© М. М. ГИНЗБУРГ, Г. С. КОЗУПИЦА, 1997

УДК 616-056.257+616.12-008.331.1+616.127-005.4+616.379-008.64]-008.6(048.8)

М. М. Гинзбург, Г. С. Козупица

СИНДРОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Самарский государственный медицинский университет

К настоящему времени появилось большое число оригинальных исследований и обзорных статей, посвященных так называемому метаболическому синдрому, или синдрому X, включающему в себя ожирение, артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС) и инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД) [19, 62, 69]. Согласно современным представлениям, в механизмах развития данного синдрома и связанных с ним заболеваний принимает участие фактор снижения чувствительности тканей к инсулину [19, 26, 62], поэтому он имеет еще одно название — синдром инсулинорезистентности (ИР) [19]. Представления об участии ИР в патогенезе перечисленных выше заболеваний открывают дополнительные возможности для их профилактики и лечения. Однако большой круг принципиальных вопросов в настоящее время остается невыясненным. В связи с этим нам представляется интересным провести анализ современного состояния проблемы, осветить механизмы, связывающие ИР и каждое из синдромообразующих заболеваний, и сформулировать вопросы, существенные для разработки патогенетически обоснованных схем профилактики и лечения синдрома X.

Эпидемиология синдрома X

Нозологически к синдрому X можно отнести все ситуации, при которых наблюдается стойкое снижение чувствительности тканей к инсулину (ожирение, ИНСД, а также случаи АГ и ИБС, сопровождающиеся ИР). По аналогии с другими болезнями при синдроме X можно говорить о скрытых формах (ИР на фоне избыточной или нормальной массы тела, но без гипертензии, ИБС и/или ИНСД) и о явных формах, когда снижение чувствительности тканей к инсулину сопровождается клинической картиной одной или нескольких из вышеперечисленных заболеваний.

В популяции лиц старше 30 лет, проживающих в экономически развитых странах, распространенность ИНСД составляет 6—8%, АГ — 17—22%, ИБС — 25% и ожирения — 30% [19, 69]. Частота синдрома X значимо увеличивается с возрастом [19]. Он чаще встречается у мужчин, чем у женщин, а клинические его формы чаще отмечаются у женщин с абдоминальным ожирением, чем с глютеофеморальным [18, 20, 28, 39, 55]. Частота встречаемости заболеваний, связанных с синдромом ИР, увеличилась за последние 20 лет [7]. Объяснение этому многие исследователи видят в усилении действия таких свойственных современному образу жизни факторов, как избыточная масса тела, гиподинамия и чрезмерное потребление с пищей насыщенных жиров [6, 19, 26, 40]. Определенное значение имеет и увеличение средней продолжительности жизни [19].

Механизмы развития ИР при ожирении

Ожирение наблюдается у 70—80% больных ИНСД и примерно у половины больных АГ и ИБС [19, 69]. Избыток массы тела закономерно сопровождается снижением чувствительности тканей к инсулину [10, 12]; при этом наблюдается прямая корреляция со степенью ожирения и массой жира. Так, по данным C. Bogardus и соавт. [10], чувствительность тканей к инсулину прогрессивно снижается при увеличении доли жира с 11 до 26% от массы тела. При дальнейшем увеличении массы жира все пациенты могут быть определены как инсулинорезистентные.

В общем виде схема развития ИР при ожирении выглядит так: увеличение размеров адипоцитов за счет накопления в них триглицеридов приводит к их ИР [4]. Это проявляется снижением сдерживающего влияния инсулина на процессы липолиза. Активизация липолиза ведет к увеличению концентрации неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в крови, в первую очередь насыщенных (пальмитиновой и стеариновой), на долю которых приходится 70% пула НЭЖК [38]. В присутствии возросших концентраций НЭЖК в печени и мышцах снижаются активность и чувствительность к инсулину ферментов гликолиза, гликогенеза и некоторых ферментов цикла Кребса, наблюдается усиление глюконеогенеза в печени [4, 11, 22, 61]. Имеются данные о том, что в присутствии НЭЖК уменьшаются связывание инсулина рецепторами гепатоцитов и количество рецепторов на поверхности клеток [33]. Гиперинсулинизм (ГИ) развивается вторично и компенсирует ИР. Вместе с тем имеется ряд механизмов, предполагающих самостоятельное или первичное развитие ГИ. В частности, к повышению концентрации инсулина в крови приводит уменьшение его деградации в гепатоцитах под действием НЭЖК [33]. Первичное развитие ГИ возможно при диэнцефальных синдромах вследствие нарушения гипоталамической регуляции продукции инсулина [1].

