

# Инсулинорезистентность при сахарном диабете 2 типа: реакция патологическая или физиологическая?

Этиология и патогенез сахарного диабета (СД) 2 типа до сих пор остаются не до конца изученными. Современные представления базируются на наличии двух фундаментальных патофизиологических дефектов: инсулинорезистентности (ИР) и дисфункции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, сопровождающейся абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью. ИР априори считается первичной патологической реакцией, запускающей весь симптомокомплекс, а также обуславливающий возникновение, течение и прогрессирование СД. В статье ИР рассматривается как адаптивная, а не патологическая реакция, служащая для обеспечения соответствующего уровня субстратов метаболизма — глюкозы и свободных жирных кислот, необходимых для повышения энергопродукции в клетке. Причиной повышения ИР при СД 2 типа выступает индивидуально повышенная гиперпродукция глюкокортикоидов, обуславливающая основные клинические и патофизиологические проявления СД 2 типа у людей с определённой наследственностью, ограничивающей адекватную энергопродукцию в клетке при предъявлении повышенных требований к организму.

## Ключевые слова:

сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, глюкокортикоиды, кортизол, этиология, патогенез.

В настоящее время сформулирована и считается общепринятой концепция развития сахарного диабета (СД) 2 типа, основанная на наличии двух фундаментальных патофизиологических дефектов: инсулинорезистентности (ИР) и дисфункции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, сопровождающейся абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью. При этом ИР рассматривается как нарушение, предшествующее дисфункции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и последующей их декомпенсации вследствие длительной компенсаторной гиперфункции.

ИР априори считается первичной патологической реакцией [1, 5], запускающей весь симптомокомплекс, а также обуславливающий возникновение, течение и прогрессирование СД [4]. Но почему тогда ИР имеет место и при других патологических состояниях (синдром поликистозных яичников, терапия глюкокортикоидами, ожирение), отличающихся друг от друга не только по этиологии, но и по патогенезу? В этом случае очевидно, что ИР не является специфической патологической реакцией, характерной только для СД 2 типа, а следовательно, не может определять весь спектр изменений, присущих данному заболеванию. В то же время, если ИР является реакцией патологической, то почему она также имеет место и при физиологических состояниях, таких как беременность, пубертатный период, ночной сон, голодание, употребление жирной пищи [2, 3, 6, 7]? Даже физиологическое старение и физиологическая постменопауза, согласно некоторым авторам, являются инсулинорезистентными состояни-



**П.П. Черныш**

Ташкентский институт  
усовершенствования  
врачей, Узбекистан

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Черныш Павло Павлович**  
д. мед. н., проф. кафедри  
внутрішніх хвороб і телемедицини

700007, Узбекистан, м. Ташкент,  
вул. Паркентська, 5.  
Тел. +998909886197  
E-mail: chernysh\_pavel@mail.ru

Стаття надійшла до редакції  
2 серпня 2013 р.

ями [1]. Если ИР имеет место и в норме, то она не может являться какой-то особой, а тем более патологической реакцией и, следовательно, должна выполнять некую полезную функцию и нести определенный биологический смысл.

К сожалению, подавляющее число медицинских публикаций, посвященных данной патологии, либо обходят стороной рассмотрение сущности ИР, ее этиопатогенетическую роль, либо только констатируют ее значимость при СД 2 типа. И нигде не встречается ответа на вопрос — почему именно при СД ИР, будучи изначально реакцией физиологической, выступает как патогенный фактор? Мало того, ИР в литературе вообще трактуется как нарушение биологического ответа периферических тканей организма на воздействие эндогенного или экзогенного инсулина. Но если это нарушение биологического ответа, то, естественно, ни о каких физиологических аспектах ИР речи идти не может, и такой вопрос даже не поднимается. Такое отношение к ИР как заведомо патологической реакции, требующей незамедлительных терапевтических воздействий, настолько укрепилось в сознании врачей, что отступление от этой догмы порой воспринимается как кощунство или, в лучшем случае, как проявление некомпетентности в вопросах эндокринологии. Однако сведение проблемы СД 2 типа, точнее, его этиологии и патогенеза, только к абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности вследствие ИР заведомо сужает рамки дальнейших исследований и, в определенной степени, тормозит развитие дальнейших теоретических разработок в диабетологии, направленных на изучение других факторов, способствующих развитию хронической гипергликемии.

Если постулировать, что ИР является физиологической реакцией, которая принимает характер патологической при СД 2 типа, то целесообразно рассмотреть ее биологический смысл в норме. Для этого рассмотрим те физиологические состояния, при которых она имеет место.

