоидный артрит, подагра, сердечная недостаточность, травмы, ожоги, сепсис, раковая хакесия, болезнь Альцгеймера [3].

Наибольшее клиническое значение имеет нарушение чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной ткани. В последние годы достигнут значительный прогресс в понимании механизмов развития резистентности к инсулину в тканях-мишенях.

ИР мышечной ткани связана с увеличением количества триглицеридов (ТГ) и изменением метаболизма свободных жирных кислот (СЖК), вследствие чего в миоцитах нарушаются поступление и утилизация глюкозы. СЖК являются также субстратом для синтеза ТГ, тем самым приводя к гипертриглицеридемии. Повышение уровня ТГ усиливает ИР, так как ТГ являются негормональными антагонистами инсулина. Кроме того, происходят изменение функции и уменьшение количества глюкозных транспортеров GLUT4, что было доказано при исследовании биоптатов мышц *in vitro* [4]. В результате образуются и накапливаются метаболиты СЖК: церамиды, диаглицерол или ацил-КоА, что ведет к нарушению передачи сигнала инсулина и в результате — транспорта глюкозы.

Гепатоциты не имеют инсулинзависимого переносчика GLUT4, поэтому инсулин действует на них по механизму, отличному от такового в миоцитах и адипоцитах [5]. Печеночная ИР обусловлена тем, что инсулин не оказывает ингибирующего действия на глюконеогенез, в связи с чем продукция глюкозы клетками печени повышается. В результате избыточного поступления СЖК происходит ингибирование процессов транспорта и фосфорилирования глюкозы, а также активации глюконеогенеза. Эти процессы приводят к снижению чувствительности к инсулину.

Жировая ткань участвует в метаболизме глюкозы за счет регуляции уровня циркулирующих в кровяном русле СЖК, а также за счет синтеза гормонов жировой ткани. СЖК образуются в результате гидролиза ТГ, содержащихся в жировой ткани. В норме после каждого приема пищи концентрация инсулина повышается. Наряду с тем, что инсулин обеспечивает нормальный метаболизм глюкозы, он подавляет липолиз в жировых клетках, т.е. уровень СЖК в плазме при росте его концентрации падает. В ночное время уровень СЖК в плазме возрастает, поскольку концентрация инсулина в крови снижается, а это активирует синтез СЖК из ТГ. Многократно и достоверно показано, что у большинства людей с ожирением и метаболическим синдромом уровень СЖК в плазме крови повышен [6].

Согласно существующим представлениям, более частое возникновение ИР при абдоминальном типе ожирения определяется морфофункциональными особенностями висцеральной жировой ткани. У интраабдоминальных адипоцитов установлена более высокая плотность β -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно меньшая плотность α_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину [7].

Важную роль в развитии ИР играет воспаление жировой ткани, которая продуцирует иммунные комплексы и цитокины, способные запускать процесс воспаления. Фактор некроза опухоли- α (ФНО α), синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами, снижает активность тирозинкиназы инсулинового рецептора и фосфорилирование тирозина — субстрата инсулинового рецептора, а также тормозит экспрессию внутриклеточных транспортеров глюкозы GLUT-4, вследствие чего уменьшается утилизация глюкозы. С.А. Бутровой и соавт. [8] получены положительные корреля-

ции ФНО α с маркерами ИР (индексом НОМА и гиперинсулинемией) у пациентов с абдоминальным ожирением.

Фактором развития ИР может стать также нарушение секреции адипокинов – веществ, вырабатываемых жировой тканью (лептин, адипонектин, резистин).

Адипонектин уменьшает ИР, стимулируя фосфорилирование инсулинового рецептора и усиливая действие инсулина в скелетных мышцах и ткани печени. Еще один механизм влияния адипонектина на ИР – уменьшение поступления СЖК в печень и стимуляция их окисления путем активации протеинкиназы, в результате чего уменьшаются продукция глюкозы печенью, а также синтез липопротеидов очень низкой плотности. Описывается взаимосвязь содержания адипонектина в крови с различными клиническими и метаболическими показателями. Так, получены данные об отрицательной корреляции уровня адипонектина плазмы с индексом массы тела (ИМТ), окружностью талии, уровнем глюкозы и инсулина плазмы натощак, индексом ИР (НОМА-ИР) [9, 10].