ИР при ожирении существенно зависит от типа распределения жира и более выражена при преимущественном его накоплении в брюшной области [27, 55]. Механизм данного явления связывают с тем, что адипоциты интраабдоминальной клетчатки исходно более чувствительны к липолитическому действию катехоламинов и менее чувствительны к антилиполитическому действию инсулина [63]. Распад триглицеридов сопровождается увеличением содержания НЭЖК, которые через портальный кровоток попадают в печень, что и приводит к описанным выше нарушениям [43]. Полагают, что механизмы, лежащие в основе различий в распределении жира, связаны с нарушениями обмена глюкокортикоидов и андрогенов [9]. Известно, что глюкокортикоиды стимулируют глюконеогенез, а андрогены замедляют деградацию инсулина в печени, что при абдоминальном типе ожирения также может способствовать развитию ГИ и ИР [9].

Таким образом, ожирение можно считать самостоятельной причиной развития ГИ, ИР и заболеваний, характерных для синдрома X. Возникает закономерный вопрос: почему синдром X может развиваться и у пациентов с нормальной массой тела? В связи с этим необходимо отметить, что современные методы оценки избытка массы тела в основном ориентируются на общую массу человека, а не на количество жира. В ряде случаев масса жира может выходить за пределы нормы, даже если масса тела находится в пределах нормальных значений. Интересны данные J. Caro [16], согласно которым лица с нормальной массой тела и выраженной ИР имели больше жировой ткани, чем лица с нормальной чувствительностью к инсулину. На развитие ИР у лиц без ожирения может влиять и количество интраабдоминального жира. Так, по данным B. Wajchenberg и соавт. [69], пациенты с нормальной массой тела, но с выраженной ИР имели больше интраабдоминального жира, чем лица, у которых чувствительность к инсулину не изменена.

ИР и факторы диеты

Из факторов диеты наибольшее значение в развитии ИР имеют насыщенные жиры [40, 58]. Механизм этого действия связан с постпрандиальным увеличением концентрации НЭЖК в крови и с угнетением ключевых ферментов метаболизма глюкозы [4, 51, 52, 58]. В эпидемиологических и проспективных исследованиях показано, что чрезмерное потребление тугоплавких жиров является значимым фактором риска развития ожирения, гипертензии и ИБС [17, 30, 65]. О самостоятельном значении диетического жира в развитии ИР говорят и факты повышения чувствительности тканей к инсулину после непродолжительных курсов диеты, исключающей насыщенные жиры [29].

Полиненасыщенные жирные кислоты, наоборот, повышают чувствительность тканей к инсулину, этот эффект связан с изменениями структуры клеточных мембран [2]. Интересны результаты исследования D. Pan и соавт. [57], демонстрирующие прямую корреляцию между количеством ненасыщенных жирных кислот в мембранах мышечных клеток и их чувствительностью к инсулину.

Состояние мышечной системы и ИР

Малоподвижный образ жизни может способствовать развитию ГИ, ИР и заболеваний, с ними связанных, или усиливать их проявления [6, 19, 49]. Так, по данным R. Abbott и соавт. [6], уровень физической активности обратно коррелирует с частотой сердечных сокращений, АД и базальным уровнем глюкозы в крови и прямо связан с уровнем холестерина (ХС) фракции липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Эти связи сохраняются и после стандартизации выборки по возрасту и массе тела. О том, что снижение физической активности является одной из важных причин синдрома Х, говорит и тот факт, что физические тренировки могут снижать ГИ и ИР, приводить к нормализации АД и спектра липидов крови даже без существенного изменения массы тела [47, 54]. Механизмы развития ИР при гиподинамии могут быть связаны со снижением активности гликогенсинтетазы в малоподвижных мышцах [11].

Появились сведения о том, что ИР тем выше, чем больше в мышцах "быстрых"(гликолитических) волокон [45, 68]. Механизм этого явления, возможно, определяется тем, что глюкоза является единственным энергетическим субстратом данных волокон. В условиях гиподинамии ее поглощение существенно снижается, что проявляется инсулинрезистентностью.

