

Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа

М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова

Эндокринологический научный центр
(дир. - акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Под инсулинорезистентностью понимают снижение биологического ответа к одному или нескольким эффектам действия инсулина. Однако чаще инсулинорезистентность определяют как состояние, которое сопровождается сниженным поглощением глюкозы тканями организма под влиянием инсулина, т.е. резистентностью клеток различных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина.

На чувствительность тканей к инсулину влияют различные факторы, в том числе возраст, наличие избыточной массы тела и особенно распределение жировой ткани, артериальное давление и наличие гипертензии, дислипидемии, физическое состояние и тренированность организма, курение, ишемическая болезнь сердца и семейный анамнез по диабету. Состояния, сопровождающиеся инсулинорезистентностью, представлены ниже.

Инсулинорезистентность

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Физиологическая <ul style="list-style-type: none"> - пубертат - беременность - ночной сон - диета, богатая жиром • Метаболическая <ul style="list-style-type: none"> - диабет 2 типа - декомпенсация диабета 1 типа - диабетический кетоацидоз - ожирение - выраженная недостаточность питания - недостаточность <ul style="list-style-type: none"> - гиперурикемия - гипогликемия, вызванная инсулином - избыточный прием алкоголя | <ul style="list-style-type: none"> • Эндокринная <ul style="list-style-type: none"> - тиротоксикоз - гипотироз - синдром Кушинга - акромегалия - феохромоцитома • Неэндокринная <ul style="list-style-type: none"> - эссенциальная гипертензия - ХПН - цирроз печени - ревматоидный артрит - acanthosis nigricans - сердечная <ul style="list-style-type: none"> - миотомическая дистрофия - травма, ожоги, сепсис - хирургия - раковая кахексия |
|--|--|

Инсулинорезистентность сочетается с рядом метаболических или сосудистых заболеваний. Одним из таких заболеваний является синдром X, или метаболический синдром, описанный G.M.Reaven (1988). Метаболический синдром характеризуется наличием центрального или андроида типа ожирения, ги-

перинсулинемией, нарушенной толерантностью к глюкозе или сахарным диабетом (СД) 2 типа, гипертензией, дислипидемией и гиперурикемией. Метаболический синдром, как и СД 2 типа, четко сочетается с ускоренным развитием атеросклероза и сердечно-сосудистых поражений, которые являются основной причиной ранней инвалидизации и летальности.

Инсулинорезистентность встречается не только при СД 2 типа, но и при других заболеваниях, сопровождающихся нарушениями обмена веществ. Инсулинорезистентность встречается более чем в 25% у практически здоровых лиц без ожирения, степень выраженности которой сопоставима с инсулинорезистентностью, наблюдаемой у больных СД 2 типа [31]. Изучая с помощью биостатора распространенность инсулинорезистентности у больных с нарушением толерантности к глюкозе, СД 2 типа, с дислипидемией, гиперурикемией и гипертензией, Е. Вогона и соавт. (1998) показали, что таковая встречается при СД 2 типа у 83,9% больных; при нарушенной толерантности к глюкозе — у 65,9%; при гиперхолестеринемии — у 53,5%; при гипертриглицеридемии — 84,2%; при снижении липопротеидов высокой плотности — 88,1% и при гипертензии — у 58% больных.

Как известно, метаболизм глюкозы и сохранение нормальной ее толерантности поддерживается двумя системами обратной связи: секрецией инсулина β -клетками, скорость которого зависит от уровня глюкозы в крови, омывающей островки поджелудочной железы, и действием инсулина на периферии. Таким образом, гипергликемия может быть следствием недостаточной секреции инсулина или снижения биологического действия инсулина или следствием недостаточности обоих процессов.

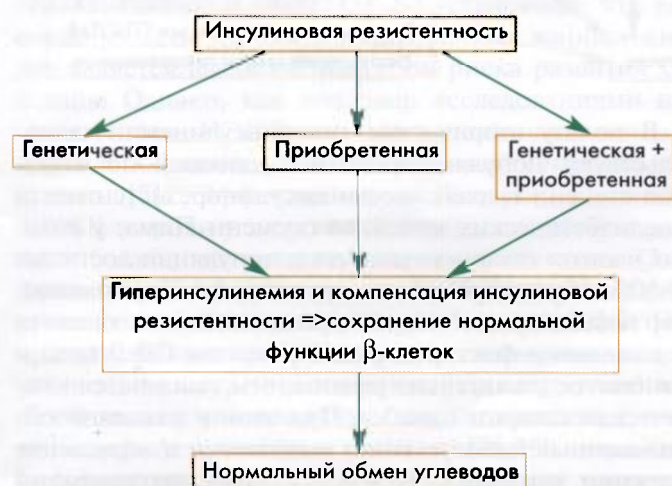
Для определения наличия и степени выраженности инсулинорезистентности применяются несколько методик: «эугликемическая клэмп методика» с использованием биостатора; определение коэффициента инсулинорезистентности по F.Caro [5], который является отношением базальной концентрации иммунореактивного инсулина в сыворотке крови к содержанию глюкозы натощак. M. N. Duncan и соавт. [8] установили, что степень выраженности инсулинорезистентности более четко характеризует

другой не менее простой индекс, который вычисляют по следующей формуле: Индекс инсулинорезистентности = (гликемия натощак) × (базальный уровень ИРИ): 25. Кроме того, отражением степени выраженности инсулинорезистентности является снижение уровня глюкозы в крови в ответ на внутривенную нагрузку инсулином (проба с инсулином из расчета 0,1 ед инсулина на 1 кг массы тела), которая была предложена в 70-е годы как проба для оценки секреции гормона роста.

Инсулинорезистентность сопровождается гиперинсулинемией, которая встречается как при базальных условиях, так и при проведении глюкозотолерантного теста. Гиперинсулинемия при инсулиновой резистентности носит компенсаторный характер и направлена на поддержание нормального метаболизма глюкозы (схема 1).

