

© А. С. АМЕТОВ, 2002

УДК 616.379-008.64-092

А. С. Аметов (Москва)

ИНСУЛИНОСЕКРЕЦИЯ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ: ДВЕ СТОРОНЫ ОДНОЙ МЕДАЛИ

Кафедра эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последиplomного образования, Центр ВОЗ по обучению и информатике в области диабета

Сахарный диабет представляет собой серьезную медико-социальную проблему, что обусловлено его высокой распространенностью, сохраняющейся тенденцией к росту числа больных, хроническим течением, определяющим кумулятивный характер заболевания, высокой инвалидизацией больных и необходимостью создания системы специализированной помощи. В настоящее время во всем мире насчитывается около 160 млн больных сахарным диабетом, а по прогнозу экспертов ВОЗ уже в 2025 г. число лиц, страдающих этим заболеванием, составит около 300 млн человек.

Сахарный диабет типа 2 составляет 85–90% в общей структуре заболеваемости диабетом. Как правило, развивается у лиц старше 40 лет. Более чем у 80% этих пациентов имеется избыточная масса тела или ожирение, кроме того, чаще всего они ведут малоподвижный образ жизни.

Согласно общепринятому мнению (Gerich J., 2000), сахарный диабет типа 2 является гетерогенным заболеванием, развивающимся в результате комбинации врожденных и приобретенных факторов.

Риск развития сахарного диабета типа 2 возрастает в 2–6 раз при наличии диабета у родителей или ближайших родственников. В настоящее время генетическая детерминированность развития этого заболевания не вызывает никаких сомнений, причем при сахарном диабете типа 2 она наиболее важна, чем при сахарном диабете типа 1. Однако, говоря практически о 100% генетической основе данного заболевания, следует отметить, что в настоящее время первичный генетический дефект, ответственный за развитие сахарного диабета типа 2, до конца не установлен. Необходимо помнить, что генетика этого заболевания достаточно сложна, и, очевидно, речь идет о комбинированном полигенном расстройстве, за исключением диабета MODY, редких генетических дефектов рецепторов инсулина и сахарного диабета типа 1 с поздним началом (LADA), составляющих только около 15% фенотипов сахарного диабета типа 2 [5, 18, 19].

Следует также отметить особую связь сахарного диабета типа 2 с ожирением. Хорошо известно, что риск заболевания сахарным диабетом типа 2 увеличивается в 2 раза при наличии ожирения I степени, в 5 раз при наличии ожирения II степени и более чем в 10 раз при наличии ожирения III степени. И наконец, говоря о риске заболевания сахарным диабетом типа 2, необходимо упомянуть высказывание американского диабетолога (Kahn, 2000): "Если каждый житель нашей планеты будет жить до 80 лет, то число больных сахарным диабетом типа 2 составит 17% в общей популяции".

Известно, что регуляция глюкозы зависит от механизма обратной связи в системе β -клетки поджелудочной железы—печень—периферические ткани, в связи с чем гипергликемия при сахарном диабете типа 2 обусловлена нарушением нормальных взаимоотношений между функцией β -клеток поджелудочной железы и чувствительностью к инсулину на уровне периферических тканей или печени.

В норме β -клетки быстро адаптируются к снижению чувствительности к инсулину на уровне печени или периферических тканей, повышая секрецию инсулина и предотвращая развитие гипергликемии натощак. При сахарном диабете типа 2 гипергликемия может развиваться тогда, когда скорость поступления глюкозы в циркуляцию крови будет превышать скорость захвата глюкозы тканями. Другими словами, причиной гипергликемии может быть повышение выделения глюкозы или снижение утилизации глюкозы тканями, или, наконец, комбинация этих дефектов.

Последние 10–15 лет характеризуются публикацией огромного количества противоположных точек зрения в отношении роли функции β -клеток поджелудочной железы, а также инсулинорезистентности в патогенезе сахарного диабета типа 2. В большинстве случаев дискуссии происходили больше на качественном уровне, авторы пытались ответить на вопрос, какой из факторов наиболее важен в плане развития заболевания, какой феномен развивается раньше, старались "соединить" теорию с лекарственными препаратами, разработанными той или иной фармацевтической компанией.

Чаще всего звучали вопросы:

1. Стимулировать или не стимулировать β -клетки поджелудочной железы?
2. Существует ли гиперинсулинемия у больных сахарным диабетом типа 2?
3. Существует ли выраженный дефицит в секреции инсулина при этом заболевании?
4. Является ли инсулинорезистентность единственной причиной при сахарном диабете типа 2?
5. Является ли недостаточная функция β -клеток единственной причиной при этом заболевании?

По мнению E. Cierasi [3], мы только сейчас начинаем понимать, что оба эти феномена — и инсулинодефицит, и инсулинорезистентность — имеют место и что, с небольшими оговорками, не существует сахарного диабета типа 2 только с дефицитом секреции инсулина или только с "чистым" периферическим дефектом. И наконец, речь идет о настолько гетерогенном заболевании, что сторонники практически всех теорий и взглядов могут

найти подтверждение в отношении механизмов развития этого заболевания в своей клинической практике.