Генетические механизмы развития синдрома Х

Имеются многочисленные документированные данные об участии генетических факторов в развитии ИНСД, ИБС и эссенциальной гипертензии (ЭГ) [19, 67], однако точка приложения и сам механизм действия этих факторов остаются неизвестными. Можно предположить, что генетические механизмы или способствуют развитию ИР, или снижают возможности компенсации различных нарушений, вызванных ИР. Генетические факторы развития ИР могут заключаться в конституциональных особенностях состава мышечных волокон, распределения жира, активности и чувствительности к инсулину ключевых ферментов углеводного и жирового обмена [14, 67]. Генетически может закрепляться и резерв компенсации патологического действия ИР, например, в случае ИНСД это функциональные возможности панкреатических β-клеток. При АГ компенсаторную роль могут играть системы синтеза предсердного натрийуретического пептида и других депрессорных факторов [48], при ИБС — особенности строения сосудов миокарда. Возможно, что у лиц с наследственно низкими возможностями компенсации метаболизма манифестация заболеваний, связанных с синдромом Х, может наблюдаться даже при слабо выраженной ИР в более молодом возрасте и при массе тела, близкой к нормальной. С резервом компенсации тех или иных последствий ИР может быть связан и спектр заболеваний, входящих в синдром Х.

Механизмы развития ЭГ при синдроме Х

Имеются данные о том, что концентрация инсулина плазмы и параметры ИР у больных с ЭГ выше, чем при нормальном АД [59], причем цифры АД прямо коррелируют с показателями ГИ и ИР [39, 59]. Эта закономерность отмечается как при ожирении, так и у лиц с нормальной массой тела [26, 59]. Механизмы участия ГИ в патогенезе ЭГ связаны со стимуляцией ретенции натрия и воды в канальцах почек, с повышением активности симпатической нервной системы, со стимуляцией образования инсулиноподобных факторов роста, которые в свою очередь приводят к гипертрофии мышечных и соединительнотканных клеток сосудистой стенки и увеличению периферического сопротивления [19, 59]. Снижение активности Na-K-зависимой АТФазы при ИР может вызывать задержку натрия в мышечных клетках стенок артериол и повышение их чувствительности к прессорному влиянию норадреналина и ангиотензина.

Дислипидемии и ИБС при синдроме Х

ИР закономерно сопровождается повышением концентрации триглицеридов (ТГ), ХС фракции липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛНП и ЛОНП соответственно) и снижением уровня ХС ЛВП [31, 70, 72]. В эпидемиологических исследованиях показано, что данные изменения состава липидов и липопротеидов приводят к развитию атеросклероза и ИБС. Факторы, повышающие чувствительность тканей к инсулину (диета, физические нагрузки, снижение избыточной массы тела), способствуют нормализации спектра липидов крови и препятствуют прогрессированию атеросклероза. Механизм развития дислипидемии на фоне ИР остается неясным. Неизвестно также, можно ли рассматривать ИР в качестве главного пускового механизма развития атеросклероза и ИБС.

ИНСД при синдроме Х

В развитии ИНСД имеют значение 2 группы факторов: факторы, снижающие чувствительность тканей к инсулину, и факторы, обеспечивающие ответ панкреатических β-клеток, которые можно рассматривать как компенсаторные [25]. Наличие ИР на несколько лет опережает развитие ИНСД [8, 53]; за это время происходит постепенное истощение компенсаторных возможностей β-клеток и возникает нарушение толерантности к углеводам, которое становится стойким [25]. Уместно предположить, что компенсаторные возможности β-клеток определены генетически. Становится понятным, почему у одних больных на фоне ИР толерантность к углеводам нарушается, у других при той же степени выраженности ИР ИНСД не развивается. Неясно, какие процессы лежат в основе "истощения" β-клеток. На некоторых патогенетических этапах, когда гипергликемия еще нерезко выражена и непостоянна, она приобретает так называемую "глюкозотоксичность" [64].

Проблема коррекции синдрома Х

С учетом роли ИР в развитии заболеваний, входящих в синдром Х, лечение этого синдрома должно заключаться в повышении чувствительности тканей к инсулину. В этом плане могут быть рассмотрены терапевтические эффекты диеты, физических нагрузок, а также комплекса мероприятий, связанных со снижением массы тела.