Схема 1

Механизмы развития инсулиновой резистентности



В патогенезе СД 2 типа участвуют оба компонента, влияющие на регуляцию и поддержание нормального уровня глюкозы в крови, к которым, как указано выше, относятся секреторное состояние β-клеток и чувствительность периферических тканей к инсулину. В этом вопросе все диабетологи мира единодушны (схема 2). Однако до сих пор нет единого мнения о первичности или вторичности инсулинорезистентности при СД 2 типа.

При изучении естественного течения инсулинорезистентности в различных популяциях удалось установить, что инсулинорезистентность представляет собой сочетание двух компонентов: генетического или наследственного и приобретенного. В семьях больных СД 2 типа прослеживается ее наследственный компонент (см. схему 1). Так, родственники первой степени родства с нарушенной и даже с нор-

мальной толерантностью к глюкозе имеют выраженную инсулинорезистентность по сравнению с лицами контрольной группы. У монозиготных близнецов, имеющих СД 2 типа, инсулиновая резистентность также более выражена по сравнению с близнецами без диабета. В ряде исследований показано, что имеющаяся у родственников первой степени родства при сохранении нормальной толерантности к глюкозе умеренная инсулинорезистентность значительно усугубляется при нарушении у них углеводного обмена. Аналогичные данные получены при проведении исследований у монозиготных близнецов.

Исследования последних лет свидетельствуют в пользу первичности инсулинорезистентности при СД 2 типа. Так, результаты многоцентрового исследования (изучение инсулинорезистентности при атеросклерозе), проведенные в трех этнических по-

Схема 2

Патогенез СД 2 типа

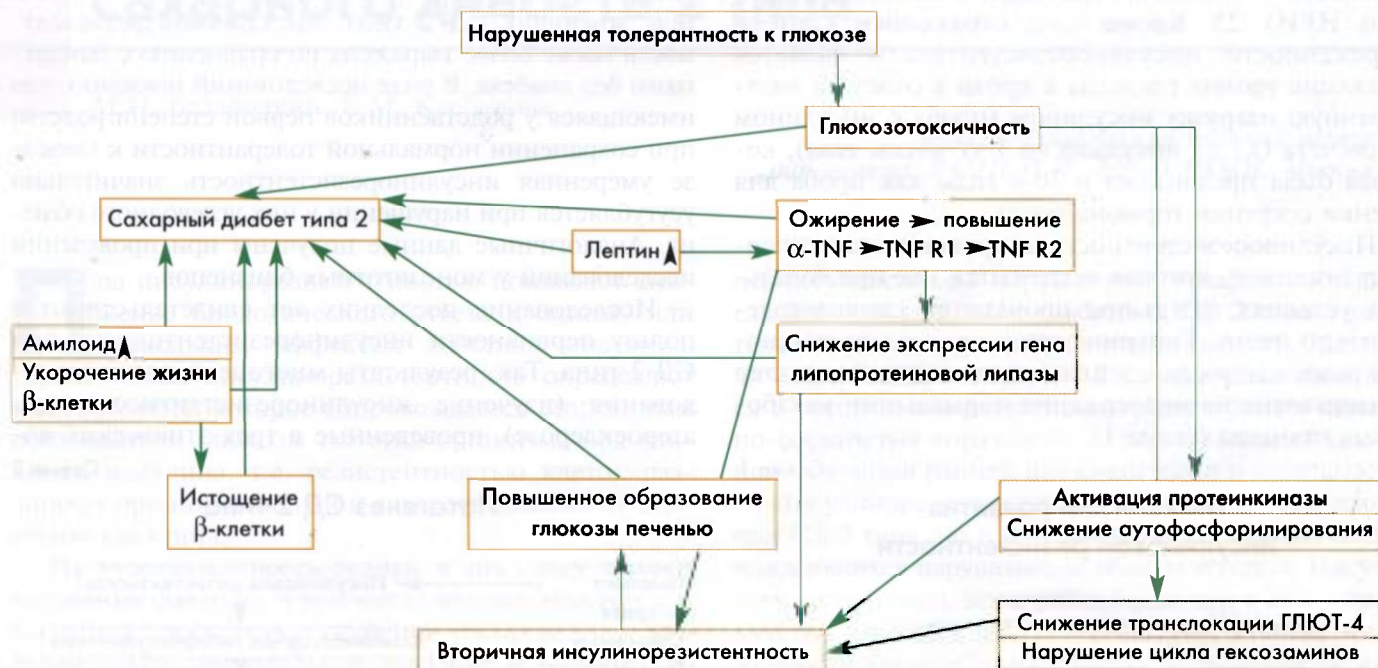


пуляциях (представители белой расы испанского происхождения, испанцы и афроамериканцы), показали, что среди перечисленных групп нормальная инсулиночувствительность у больных СД 2 типа встречается у небольшого количества пациентов (около 4-17%) как у «худых», так и у больных «с ожирением» вне зависимости от этнической популяции.

Необходимо указать, что М.А. Banerji и соавт. [1] смогли установить наличие инсулинорезистентности лишь у 60% в популяции афро-американцев, страдающих СД 2 типа и абдоминальным (центральным) типом ожирения с индексом массы тела <30. Как показывают исследования L. Groop и соавт. [13], у «худых» больных СД 2 типа без микроальбуминурии и гипертензии чувствительность к инсулину такая же, как и у лиц того же возраста без сахарного диабета. Эти данные позволили авторам исследования предположить, что причиной инсулинорезистентности у

Схема 3

Механизмы развития инсулиновой резистентности



обследованных больных является наличие микроальбуминурии и гипертензии, а не сам СД 2 типа. Наличие семейной дислипидемии является определенным вкладом в развитие инсулинорезистентности.

Причины наличия в некоторых случаях «нормальной или сохраненной» чувствительности к инсулину, которая выявляется у определенной части больных, как правило, при нормальной или даже сниженной массе тела, неизвестны. Однако некоторые авторы предполагают, что у таких больных на стадиях предиабета, видимо, имелась повышенная (супернормальная) чувствительность к инсулину, которая снизилась до «нормальной» на стадии гипергликемии [14,15].

Изучая значимость различных факторов риска (уровень инсулина и глюкозы в сыворотке крови натошак, ожирение и распределение подкожно-жировой клетчатки) на частоту СД 2 типа среди американцев мексиканского происхождения, S.M.Haffner и соавт. [18,19] установили, что гиперинсулинемия у лиц без диабета предшествует появлению СД 2 типа и содержание глюкозы в крови не зависит от инсулина.