Те, кто придерживается теории первичности инсулинорезистентности, предполагают, что во время преддиабетического состояния, когда толерантность к глюкозе не нарушена, уже имеет место снижение чувствительности к инсулину и компенсаторное увеличение секреции инсулина обеспечивает нормальную толерантность к глюкозе.

Затем развивается нарушение толерантности к глюкозе вследствие усиления инсулинорезистентности без соответствующей компенсации в виде повышения секреции инсулина. И наконец, нарушенная толерантность к глюкозе переходит в развернутую клиническую картину сахарного диабета типа 2 в результате истощения β -клеток в связи с имевшей место в течение многих лет гиперинсулинемией. Примером такого возможного развития событий является гестационный диабет.

Напротив, те, кто разделяют точку зрения о первичности нарушенной секреции инсулина, предполагают, что преддиабетическое состояние связано с субклиническим дефектом β -клеток, но секреция инсулина пока еще достаточна, чтобы поддержать нормальную толерантность к глюкозе. Нарушение толерантности развивается потому, что к этому состоянию присоединяется инсулинорезистентность, а клиническая картина сахарного диабета развивается и вследствие усиления дефекта секреции инсулина и/или в случае усиления инсулинорезистентности. Более чем 25 лет назад в нескольких лабораториях было убедительно доказано, что у пациентов с сахарным диабетом типа 2 или с нарушенной толерантностью к глюкозе имеются нарушения кинетики выделения инсулина и снижение инсулинового ответа на пищевую нагрузку.

Последние два десятилетия были в основном посвящены работам по изучению рецепторов к инсулину и транспортеров глюкозы, а также попыткам внедрения этих данных в клинические исследования. Таким образом, теория о первичности инсулинорезистентности стала лейтмотивом и доминировала в исследованиях и лечении больных сахарным диабетом типа 2. Это привело ко всеобщему одобрению и принятию точки зрения, что снижение чувствительности к инсулину является основным дефектом при сахарном диабете типа 2, а также, что состояние β -клеток до очень поздних стадий заболевания не нарушено (особенно в плане развития гиперинсулинемии) и что лечение должно быть направлено на борьбу с инсулинорезистентностью без учета секреции инсулина и мер по улучшению его транспорта.

В настоящее время начинает появляться сбалансированное мнение, оценивающее ситуацию более трезво, с пониманием того, что патофизиология сахарного диабета типа 2 является крайне сложной и что навряд ли существует заболевание только с "чистым" дефектом β -клеток или только исключительно с инсулинорезистентностью.

В своей замечательной статье, опубликованной в журнале *Lancet* (1969), Джон Хендерсон отметил: "100 лет тому назад П. Лангерганс очень скромно написал, что он обнаружил в поджелудочной желе-

зе кролика некоторые бледные (палевые) пятна, которые на протяжении многих лет являлись предметом устойчивого внимания и удивления исследователей: их окрашивали и делили, вводили пациентам и давали вместе с пищей, их маркировали, пытались сосчитать, их извлекали и выделяли, их пытались истощать и, наоборот, стимулировать, и все-таки до сих пор неясно, почему они должны существовать в таком виде" (цит. [9]).

В настоящее время появились убедительные доказательства того, что β -клетки поджелудочной железы существуют в организме человека в динамическом состоянии [2]. Установлено, что структуральные параметры β -клеток позволяют им меняться в течение жизни за счет процессов репликации, неогенеза, изменения объема клеток и, наконец, наступает смерть β -клеток в результате апоптоза или некроза.

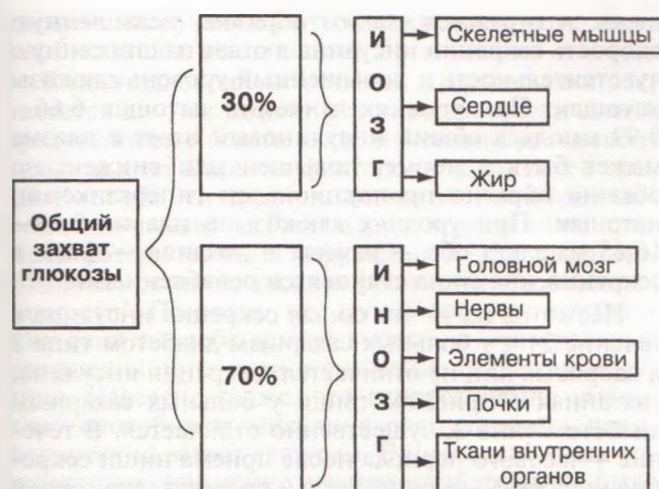
И, пожалуй, самое главное — существуют дополнительные компенсаторные возможности, необходимые для поддержания гомеостаза глюкозы. В связи с этим абсолютно правомочен термин "пластичность" эндокринной части поджелудочной, которая трактуется как способность массы β -клеток адаптироваться к потребностям организма в инсулине [1]. Например, на поздних сроках беременности или при ожирении увеличивается масса β -клеток в связи с необходимостью их гиперактивности в плане увеличения секреции инсулина в ответ на развивающуюся инсулинорезистентность. Известно, что плацентарные гормоны, особенно плацентарный лактоген, ответственны за изменение β -клеток поджелудочной железы во время беременности. В этой связи необходимо отметить, что способности у массы β -клеток значительно больше, чем считалось ранее.