Физические нагрузки повышают чувствительность тканей к инсулину [19, 21, 36, 47, 54], регулярные аэробные физические тренировки улучшают контроль сахарного диабета и приводят к снижению АД [3, 66]. На фоне физических нагрузок происходят благоприятные изменения липидного спектра плазмы — уменьшение уровня ТГ, ЛОНП, ЛНП и ХС, повышение уровня ЛВП и ХС ЛВП [35, 36]. Оптимальными являются регулярные тренировки длительностью 30—50 мин 3—4 раза в неделю, с интенсивностью 50—70% от максимального потребления кислорода (МПК) и с общей продолжительностью курса не менее 1 мес [32, 46, 56]. Используя такой режим нагрузок, J. Hagberg и соавт. [32] показали значимое снижение АД у больных с гипертензией. По данным S. Kumagai и соавт. [46], у женщин с ожирением тренировки на велотренажере с интенсивностью 60% МПК по 60 мин 3 раза в нед в течение 6 мес приводили к достоверному снижению базального уровня инсулина, апопротеина В, повышению уровня ХС ЛВП, снижению индекса атерогенности.

Имеются данные, что физические нагрузки, более чем 70% МПК, могут способствовать повышению АД [23]. Результаты исследования G. Jennings и соавт. [37] показали, что 40-минутные занятия на велотренажере 3 раза в неделю приводят к более значительному снижению ИР и АД, чем ежедневные тренировки той же интенсивности. Влияние физических нагрузок на АД сохраняется только на фоне их продолжения, после прекращения тренировок наблюдается повышение АД до исходного уровня [66].

Диета. Ограничение в пище количества продуктов с насыщенными жирами и увеличением их полиненасыщенности повышают чувствительность тканей к инсулину [29]. При этом наблюдается снижение АД и улучшение липидограммы (снижение уровня ХС ЛНП и повышение ХС ЛВП) [60, 65, 66]. Так, по данным J. Judd и соавт. [40], ограничение насыщенного жира в пище с 37 до 25% от общей калорийности в течение 3 нед приводит к достоверному уменьшению АД. Появились данные о снижении АД и атерогенности плазмы у больных ЭГ при включении в диету полиненасыщенных ω-3-жирных кислот, содержащихся в жире рыб [13, 44]. Имеются сообщения и о том, что ω-3-жирные кислоты, особенно в дозе более 8 г/сут, ухудшают течение ИНСД [66].

Ряд исследований посвящен эффекту низкокалорийной диеты (НД) у больных ИНСД и ожирением. НД характеризуется суточной калорийностью порядка 500—800 ккал, 80—95% которой приходятся на белки; диета практически полностью исключает насыщенные триглицериды. По данным J. Felber и соавт. [24], уже на 3-й день применения НД у большинства пациентов с ИНСД наблюдались снижение базального уровня инсулина, повышение захвата глюкозы тканями, уменьшение, а у некоторых и нормализация базальной и постпрандиальной гликемии; масса и состав тела пациентов существенно не изменялись. Близкие данные приведены и в работе [34], согласно которым, у больных ИНСД на фоне НД в конце 1-й недели лечения снижалась базальная и постпрандиальная гликемия, что позволяло уменьшить дозу инсулина или отменить сахароснижающие препараты.

Снижение массы тела

Известно, что уменьшение массы жира сопровождается повышением чувствительности тканей к инсулину, нормализацией или снижением АД, улучшением показателей липопротеидограммы [19, 41, 71]. Ряд работ посвящен состоянию контроля ИНСД после снижения массы тела [41, 42]. Практически во всех случаях уменьшения жировой массы наблюдается улучшение контроля ИНСД, которое выражается в снижении базального уровня глюкозы, уменьшении дозы препарата или в полном отказе от сахаропонижающих средств. По данным M. Kirschner и соавт. [42], снижение избыточной массы тела у больных с выраженным ожирением и ИНСД позволило в 100% случаев отказаться от приема пероральных сахаропонижающих препаратов, в 87% случаев прекратить инъекции инсулина, в 10% случаев уменьшить дозу инсулина. Степень улучшения контроля диабета определяется динамикой снижения массы тела; при достижении идеальной массы может быть достигнута полная ремиссия ИНСД вплоть до нормализации теста толерантности к глюкозе [41]. Эффект снижения массы тела при ИНСД зависит от продолжительности заболевания, он выше, если продолжительность ИНСД не превышает 5 лет [34].

