

Генез инсулинорезистентности при сахарном диабете 2 типа: наследственно обусловленный или кортизолзависимый?

Цель работы — изучить связь между уровнем эндогенного кортизола и степенью выраженности инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 33 больных (20 женщин и 13 мужчин) СД 2 типа средней степени тяжести в стадии компенсации или субкомпенсации без выраженных осложнений диабета в возрасте от 37 до 73 лет (средний возраст $(56,9 \pm 3,4)$ года) и со средней длительностью заболевания 5,6 года.

Результаты и обсуждение. Понижая уровень эндогенного кортизола в крови, удается значительно снизить инсулинорезистентность, что проявляется уменьшением гликемии натощак, снижением уровня иммунореактивного инсулина, а также индексов НОМА-IR и НОМА-FB. Высказывается предположение, что именно эндогенный кортизол может быть ответственным за инсулинорезистентность у больных СД 2 типа.

Выводы. Влияние на уровень эндогенного кортизола может существенно изменить не только подход к лечению СД 2 типа, но и отношение к данной патологии как к потенциально излечимой.

Ключевые слова:

сахарный диабет 2 типа, наследственность, инсулинорезистентность, кортизол.

В настоящее время общепризнанной патогенетической основой развития сахарного диабета (СД) 2 типа считается сочетание инсулинорезистентности (ИР) и дисфункции β -клеток поджелудочной железы. Считается также, что ИР является первичной и наследственно обусловленной. Это настолько укоренилось в медицине, что не вызывает никаких возражений. Утверждается даже, что генеалогические и популяционно-генетические исследования помогают установить тип наследования различных клинических форм СД, а также ответить на вопрос об их генетической самостоятельности или, иными словами, выделить нозологические самостоятельные формы болезни. Но что лежит в основе самой ИР, что поддерживает и усиливает ее как реакцию? Ведь ИР, по сути своей, является реакцией физиологической и приспособительной, направленной на мобилизацию и перераспределение потоков энергетических субстратов (глюкозы и свободных жирных кислот) между органами и тканями при стрессе [4].

В 2007–2011 гг. в Узбекистане была разработана глюкокортикоид-метаболическая теория СД 2 типа [3], согласно которой в развитии ИР при этом заболевании важную роль играет эндогенный кортизол. Именно индивидуально повышенный уровень кортизола является причиной перехода ИР у больных СД 2 типа из разряда физиологической в патологическую. То, что между повышением глюкозы и уровнем кортизола в крови имеется взаимосвязь, подтверждается рядом исследований [7, 10], причем у больных СД 2 типа с сопутствующими



**П.П. Черныш,
У.К. Каюмов,
Ф.А. Хайдарова,
Н.Н. Максимова**

Ташкентский институт
усовершенствования
врачей

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Черныш Павло Павлович
д. мед. н., проф. кафедры
внутрішніх хвороб

Узбекистан, 100007, м. Ташкент,
вул. Паркент, 51
Тел. +99890 988-61-97
E-mail: chernysh_pavel@mail.ru

Стаття надійшла до редакції
22 квітня 2014 р.

осложнениями (нефро-, нейро- и ангиопатией) достоверно чаще выявлялся повышенный уровень кортизола как в крови, так и в моче и ассоциировался как со степенью компенсации диабета, так и с количеством осложнений [9]. В литературе имеются также данные о тесной связи гиперинсулинемии и гиперкортизолемии с абдоминальным ожирением [9], а также с метаболическим синдромом [11]. Именно эти обстоятельства позволяют рассматривать эндогенный кортизол в качестве возможной причины ИР. Если это так, то появляется реальная возможность влиять на выраженность ИР при СД 2 типа, воздействуя только на уровень кортизола в крови.

Цель работы — изучить связь между уровнем эндогенного кортизола и степенью выраженности инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 33 больных (20 женщин и 13 мужчин) СД 2 типа средней степени тяжести в стадии компенсации или субкомпенсации без выраженных осложнений диабета в возрасте от 37 до 73 лет (средний возраст $56,9 \pm 3,4$ года) и со средней длительностью заболевания 5,6 года. Критериями исключения являлись: тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) $\geq 180/110$ мм рт. ст.), нефропатия с хронической почечной недостаточностью II стадии, стенокардия напряжения III–IV функционального класса (ФК), хроническая сердечная недостаточность II–IV ФК, наличие терминальных стадий микрососудистых осложнений СД.

Обследование включало: измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ), а также расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{МТ} (\text{кг}) / \text{Р} (\text{см})^2$, где МТ — масса тела, Р — рост. Характер распределения жировой ткани определяли по соотношению ОТ к ОБ (ОТ/ОБ). АД измеряли в покое в положении сидя на плечевой артерии по методу Короткова.