В формировании ИР может участвовать и гиперлептинемия. Существует мнение, что лептин является связующим звеном между адипоцитами и клетками поджелудочной железы и стимулирует секрецию инсулина при снижении чувствительности к нему [11]. В то же время в ряде работ показано, что длительная гиперлептинемия ингибирует экспрессию мРНК инсулина, что может служить пусковым механизмом при формировании гипергликемии и ИР [12]. В мышечной ткани лептин оказывает тормозящее влияние на фосфорилирование тирозина – субстрата инсулинового рецептора [13]. Авторами обнаружена положительная корреляция уровня лептина с НОМА-ИР [14, 15], а также со степенью ИР у женщин при различном ИМТ [16].

Продемонстрировано влияние резистина на развитие ИР у больных СД2 и ожирением. О.И. Кадыковой [17] обнаружено повышение уровня резистина у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и СД2 по сравнению с показателем при ГБ без СД и в контрольной группе. Полученные данные свидетельствуют о том, что резистин может быть пусковым фактором возникновения метаболических нарушений, связанных с СД2 [17]. В исследовании О.О. Кирилловой и соавт. [18] установлено повышение по сравнению с контролем концентрации резистина у пациентов с ожирением I степени, возроставшее при ожирении II–III степени до статистически значимого. Обнаружена также положительная корреляция между содержанием глюкозы и резистина у больных всех групп.

Определенную роль в развитии ИР играет дефицит тиреоидных гормонов [19]. Видимо, усиление ИР при тиреоидной недостаточности обусловлено в первую очередь изменениями чувствительности к инсулину печеночной ткани, что проявляется отсутствием ингибирующего влияния инсулина на глюконеогенез. Кроме того, на ИР влияет повышение уровня СЖК в сыворотке крови больных с тиреоидной недостаточностью.

Результаты недавних исследований указывают на связь между дефицитом витамина D₃ и резистентностью к инсулину, нарушением толерантности к углеводам, развитием метаболического синдрома и СД2 [20]. По данным метаанализа эпидемиологических исследований [21], больные с низким уровнем кальцидиола в крови в 2 раза чаще страдают СД2, чем при нормальном его содержании. В двойном слепом рандомизированном исследовании продемонстрировано [22], что у лиц с гипергликемией натощак 3-летний прием 700 МЕ холекальциферола и 500 мг кальция в сутки приводил к достовер-

ному снижению на момент включения в исследование уровня глюкозы натощак и уменьшению ИР.

В современных исследованиях продемонстрировано [23] ухудшение утилизации глюкозы клетками в ответ на увеличение уровня альдостерона крови. Полагают, что в формировании ИР у лиц с избыточной массой тела и гиперальдостеронемией играет роль активация минералокортикоидных рецепторов жировой ткани, что приводит к ингибированию транскрипции гена рецептора инсулина, подавлению инсулинозависимого транспорта глюкозы в клетки, возникновению оксидативного стресса [24]. Избыток альдостерона может приводить к чрезмерному синтезу коллагена и фиброзу в поджелудочной железе, печени, жировой ткани, мышцах, что влечет за собой как нарушение синтеза инсулина, так и ухудшение чувствительности его рецепторов, расположенных в перечисленных органах [25].

Говоря о чувствительности к инсулину, нужно помнить, что до сих пор нет четкой нормы, отклонение от которой рассматривалось бы как ИР. При измерении чувствительности к инсулину у здоровых показатели колеблются в широких пределах. Такие же колебания наблюдаются и у больных с нарушением толерантности к глюкозе.

«Золотым стандартом» оценки ИР признан эугликемический гиперинсулинемический клэмп. Этот тест считается наиболее достоверным и воспроизводимым как при СД, так и у здоровых людей. Клэмп-тест позволяет оценить чувствительность к инсулину без риска гипогликемии и последующего выброса контринсулярных гормонов, без вмешательства эндогенного инсулина и влияния различных уровней гипергликемии. Однако поскольку это довольно трудоемкий и дорогостоящий метод, в широкой клинической практике он обычно не используется.