Проводя параллели между пластичностью β -клеток и массой β -клеток поджелудочной железы, в первую очередь следует рассмотреть роль, место и время секреции инсулина в норме, а затем уже при сахарном диабете типа 2.

Хорошо известно, что в организме человека существует инсулинопосредованный захват глюкозы (ИОЗГ) и инсулиннеопосредованный захват глюкозы (ИНОЗГ). В базальном состоянии (натощак) преобладает ИНОЗГ, отвечающий практически за 70% (!) общего распределения глюкозы в организме человека (см. рисунок).

В норме скорость распределения глюкозы составляет 2 мг/кг/мин. В этом случае ИНОЗГ составит 1,4 мг/кг/мин (70%), а ИОЗГ — 0,6 мг/кг/мин (30%). Таким образом, даже 50% снижение ИОЗГ составит всего 0,3 мг/кг/мин. В этом случае незначительное повышение уровня глюкозы (на 15%) в плазме — это все, что необходимо для восстановления нормального уровня.

Известно, что уровень глюкозы натощак отражает баланс между продукцией глюкозы и распределением глюкозы в тканях, в связи с чем снижение распределения, как правило, не приводит к значительному повышению уровня глюкозы натощак. В то же время повышение продукции глюкозы печенью является фактором, непосредственно отвечающим за развитие гипергликемии натощак. В случае повышения продукции глюкозы печенью до



Распределение глюкозы в норме [15].

2,6 мг/кг/мин требуется увеличение ИОЗГ в 2 раза (до величины 1,2 мг/кг/мин), что позволит контролировать распределение глюкозы в тканях на уровне, равном продукции глюкозы печенью, не изменяя уровень глюкозы натощак.

В норме, для того чтобы увеличить в 2 раза ИОЗГ, требуется менее чем двукратное увеличение секреции инсулина. Напротив, при сахарном диабете типа 2 в связи с наличием инсулинорезистентности для повышения ИОЗГ в 2 раза необходимо увеличение уровня инсулина в 5–6 раз.

В этом случае точка зрения о недостаточности функции β -клеток поджелудочной железы получает подтверждение.

При сахарном диабете типа 2 неспособность к увеличению ИОЗГ вследствие выраженной инсулинорезистентности или недостаточной секреции инсулина создает метаболический фундамент, который позволяет даже относительно незначительному повышению продукции глюкозы печенью вызвать прямое и пропорциональное повышение уровня глюкозы натощак.

В постпрандиальном периоде глюкоза попадает в циркуляцию крови непосредственно из абсорбированных с пищей углеводов, а затем распределяется в основном в скелетные мышцы через многократное увеличение ИОЗГ. В связи с тем что у пациентов с сахарным диабетом типа 2 возможности к острому увеличению ИОЗГ ограничены, постпрандиальная гликемия будет значительно повышаться. Необходимо подчеркнуть, что постпрандиальная гипергликемия развивается и существует в течение нескольких лет до развития и появления гипергликемии натощак.

Известно, что инсулин способствует накоплению запасов глюкозы в виде гликогена. Несмотря на то что большая часть глюкозы необходима для других тканей, например тканей головного мозга, этот процесс происходит в основном в скелетных мышцах. Накопление запасов глюкозы в первую очередь мышечной тканью частично объясняется тем, что эта ткань способна абсорбировать глюкозу достаточно быстро и в больших количествах, препятствуя развитию постпрандиальной гиперглике-

мии в физиологических условиях. Причем колебания постпрандиального уровня глюкозы являются важной составляющей общей гипергликемии. Таким образом, общая длительность повышения постпрандиальных уровней глюкозы в течение 24 ч составила 13 ч 28 мин [16].

Рассматривая вопросы секреции инсулина в норме и при сахарном диабете типа 2, необходимо отметить, что у здоровых лиц происходит постоянная базальная секреция инсулина, причем даже тогда, когда отсутствуют любые экзогенные стимулы для выделения инсулина. И даже в тех случаях, когда уровень глюкозы плазмы после ночного голодания низкий (80–100 мг%), все равно поддерживается базальная секреция инсулина.