M. Kirschner и соавт. [42] приводят данные о гипотензивном эффекте снижения массы тела у больных с выраженным ожирением и АГ после 3-месячного курса НД (уменьшение массы тела на 16—22 кг). У 71% больных АД нормализовалось. Нормальный уровень АД с помощью лекарств поддерживали 12% пациентов, у 17% больных Ад оставалось таким же высоким, как и до начала лечения.

Имеются данные, что в процессе уменьшения избыточной массы тела при наличии дислипидемии наблюдается снижение до нормы концентрации ТГ и ХС в крови [42]. Восстановление чувствительности к инсулину и коррекция проявлений синдрома X, достигнутые снижением избыточной массы тела, обычно стойкие [41] в отличие от эффектов диеты и физических нагрузок [66].

Таким образом, ИР, связанная с избыточной массой тела, или обусловленная другими причинами, может быть причиной развития ИНСД, ИБС и ЭГ. Это необходимо учитывать в профилактике и лечении этих заболеваний, устранении факторов, нарушающих чувствительность тканей к инсулину (диета, физические упражнения, нормализация массы тела). Необходимо изменить отношение к некоторым традиционным лекарственным средствам (тиазидовые диуретики, β-блокаторы и др.), которые, как известно, повышают ИР [5, 50]. Предстоит выработать критерии лабораторной диагностики, синдрома ИР. Не до конца выяснены вопросы, связанные с диетой, повышающей чувствительность тканей к инсулину. Актуальной проблемой остается лечение ожирения, применение традиционных методов терапии может дать лишь временный эффект. У 80% больных исходная масса тела восстанавливается в течение 6 мес после окончания курса лечения [15]. Актуален поиск лекарственных средств, специфически повышающих чувствительность тканей к инсулину.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Акмаев И. К.* // Пробл. эндокринол. — 1990. — № 4. — С. 12—18.
2. *Балаболкин М. И.* Сахарный диабет. — М., 1994.
3. *Касаткина Э. П.* // Пробл. эндокринол. — 1992. — № 1. — С. 45—48.
4. *Кендыш И. Н.* Регуляция углеводного обмена. — М., 1985.
5. *Крутикова Е. В., Преображенский Д. В.* // Кардиология. — 1995. — № 11. — С. 58—64.
6. *Abbott R. D., Levy D., Kannel W. B.* et al. // Amer. J. Cardiol. — 1989. — Vol. 63. — P. 342—346.
7. *Ashwell M.* // Int. J. Obes. — 1994. — Vol. 18. — P. 837—840.
8. *Beck-Nielsen H., Vaag A., Damsbo P.* et al. // Diabet. Care. — 1992. — Vol. 15. — P. 418—429.
9. *Bjorntorp P.* // Ibid. — 1991. — Vol. 14. — P. 1132—1143.
10. *Bogardus C., Lillioja S., Mott D.* et al. // J. clin. Invest. — 1984. — Vol. 73. — P. 800—805.
11. *Bogardus C., Lillioja S., Stone K.* et al. // Ibid. — P. 1185—1190.
12. *Bonadonna R. C., Groop L., Kraemer N.* et al. // Metabolism. — 1990. — Vol. 39, N 5. — P. 452—459.
13. *Bonna K. H., Bjerve K. S., Straume B.* et al. // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 322. — P. 795—801.
14. *Bouchard C.* // Acta med. scand. — 1988. — Suppl. 733. — P. 135—141.
15. *Campbell D. B.* // Rev. Contemp. Pharmacother. — 1991. — Vol. 2, N 1. — P. 93—113.
16. *Caro J. F.* // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73. — P. 691—695.
17. *Castelli W. P., Garrison R. J., Wilson P. W. F.* et al. // J. Amer. med. Assoc. — 1986. — Vol. 256. — P. 2835—2838.
18. *Cigolini M., Targher G., Tonoli M.* et al. // Int. J. Obes. — 1995. — Vol. 19, N 2. — P. 92—96.
19. *DeFronzo R. A., Ferrznnini E.* // Diabet. Care. — 1991. — Vol. 14, N 3. — P. 173—194.
20. *Despres J. P., Moorjani S., Lupien P. J.* et al. // Arteriosclerosis. — 1990. — Vol. 10. — P. 497—511.
21. *Devlin J. T., Horton E. S.* // Diabetes. — 1985. — Vol. 34. — P. 973—979.