Таким образом, СД 2 типа развивается чаще у лиц, которые имеют базальную гиперинсулинемию и относительно высокие цифры уровня глюкозы. Однако гиперинсулинемия может быть первичной, как следствие повышенного глюкозостимулированного образования инсулина, или вторичной (компенсаторной) в ответ на сниженную чувствительность к инсулину.

В пользу вторичности гиперинсулинемии свидетельствуют популяционные исследования по изучению степени выраженности инсулинорезистентности у недиабетических индейцев племени Пима, у которых частота сахарного диабета в популяции достигает 40-50%. Используя клэмп методику, S.Lillioja и соавт. [26] показали, что инсулинорезистентность является независимым фактором риска развития СД 2 типа и появляется значительно раньше, чем выявляется клинический сахарный диабет. При этом у половины обследованных одновременно выявляется и нарушение секреции инсулина. Результаты этих исследований подтверждают мнение различных исследователей о первичности инсулинорезистентности. Наследуется, вероятнее всего, предрасположенность к инсулинорезистентности, которая и является основным патогенетическим звеном развития СД 2 типа.

Механизмы развития инсулиновой резистентности при СД 2 типа гетерогенны (схема 3).

В настоящее время клиническими и экспериментальными исследованиями показано, что одной из причин проявления инсулинорезистентности в более выраженной степени является глюкозотоксичность, т.е. состояние длительной гипергликемии. Помимо этого, глюкозотоксичность способствует десенситизации β-клеток, что проявляется ухудшением их секреторной активности. Установлено также, что некоторые аминокислоты, в частности глютамин, значительно влияют на действие инсулина, модулируя поглощение глюкозы. Наблюдаемая в

этих случаях денсенситизация является следствием образования продуктов обмена гексоаминов (гексоаминовый шунт). Глютамин и фермент фруктозо-6-фосфат аминотрансфераза необходимы для конверсии фруктозо-6-фосфата в глюкозамин-6-фосфат и для нормального функционирования этого шунта.

Инсулин принимает участие в липолизе жира и контролирует уровень неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в крови посредством стимулирующего влияния на липопротеиновую липазу и ингибирующего эффекта на гормончувствительную липазу. Суммирующим эффектом этих влияний инсулина является быстрое снижение содержания НЭЖК в крови, наступающее после экзогенного введения инсулина. Это влияние инсулина ухудшается у практически здоровых лиц (добровольцы) при наличии у них инсулиновой резистентности [14,15] или у больных с ожирением без СД [16]. Свободные жирные кислоты оказывают ингибирующее влияние на окисление глюкозы (цикл Рэндала) и участвуют в поддержании и усилении состояния инсулинорезистентности. G. Paolisso и соавт. [28,29] установили, что высокий уровень неэстерифицированных жирных кислот является высоким фактором риска развития СД 2 типа. Однако, как показано исследованиями последних лет, НЭЖК являются необходимыми для нормальной глюкозостимулированной секреции инсулина [7]. Эффективное и быстрое снижение НЭЖК в крови у здоровых и больных диабетом снижает базальный уровень секреции инсулина [2,3]. Кроме того, снижение уровня НЭЖК в крови у родственников 1-й степени родства больных СД 2 типа при длительном приеме аципимокса сопровождалось улучшением секреции инсулина поджелудочной железой и инсулинопосредованного поглощения глюкозы периферическими тканями [28,29], тогда как инфузия липидов здоровым добровольцам в течение 48 ч приводит к инсулиновой резистентности, хронической гипергликемии, которая сопровождается гиперинсулинемией [2,3]. Инсулинотропная активность жирных кислот повышается со степенью их насыщенности [7,27].

В эксперименте на модели с ожирением диабетических крыс (Zucker diabetic fatty rat) показано, что значительное повышение в плазме крови концентрации НЭЖК и триглицеридов в предиабетический период сочетается с резким увеличением содержания триглицеридов в островках поджелудочной железы, выявляемым у этих животных в возрасте 9-11 недель [25]. Это ингибирующее влияние повышенной концентрации липидов на функцию β -клеток поджелудочной железы названо липотоксичностью. Интересно, что диета с ограничением жиров, назначенная указанным экспериментальным животным в возрасте 6 недель, снижает гиперлипидемию, гипер-

триглицеридемию и накопление липидов в островках поджелудочной железы, что сопровождается улучшением функции β -клеток. Липотоксичность или длительное влияние повышенных концентраций НЭЖК на снижение функции β -клеток, по данным M. Shimabukuro и соавт. [36-38], опосредуется нарушением регуляции индуцируемой NO-синтазы и повышенным образованием NO. Другим исследованием, проведенным в этой лаборатории, показано, что применение различных веществ (лептин или троглитазон), приводящих к снижению содержания триглицеридов в островках поджелудочной железы, предотвращает повышение уровня NO в β -клетках в ответ на IL-1b и последующие явления цитотоксичности [36-38]. Не исключено, что липотоксичность может опосредоваться и другими механизмами. Установлено, что повышение аккумуляции жирных кислот в островках поджелудочной железы приводит к ускорению апоптоза в β -клетках и повышению в них синтеза церамидов [36-38]. В исследованиях *in vivo* на модели ожирелых диабетических крыс также показано, что апоптоз принимает участие в развитии недостаточности β -клеток, что проявляется невозможностью компенсировать проявления инсулиновой резистентности [30]. Таким образом, перечисленное свидетельствует в пользу того, что нарушение липидного обмена и избыточное накопление НЭЖК в островках поджелудочной железы приводит к снижению их функциональной активности, наблюдаемой при СД 2 типа. Нарушение пульсирующей секреции инсулина и влияния инсулина на распределение глюкозы в организме также являются факторами, способствующими возникновению инсулинорезистентности.