Согласно различным авторам [2, 3, 6, 7], ИР наблюдается во время ночного сна, при голодании, беременности, в пубертатном периоде, при питании с избытком жиров. Что может объединять все эти различные как по продолжительности, так и в качественном отношении физиологические состояния? А всех их объединяет одно — при каждом из них возникает состояние нарушенного в физиологических пределах гомеостаза, когда требуется включение адаптивных механизмов регуляции функций.

Приспособительные реакции, обеспечивающие гомеостаз, не являются какими-то специфиче-

скими реакциями организма, а представляют собой разнообразные комбинации его функций, развертывающиеся на той же, что и в норме, материальной основе. Кроме того, эти состояния сопровождаются энергетической перестройкой организма: одни кратковременно (ночной сон, голодание), другие — более или менее длительно (беременность, пубертатный период, возрастные изменения в пожилом возрасте). Все они предполагают изменение метаболизма клеток в плане повышения в них производства энергии для образования структурного следа адаптации. Это связано с тем, что состояние энергетического обмена обуславливает возможность полноценного выполнения любых функций организма.

Ведущим условием длительного сохранения адаптационных возможностей организма является обеспечение повышенного энергетического запроса путем активизации обмена веществ, направленной на восполнение запасов энергии. Для этого необходима мобилизация двух основных источников энергетических субстратов — глюкозы и свободных жирных кислот (СЖК). Это достигается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с увеличением продукции соответствующих гормонов. Основную адаптивную роль при этом играют глюкокортикоиды, предназначенные для метаболического обеспечения устойчивости организма к разным экстремальным воздействиям. Так, у мужчин и женщин в условиях хронического эмоционального и физического напряжения отмечены явления гиперкортицизма при одновременном снижении в крови уровня инсулина.

Усиление выброса катехоламинов приводит к быстрой мобилизации глюкозы из гликогена печени. Глюкоза обладает всеми преимуществами «авральной» регуляции: быстрое поступление в организм и всасывание в кровь без дополнительных затрат энергии, утилизация с образованием хотя и ограниченной, но вполне достаточной для кратковременной работы энергии, образующейся при отсутствии кислорода. Для долгосрочного обеспечения необходимого уровня глюкозы катехоламины не подходят. Повышенная и пролонгированная секреция адреналина вызывает значительные изменения в углеводном обмене, поскольку адреналин резко уменьшает чувствительность тканей к инсулину, уменьшает опосредованное инсулином потребление глюкозы на 60–90 %, даже на фоне пищевой инсулинемии, в дозах, еще не снижающих секрецию инсулина поджелудочной железой. Поэтому вторым эшеломом, предназначенным для обеспечения клетки энергосубстратами, и служат глюкокортикоиды. При длительном воз-

действии стрессорной ситуации на организм (в течение многих часов и дней) компенсаторно активируется адренкортикальная система — повышается уровень кортизола. Это увеличивает чувствительность к катехоламинам, но положительный эффект достигается ценой неблагоприятных последствий для организма, так как приводит к глубоким и относительно стойким сдвигам во всех типах обмена, связанных не только с функциональными, но и структурными изменениями транспорта глюкозы в клетке. Кортизол угнетает утилизацию глюкозы в цикле Кребса посредством уменьшения образования глюкозозависимой АТФ, угнетает синтез РНК, что приводит к торможению синтеза белка в мышечной, костной и соединительной тканях; стимулирует гликогенолиз, освобождая глюкозу из печени, усиливает гликонеогенез.

Глюкокортикоиды и инсулин являются антагонистами по действию на ключевые ферменты жирового и углеводного обменов. Глюкокортикоиды, увеличивая содержание цАМФ в клетке, способствуют мобилизации жира из жировых депо, а инсулин, повышая активность фосфодиэстеразы и снижая уровень цАМФ в клетке, наоборот, вызывает отложение жира. Кроме того, инсулин и глюкокортикоиды регулируют процессы гликолиза и гликонеогенеза. Глюкокортикоиды ингибируют активность гексокиназы и повышают активность фосфоэноилпируваткарбоксикиназы в печени при противоположном действии инсулина, что увеличивает синтез глюкозы из неуглеводов.

Увеличение концентрации глюкозы в крови может вызываться либо ее чрезмерной продукцией, либо пониженной утилизацией. Недостаточное использование глюкозы характерно для животного, испытывающего дефицит инсулина или в избытке выделяющего гипоталамические гормоны, что вызывает ряд вторичных явлений, которые приводят к усилению гликонеогенеза. Проявлением их действия как раз и является развитие ИР как приспособительной реакции, направленной на обеспечение долгосрочной продукции энергетических субстратов для метаболизма клетки. В этом случае биологический смысл ИР заключается в повышении продукции печенью глюкозы для покрытия потребностей в ней, в первую очередь тканей и органов, основным источником энергии в которых является глюкоза (головной мозг, нервная ткань, эритроциты, почки). Кроме этого, ИР, снижая биологическое действие инсулина в инсулинозависимых тканях (печень, жировая ткань, мышцы), препятствует накоплению в них глюкозы (в виде гликогена), а также уменьшает превращение

глюкозы в жир, которая также идет на обеспечение метаболических потребностей инсулинозависимых тканей.