Взятие крови для исследований гормонального статуса проводили из локтевой вены утром натощак. Уровень гормонов определяли при помощи радиоиммунологического метода с использованием стандартных наборов Immunotech (Чехия). Всем пациентам определяли уровни иммунореактивного инсулина (ИРИ), адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола.

Концентрацию глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом натощак и через 2 ч после приема пищи. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) опре-

деляли колориметрическим методом по R. Flut-chiger, K.H. Winterhalter (1976) в модификации E.C. Abraham и соавт. (1978).

ИР и функциональную активность β -клеток поджелудочной железы оценивали с использованием индексов НОМА-ИР и НОМА-ФВ. Расчет проводили по следующим формулам:

$\text{НОМА-ИР} = \text{инсулин сыворотки натощак} (\text{мкЕД/мл}) \times \text{глюкоза плазмы натощак} (\text{ммоль/л}) / 22,5$.

$\text{НОМА-ФВ} = (20 \times \text{ИРИ} (\text{мкЕД/мл})) / (\text{гликемия натощак} (\text{ммоль/л}) - 3,5)$.

Для снижения уровня кортизола в крови использовали ципрогептадин, который назначали дополнительно к основной базисной, индивидуально подобранной сахароснижающей терапии в средней дозе 12 мг/сут. Продолжительность терапии ципрогептадином составляла до 6 мес. Контрольные визиты пациентов осуществлялись на 14-й день от начала приема препарата и в дальнейшем — 1 раз в месяц. При этом определяли АД, массу тела, ОТ и ОБ, повторяли определения уровня гликемии натощак, липидов (холестерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, липопротеины очень низкой плотности), содержание кортизола, АКТГ, инсулина, HbA_{1c} , гликемического профиля.

Работа выполнена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., пересмотр 2008 г.) и одобрена Национальным этическим комитетом МЗ РУз. У всех пациентов получено письменное согласие об участии в исследовании.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6.1 и SPSS Statistics 17.0 для Windows.

Результаты и обсуждение

Если полагать, что резистентность к инсулину является наследственно обусловленной и связана с мутацией гена, то воздействие какого-либо физиологического фактора не должно влиять на выраженность фенотипических проявлений, во всяком случае значимо. В противном случае это означало бы, что этот фактор влияет на степень экспрессии генов. Однако действие мутантного гена обычно не «затушевывается» многочисленными взаимодействиями его продукта с продуктами других генов или с факторами окружающей среды, следовательно, изменение уровня эндогенного кортизола, особенно в границах общепринятой нормы, не должно повлиять на выраженность ИР, а также на показатели углеводного обмена.

Таблиця. Динаміка показателів углеводного обміну, інсуліна і гормонів на фоні приєму ципрогептадіна

Показатель	Исходно	1 мес	3 мес	6 мес
Гликемия натощак (ммоль/л)	8,4 ± 0,3	7,5 ± 0,2	7,2 ± 0,2*	6,7 ± 0,3**
Гликемия через 2 ч после еды (ммоль/л)	11,2 ± 0,5	10,5 ± 0,4	10,1 ± 0,4	9,9 ± 0,5
HbA _{1c} (%)	8,4 ± 0,2	—	8,0 ± 0,2	7,8 ± 0,1*
ИРИ (мкЕД/мл)	7,9 ± 0,9	—	8,2 ± 0,5	3,8 ± 0,2***
АКТГ (мкЕД/мл)	36,3 ± 1,5	—	31,8 ± 1,0	35,2 ± 0,9
Кортизол (нмоль/л)	532,3 ± 20,3	422,7 ± 16,6*	369,2 ± 12,1***	344,8 ± 13,1***
Индекс НОМА-IR	4,6 ± 0,1	—	2,6 ± 0,2***	1,1 ± 0,1***
Индекс НОМА-FB	101,5 ± 8,1	—	44,8 ± 3,8***	23,8 ± 2,7***

Примечание. *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001 относительно исходных данных.

В начале исследования, при рассмотрении индивидуальной нормы по уровню кортизола, мы обратили внимание на то, что у большинства больных показатели кортизола хотя и не выходили из пределов физиологической нормы (138–635 нмоль/л), но были ближе к верхней границе нормы, что в среднем по группе составило 532,3 нмоль/л. Согласно глюкокортикоид-метаболической теории у лиц, предрасположенных к СД 2 типа, нормальные показатели кортизола в крови изначально находятся ближе к нижней границе нормы. В этом случае повышение у них уровня кортизола еще в границах нормы, но ближе к ее верхней границе будет для этой категории людей означать относительную гиперкортизолемию, так как это увеличение будет в 2–3 раза превышать их индивидуальную норму с вытекающими отсюда патофизиологическими изменениями.