22. *Evans D. J., Murray R., Kisssebah A. H.* // J. clin. invest. — 1984. — Vol. 74. — P. 1515—1525.
23. *Fang C-L., Sherman M., Crouse S. F., Tolson H.* // Med. Sci. Sports Exercise. — 1988. — Vol. 20. — P. 455—462.
24. *Felber J. P., Meyer H. U., Curchod B.* et al. // Metabolism. — 1981. — Vol. 30. — P. 184—189.
25. *Felber J. P.* // Int. J. Obes. — 1992. — Vol. 16. — P. 937—952.
26. *Ferrznnini E., Buzzigoli G., Bonadonna R.* et al. // N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 317, N 6. — P. 350—357.
27. *Freedman D. S., Srinivasan S. R., Burke G. L.* et al. // Amer. J. clin. Nutr. — 1987. — Vol. 46. — P. 403—410.
28. *Fujimoto W. Y., Newell-Morris L. L., Grote M.* et al. // Int. J. Obes. — 1991. — Vol. 15, N 1. — P. 41—44.
29. *Garg A., Bonanome A., Grundy S. M.* et al. // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 319. — P. 829—834.
30. *Grundy S. M.* // J. Amer. med. Assoc. — 1986. — Vol. 256. — P. 2849—2858.
31. *Haffner S. M., Fong D., Hazuda H. P.* et al. // Metabolism. — 1988. — Vol. 37. — P. 338—345.
32. *Hagberg J. M., Montain S. J., Martin W. H., Ehsani A. A.* // Amer. J. Cardiol. — 1989. — Vol. 64. — P. 348—353.
33. *Hennes M. M., Shrago E., Kissebah A. H.* // Int. J. Obes. — 1990. — Vol. 14. — P. 831—841.
34. *Henry R. R., Gumbiner B.* // Diabet. Care. — 1991. — Vol. 14 — P. 802—823.
35. *Hespel P., Lijnen P., Fagard R.* et al. // Amer. Heart J. — 1988. — Vol. 115. — P. 786—792.
36. *Houmard J. A., McCulley C., Roy L. K.* et al. // Int. J. Obes. — 1994. — Vol. 18. — P. 243—248.
37. *Jennings G., Nelson L., Nestel P.* et al. // Circulation. — 1986. — Vol. 73. — P. 30—40.
38. *Jensen M. D., Haymond M. V., Rizza R. A.* et al. // J. clin. Invest. — 1989. — Vol. 83. — P. 1168—1173.
39. *Johnson D., Prudhomme D., Despres J. P.* et al. // Int. J. Obes. — 1992. — Vol. 16. — P. 881—890.
40. *Judd J. T., Marshal M. W., Dupont J.* // J. Amer. Coll. Nutr. — 1989. — Vol. 8. — P. 386—399.
41. *King S. E., Bryson J. M., Burns C. M.* et al. // Int. J. Obes. — 1985. — Vol. 19. — P. 215.
42. *Kirschner M. A., Schneider G., Ertel N. H., Gorman J.* // Ibid. — 1988. — Vol. 12, N 2. — P. 69—80.
43. *Kissebah A. H., Peiris A.* // Diabet. Metab. Rev. — 1989. — Vol. 5, N 2. — P. 83—108.
44. *Knapp H. R.* // Nutr. Rev. — 1989. — Vol. 47. — P. 301—313.
45. *Kriketos A. D., Lillioja S., Pan D. A.* et al. // Int. J. Obes. — 1995. — Vol. 19. — P. 211.
46. *Kumagai S., Shono N., Kondo Y., Nishizumi M.* // Ibid. — 1994. — Vol. 18. — P. 249—254.
47. *Lamarche B., Despres J.-P., Moorjani S.* et al. // Ibid. — 1993. — Vol. 17. — P. 255—261.
48. *Levin E. R.* // Mol. Cell. Nevrosi. — 1991. — Vol. 2. — P. 189—201.
49. *Levy D., Kannel W. B.* // Amer. J. Cardiol. — 1989. — Vol. 63. — P. 342—346.
50. *Lithell H. O. L.* // Diabet. Care. — 1991. — Vol. 14, N 3. — P. 203—209.
51. *Lovejoy J., DiGirolamo M.* // Amer. J. clin. Nutr. — 1992. — Vol. 55. — P. 1174—1179.
52. *Maron D. J., Fair J. M., Haskell W. L.* et al. // Circulation. — 1991. — Vol. 84. — P. 2020—2027.
53. *Martin B. C., Warram J. H., Krolewski A. S.* et al. // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 925—929.
54. *Mikines K. J., Sonne B., Farrel P. A.* et al. // Amer. J. Physiol. — 1989. — Vol. 256. — P. E248—E259.
55. *Modan M. M., Or J., Karasik A.* et al. // Circulation. — 1991. — Vol. 84. — P. 1165—1175.
56. *Nelson L., Esler M. D., Jennings G. L., Korner P.* // Lamcet. — 1986. — Vol. 2. — P. 472—476.
57. *Pan D. A., Lillioja S., Storlien L. H.* // Int. J. Obes. — 1995. — Vol. 19. — P. 213.
58. *Parker D. R., Weiss S. T., Troisi R.* et al. // Amer. J. clin. Nutr. — 1993. — Vol. 58. — P. 129—136.