Жизненно важные органы не «замыкаются» на один поток или один вид энергетических субстратов. Так, головной мозг потребляет в основном глюкозу (99 % метаболизма определяется окислением глюкозы), в то время как сократимость миокарда почти на 70% обеспечивается энергией за счет окисления СЖК. Этим обеспечивается независимость различных систем от энергетических субстратов. При необходимости энергетический обмен может либо интенсифицироваться (в определенных пределах), либо к основным источникам энергии могут подключаться дополнительные. Например, скелетные мышцы при кратковременных физических нагрузках используют в первую очередь глюкозу, но при длительных нагрузках основным источником энергии для их сокращения являются уже СЖК. К тому же следует отметить, что углеводы легко превращаются в жирные кислоты, тогда как жирные кислоты в организме человека и животных не могут превращаться в углеводы. Это объясняется тем, что ацетил-КоА не может превращаться в пируват в цикле трикарбоновых кислот из-за необратимости пируватдегидрогеназной реакции. Поэтому и активизируется дополнительный путь поступления глюкозы — гликонеогенез в печени. В этом аспекте ИР представляется как неспецифическая приспособительная реакция, направленная, прежде всего, на обеспечение адекватного метаболического ответа клеток в измененных условиях существования организма.

Таким образом, ИР при СД 2 типа также носит приспособительный характер, только ее выраженность при этом избыточна и неадекватна потребностям организма. О том, что ИР не является какой-то специфической реакцией, характерной только для СД, могут свидетельствовать следующие факты: 1) ИР служит фактором риска не только для СД 2 типа; 2) большинство лиц, у которых имеется ИР, не заболевают диабетом; 3) ИР для метаболизма глюкозы играет роль только в инсулинозависимых тканях, на долю которых приходится только 30 % всего потребления глюкозы; 4) ИР может сопровождаться абсолютно нормальной толерантностью к глюкозе при полном отсутствии какой-либо симптоматики.

Однако интенсивная мобилизация глюкозы и липидов для обеспечения энергопродукции не может быть эффективно реализована в случае недостаточной утилизации этих субстратов самой клеткой. В данном случае и проявляются

наследственные факторы вследствие генетических особенностей, определяющие предрасположенность индивидуума к нарушению обмена веществ. При этом генетически детерминированная возможность усиления метаболизма клетки приводит к недостаточной скорости утилизации жиров и глюкозы, что проявляется в стойком повышении их концентрации в крови (гипергликемия и гиперлипидемия). Кроме этого, имеющая место относительная или абсолютная инсулиновая недостаточность вызывает снижение способности к утилизации глюкозы и продукции гликогена. Возникает своеобразное состояние, когда при достаточном уровне субстратов метаболизма клетки не могут адекватно энергозапросам повысить уровень своего внутриклеточного метаболизма. Это проявляется в «энергетическом голоде» клетки при избытке субстратов, что вторично усиливает уже имеющуюся ИР. Такая ситуация получила меткое название «гибель среди изобилия». Увеличивающееся количество СЖК в кровообращении, в свою очередь, способствует резистентности к инсулину скелетной мускулатуры из-за конкуренции между глюкозой и СЖК в цикле глюкоза — жирные кислоты. Повышенное содержание СЖК подавляет очищение крови от инсулина печенью и также стимулирует гликонеогенез, что сходно с процессами, происходящими при висцеральном ожирении.

ИР при СД, как, впрочем, и при физиологических состояниях, выполняет функцию перераспределения потоков энергетических субстратов между инсулинозависимыми и инсулиннезависимыми органами и тканями. Ее возрастание является необходимым и целесообразным, а не патологическим. Следовательно, нужно бороться не с ИР как таковой, а с причинами, вызывающими ее усиление. А причиной неадекватного усиления ИР при СД 2 типа может служить *индивидуально* избыточная продукция эндогенного кортизола. Но ведь уровень

кортизола в крови у больных диабетом нормальный. Для объяснения этого противоречия уместно напомнить, что при лабораторных исследованиях нижняя и верхняя граница нормальных значений кортизола в крови отличается примерно в 4 раза. Если допустить, что у человека его индивидуальный уровень кортизола находится ближе к нижней границе нормы, то его значения, возрастающие до верхней границы нормы, будут для него избыточными, по крайней мере, в 2–3 раза и, следовательно, ИР, стимулированная кортизолом, также будет избыточной. Больного СД 2 типа можно, в некотором смысле, уподобить больному, длительно принимающему глюкокортикоидные препараты: у них очень сходные клинические проявления — артериальная гипертензия, ожирение, гипергликемия, ИР. Только у больного СД 2 типа *индивидуально избыточный* уровень кортизола в крови носит приспособительный характер, а в случае экзогенного введения глюкокортикоидов повышенный уровень кортизола является неадекватным. Таким образом, переходу физиологического адаптивного характера ИР в патологический способствуют индивидуальные, генетически детерминированные особенности конкретного индивидуума, определяющие, в конечном итоге, способность клеток адекватно усиливать свой метаболизм при повышенных нагрузках.