В качестве метода измерения ИР для использования в больших популяциях может применяться минимальная модель. При этом частые определения уровня глюкозы и инсулина проводят в ходе внутривенного глюкозотолерантного теста в течение 180 мин. Результаты заносят в компьютерную модель (MINMOD), основанную на определенных допускаемых принципах кинетики глюкозы и инсулина. Метод позволяет одновременно определить индекс чувствительности к инсулину и острый инсулиновый ответ. У здоровых людей результаты достоверно коррелируют с данными клэмп-метода. И все же несмотря на широкое применение в научных исследованиях, в клинической практике тест используется ограниченно из-за высокой стоимости, сложности и длительности процедуры.

Наиболее простым и удобным для применения в клинической практике методом оценки ИР является изменение концентрации глюкозы и инсулина в плазме крови натощак. Повышенная концентрация инсулина при нормальном уровне глюкозы может свидетельствовать о наличии ИР. Также предложены различные индексы для оценки ИР, рассчитываемые по соотношению концентраций инсулина и глюкозы плазмы натощак и (или) после пищевой нагрузки, например, индекс НОМА (НОМеостазис Model Assessment). Чем выше индекс НОМА, тем ниже чувствительность к инсулину и, следовательно, выше ИР. Метод широко применяется в клинической практике, однако вследствие высокой вариабельности данных не рекомендуется для использования с целью рутинного скрининга [26].

СД является важной медико-социальной проблемой во всем мире в связи с неуклонным ростом заболеваемости, высокой частотой и тяжестью осложнений, трудностью те-

рапии. Ключевым патогенетическим механизмом развития СД2 является ИР. Развитие гипергликемии при СД2 связывают как с уменьшением утилизации глюкозы периферическими тканями, так и с повышением продукции глюкозы печенью, т.е. резистентностью печени к действию инсулина, подавляющему образованию в ней глюкозы. Гипергликемия и лежащая в основе развития СД2 ИР являются мощнейшими и независимыми факторами, приводящими к развитию макро- и микрососудистой патологии, нарушению неврологической регуляции.

А.С. Осинной [27] у больных СД2 установлена тесная взаимосвязь между ИР и эндотелиальной дисфункцией, усиливающаяся с увеличением длительности заболевания. Нарушение метаболизма липидов является связующим звеном между ИР и дисфункцией эндотелия.

Одно из наиболее распространенных и рано возникающих осложнений СД – диабетическая нейропатия. ИР приводит к нарушению структуры и функции нервной ткани. По данным И.А. Бондарь и соавт. [28], тяжесть кардиоваскулярной автономной нейропатии зависит от уровня инсулина, степени ИР (повышение индекса НОМА-IR и высокий уровень ФНО α) и дисфункции эндотелия.

ИР играет ведущую роль в развитии метаболических и сосудистых нарушений у больных СД2 посредством воздействия на структурно-функциональное состояние миокарда, системное АД, что сопровождается повышением суммарного сердечно-сосудистого риска. Е.Н. Ерохиной [29] продемонстрировано, что комплексное воздействие комбинированной терапии метформином и росиглитазоном на тканевую ИР у больных СД2 улучшало основные гемодинамические параметры и структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка (ЛЖ): отмечены уменьшение степени его гипертрофии и нормализация диастолической функции ЛЖ у 30,6% больных. Достоверно снизился суммарный сердечно-сосудистый риск, большинство пациентов перешли в группу низкого риска.

У пациентов с ИР и СД вне зависимости от наличия АГ и ИБС развиваются сердечная недостаточность и связанная с микроангиопатией и нарушением микроциркуляции диабетическая кардиомиопатия (КМП), приводящая к снижению сократительной способности миокарда и развитию диастолической дисфункции [30].