Lang и соавт. [8] впервые сообщили о наличии острых колебаний как уровня глюкозы, так и инсулина у здоровых людей. В настоящее время считается, что периодические колебания секреции инсулина, так называемый пульсовый характер секреции инсулина, занимают от 8 до 14 мин с амплитудой колебаний 1,6 мкЕД/мл, при средних значениях 4,6 мкЕД/мл. Причем колебания секреции инсулина у здоровых лиц четко коррелируют с колебаниями уровней С-пептида. Интересно отметить, что конкурентные циклы глюкозы в плазме появляются за 2 мин до начала инсулиновой волны и имеют среднюю амплитуду колебаний в пределах 1 мг%. Кроме того, группой Stagner и соавт. [17] было показано, что наряду с циклическим характером секреции инсулина и глюкозы таким же образом ведут себя глюкагон и секретин, имеющие также пульсирующий характер секреции с периодичностью в среднем 10 мин. Считается, что этот пульсирующий характер отражает внутреннюю электрическую активность β -клеток и осцилляторные изменения процессов гликолиза в β -клетках, а также обратную связь, отражающую флюктуации внеклеточных уровней глюкозы. В ряде исследований установлено, что пульсовый характер секреции более эффективен, чем непрерывное выделение инсулина, применительно к подавлению продукции глюкозы печенью или, наоборот, стимуляции утилизации глюкозы тканями.

Особое место в исследованиях занимает информация, касающаяся двухфазности секреции в норме и при патологии. В настоящее время известно, что выделение инсулина происходит двухфазным образом, характеризующимся наличием острых пиков, продолжающихся в среднем в течение 10 мин (первая фаза), с последующим постепенным повышением выделения инсулина (вторая фаза). Существует точка зрения, что эти 2 фазы в секреции фактически представляют 2 различных внутриостровковых пула инсулина. Первый пул, или пул быстрого реагирования, составляет около 5–7% внутриостровкового содержания инсулина. Речь идет о гранулах инсулина, находящихся максимально близко к мембране β -клетки, и считается, что именно этот быстровыделяемый пул обеспечивает первую, раннюю фазу в секреции инсулина. Второй, или резервный, пул инсулина, для выделения которого необходима аденозинтрифосфатзависимая мобилизация инсулинсодержащих гранул, перемещающихся постепенно в первый

пул, с последующим экзоцитозом, фактически представляет 93—95% запасов инсулина, содержащихся в β -клетках. Несомненно, что обе фазы в секреции инсулина важны для поддержания нормального гомеостаза глюкозы. Однако значительно большее внимание в настоящее время уделяется значению именно первой фазы инсулиновой секреции. Предполагается, что это и есть главная детерминанта в "раннем" выделении инсулина в течение первых 30 мин после приема пищи или глюкозы.

Были зафиксированы нарушения как пульсирующего характера, так и ранней фазы в секреции инсулина при сахарном диабете типа 2, а также у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и у здоровых лиц, но имеющих родственников I степени родства, болеющих сахарным диабетом типа 2. Нарушения пульсирующего характера и выпадение первой фазы в секреции инсулина коррелируют с нарушениями как ИОЗГ в тканях, так и подавления продукции глюкозы печенью. Следует отметить, что молекулярная основа этих нарушений функций β -клеток поджелудочной железы до конца не изучена. С одной стороны, рассматриваются варианты нарушений молекулярных механизмов узнавания глюкозы, а с другой — обсуждается роль феномена потери чувствительности β -клеток к более высокому уровню глюкозы в крови. Принимая во внимание, что сахарный диабет типа 2 — это комплексное заболевание, нужно скорее всего думать о комбинации молекулярных дефектов.

Основное наблюдение, которое используют те, кто разделяют точку зрения о первичности инсулинорезистентности, — это связь между 2-часовым уровнем глюкозы и 2-часовым уровнем инсулина во время глюкозотолерантного теста. Было многократно показано, что 2-часовая секреция инсулина прогрессивно нарастала параллельно нарастанию 2-часового уровня глюкозы до 200 мг%. Затем инсулиновый ответ резко падал. Все это дало возможность заключить, что когда нарушается пластичность β -клеток в отношении секреции инсулина, развивается сахарный диабет. Однако существуют данные, свидетельствующие против такой формы объяснения событий. В частности, при изучении динамики секреции инсулина у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе имело место снижение раннего инсулинового ответа, сочетающегося с поздней гиперинсулинемией. В этом случае при определении уровня инсулина в течение 2 ч, ранний — 30-минутный инсулиновый ответ прогрессивно уменьшается, как только развивается нарушение толерантности.

По данным Н. Rifkin [15], у больных с умеренной гипергликемией основной дефект заключается в снижении чувствительности к инсулину, отмечаемом на уровне периферических тканей, в основном в мышцах. Тогда как повышение глюконеогенеза, а также повышение печеночной продукции и выброса глюкозы связываются с прогрессивным увеличением уровня глюкозы натощак. Несмотря на то что ранний ответ инсулина "теряется", когда уровень глюкозы в плазме крови находится в пределах 6,33—6,66 ммоль/л, базальные концентрации инсулина в этих случаях в норме или даже повы-

шены и отражают, таким образом, повышенную скорость секреции инсулина в ответ на сниженную чувствительность и повышенный уровень глюкозы натощак. При уровнях гликемии натощак 6,66—9,99 ммоль/л общий инсулиновый ответ в плазме может быть в норме, повышен или снижен, но обычно обратно пропорционален гипергликемии натощак. При уровнях глюкозы в плазме 9,99—16,65 ммоль/л обе — ранняя и поздняя — фазы в секреции инсулина становятся ослабленными.