Снижение уровня кортизола (на 20 % от исходного) стало наблюдаться уже после первого месяца приема ципрогептадіна (таблица) и продолжалось в течение всего периода наблюдения, достигнув минимальных значений к 6-му месяцу. Вместе с этим стали изменяться и показатели гликемии натощак, индексы НОМА-IR и НОМА-FB. Однако начало изменений содержания инсулина в крови и индексов НОМА происходило не одновременно со снижением концентрации кортизола, а с «запозданием» примерно в 2 мес. Достоверное снижение по сравнению с исходными данными отмечалось только к 3-му месяцу и совпало с началом снижения утренней гликемии, в то время как содержание АКТГ и ИРИ практически не изменилось. В дальнейшем индексы НОМА, концентрация ИРИ и показатели гликемии снижались параллельно содержанию кортизола в крови. Необходимо отметить, что снижение гликемии и уменьшение ИР происходило на фоне неизменной дозы базисных пероральных сахароснижающих препаратов.

Такая взаимосвязь уровня гликемии и уровня эндогенного кортизола, а также динамика их

снижения позволили заключить, что кортизол действительно оказывает влияние на степень выраженности ИР, усиливая ее. Во-вторых, первоначальное отставание снижения гликемии натощак от снижения уровня кортизола можно объяснить тем, что между физиологическим уровнем ИР и уровнем кортизола в крови имеется определенная связь: ИР как адаптивная реакция имеет место при уровне кортизола меньше чем 400 нмоль/л. Во всяком случае, это должно быть справедливо для больных СД 2 типа и для лиц, предрасположенным к этому заболеванию.

Но если эффекты ципрогептадіна по снижению содержания кортизола до настоящего времени были известны, то наблюдавшееся снижение уровня ИРИ нами выявлено впервые. Так, ИРИ за 6 мес понизился в 2 раза от исходного. Данное обстоятельство также может свидетельствовать об уменьшении выраженности ИР и, как следствие этого, уменьшении потребности организма в эндогенном инсулине. Подтверждением этому может служить и достоверное снижение показателей индекса НОМА-IR практически в 4 раза от исходного — с $4,6 \pm 0,12$ до $1,14 \pm 0,14$, что указывает на значительное снижение ИР у наблюдаемых пациентов. В этом отношении показательно изменение значений индекса НОМА-FB.

По литературным данным [1, 5], повышение функциональной активности β-клеток поджелудочной железы связывают с увеличением индекса НОМА-FB. В нашей работе произошло, наоборот, его понижение, что могло бы трактоваться как негативный результат. Однако его снижение произошло из-за преимущественного уменьшения содержания ИРИ, а не гликемии, что может свидетельствовать как раз о восстановлении нормальной функции β-клеток, о восстановлении их «глюкозокомпетентности» [1] и в данном случае может расцениваться как позитивный факт.

Проведенное исследование выявило значительное снижение ИР у больных СД 2 типа и при-

ближение значения индекса НОМА-IR к таковым у здоровых людей только в результате изменения уровня эндогенного кортизола, что свидетельствует о ее кортизолзависимом характере [2].

Работы в области молекулярной биологии и генетики показали, что у больных СД 2 типа, возможно, имеются генетические дефекты, ответственные за передачу сигнала после соединения инсулина со своим рецептором (пострецепторные дефекты), но кортизол относится к гормонам, действующим не на мембранные рецепторы, а пострецепторно [6]. Так, может, кортизол как раз и является тем пострецепторным «виновником» ИР, а генетические дефекты в данном случае играют второстепенную роль? Дальнейшие исследования должны показать, справедливо ли данное утверждение.

В случае подтверждения патогенетической роли эндогенного кортизола в развитии и прогрессировании СД 2 типа могут открыться новые

перспективы не только в профилактике, но и в лечении данного заболевания, позволяющие сократить количество фармакологических групп принимаемых препаратов данной категорией больных, а также целенаправленно подходить к разработке методов профилактики сопутствующей патологии (артериальной гипертензии, нарушению липидного обмена) и осложнений данного заболевания.

Выводы

Таким образом, хотя наследственность и играет определенную роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа, ее значимость не стоит переоценивать, так как существуют и другие факторы, например, уровень эндогенного кортизола, влияние на которые может существенно изменить не только подход к лечению данной патологии, но и отношение к сахарному диабету 2 типа как к потенциально излечимому.