Сердечно-сосудистая система является ключевой мишенью для ИР, поскольку инсулин способствует гиперактивации симпатической нервной системы (СНС). Стимуляция СНС при гиперинсулинемии приводит к увеличению сердечного выброса, повышению общего периферического сопротивления сосудов, а это, в свою очередь, формирует АГ. Одновременное снижение активности парасимпатической системы, вызванное гиперинсулинемией, увеличивает частоту сердечных сокращений.

У 25–47% больных, страдающих АГ, выявляется ИР или нарушенная толерантность к глюкозе. Данные эпидемиологических исследований подтвердили значимость гиперинсулинемии и активации СНС в формировании АГ на популяционном уровне. Изучение уровня суточной экскреции норадреналина с мочой показало, что активность СНС прямо коррелирует с ИМТ и достоверно повышена при гиперинсулинемии.

У пациентов с эссенциальной АГ при отсутствии терапии обнаружен более высокий уровень инсулина натощак и постпрандиальный, чем при нормотензии независимо от массы тела больных, а также выявлена прямая корреляционная за-

висимость между уровнем инсулина и показателями АД. Интересно, что при симптоматической гипертензии не отмечено взаимосвязи между гиперинсулинемией и АГ. Это доказывает, что ИР и гиперинсулинемия не являются следствием АГ, и причиной обоих патологических состояний служит генетическая предрасположенность [31].

Доказано, что уровень инсулина крови влияет на все компоненты атеросклеротической бляшки (липидное ядро, коллаген, пенистые макрофаги, гладкомышечные клетки) вследствие воздействия на липогенные ферменты, стимулирования пролиферации клеток и увеличения синтеза эндогенного холестерина и ТГ [32]. По данным Фремингемского и Парижского исследований, повышенная концентрация инсулина является независимым фактором риска атеросклероза и предрасполагает к развитию АГ, СД2, ИБС [35]. Роль гиперинсулинемии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний наглядно продемонстрирована в Квебекском исследовании: у пациентов с ИБС уровень инсулина натощак был на 18% выше, чем в контрольной группе. При этом распространенность ИБС не зависела ни от систолического АД, ни от лекарственной терапии, ни от отягощенной по ИБС наследственности.

При ИР отмечена более высокая частота множественного атеросклеротического поражения коронарных сосудов, чем при сохраненной чувствительности к инсулину [33]. Результаты нескольких крупных проспективных исследований свидетельствуют о том, что повышенный уровень инсулина способствует развитию ИБС и является независимым предиктором риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и смерти от ИБС. Показано, что ИР связана с развитием ИМ даже при отсутствии таких традиционных факторов риска, как АГ, ожирение, СД или нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия. По данным ряда исследований, ИР выявляется в остром периоде ИМ примерно у 60–70% больных и повышает риск развития сердечной недостаточности, повторного ИМ и смерти в течение 6 мес наблюдения у пациентов без СД с наличием гипергликемии натощак [34]. Кроме того, ИР, выявленная в госпитальном периоде ИМ, является предиктором сердечной смерти в течение 3-летнего периода наблюдения [35]. Причем наличие ИР при остром ИМ способствует увеличению числа кардиоваскулярных событий в постинфарктном периоде в 6,6 раза [36].

Установлено, что ИР связана с осложнениями ИМ в виде нарушений ритма и проводимости сердца, ранней постинфарктной стенокардии, высокого класса острой сердечной недостаточности, а также с развитием неблагоприятного прогноза заболевания через 12 мес после ИМ [37, 38].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), согласно результатам эпидемиологических исследований, сегодня считается одним из наиболее распространенных диффузных заболеваний печени [39]. В настоящее время НАЖБП рассценивается как печеночное проявление метаболического синдрома, ключевым моментом которого считается ИР. Получены данные, согласно которым риск развития НАЖБП при метаболическом синдроме зависит от степени ИР. Наблюдается взаимосвязь между показателями ИР и признаками поражения печени – уровнем инсулина сыворотки крови и наличием лабораторного синдрома цитолиза; уровнем С-пептида и степенью стеатоза, определяемой ультрасонографическим методом, а также размерами печени; увеличением показателя НОМА-IR и выраженностью фиброза печени [40].