Помимо рецепторных, имеется значительное число пострецепторных механизмов, участвующих как в генезе инсулинорезистентности, так и в механизмах развития диабета. Инициация передачи гормонального сигнала инсулина начинается с фосфорилирования β -субъединицы инсулинового рецептора, которое осуществляется тирозинкиназой. Это фосфорилирование, а затем поддерживающееся аутофосфорилирование рецептора инсулина необходимо для последующих этапов пострецепторного действия инсулина, в частности, для активирования и транслокации глюкозных транспортеров (ГЛЮТ), наиболее важным из которых является ГЛЮТ-4. Экспрессия этого транспортера имеет место только в скелетных мышцах, мышцах сердца и жировой ткани. Гликозилирование или уменьшение транслокации ГЛЮТ-4 сопровождается инсулиновой резистентностью. T. Utriainen и соавт. [41] показали, что инсулинорезистентность у больных СД 2 типа проявляется не во всех тканях организма. Так, в скелетных мышцах всего организма и в мышцах бедра

больных СД 2 типа имела место выраженная инсулинорезистентность, определяемая по поглощению глюкозы (71 ± 6 мкмоль/кг/мин, при норме у здоровых лиц — 96 ± 5 мкмоль/кг/мин), а в мышцах сердца инсулинорезистентность соответствовала нормальным показателям.

Причиной инсулинорезистентности может быть мутация гена инсулинового рецептора. По мнению S.I. Taylor и D.E. Moller [39], мутации инсулинового рецептора следует подразделять на 5 классов: 1) мутации, приводящие к снижению скорости биосинтеза рецептора; 2) мутации, ухудшающие внутриклеточный транспорт и посттрансляционный процессинг; 3) мутации, приводящие к дефектам связывания инсулина; 4) мутации, сопровождающиеся снижением рецепторной активности тирозинкиназы и 5) мутации, ускоряющие деградацию инсулинового рецептора. К I классу мутаций относятся бессмысленные мутации кодона 897, кодона 672 гена рецептора инсулина, сопровождающиеся значительным снижением уровня мРНК гена инсулинового рецептора. Выявлено более 30 точечных мутаций гена инсулинового рецептора, в том числе относящихся ко II классу и идентифицированных при различных формах диабета, включая СД 2 типа, сопровождающихся инсулиновой резистентностью. Несколько мутантных рецепторов характеризуются дефектами посттрансляционной модификации. При этом такая мутация может сопровождаться: а) дефектом транспорта рецептора к клеточной поверхности, б) снижением аффинности рецептора или в) никак не отражаться на функциональной активности рецептора. Среди описанных мутаций III класса следует отметить две мутации инсулинового рецептора, сопровождающиеся снижением способности связывания рецептора с инсулином (снижение аффинности), и мутацию, приводящую к повышению аффинности инсулинового рецептора. IV класс мутаций представляют: а) мутации β -субъединицы рецептора, приводящие к снижению инсулинстимулированной рецепторной тирозинкиназы (делеции экзона 17-22, мутации кодона 1109, мутации юкстамембранного домена, мутации при которых резко снижается фосфорилирование IRS-1 или субстрата-1 инсулинрецепторной киназы и др.); б) мутации внеклеточного домена, также сопровождающиеся ингибированием тирозинкиназной активности; в) киназодефицитные мутации, сопровождающиеся снижением эндоцитоза инсулинорецепторного комплекса и нарушением обратной регуляции "down - regulation"; г) киназодефицитные мутации, приводящие к инсулиновой резистентности. И, наконец, мутации глутамина⁴⁶⁰ (GLU⁴⁶⁰) относят к мутациям V класса, которые сопровождаются ускорением деградации инсулинового рецептора.

За последние годы получены дополнительные экс-

периментальные данные, позволяющие уточнить сложные механизмы инсулинорезистентности. Y. Terauchi и соавт. [40] получили мышей с экспериментальной моделью СД 2 типа, у которой отсутствует ген СИР-1, что сопровождается инсулинорезистентностью, и ген глюкокиназы, что проявляется снижением секреции инсулина. Такой двойной дефект приводит к развитию сахарного диабета, который характеризуется базальной гиперинсулинемией и снижением секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой. У животных с таким генотипом СИР-1^{-/-} отмечаются гиперплазия β -клеток и признаки дифференцировки неэндокринных клеток в β -клетки. Эти изменения, по мнению авторов, отражают компенсаторную гиперинсулинемию, вызванную инсулиновой резистентностью, что в какой-то мере отражает имеющее место при СД 2 типа у человека взаимоотношения между инсулиновой резистентностью и гиперинсулинемией. Интерпретируя эти результаты исследований, A.B. Jenkins и L.H. Storlien [17] считают, что нарушение функции СИР-1 у животных приводит к блокаде трансдукции биологического сигнала инсулина, что в свою очередь является причиной гиперинсулинемии и гиперплазии β -клеток. Несомненно, что в ближайшее время при исследованиях на этой экспериментальной модели животных будут получены дополнительные данные о патогенезе инсулинорезистентности и ее роли в развитии СД 2 типа.

Как известно, сахароснижающее действие инсулина обусловлено активированием процесса синтеза гликогена в печени и скелетных мышцах. Мышечная гликогенсинтаза является ключевым ферментом неокислительного обмена глюкозы. Нарушение активности фермента сопровождается снижением биологической активности инсулина и инсулиновой резистентностью. Множественные дефекты в активности гликогенсинтазы приводят к снижению синтеза гликогена, наблюдаемого у больных СД 2 типа. Причины инсулинорезистентности, как уже отмечалось, гетерогенны и ее наличие может быть следствием мутации гена рецептора к инсулину, мутации гена гексокиназы 2 типа, гена СИР-1 и гена регуляторной субъединицы 1 типа протеинфосфатазы. Гликогенсинтаза 1 типа у человека состоит из 737 аминокислотных остатков и наличие метионина в положении 416, идентифицированное у 4 видов млекопитающих, свидетельствует о важности этой аминокислоты в сохранении биологического действия фермента. В 1995 г. M. Orho и соавт. выявили мутацию гена гликогенсинтазы (G464S), но ее локализация была дистальнее метионина. Другое исследование было проведено по анализу гена гликогенсинтазы у 244 больных СД 2 типа без ожирения и 181 лица контрольной группы в японской популяции. Проведенное H. Shimomura и соавт. [38] изучение

аминокислотной последовательности гена позволило идентифицировать две новые "бесмысленные" мутации: метионина на валин в 10 экзоне в положении 416 (M416V) и пролина на аланин в 11 экзоне в положении 442 (P442A). Мутация M416V часто выявляется в японской популяции (у 13,7% больных СД 2 типа и у 9,7% у лиц контрольной группы; разница статистически недостоверна). Однако индекс чувствительности к инсулину у больных диабетом 2 типа с мутацией гена гликогенсинтазы — M416V был достоверно ниже, чем у больных диабетом без указанной мутации. Это четко свидетельствует в пользу того, что мутация M416V в гене гликогенсинтазы является одной из причин инсулиновой резистентности, наблюдаемой у больных СД 2 типа в японской популяции.