Несмотря на то что общая секреция инсулина в течение 24 ч у больных сахарным диабетом типа 2 и здоровых лиц не отличается, секреция инсулина, связанная с приемом пищи у больных сахарным диабетом типа 2, существенно отличается. В течение 4-часового периода после приема пищи секреция инсулина увеличивается и представлена серией пульсовых колебаний, причем у больных сахарным диабетом типа 2 они значительно снижены по сравнению с таковыми у лиц, не болеющих диабетом. У здоровых лиц отмечается острое повышение уровня инсулина в течение 1-го часа после еды и затем в течение 4-го часа, а у больных сахарным диабетом типа 2 эти подъемы были менее выраженными.

Определенный интерес представляют данные, свидетельствующие о том, что при определении уровня глюкозы после еды пики глюкозы у больных сахарным диабетом типа 2 в 2,4—3 раза выше, чем в контрольной группе. Однако при определении совпадения пиков секреции инсулина с пиками глюкозы установлено, что в контрольной группе они совпадали в 70% случаев, а у больных сахарным диабетом типа 2 — всего в 46% случаев. Слабая корреляция между пиками в секреции инсулина и колебаниями уровней глюкозы в течение суток у больных сахарным диабетом типа 2 может свидетельствовать о нарушении механизмов, осуществляющих координацию функции β -клеток во времени, что может играть важную роль в развитии этого заболевания.

При изучении возможных причин дисфункции β -клеток поджелудочной железы особый интерес вызывают данные, касающиеся массы β -клеток при сахарном диабете типа 2. За некоторым исключением, большинство исследований, выполненных на аутопсии, убедительно показывают 40—60% снижение массы β -клеток у больных сахарным диабетом типа 2. Наибольший интерес представляют данные G. Kloppel [7], обнаружившего наибольшую массу β -клеток поджелудочной железы у лиц с ожирением и без диабета, а наименьшую массу β -клеток у лиц с сахарным диабетом типа 2, но без ожирения. Другими словами, уменьшение массы β -клеток поджелудочной железы может способствовать снижению резервных возможностей в отношении секреции инсулина. Следует особо подчеркнуть, что нарушение пластичности β -клеток параллельно снижению массы обуславливает нарушение секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой. В то же время инсулиновая секреция в ответ на другие стимулы может быть абсолютно нормальной. Заслуживает внимания также факт, свидетельствующий о том, что нарушение толерантности к

глюкозе часто совпадает со снижением способности β -клеток к репликации.

В настоящее время остается открытым вопрос, является ли этот дефект результатом генетической предрасположенности или измененного метаболизма за счет влияния факторов окружающей среды. Хотя оба эти предположения не являются взаимоисключающими. Рассматривая различные причины потери массы и нарушения их функции, необходимо остановиться на феномене "глюкозотоксичности". Показано, что хроническая гипергликемия сама по себе может вызвать структуральные нарушения островков и снижение секреции инсулина. Известно также, что гипергликемия уменьшает способность инсулина стимулировать периферический захват глюкозы. В последние годы определенное внимание ученых-диабетологов было также привлечено к работам, в которых отмечены изменения в морфологии β -клеток, включая фиброз островков и накопление в них амилоида. Относительно недавно установлено, что амилоид состоит из специфического белка амилина, структуру которого составляют 37 аминокислот. В исследованиях *in vitro* показано, что амилин уменьшает захват глюкозы и подавляет секрецию инсулина изолированными β -клетками.

Для более детального рассмотрения вопроса, касающегося секреции инсулина при сахарном диабете типа 2, следует также изучить соотношение секреции инсулина и уровня глюкозы в динамике в ответ на прием пищи у здоровых лиц. Хорошо известно, что начиная с 10–15-й минуты в ответ на прием пищи у здоровых лиц имеет место выраженный подъем уровня инсулина, позволяющий компенсировать возникшую гипергликемию. И затем, спустя 60 мин, регистрируются практически исходные величины как инсулина, так и глюкозы. В отличие от здоровых лиц, увеличение скорости секреции инсулина у больных сахарным диабетом типа 2 сглажено, а иногда четкого инсулинового ответа на прием пищи вообще не происходит. В то же время базальная (фоновая) секреция инсулина остается в пределах нормы, хотя и сочетается с повышенным уровнем глюкозы, что было проиллюстрировано фундаментальными работами К. Polonsky [12]. Необходимо особо подчеркнуть, что на ранних этапах сахарного диабета типа 2 базальная секреция инсулина сохранена или даже превышает таковую у здоровых лиц. Эта ситуация позволяет держать под относительным контролем уровень гликемии в течение ночи и натощак. Этот факт также был четко продемонстрирован в исследованиях группы К. Polonsky [13].