59. *Pollare T., Lithell H., Berne C.* // Metabolism. — 1990. — Vol. 39, N 2. — P. 167—174.
60. *Radack K., Deck C.* // J. Amer. Coll. Nutr. — 1989. — Vol. 8. — P. 376—385.
61. *Randle P. J., Newsholme E. A., Garland P. B.* // Biochem. J. — 1964. — Vol. 93. — P. 652—665.
62. *Reaven G. M.* // Diabetes. — 1988. — Vol. 37, N 12. — P. 1595—1607.
63. *Rebuffe-Scrive M., Anderson B., Olbe L., Bjorntorp P.* // Metabolism. — 1989. — Vol. 38. — P. 453—458.
64. *Rossetti L., Giaccari A., DeFronzo R. A.* // Diabet. Care. — 1990. — Vol. 13. — P. 610—631.
65. *Sacks F. M.* // Nutr. Rev. — 1989. — Vol. 47. — P. 291—300.
66. *Tjoa H. I., Kaplan N. M.* // Diabet. Care. — 1991. — Vol. 14, N 6. — P. 449—460.
67. *Valsania P., Micossi P.* // Diabet. Metab. Rev. — 1994. — Vol. 10, N 4. — P. 385—405.
68. *Wade A. J., Marbut M. M., Round J. M.* // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P. 805—808.
69. *Wajchenberg B. L., Malerbi D. A., Rocha M. S.* et al. // Diabet. Metab. Rev. — 1994. — Vol. 10, N 1. — P. 19—29.
70. *Ward K. D., Sparrow D., Vokonas P. S.* et al. // Int. J. Obes. — 1994. — Vol. 18. — P. 137—144.
71. *Webber J., Donaldson M., Allison S. P.* et al. // Ibid. — P. 840.
72. *Zavaroni I., Bonora E., Pagliara M.* et al. // N. Engl. J. Med. — 1989. — Vol. 320. — P. 702—706.

Поступила 02.04.96

© Н. И. ВЕРБОВАЯ, Е. А. ЛЕБЕДЕВА, 1997

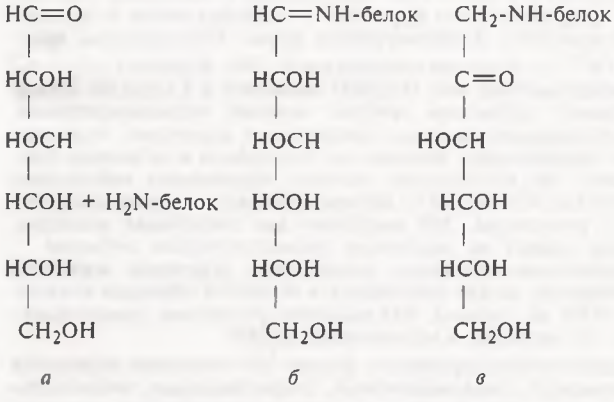
УДК 616.379-008.64-06:616.13/.14]-07:616.153.96

Н. И. Вербовая, Е. А. Лебедева

РОЛЬ ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫХ ПРОДУКТОВ МЕТАБОЛИЗМА В ФОРМИРОВАНИИ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. Н. И. Вербовая) Самарского государственного медицинского университета

Гликозилирование белков является одним из важных механизмов в формировании сосудистых осложнений сахарного диабета. Гликозилированием называется реакция неферментативного соединения глюкозы с аминогруппами белка. Эта реакция была впервые описана L. Maillard в 1913 г. Она является неспецифической и протекает по механизму, представленному на рисунке.