Активация синтеза гликогена в скелетной мышце в ответ на инсулин является результатом ингибирования активности киназы — 3 гликогенсинтазы и одновременным активированием протеинфосфатазы — 1, в результате чего изменяется соотношение между неактивным фосфорилированным состоянием гликогенсинтазы и активным дефосфорилированным состоянием. Киназа-3 гликогенсинтазы является важным регулятором синтеза гликогена в скелетной мышце, которая у человека, как и у некоторых млекопитающих, представлена двумя различными изоформами этого белка — киназа-3 α и киназа-3 β гликогенсинтазы. Ген киназы-3 α гликогенсинтазы локализуется на хромосоме 19q13.1-q13.2, а ген киназы-3 β гликогенсинтазы на хромосоме 3q13.3-q21, и, естественно, мутация генов, контролирующих синтез киназы-3, будет сопровождаться инсулиновой резистентностью, гиперинсулинемией и нарушением синтеза гликогена. Исследованиями *in vitro* показано, что в культуре мышечных клеток скелетных мышц больных сахарным диабетом 2 типа и в культуре первичных миобластов, взятых у инсулинорезистентных лиц, но без СД, выявляется снижение активности гликогенсинтазы. Таким образом, инсулинорезистентность и связанная с ней компенсаторная гиперинсулинемия у больных СД 2 типа может быть обусловлена снижением активности киназы-3 α или 3 β гликогенсинтазы, а также непосредственно гликогенсинтазы или протеинфосфатазы 1 типа.

Скорость образования глюкозы печенью является основным фактором, поддерживающим гомеостаз глюкозы в организме. Этот процесс поддерживается содержанием инсулина и глюкагона в крови, поступающей в печень. Глюкагон повышает распад гликогена и стимулирует процессы неоглюкогенеза, тогда как инсулин ингибирует как гликогенолиз, так и глюконеогенез. Содержание инсулина в синусоидах печени определяет скорость образования глюкозы. Помимо прямого влияния на скорость продукции глюкозы печенью, инсулин оказывает и опосред-

ованное действие. На уровне α -клеток островка поджелудочной железы инсулин, как известно, ингибирует секрецию глюкагона, а последний, в свою очередь, изменяет гликогенолиз в печени. В жировой ткани инсулин угнетает липолиз и соответственно концентрацию глицерина и НЭЖК в крови, поступающих в печень, что также приводит к снижению глюконеогенеза. Перечисленное необходимо учитывать при рассмотрении роли печени в поддержании гликемии при СД 2 типа. До последнего времени практически все диабетологи считали, что постабсорбционная гипергликемия у больных СД 2 типа является следствием снижения утилизации глюкозы в печени и повышения скорости эндогенного образования глюкозы, что рассматривалось как результат ускоренного глюконеогенеза, повышенного поступления в печень субстратов, необходимых для этого процесса. Следует подчеркнуть, что это предположение базировалось на экспериментальных, косвенных данных, которые не подвергались ревизии в течение десятков лет. Внедрение в клиническую практику новых методов исследования позволило непосредственно изучить скорость окисления жирных кислот в печени, которые являются донаторами субстратов, необходимых для процесса глюконеогенеза. F. Diraison и соавт. [6] изучали скорость глюконеогенеза у больных СД 2 типа и практически здоровых лиц, используя неинвазивный метод с применением в постабсорбционном периоде инфузии $[6,6-^2\text{H}_2]$ глюкозы (в течение 150 мин) и $[3-^{13}\text{C}]$ лактата (в течение 6 ч). Активность и соотношение ферментов, участвующих в процессе глюконеогенеза, пируваткарбоксилазы и пируватдегидрогеназы у больных СД 2 типа и контрольных (здоровых) лиц практически не отличались в обеих группах ($12,1 \pm 2,6$ против $11,2 \pm 1,4$). Окисление жирных кислот в печени больных СД 2 типа также не было повышенным ($1,8 \pm 0,4$ против $1,6 \pm 0,1$ мкмоль/кг/мин). Исследования показали, что у больных СД 2 типа, несмотря на повышение скорости обмена лактата и умеренное повышение скорости обмена глюкозы, абсолютная скорость глюконеогенеза и окисления жирных кислот при этом не увеличена.

Таким образом, инсулинорезистентность ответственна как за манифестацию СД 2 типа, так и за поддержание хронической гипергликемии, которая является пусковым механизмом патогенеза поздних сосудистых осложнений диабета, способствуя их быстрому прогрессированию и приводя к инвалидизации и высокой летальности.

Вот почему в последние годы большое внимание уделяется разработке препаратов-сенситайзеров (глитазоны или тиазолидиндионы), снижающих инсулинорезистентность и повышающих чувствительность к инсулину. Эти препараты, относящиеся к

группе антидиабетических препаратов, начали успешно применяться в лечении СД 2 типа. В клинической практике до недавнего времени использовались три препарата из этой группы — троглитазон, розиглитазон и пиоглитазон. В США с марта 2000 г. троглитазон запрещен для клинического применения в связи с выраженной гепатотоксичностью.