Клиническая значимость данного заболевания обусловлена также взаимосвязью с генезом атеросклеротических по-

ражений сосудов и значительным увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В условиях ИР печень становится не только органом-мишенью, но и сама усиливает метаболические нарушения [41]. Л.В. Чесноковой и соавт. установлено [42], что наличие дисфункции эндотелия и степень ее выраженности у пациентов с НАЖБП ассоциируются с выраженностью метаболических нарушений и содержанием адипокинов, при этом более высокое содержание адипонектина коррелирует с увеличением прироста способности к вазодилатации у пациентов с метаболическим синдромом; в группе без дислипидемии и АГ снижение эндотелийзависимой вазодилатации отмечено только при относительно низком содержании адипонектина.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — это мультифакторное гетерогенное заболевание, характеризующееся нарушением менструального цикла, хронической ановуляцией, гиперандрогенией, увеличением размеров и изменением морфологической структуры яичников. Важным механизмом формирования гиперандрогении является ИР. Частота последней у женщин с СПКЯ составляет 35–60%.

Сам феномен ИР при СПКЯ заключается в снижении чувствительности к инсулину периферических тканей при ее сохранении к стимулирующему влиянию инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР1) на ткань яичника. При гиперинсулинемии происходит связывание инсулина с рецепторами ИФР1, что также усиливает синтез андрогенов в тека-клетках яичников. Инсулин вызывает снижение содержания глобулина, связывающего половые стероиды в печени, что приводит к повышению уровня свободного тестостерона в крови [43]. Многогранное влияние гиперинсулинемии на продукцию андрогенов яичниками приводит к гиперандрогенемии, следствием которой является нарушение процесса фолликулогенеза, ведущее к хронической ановуляции.

Гиперинсулинемия повышает чувствительность клеток гранулезы к лютеинизирующему гормону, вызывая лютеинизацию мелких фолликулов. Это приводит к остановке роста антральных фолликулов и их атрезии. Клиническими исследованиями доказано, что снижение гиперинсулинемии приводит к уменьшению содержания яичниковых андрогенов и восстановлению овуляторного менструального цикла, в то время как коррекция гиперандрогении может и не повлиять на степень выраженности гиперинсулинемии [44].

Подagra — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в разных органах и тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и (или) генетическими факторами.

Полагают, что повышение уровня мочевой кислоты (МК) у пациентов с ИР и гиперинсулинемией обусловлено способностью инсулина замедлять клиренс МК в проксимальных канальцах почек. Этот механизм рассматривается как одно из возможных объяснений развития ГУ и подagra при метаболическом синдроме [45]. Гиперинсулинемия также повышает активность симпатической нервной системы, которая может способствовать росту уровня МК в крови. Сывороточный уровень МК при подagra тесно коррелирует с уровнем иммунореактивного инсулина и индексом НОМА, а максимально высокий уровень урикемии определяется при сочетании метаболического синдрома и ИР [46].

В основе патогенетического лечения ИР лежат немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ от вредных

привычек (курение и злоупотребление алкоголем), повышение физической активности, т.е. формирование здорового образа жизни. Снижение массы тела и висцеральной жировой ткани сопровождается улучшением чувствительности периферических тканей к инсулину и положительной динамикой сердечно-сосудистых факторов риска. По данным А.М. Мкртумяна и соавт. [47], у больных метаболическим синдромом после снижения массы тела достигнуто значимое уменьшение содержания эндотелина-1, являющегося мощным вазоконстриктором. Также отмечено снижение концентрации маркеров воспаления — С-реактивного белка и ФНО α . В целом максимальное уменьшение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний отмечено у пациентов, которые снизили массу тела более чем на 10% [47].

Присоединение медикаментозных методов лечения не исключает немедикаментозных мероприятий, а должно проводиться параллельно. Основными группами препаратов, значимо влияющих на ИР, являются бигуаниды и тиазолидиндионы.