Реакция образования фруктозамина.

а — взаимодействие между глюкозой крови и белком со свободной аминогруппой; *б* — 1-амино-1-дезоксиглюкоза (основание Шиффа); *в* — 1-амино-1-дезоксифруктоза (стабильный кетоамин); *г* — преобразование Амадори.

При инкубации белка с глюкозой в течение короткого промежутка времени (за несколько часов) образуются обратимые основания Шиффа [4]. При дальнейшей экспозиции с глюкозой (в течение недель) они превращаются в стабильные продукты (продукты Амадори или кетоамины). Эти вещества являются обратимыми продуктами ранней гликозилации [6]. Их концентрация повышается при росте гипергликемии и увеличении времени инкубации; включение в структуру белков быстро достигает устойчивого "плато". Поскольку эти продукты обратимы, не происходит их накопления на структурах долгоживущих белков в течение длительного времени, и их концентрация не коррелирует со степенью выраженности сосудистых осложнений.

Первым и наиболее изученным гликозилированным белком является гликозилированный гемоглобин (ГлГ), который широко используется в клинической практике как интегральный показатель гликемии за последние 6—8 нед [11, 29]. Сумма гликозилированных белков плазмы определяется как фруктозамин, основную часть которого составляет гликозилированный альбумин, определяющий длительность циркуляции фруктозамина в сосудистом русле (20 дней). Таким образом, фруктозамин является интегральным показателем гликемии за последние 3 нед [1, 5, 27].

При выборе метода контроля за гипергликемией следует учитывать, что определение содержания ГлГ более информативно при длительных сроках заболевания и наличии ангиопатий [20, 49]. Диагностическое значение фруктозамина определяется тем, что его время нахождения в крови значительно короче. Наиболее рационально использовать фруктозамин для оценки гомеостаза глюкозы у детей, у которых гипергликемия особенно нестабильна [52].

Первичной гликозилации подвергаются не только альбумины, но и другие белки плазмы крови. Гликозилирование аполипопротеинов, входящих в состав липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), приводит к увеличению электрофоретической подвижности и замедлению деградации последних с помощью фибробластов, что может способствовать развитию атеросклероза [51]. Гликозилированные ЛПНП активно подвергаются вторичной оксидизации, в результате чего они приобретают атерогенные свойства [32].

Значительные изменения обнаружены в обмене гликозилированных липопротеидов очень низкой плотности [35]. Содержащиеся в них триглицериды хуже подвергаются расщеплению липопротеиновой липазой. Это является одним из факторов поддержания гипертриглицеридемии при сахарном диабете.

Гликозилирование гепаринового кофактора приводит к снижению его активности, что способствует тромбообразованию [17]. Инкубация коллагена и ламинина — основных белков базальной мембраны — с глюкозой в течение 12 дней приводит к полному исчезновению рецепторов к гепарину на этих белках, что способствует нарушению структуры мембран и развитию ангиопатий [45].

При длительно существующей гипергликемии обратимые продукты гликозилации (продукты Амадори) подвергаются перестройке с образованием стабильных комплексов — конечных продуктов предшествующей гликозилации (AGE_s). Большая их часть имеет желтовато-коричневую окраску, содержит флюоресцентные хроматофоры и обладает специфическими спектральными характеристиками. Этот каскад реакций также называется реакциями побурения [2]. Эти соединения накапливаются на длительно живущих белках, приводя к их значительным структурным или функциональным повреждениям [3, 9, 48]. Различные группы AGE_s формируются путем деградации, циклизации, перегруппировки, полимеризации ранних продуктов гликозилации [37, 39]. При гетероциклической конденсации 2 молекул глюкозы и аминогрупп 2 молекул лизина происходит образование нового соединения, связывающего 2 молекулы белка. Это 2-фуроил-4 [5]-[2-фуранил]-1-Н-имидазол. Выделены также соединения, получившие название 1-алкил-2-формил-3,4-дигликозил-пирролы. При неэнзиматическом соединении рибозы, лизина и аргинина возможен синтез пентозидина — имидазо [4, 5] пиридина.

За счет AGE_s происходит образование ковалентных связей между белковыми молекулами и их дериватами [24]. Накопление AGE_s пропорционально времени и интегральному показателю уровня глюкозы. Если продукты ранней гликозилации обратимы и отсутствует их корреляция со степенью выражен-