Установлено, что механизм сахароснижающего и липидоснижающего действия глитазонов обусловлен их влиянием на активируемый пролифератором пероксисом рецептор- γ (PPAR γ). PPAR α , PPAR γ и PPAR δ относятся к семейству транскрипционных факторов, играющих центральную роль в регуляции адипогенеза. Были проведены клонирование гена PPAR γ ряда млекопитающих, включая человека, и его хромосомная локализация (3p25). Известны три изоформы продукта указанного гена — PPAR γ 1, PPAR γ 2 и PPAR γ 3, которые неравномерно представлены в тканях организма. Практически во всех тканях организма экспрессируется PPAR γ 1, тогда как PPAR γ 2 — преимущественно в жировой ткани, а PPAR γ 3 — в жировой ткани, макрофагах и в эпителии толстого кишечника. PPAR γ является транскрипционным фактором, играющим критическую роль в регуляции дифференцировки адипоцитов. Кроме того, он принимает участие в экспрессии гена, отвечающего за синтез белка, транспортирующего жирные кислоты (FATP-1), в адипоцитах. Активация PPAR γ сопровождается подавлением экспрессии гена, кодирующего лептин. Введение агонистов PPAR γ животным сопровождается снижением экспрессии в жировой ткани фактора некроза опухолей, который способствует инсулинорезистентности и ингибирует секрецию инсулина островками поджелудочной железы. Помимо перечисленного, PPAR γ регулируют экспрессию митохондриальных белков, разобщающих окислительное фосфорилирование [22]. К последним относятся белки 1-го, 2-го и 3-го типа, разобщающие окислительное фосфорилирование. PPAR γ вызывает также экспрессию сигнального белка cCbl, принимающего участие в действии инсулина. Кроме того, пиоглитазон вызывает усиление экспрессии гена aP2 [21], продукт которого участвует в механизмах сахароснижающего действия препаратов этой группы.

С учетом представленного становится понятным, что действие глитазонов связано с их влиянием на экспрессию генов в адипоцитах и активизацию дифференцировки адипоцитов. Таким образом, сенситайзеры (глитазоны) являются высокоаффинными агонистами PPAR γ , которые повышают чувствительность тканей к инсулину, что сопровождается снижением уровня глюкозы, липидов и инсулина в сыворотке крови как у экспериментальных животных с диабетом, так и у больных СД 2 типа.

Получено достаточное количество данных, показывающих механизмы, посредством которых глитазоны повышают чувствительность к инсулину. Однако остаются некоторые вопросы, в частности, почему глитазоны, оказывая основное влияние на экспрессию рецепторов в жировой ткани, приводят к повышению чувствительности к инсулину и в других тканях. Действительно, содержание PPAR γ в жировой ткани в 10-100 выше, чем в других тканях-мишенях для инсулина (мышцы и печень). Однако и в этих тканях под влиянием глитазонов четко отмечается увеличение экспрессии PPAR γ [24]. Поэтому и в других (нежировых) тканях организма значительно снижается резистентность к инсулину. Имеются данные о непосредственном влиянии глитазонов и на другие гены, участвующие в гомеостазе углеводов в организме; так, в частности, глитазон усиливает экспрессию гена GLUT-4, основного транспортера глюкозы в мышечной и жировой ткани [42]. Агонисты PPAR γ , в том числе пиоглитазон, увеличивая дифференцировку адипоцитов в жировой ткани, изменяют соотношение мелких и крупных адипоцитов в сторону преобладания первых, имеющих более высокую чувствительность к инсулину по сравнению с крупными адипоцитами [20].

Клиническое применение пиоглитазона показало значительную его эффективность при терапии больных, страдающих СД 2 типа. В ходе многоцентрового двойного слепого, плацебоконтролируемого исследования [4] применение пиоглитазона в разовой дозе 15 и 30 мг в день в качестве монотерапии сопровождалось улучшением клиники у больных СД 2 типа и достоверным снижением у них уровня гликемии и гликогемоглобина. Аналогичное улучшение в компенсации СД наблюдалось и в других группах, где указанные дозы пиоглитазона назначались вместе с препаратами сульфонилмочевины (ПСМ), метформином и инсулином. В группе больных, получавших комбинированную терапию (пиоглитазон + ПСМ или пиоглитазон + инсулинотерапия), наблюдались эпизоды гипогликемии, а у больных, находящихся на монотерапии пиоглитазоном, а также в сочетании его с метформином, гипогликемических реакций не отмечалось.

В другом двойном слепом исследовании [34] изучали влияние различных доз пиоглитазона (7,5-15-30 и 45 мг) на компенсацию СД. Установлена хорошая переносимость пиоглитазона и статистически достоверное снижение уровня гликемии и HbA_{1c}, зависящее от дозы препарата. У всех больных отмечалось также статистически достоверное снижение концентрации триглицеридов и общего холестерина в сыворотке крови при одновременном повышении содержания холестерина ЛПВП. Монотерапия пиоглитазоном 260 больных СД 2 типа [10] в течение 16

недель при увеличении дозы в 2 раза каждые 4 недели (7,5 – 15 – 30 и 45 мг) сопровождалась компенсацией СД (снижение уровня гликогеоглобина к концу исследования на 1,46 и 1,53% по сравнению с его исходным уровнем) и улучшением липидного профиля (снижение концентрации триглицеридов и увеличение уровня холестерина ЛПВП). Отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие каких-либо признаков гепатотоксичности. Исследование S. Schaffer и соавт. [33] подтверждает нормализующее влияние пиоглитазона на углеводный и липидный обмен. Применение различных доз пиоглитазона (7,5-15-30 и 45 мг) в течение 26 недель у 408 больных СД 2 типа приводило к достоверному снижению уровня триглицеридов, HbA1c и глюкозы в крови и достоверному увеличению концентрации холестерина ЛПВП при отсутствии изменения содержания общего холестерина и холестерина ЛПНП в сыворотке крови у обследованных больных.

Сравнительное изучение сахароснижающего действия пиоглитазона и акарбозы, проведенное B.Gora [11] у 118 больных СД 2 типа (по 59 больных в каждой группе), показало, что у больных, получающих пиоглитазон, уровень гликогеоглобина в крови снизился на 1,1%, уровень глюкозы в крови натощак – на 2,7 ммоль/л, инсулина – на 9 мкЕд/мл, тогда как у больных, получавших лечение акарбозой, перечисленные показатели уменьшились лишь на 0,3% и 1,2 ммоль/л соответственно, а содержание инсулина в крови даже повысилось на 1,5 мкЕд/мл. Одновременно отмечено снижение содержания триглицеридов и ЛПНП у больных, получавших лечение пиоглитазоном, тогда как при приеме акарбозы эти показатели оставались неизменными или даже повысились по сравнению с их содержанием до проводимой терапии.