Препарат из группы бигуанидов метформин устраняет ИР ткани печени, что проявляется снижением процессов гликогенолиза и глюконеогенеза в печени. В меньшей степени этот препарат влияет на ИР на уровне мышечной и жировой тканей. Назначение метформина при метаболическом синдроме обеспечивает уменьшение массы тела, окружности талии, снижение ИР, концентрации в плазме крови ТГ и исходно высокого уровня АД [48]. Метформин повышает чувствительность к инсулину в тканях и снижает уровень инсулина в сыворотке крови, восстанавливает овуляторную функцию и повышает фертильность у женщин с СПКЯ [49].

Тиазолидиндионы являются синтетическими лигандами γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR γ). Эти рецепторы располагаются преимущественно в ядрах клеток жировой и мышечной ткани. Их также можно обнаружить в ядрах клеток сердечной мышцы, печени и почек. Соединившись с рецепторами PPAR γ в ядрах клеток, тиазолидиндионы изменяют транскрипцию генов, регулирующих метаболизм глюкозы и липидов. Благодаря уникальному механизму действия глитазоны снижают резистентность к инсулину преимущественно в мышечной и жировой ткани, превосходя в этом метформин [50]. По данным клинических исследований, пиоглитазон демонстрирует способность отдалять развитие СД и замедлять его прогрессирование благодаря уменьшению ИР, снижению секреции инсулина, протекции β -клеток поджелудочной железы, благотворному влиянию на липидный обмен, при этом наблюдается повышение уровня липопротеидов высокой плотности, снижение концентрации ТГ, индекса атерогенности [51].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), механизм действия которых основан на способности благодаря блокаде АПФ тормозить превращение ангиотензина I в биологически активный ангиотензин II, являются препаратами выбора в лечении пациентов с метаболическим синдромом. Патогенетическое действие ИАПФ, снижающее активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), приводит к снижению ИР [52].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокируя РААС на тканевом уровне, имеют аналогичные ИАПФ гемодинамические и метаболические свойства. К их дополнительным преимуществам относится способность блокировать симпатическую активность. Доказана эффективность БРА в уменьшении ИР, а также в улучшении показателей углеводного, липидного и пуринового обмена [53].

Во многих исследованиях доказана эффективность влияния на ИР моксонидина — препарата из группы агонистов имидазолиновых рецепторов. Эти рецепторы участвуют в центральной регуляции тонуса СНС. Моксонидин посредством воздействия на имидазолиновые рецепторы устраняет гиперактивность СНС и снижает активность РААС. Это в свою очередь приводит к снижению гидролиза жиров и содержания СЖК, сокращению доли инсулинорезистентных волокон в скелетных мышцах и усилению переноса и метаболизма глюкозы; все это в конечном итоге приводит к повышению чувствительности к инсулину, снижению уровня ТГ, повышению уровня липопротеидов высокой плотности [54].

Сопоставление влияния моксонидина и метформина на ИР (в исследовании ALMAZ) показало, что они обладают приблизительно одинаковым влиянием на этот показатель [55].

Таким образом, ИР является физиологическим механизмом, защищающим организм от воздействия различных стрессовых факторов. Однако при наличии генетической предрасположенности и факторов риска ИР приобретает патологическую направленность, принимая участие в патогенезе СД₂, АГ, дислипидемии, СПКЯ, НАЖБП и других патологий. Коррекция ИР должна быть обязательно включена в терапию этих заболеваний.