Такой подход к трактовке феномена ИР при СД 2 типа может стимулировать разработку дальнейших, принципиально новых методов профилактики и лечения этой категории больных, направленных не на устранение ИР как таковой и стимуляцию выработки инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, а на повышение способности клеток к энергопродукции и утилизации субстратов метаболизма, а также на устранение избыточного влияния эндогенного кортизола на физиологическую ИР.

## Список литературы

1. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Ищук В.А. и др. Инсулинорезистентность как фактор ускоренного старения организма // Проблемы старения и долголетия.— 2012.— Т. 21, № 3.— С. 357—367.
2. Шамансурова З.М. Инсулинорезистентность. Клинические и биохимические аспекты, диагностика, лечение, профилактика: Методическое пособие.— Ташкент, 2007.— С. 1.
3. Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 4). Ожирение — новое инфекционное заболевание? // Проблемы эндокринологии.— 2011.— №5.— С. 63—71.
4. Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 5). Взаимо-

связь с физиологической инсулинорезистентностью // Проблемы эндокринологии.— 2011.— № 6.— С. 64—70.

5. Arcidiacono B., Iritano S., Nocera A. et al. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms // Experimental Diabetes Research.— 2012.— Vol. 2012.— Article ID 789174.— 12 p.
6. Dulloo A.G. Regulation of fat storage via suppressed thermogenesis: a thrifty phenotype that predisposes individuals with catch-up growth to insulin resistance and obesity // Horm. Res.— 2006.— Vol. 65, Suppl. 3.— P. 90—97.
7. Wilson P.W., Umpierrez G.E. Insulin resistance and pubertal changes // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2008.— Vol. 93 (7).— P. 2472—2473.

---

**П.П. Черниш**

Ташкентський інститут удосконалення лікарів, Узбекистан

## Інсулінорезистентність при цукровому діабеті 2 типу: реакція патологічна чи фізіологічна?

Етіологія і патогенез цукрового діабету (ЦД) 2 типу досі залишаються не до кінця вивченими. Сучасні уявлення базуються на наявності двох фундаментальних патофізіологічних дефектів: інсулінорезистентності (ІР) і дисфункції  $\beta$ -клітин підшлункової залози, що супроводжується абсолютною або відносною інсуліновою недостатністю. ІР апіорі вважається первинною патологічною реакцією, яка запускає весь симптомокомплекс, а також зумовлює виникнення, перебіг і прогресування ЦД. У статті ІР розглядається як адаптивна, а не патологічна реакція, що слугує для забезпечення відповідного рівня субстратів метаболізму — глюкози й вільних жирних кислот, необхідних для підвищення енергопродукції у клітині. Причиною підвищення ІР при ЦД 2 типу виступає індивідуально підвищена гіперпродукція глюкокортикоїдів, яка зумовлює основні клінічні та патофізіологічні вияви ЦД 2 типу в людей з певною спадковістю, що обмежує адекватну енергопродукцію у клітині на тлі підвищених вимог до організму.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентність, глюкокортикоїди, кортизол, етіологія, патогенез.

**P.P. Chernysh**

Tashkent Institute of Advanced Medical Training, Uzbekistan

## Insulin resistance at type 2 diabetes mellitus: pathological or physiological reaction?

The etiology and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (DM) remain still not fully understood. The modern concepts are based on the presence of two fundamental pathophysiological defects: insulin resistance (IR) and dysfunctions of  $\beta$ -cells of the pancreas, accompanied by absolute or relative insulin insufficiency. The IR is a priority considered the primary pathologic reaction, triggering all symptom complex and stipulating the DM onset, course and progression. The article presents IR as the adaptive instead of pathological reaction serving for providing the necessary level of metabolism substrates, glucose and the free fat acids, required for the increased cellular energy production. The reason for the increased insulin resistance in type 2 DM is an individually increased overproduction of glucocorticoids, which causes major clinical and pathophysiological manifestations of diabetes in people with certain hereditary limiting adequate energy production in the cell upon presentation of the increasing demands of the body.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, glucocorticoids, cortisol, etiology, pathogenesis.