В исследовании J.Geerloff и B.Glazer [12] представлены данные по влиянию приема пищи на фармакокинетику пиоглитазона у 23 практически здоровых лиц. Концентрация препарата в крови и ее максимальное повышение после приема 45 мг, период полураспада препарата ($23,8 \pm 5,74$ и $24,2 \pm 4,79$ ч) и другие показатели практически не отличались в группе лиц, принимавших препарат натощак или после еды, что позволяет принимать его независимо от приема пищи. Изучение фармакокинетики пиоглитазона у больных СД 2 типа, осложненным почечной недостаточностью [9], показало отсутствие аккумуляции пиоглитазона и его метаболитов по сравнению с показателями больных с нормальной функцией почек. Не выявлено изменения фармакокинетики препарата у практически здоровых лиц при приеме его в сочетании с другими препаратами — ди-

гоксином, варфармином, фенпрокумоном, глипизидом или метформином [23].

Пиоглитазон значительно снижает выраженность инсулинорезистентности у больных СД 2 типа, о чем свидетельствуют исследования J. Rosenstock [32]. Так, однократный прием пиоглитазона в суточной дозе 30 мг почти на 13% снижал базальную инсулинорезистентность у 81 больного СД 2 типа, тогда как у контрольных больных (96 человек), получавших плацебо, инсулинорезистентность увеличилась на 30% по сравнению с исходным уровнем. Одновременно у больных, получавших пиоглитазон, функция β -клеток улучшилась на 41%, тогда как в контрольной группе — на 23%. Более выраженные результаты наблюдались в группе больных, получавших комбинацию пиоглитазона с ПСМ. При этом у больных (172 человека), получавших такую терапию, инсулинорезистентность уменьшилась на 30,13% от исходного уровня, тогда как в контрольной группе больных (177 человек), получавших ПСМ + плацебо, она увеличилась на 20,5% от исходного значения. Функция β -клеток у больных, получавших пиоглитазон в сочетании с ПСМ, улучшилась на 38,04%, а в контрольной группе — на 8,23%. И, наконец, в группе больных (81 человек), получавших пиоглитазон и метформин, инсулинорезистентность уменьшилась на 16,16% от исходного уровня, а в контрольной группе больных (96 человек), получавших метформин и плацебо, она увеличилась на 17,6% от исходного уровня. Что касается функции β -клеток, то она увеличилась почти одинаково в обеих группах (на 37,86% — в основной и на 36,79% — в контрольной группе). Приведенные результаты четко показывают преимущества пиоглитазона как в виде монотерапии, так и при комбинированном лечении. Терапия пиоглитазоном сопровождается как повышением чувствительности к инсулину, так и улучшением функциональной активности β -клеток.

Таким образом, проведенные экспериментальные и клинические исследования показывают, что пиоглитазон является новым эффективным сахароснижающим препаратом, который может использоваться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами (сульфонилмочевинные препараты, метформин, акарбоза, инсулин). Наряду с этим при лечении пиоглитазоном наблюдается тенденция к нормализации липидного обмена и, в первую очередь, триглицеридов и холестерина ЛПВП. Препарат хорошо переносится и не обладает гепатотоксичностью. Его применение показано при СД 2 типа, который, как известно, сопровождается инсулинорезистентностью.