При обсуждении различных механизмов нарушения функции β -клеток при сахарном диабете типа 2 в основном рассматривают два варианта. 1-й вариант — гипергликемия сама по себе может снижать чувствительность β -клеток за счет глюкозотоксичности. Подтверждает эту точку зрения тот факт, что после достижения нормогликемии чувствительность β -клеток к глюкозе восстанавливается. 2-й вариант предусматривает наличие генетического дефекта β -клеток независимо от нарушения чувствительности или глюкозотоксичности. В подтверждение этой точки зрения приводятся данные

о том, что при сахарном диабете типа 2 имеет место выпадение первой фазы в секреции инсулина еще до развития персистирующей гипергликемии (Leahy J. L., 1990).

Таким образом, подводя итоги исследований в области секреции инсулина при сахарном диабете типа 2, можно выделить следующие моменты:

- Суммарное количество инсулина, секретируемого за 24 ч, аналогично таковому у здоровых людей.

- Нарушение ранней фазы секреции инсулина в ответ на внутривенное введение глюкозы.

- Снижение, замедление или отсутствие секреции инсулина в ответ на прием пищи.

- Отсутствие возврата к базальному уровню инсулина между приемами пищи.

- Повышение секреции проинсулина.

Современные данные о патогенезе сахарного диабета типа 2 свидетельствуют о том, что он может развиваться как инсулиночувствительный, так и инсулинорезистентный вариант. Для инсулиночувствительного варианта характерна сниженная функция β -клеток поджелудочной железы в отношении секреции инсулина. В то же время действие инсулина на органы и ткани в плане регуляции гомеостаза глюкозы не нарушено. Такой вариант может развиваться на фоне ряда дефектов, связанных с нарушением "узнавания" глюкозы или чувствительности к глюкозе на уровне β -клеток поджелудочной железы, или нарушения ионных каналов, или нарушения синтеза инсулина. Как правило, у пациентов с подобной патологией нормальная или слегка увеличенная масса тела, у них не столь выражены факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В случаях инсулинорезистентного варианта гипергликемия у этих пациентов сопровождается гиперинсулинемией, развивающейся в течение многих лет. Однако следует отметить, что сахарный диабет типа 2 встречается у инсулинорезистентных больных только с дефицитом резервных возможностей в плане секреции инсулина. Другими словами, в этом случае сахарный диабет у этих больных развивается на фоне кульминации двух одномоментно протекающих процессов — инсулинорезистентности и нарушения функции β -клеток. Причем инсулинорезистентный вариант сахарного диабета типа 2 может встречаться чаще, чем инсулиночувствительный. Следует указать, что инсулинорезистентность может быть и вторичной как по отношению к ожирению, так и по отношению к целому ряду факторов. Что касается первичной инсулинорезистентности, очевидно, что она встречается намного реже. Необходимо подчеркнуть также, что инсулинорезистентный вариант сахарного диабета типа 2 более тесно связан с повышением целого ряда факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (синдром X).

В свою очередь хроническая гипергликемия может присутствовать и прогрессировать в каждом варианте, вызывая нарушение функции β -клеток (глюкозотоксичность) и повышая риск развития сердечно-сосудистых заболеваний опосредованно, через повышение уровней липопротеидов очень низкой плотности, триглицеридов, стимулируя ус-

корение процессов гликозилирования различных протеинов и липидов.

Как сказано выше, далеко не все ученые-диабетологи разделяют мнение, что снижение функциональной активности β -клеток в отношении секреции инсулина является основной отличительной чертой сахарного диабета типа 2. Многие из них считают, что в патогенезе этого заболевания главную роль играет резистентность периферических тканей к действию инсулина.

Известно, что основными органами-мишенями для действия инсулина являются печень, мышечная и жировая ткань. Первый этап на пути действия инсулина на клетку заключается в связывании его со специфическими рецепторами, расположенными на наружной поверхности мембраны клетки. Активированный инсулином рецептор включает каскад внутриклеточных процессов, типичных для реакции инсулина (запуск тирозинкиназной активности, усиление процессов фосфорилирования). Клетка может стать резистентной на двух уровнях: на уровне рецептора к инсулину и на уровне послерецепторных путей. Кроме того, инсулинорезистентность может быть обусловлена продукцией измененной молекулы инсулина, с одной стороны, и феноменом неполной конверсии проинсулина в печени — с другой. Рассматривая феномен инсулинорезистентности при сахарном диабете типа 2, следует также обратить внимание на группу антагонистов инсулина в циркуляции крови, таких как контринсулярные гормоны, антитела к инсулину, антитела к рецепторам инсулина.