Список литературы

1. Анциферов М.Б., Дорофеева Л.Г. Инкретиномиметики в терапии сахарного диабета 2-го типа // Лечащий врач.— 2009.— № 3.— С. 14—21.
2. Хайдарова Ф.А. Окружность талии как маркер метаболических нарушений у женщин с синдромом поликистозных яичников и нормальной массой тела // Междунар. эндокринолог. журн.— 2009.— № 6 (24)— С. 90—97.
3. Черныш П.П. Глюкокортикоид-метаболическая теория сахарного диабета 2-го типа (биохимические и патофизиологические аспекты).— Ташкент, ТашИУВ, 2011.— 91 с.
4. Черныш П.П. Инсулинорезистентность при сахарном диабете 2 типа: реакция патологическая или физиологическая? // Укр. тер. журн.— 2013.— № 3.— С. 5—9.
5. Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Баженова Е.А. и др. Плейотропные эффекты моксонидина // Сердце: журнал для практикующих врачей.— 2010.— № 5.— С. 293—296.
6. Шестакова М.В., Брескина О.Ю. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению // Consilium-medicum.— 2002.— № 10.— С. 523—527.
7. Boyle S.H., Surwit R.S., Georgiades A. et al. Depressive Symptoms, Race, and Glucose Concentrations. The role of cortisol as mediator // Diabetes Care.— 2007.— Vol. 30.— P. 2484—2488.
8. Chiodini I., Adda G., Scillitani A. et al. Cortisol Secretion in Patients with Type 2 Diabetes // Diabetes Care.— 2007.— Vol. 30.— P. 83—88.
9. Lee Z.S., Chan J.C., Yeung V.T. et al. Plasma insulin, growth hormone, cortisol, and central obesity among young Chinese type 2 diabetic patients // Diabetes Care.— 1999.— Vol. 22, Iss. 9.— P. 1450—1457.
10. Manco M., Fernández J., Valera M. et al. Massive Weight Loss Decreases Corticosteroid-Binding Globulin Levels and Increases Free Cortisol in Healthy Obese Patients // Diabetes Care.— 2007.— Vol. 30.— P. 1494—1500.
11. Schutte A.E., Olckers A. Metabolic syndrome risk in black South African women compared to Caucasian women // Horm. Metab. Res.— 2007.— Vol. 39 (9)— P. 651—657.

П.П. Черниш, У.К. Каюмов, Ф.А. Хайдарова, М.М. Максимова

Ташкентський інститут удосконалення лікарів

Генеза інсулінорезистентності при цукровому діабеті 2 типу: спадково зумовлена чи кортизолозалежна?

Мета роботи — вивчити зв'язок між рівнем ендогенного кортизолу і ступенем вираженості інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу.

Матеріали та методи. Під наглядом перебувало 33 хворих (20 жінок і 13 чоловіків) із ЦД 2 типу середнього ступеня тяжкості у стадії компенсації або субкомпенсації без виражених ускладнень діабету віком від 37 до 73 років (середній вік $(56,9 \pm 3,4)$ року) і з середньою тривалістю захворювання 5,6 року.

Результати та обговорення. Знижуючи рівень ендогенного кортизолу у крові, вдається значно знизити інсулінорезистентність, що виявляється зменшенням глікемії натще, зниженням рівня імунореактивного інсуліну, а також індексів НОМА-IR і НОМА-FB. Висловлюється припущення, що саме ендогенний кортизол може бути відповідальним за інсулінорезистентність у хворих на ЦД 2 типу.

Висновки. Вплив на рівень ендогенного кортизолу може істотно змінити не тільки підхід до лікування ЦД 2 типу, а й ставлення до цієї патології як до потенційно виліковної.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, спадковість, інсулінорезистентність, кортизол.

P.P. Chernysh, U.K. Kayumov, F.A. Khaidarova, N.N. Maksutova

Tashkent Institute of Advanced Medical Education

Genesis of insulin resistance in type 2 diabetes: is it hereditary or cortisol dependent?

Objective. To investigate the relationship between the endogenous cortisol level and degree of insulin resistance intensity in patients with type 2 diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. The observations involved 33 patients (20 women and 13 men) with type 2 DM of moderate severity in compensation or sub-compensation study without evident diabetes complications, aged 37 to 73 years (mean age is 56.9 ± 3.4 years) and with mean disease duration of 5.6 years.

Results and discussion. By lowering the levels of endogenous cortisol in the blood, the significant reduction of insulin resistance can be achieved, as well as HOMA-IR and HOMA-FB indices. The assumption has been expressed that endogenous cortisol may be responsible for insulin resistance in patients with type 2 DM.

Conclusions. The influence of endogenous cortisol may significantly change not only approach to the treatment of type 2 DM, but also the approach to this pathology as potentially curable.

Key words: type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, heredity, cortisol.