Литература

1. Banerji M A, Chaiken R L, Gordon D et al., Does intra-abdominal adipose tissue in black men determine whether NIDDM is insulin-resistant or insulin-sensitive, *Diabetes*, 1995, 44, 141-146
2. Boden G, Chen X, Iqbal N., Acute lowering of plasma fatty acids lower insulin secretion in diabetic and non-diabetic subjects, *Diabetes*, 1998, 47, 1609-1612
3. Boden G, Chen X, Rosner J, Barton M, Effects of a 48-h fat infusion on insulin secretion and glucose utilisation, *Diabetes*, 1995, 44, 1239-1242
4. Brockley M., and Schneider R.L. The onset of blood glucose response in patients with type 2 diabetes treated with pioglitazone. // *Diabetes*.— 2000.— Vol. 49, Suppl 1.— A99, P.400
5. Caro F, Insulin resistance in obese and nonobese man, *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 73, 691-695
6. Diraison F, Large V, Brunengraber H, Beylot M., Non-invasive tracing of liver intermediary metabolism in normal subjects and in moderately hyperglycaemic NIDDM subjects. Evidence against increased gluconeogenesis and hepatic fatty acid oxidation in NIDDM, *Diabetologia*, 1998, 41, 212-220
7. Dobbins R L, Chester M W, Daniels M B et al., Circulating fatty acids are essential for efficient glucose-stimulated insulin secretion after prolonged fasting in humans, *Diabetes*, 1998, 47, 1613-1618
8. Duncan M N, Singh B M, Wise P H et al., A simple measure of insulin resistance, *Lancet*, 1995, 346, 120-121
9. Edwards G. and Eckland D. Pharmacokinetics of pioglitazone in patients with renal impairment. // *Diabetologia*.— 1999.— Vol. 42, Suppl 1.— A230, P. 863
10. Egan J. W. and Mathisen A.J. The effect of pioglitazone on glucose control and lipid profile in patients with type 2 diabetes. // *Diabetes*.— 2000.— Vol. 49, Suppl 1.— A105, P.423
11. Gora B. Pioglitazone is superior to acarbose in improving glycemic control and dyslipidemia in patients with type 2 diabetes — an interim analysis. // *Diabetologia*.— 2000.— Vol. 43, Suppl 1.— A193, P.740
12. Geerloff J. et Glazer B. Effect of food on the pharmacokinetics of pioglitazone. // *Diabetologia*.— 2000.— Vol. 43, Suppl 1.— A192, P.739
13. Groop L, Ekstrand A, Forsblom C et al., Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, *Diabetologia*, 1993, 36, 642-647
14. Ferrannini E, Camastra S, Coppack S W et al., Insulin action and non-esterified fatty acids, *Proc Nutr Soc*, 1997, 56, 753-761
15. Ferrannini E, Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects, *Endocrine Rev.*, 1998, 19, 477-490
16. Frayn K N, Williams C M, Amer P, Are increased plasma non-esterified fatty acid concentration a risk marker for coronary heart disease and other chronic diseases?, *Clin Sci*, 1996, 90, 243-253
17. Jenkins A B, Storlien L N, Insulin resistance and hyperinsulinemia in insulin receptor substrate-1 knockout mice, *Diabetologia*, 1997, 40, 1113-1114
18. Haffner S. M, Howard G, Mayer E et al., Insulin sensitivity and acute insulin response in African-American, non-Hispanic whites, and Hispanics with NIDDM, The insulin resistance Atherosclerosis Study, *Diabetes*, 1997, 46, 63-69
19. Haffner S M, Stern M P, Mitchell B D et al., Incidence of type 2 diabetes in Mexican Americans predicted by fasting insulin and glucose levels, obesity, and body-fat distribution, *Diabetes*, 1990, 39, 283-290
20. Hallakou S., Faufelle F., Doare L. et al. Pioglitazone-induced increase of insulin sensitivity in the muscles of the obese Zucker fa/fa rat cannot be explained by local adipocytes differentiation. // *Diabetologia*.— 1998.— Vol. 41.— P. 963-968
21. Harris P.K.W. and Kletzien R.F. Localization of a pioglitazone response element in the adipocyte fatty acid-binding protein gene. // *Mol. Pharmacol.*— 1994.— Vol. 45.— P.439-445
22. Kelly L.J., Vicario P.P., Thompson G.M. et al. Peroxisome proliferator-activated receptors α and β mediate in vivo regulation of uncoupling protein (UCP-1, UCP-2, UCP-3) gene expression. // *Endocrinology*.— 1998.— Vol. 139.— P. 4920-4927
23. Kortboyer J.M. and Eckland D. Pioglitazone has low potential for drug interactions. // *Diabetologia*.— 1999.— Vol. 42, Suppl 1.— A228, P.855
24. Kruszynska Y.T., Mukherjee R., Jow L. et al. Skeletal muscle peroxisome proliferator-activated receptor α expression in obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. // *J. Clin. Invest.*— 1998.— Vol. 101.— P.543-548
25. Lee Y, Hirose H, Ohneda M et al., b-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-b-cell relationships, *Proc Natl Acad Sci*, 1994, 91, 10878-1088
26. Lillioja S, Mott D M, Spraul M et al., Insulin resistance and secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus: prospective studies of Pima Indians, *N Engl. J Med*, 1993, 329, 1988-1992
27. McGarry J D, Dobbins R L., Fatty acids, lipotoxicity and insulin secretion, *Diabetologia*, 1999, 42, 128-138
28. Paolisso G, Tagliamonte M R, Rizzo M R et al., Lowering fatty acids potentiates acute insulin response in first degree relatives of people with type II diabetes, *Diabetologia*, 1998, 41, 1127-113
29. Paolisso G, Tataranni A, Foley J E et al., High concentration of fasting plasma non-esterified fatty acids is a risk factor for the development of NIDDM, *Diabetologia*, 1995, 38, 1213-1217
30. Pick A, Clark J, Kubstrup C et al., Role of apoptosis in failure of b-cell mass compensation for insulin resistance and b-cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat, *Diabetes*, 1997, 46, 358-364
31. Reaven G M, Role of insulin resistance in human disease, *Diabetes*, 1988, 37, 1595-1607
32. Rosenstock J. Improved insulin sensitivity and beta cell responsiveness suggested by HOMA analysis of pioglitazone therapy. // *Diabetologia*.— 2000.— Vol. 43, Suppl 1.— A192, P.738
33. Shaffer S., Rubin C. J., Zhu E. The effect of pioglitazone on the lipid profile in patients with type 2 diabetes. // *Diabetes*.— 2000.— Vol. 49, Suppl 1.— A125, P.508
34. Schneider R.L. and Mathisen A.L. The evaluation of baseline blood glucose levels on glycemic control in pioglitazone-treated patients with type 2 diabetes. // *Diabetes*.— 2000.— Vol. 49, Suppl 1.— A124, P.505
35. Shimabukuro M, Koyama K, Lee Y, Unger R H, Leptin- or troglitazone-induced lipopenia protects islets from interleukin 1b cytotoxicity, *J Clin Invest*, 1997b, 100, 1750-1754
36. Shimabukuro M, Ohneda M, Lee Y, Unger R H, Role of nitric oxide in obesity-induced beta cell disease, *J Clin Invest*, 1997, 100, 290-295
37. Shimomura H, Sanke T, Ueda K et al., A missense mutation of the muscle glycogen synthase gene (M4116V) is associated with insulin resistance in the Japanese population, *Diabetologia*, 1997, 40, 947-952
38. Shimabukuro M, Zhou Y-T, Levi M, Unger R H, Fatty acid-induced b-cell apoptosis: a link between obesity and diabetes, *Proc Natl Acad Sci*, 1998, 95, 2498-2502
39. Taylor S I, Moller D E, Mutations of the insulin receptor gene, In: *Insulin resistance*; Ed. D.E. Moller, N Y, Wiley, 1993, 83-123
40. Terauchi Y, Iwamoto K, Tamemoto H et al., Development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the double knockout mice with disruption of insulin receptor substrate-1 and b-cell glucokinase genes, *J Clin Invest*, 1997, 99, 861-866
41. Utriainen T, Takata T, Luotolahti M et al., Insulin resistance characterizes glucose uptake in skeletal muscle but in the heart in NIDDM, *Diabetologia*, 1998, 41, 555-559
42. Wu Z., Xie Y., Morrison R.F. et al. PPAR γ induces the insulin-dependent glucose transporter GLUT4 in the absence of C/EBP α during the conversion of 3T3 fibroblast into adipocytes. // *J. Clin. Invest.*, 1998, 101, 22-32