На XV конгрессе IDF в Японии, говоря о многочисленных теориях инсулинорезистентности, профессор Альберти из Великобритании выбрал название для своей лекции "Призы и чудеса" из одноименной книги Р. Киплинга (1910). Под призами автор подразумевал истинные и достоверные факты, а под чудесами — домыслы и фиктивные гипотезы. Во-первых, профессор Альберти напомнил, что термин "инсулинорезистентность" был официально введен в обращение лауреатами Нобелевской премии Р. Ялоу и С. Берсоном, а также подчеркнул, что наиболее адекватным методом оценки наличия и степени инсулинорезистентности является метод "эугликемического гиперинсулинемического клэмп". Остальные методы, которые описаны и встречаются в литературе, основаны на многочисленных предположениях, достоверность которых не всегда бесспорна. Во-вторых, наконец, что считать нормальной чувствительностью к инсулину? У здоровых лиц 4 фактора определяют чувствительность к инсулину: 1) количество жира в теле; 2) общая масса тела; 3) распределение жира; 4) уровень физической подготовки (самый важный показатель). Немногие исследователи принимают во внимание этот последний, пожалуй, самый главный, фактор.

Большинство данных литературы свидетельствует, что инсулинорезистентность предшествует сахарному диабету типа 2 в некоторых случаях за 15 лет и более, фактически являясь предиктором этого заболевания. Следует подчеркнуть, что инсулинорезистентность может сопровождаться абсолютно нормальной толерантностью к глюкозе при пол-

ном отсутствии какой-либо клинической симптоматики. Несмотря на значительные успехи в раскрытии механизмов действия инсулина, точного, однозначного понимания причин развития инсулинорезистентности на молекулярном уровне до сих пор нет. На животных моделях, а также при исследовании тканей, полученных от больных сахарным диабетом типа 2, показано:

- снижение количества рецепторов к инсулину;
- снижение тирозинкиназной активности рецепторов к инсулину;
- дефект инсулинстимулированного транспорта глюкозы вследствие снижения транслокации инсулинчувствительных транспортеров глюкозы, в частности GluT-4, GluT-2, GluT-1;
- дефект различных внутриклеточных ферментов, вовлеченных в действие инсулина, включая гликогенсинтазу, гексокиназу и S 6 киназу.

Наконец, особый интерес исследователей в настоящее время привлекает изучение роли фактора некроза опухоли альфа, а также механизмов, с помощью которых этот фактор снижает чувствительность к инсулину на уровне жировой и мышечной тканей. Пока до конца не ясно, реализуется ли механизм развития инсулинорезистентности в этом случае путем модулирования экспрессии транспортного белка GluT-4 или это прямое влияние на рецептор инсулина, или, наконец, в этом процессе участвуют и другие дополнительные механизмы, такие как лептин, свободные жирные кислоты и триглицериды, также одновременно вовлеченные в механизм развития патологического процесса [6].

История может начинаться с инсулинорезистентности, которая является генетической или приобретенной, и если функция β -клеток в норме, то компенсаторно будет развиваться гиперинсулинемия, способная обеспечить нормальный метаболизм глюкозы. Напротив, существуют серьезные доказательства того, что когда у человека или животных экспериментальным путем вызывают гипергликемию, у них развивается инсулинорезистентность.

Итак, повышение уровня глюкозы в крови усиливает состояние инсулинорезистентности и, возможно, приводит к снижению чувствительности β -клеток, тем самым вызывая нарушение секреции инсулина. Таким образом, развивается порочный круг: повышение уровня глюкозы усиливает инсулинорезистентность, что способствует развитию еще более выраженной гипергликемии [10, 14].

Подводя итоги дискуссии — что важнее или что появляется раньше — дефицит секреции инсулина или инсулинорезистентность, необходимо также рассмотреть вопрос, с какими факторами связаны оба этих патологических феномена. Как следует из многочисленных данных литературы, инсулинорезистентность связана с генотипом, возрастом, массой тела, физической активностью, артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Особо обращает на себя внимание тот факт, что инсулинорезистентность может быть и без сахарного диабета. Другими словами, наличие инсулинорезистентности еще не означает обязательного развития сахарного диабета типа 2. В свою очередь дефицит секреции инсулина возникает

только у больных сахарным диабетом. Причем де-фект наиболее очевиден в связи с приемом пищи и уже при манифестации заболевания. Кроме того, недостаточная функция β -клеток поджелудочной железы прогрессирует параллельно прогрессирова-нию сахарного диабета.