Литература

- Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень. Июнь 2016 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>
- Квиткова Л.В., Еленская Т.С., Благовещенская О.П. Инсулинорезистентность и факторы, ее определяющие // Сибирский мед. журн. — 2008; 5: 12–6.
- Шиско Е.И., Мохорт Т.В., Мохорт Е.Г. Нарушения эндокринной регуляции при заболеваниях, связанных с инсулинорезистентностью // Лечебное дело. — 2016; 5: 76–81.
- Шагалова Н.Я. Инсулинорезистентность — польза или вред? // Современные проблемы науки и образования. — 2016; 2: 89.
- Samuel V., Petersen K., Shulman G. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism // Lancet. — 2010; 375 (9733): 2267–77.
- Bosello O., Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome // Obes. Rev. — 2000; 1 (1): 47–56.
- Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рос. мед. журн. — 2001; 2: 21.
- Бутрова С.А., Ершова Е.В., Ильин А.В. Адипоцитокينات: резистин и фактор некроза опухоли- α у мужчин с абдоминальным ожирением // Ожирение и метаболизм. — 2007; 4: 30–3.
- Baratta R., Amato S., Degano C. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004; 89 (6): 2665–71.
- von Eynatten M., Hamann A., Twardella D. et al. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease // Clin. Chem. — 2006; 52 (5): 853–9.
- Yang R., Barouch L. Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences // Circ. Res. — 2007; 101 (6): 545–59.
- Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. Жировая ткань как эндокринный регулятор (обзор литературы) // Вестн. СПбГУ. Серия 11. Медицина. — 2008; 1: 32–44.
- Peter J., Havel J. et al. Marked and rapid decreases of circulating leptin in streptozotocin diabetic rats: reversal by insulin // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2000; 278: 114.
- Пашенцева А.В. Роль лептина и резистина в развитии инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2-го типа. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2012; 23 с.
- Ворожцова Е.И. Роль дефицита тестостерона в развитии инсулинорезистентности у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2013; 22 с.
- Osegebe I., Okpara H., Azinge E. Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women // Ann. Afr. Med. — 2016; 15 (1): 14–9.
- Кадыкова О.И. Роль гормонов жировой ткани в генезе инсулинорезистентности у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа // Межд. мед. журн. — 2012; 2: 54–7.
- Кириллова О.О., Ворожко И.В., Гаппарова К.М. и др. Адипокины и метаболизм ключевых пищевых веществ у больных с ожирением // Тер. арх. — 2014; 1: 45–8.
- Вербовой А.Ф. Гипотиреоз: клиническая картина и лечение // Врач. — 2015; 10: 21–4.
- Anderson J., May H., Horne B. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population // Am. J. Cardiol. — 2010; 106 (70): 963–8.
- Pittas A., Lau J., Hu F. et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007; 92 (6): 2017–29.
- Penckofer S., Kouba J., Wallis D. et al. Vitamin D and diabetes let the sunshine in // Diabet. Educ. — 2008; 34: 939.
- Paula R., Silva A., Hall J. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration // Hypertension. — 2004; 43 (1): 41–7.
- Feliciano Pereira P., Eloiza Priore S., Bressan J. Aldosterone: a cardiometabolic risk hormone? // Nutr. Hosp. — 2014; 30: 1191–202.
- Ватутин Н.Т., Шевелев А.Н., Детьярева А.Э. Альдостерон и ожирение: где искать ключ к терапии? // Архив внутренней медицины. — 2016; 4 (30): 21–9.
- Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р. Методы количественной оценки инсулинорезистентности // Ожирение и метаболизм. — 2009; 2: 19–23.
- Осина А.С. Оценка взаимосвязи инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции у больных СД 2-го типа. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2010; 21 с.
- Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Роль инсулинорезистентности в развитии кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Сибирский мед. журн. — 2009; 24 (1): 13–6.
- Ерохина Е.Н. Роль инсулинорезистентности в развитии макрососудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа и пути ее коррекции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007; 25 с.
- An D., Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2006; 291: 1489–506.
- Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Патогенетические взаимосвязи артериальной гипертензии и инсулинорезистентности // Рос. кардиол. журн. — 2006; 5: 100–3.
- Kendall M., Sobel B., Coulston A. The insulin resistance syndrome and coronary artery disease // Coron. Artery Dis. — 2003; 14 (4): 335–48.
- Квиткова Л.В., Еленская Т.С., Благовещенская О.П. и др. Влияние инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена на течение острого периода инфаркта миокарда // Пробл. эндокринологии. — 2011; 2: 9–13.
- Sinha D., Ahmed S., Baneerjee A. et al. Significance of an index of insulin resistance in non-diabetic patients with impaired fasting glucose with acute myocardial infarction and its correlation to short term outcome // Indian Heart J. — 2009; 61 (1): 40–3.
- Tamita K., Yamamuro A., Kaji S. et al. Insulin resistance adds prognostic information on long-term clinical outcome after acute myocardial infarction among Japanese patients with and without glucose intolerance // Circulation. — 2006; 114: 743.
- Еленская Т.С., Благовещенская О.П., Квиткова Л.В. и др. Роль инсулинорезистентности в развитии сердечно-сосудистых событий постинфарктного периода // Кардиология в Белоруссии. — 2011; 5: 104.
- Груздева О.В., Каретникова В.Н., Учасова Е.Г. и др. Инсулинорезистентность и риск неблагоприятного исхода через 1 год после перенесенного инфаркта миокарда // Врач. — 2015; 12: 30–4.
- Квиткова Л.В., Еленская Т.С., Благовещенская О.П. и др. Эволюция инсулинорезистентности на примере больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Сибирский мед. журн. — 2011; 26 (4–2): 161–5.
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903 // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2014; 4: 32–8.