Связь гипергликемии с развитием микро- и макрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом типа 2 была установлена в ряде исследо-ваний, в связи с чем были разработаны четкие цели терапии применительно к метаболическому кон-тролю через призму низкого и высокого риска раз-вития фатальных осложнений сахарного диабета типа 2. В любом случае речь должна идти о ком-плексном, поэтапном, желателно патогенетиче-ски обоснованном лечении с учетом хронического течения заболевания, гетерогенности метаболиче-ских нарушений, прогрессирующего уменьшения массы β -клеток и снижения их функции, возраста больных и опасности гипогликемий, а также необ-ходимости восстановления нарушенной секреции инсулина и достижения эффективного долгосроч-ного гликемического контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bernard-Kargar C. // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — Suppl. 1. — P. 30.
2. Bonner-Weir S. // Ibid. — P. 20.
3. Cerasi E. // Metabolism. — 2000. — Vol. 49, N 10. — Suppl. 2. — P. 1—3.
4. De Fronzo R. // Ann. Intern. Med. — 1999. — Vol. 131. — P. 281—303.
5. Fajans S. // Diabet. Metab. Rev. — 1989. — Vol. 5. — P. 579—606.
6. Hotamisligil G. // Exp. Clin. Endocr. — 1999. — Vol. 107. — P. 110—125.
7. Kloppel G. et al. // Surv. Synth. Pathol. Res. — 1985. — Vol. 4. — P. 110—125.
8. Lang et al. // N. Engl. J. Med. — 1979. — Vol. 301. — P. 1023. Cit. by: Ellenberg M., Rifkin H. Diabetes Mellitus. Theory and Practice. — 3-rd Ed. — 1983.
9. Malaisse W. // Diabetologia. — 2001. — Vol. 4. — P. 44.
10. Olefsky J. // Curr. Option Endocrinol. Diabet. — 1995. — Vol. 2. — P. 290—299.
11. Owens D., McDougall A. // Diabet., Obes., Metab. — 2000. — Suppl. 2. — P. 43—48.
12. Polonsky K. // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 318. — P. 1231—1239.
13. Polonsky K. // Diabetes. — 1994. — Vol. 43. — P. 871—877.
14. Reaven G. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76. — P. 44—48.
15. Rifkin H. Diabetes Mellitus. Theory and Practice. — 4-th Ed. — 1992.
16. Slama G. // Int. J. Clin. Pract. — 2000. — Suppl. 112. — P. 9—13.
17. Stagner et al. // J. Clin. Invest. — 1980. — Vol. 65. — P. 939. Cit. by: Ellenberg M., Rifkin H. Diabetes Mellitus. Theory and Practice. — 3-rd Ed. — 1983.
18. Taylor S. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41. — P. 1473—1490.
19. Turner R. et al. // UKPDS, 49. — 1999. — Vol. 281. — P. 2005—2012.

Поступила 27.12.01

♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© Т. И. УСТИНКИНА, 2002

УДК 616.681-008.1-092

Т. И. Устинкина

КЛИНИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЯИЧЕК

Кафедра терапии усовершенствования врачей (нач. — проф. С. Б. Шустов) Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

Две важнейшие функции яичек — сперматогенная и стерои-догенная — обеспечивают поддержание репродуктивной спо-собности и мужского фенотипа организма. Недостаточность этих функций, или гипогонадизм, сопровождается бесплодием, нарушениями полового и соматического развития.

Регуляторное участие нейроэндокринного гипоталамо-ги-пофизарно-гонадного комплекса в гаметогенной функции не вызывает сомнений [3]. Вместе с тем высокая частота наруше-ний репродуктивной функции мужчины в отсутствие поврежде-ния стероидогенеза и при интактном состоянии гипоталамо-гипофизарно-гонадных эндокринных связей [10] свидетельст-вует о преобладающем значении иных, негормональных факто-ров в инициации нарушения функции яичек.

На уровне гонад структурную основу сперматогенной функ-ции составляют половые и фолликулярные, сертолиевы клетки герминативного эпителия семенных канальцев, основу стерои-догенной функции — интерстициальные, или лейдиговы, клет-ки. Являясь неотъемлемой частью герминативного эпителия, сертолиевы клетки объединяют половые клетки с нейроэндо-кринным гипоталамо-гипофизарно-гонадным циклом, форми-руя тем самым функциональную систему гаметогенез—эндо-кринный гипоталамо-гипофизарно-гонадный цикл. Изменение состояния любого уровня функциональной системы закономе-рно приводит к адаптационно-компенсаторным изменениям

других ее уровней или подсистем. Наиболее изученными уров-нями структурной организации этой функциональной системы являются циклы сперматогенеза, герминативного эпителия, биосинтеза стероидов, нейроэндокринных гипоталамо-гипофи-зарно-гонадных связей. Обычно их рассматривают по отдель-ности, вне связи друг с другом, тогда как из результатов деятель-ности каждого формируется деятельность иерархической систе-мы в целом. Вместе с тем очевидно, что функция системы не яв-ляется простой суммой составляющих ее элементов с диффе-ренцированными системами управления. Интегрированную оценку организации функциональной системы позволяет дать системный подход [1, 2, 9, 13, 22]. Наши представления о пато-генезе гипогонадизма построены на основе данных, характери-зующих состояние отдельных иерархически взаимодействую-щих и согласованных между собой уровней в структуре функ-циональной системы гаметогенез—эндокринный гипоталамо-гипофизарно-гонадный цикл.

Структурная особенность яичек такова, что обмен сигнала-ми информации между развивающимися половыми клетками всех стадий развития и целым организмом осуществляется глав-ным образом сертолиевыми клетками. Сперматогонии, помимо взаимодействия с клетками Сертоли, могут в какой-то мере уча-ствовать в обмене информацией с клетками Лейдига. Эти взаи-модействия ограничены проницаемостью базальной мембраны.