40. Балукова Е.В., Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы // Фарматека. – 2016; 2: 63–8.
41. Чеснокова Л.В., Петров И.М., Трошина И.А. и др. Инсулинорезистентность, атерогенные нарушения и фиброз печени у больных с метаболическим синдромом // Ожирение и метаболизм. – 2014; 2: 17–23.
42. Чеснокова Л.В., Петров И.М., Медведева И.В. Функция эндотелия и содержание адипокинов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2014; 6: 18–24.
43. Захарова Н.Н., Дворянский С.А. Синдром поликистозных яичников // Вятский мед. вестн. – 2010; 2: 3–8.
44. Андреева Е.Н., Пищулин А.А., Акмаев Р.И. и др. Сравнительное изучение влияния инсулинорезистентности на андрогенную активность надпочечников и яичников у женщин раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистоза яичников // Ожирение и метаболизм. – 2010; 2: 29–35.
45. Закирова В.Б. Метаболический синдром, гиперурикемия и подагра // Практическая медицина. – 2010; 44: 27–31.
46. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонов Е.Л. и др. Синдром инсулинорезистентности у больных подагрой и его влияние на формирование клинических особенностей болезни // Тер. арх. – 2004; 5: 51–6.
47. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В. и др. Параметры эндотелиальной функции и инсулинорезистентности больных метаболическим синдромом до и после снижения массы тела // Ожирение и метаболизм. – 2008; 1: 18–22.
48. Демидова Т.Ю. Этиопатогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диабете типа 2 // Фарматека. – 2010; 16: 18–24.
49. Петунина Н.А., Кузина И.А. Роль гормонов жировой ткани в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением // Ожирение и метаболизм. – 2013; 1 (34): 3–8.
50. Шестакова М.В., Брескина О.Ю. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению // Consilium Medicum. – 2002; 10: 523–7.
51. Шишкова В.Н. Современный подход к терапии сахарного диабета 2-го типа – влияние на инсулинорезистентность // Фарматека. – 2011; 3: 42–9.
52. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла: преимущества применения при метаболическом синдроме // Врач. – 2012; 12: 42–5.
53. Vitale C., Mercurio G., Castiglioni C. et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome // Cardiovasc. Diabetol. – 2005; 4: 6–11.
54. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом (результаты исследования ALMAZ) // Системные гипертензии. – 2006; 2: 14–7.
55. Дедов И.И. Результаты исследования ALMAZ: впервые показано, что моксонидин повышает чувствительность к инсулину у больных артериальной гипертензией с ожирением // Ожирение и метаболизм. – 2006; 1: 50–1.

INSULIN RESISTANCE AND DISEASES OF THE INTERNAL ORGANS

Professor **A. Verbovoy**, MD; **L. Sharonova**, Candidate of Medical Sciences;
A. Pashentseva, Candidate of Medical Sciences; Professor **N. Verbovaya**, MD;
Professor **R. Galkin**, MD
Samara State Medical University

The paper considers the mechanism of insulin resistance and its impact on the development of different diseases (type 2 diabetes mellitus and its complications, cardiovascular diseases, nonalcoholic fatty liver disease, polycystic ovary syndrome, and gout), as well as current methods for correcting insulin resistance.

Key words: endocrinology, insulin resistance, diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, nonalcoholic fatty liver disease, polycystic ovary syndrome, and gout.