

УДК 577.3

В. Копельнюк, асп., Т. Галенова, асп., Л. Кот, канд. біол. наук,
О. Богданова, канд. біол. наук, Л. Остапченко, д-р біол. наук

РОЛЬ ІНСУЛІНУ У РЕГУЛЯЦІЇ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІН ЗА УМОВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Метаболічний синдром знаходиться в центрі уваги вчених всього світу у зв'язку з високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень і передчасною смертністю цієї категорії хворих. В огляді відображені питання ролі інсуліну та принципи обміну вуглеводів та ліпідів при метаболічному синдромі.

Metabolic syndrome is at the centre of attention of the whole world in connection with a high risk of developing cardiovascular complications and premature mortality of this category of patients. The review reflects questions of insulin role and the principles of carbohydrate and lipid metabolism under metabolic syndrome.

Патогенез метаболічного синдрому сьогодні є актуальною проблемою наукових досліджень в зв'язку зі значною розповсюдженістю, високим ризиком ускладнень та передчасної смерті хворих. Метаболічний синдром (МС) – це комплексне порушення вуглеводного і ліпідного обміну, пов'язане з дисфункцією серцево-судинної системи, обумовлений зниженням чутливості тканин до інсуліну (інсулінорезистентністю) [1]. МС патогенетично тісно пов'язаний з цукровим діабетом 2 типу, оскільки в їх основі лежать два взаємозв'язані механізми: порушення чутливості периферичних тканин до інсуліну (інсулінорезистентність) і дефект біосинтезу інсуліну, що розвивається з часом. У цих хворих β -клітини підшлункової залози синтезують достатню або навіть підвищену кількість інсуліну, але тканини втрачають властивість сприймати його специфічний сигнал. Якщо захворювання поєднується з ожирінням, то головною причиною інсулінорезистентності тканин є блокування дії інсуліну метаболітами жирової тканини. За таких умов відбувається виснаження β -клітин підшлункової залози та вторинний дефіцит інсуліну. Розвиток МС може призводити до тяжких ускладнень, таких як атеросклероз, тромбози, діабет, інфаркт та інсульт, які можуть мати летальні наслідки.

Метаболічний синдром характеризується цілим рядом порушень:

- зниженням чутливості інсулінозалежних тканин до дії інсуліну інсулінорезистентність периферичних тканин, а також компенсаторна гіперінсулінемія. Розвиток інсулінорезистентності призводить до зниження утилізації глюкози, підвищення її рівня в крові, порушення функцій β -клітин острівків Лангерганса підшлункової залози та розвитку гіперінсулінемії [2]. Причинами розвитку інсулінорезистентності є рецепторні дефекти (зменшення кількості рецепторів до інсуліну на поверхні клітини, зміна структури та функцій окремих субодиниць рецептора, а саме, тирозинкінази) та пострецепторні дефекти (зміна активності білків-переносників глюкози, зміна активності внутрішньоклітинної фосфодіестерази та внутрішньоклітинного цАМФ).

- стійке підвищення рівня глюкози в крові у декілька разів – гіперглікемія, норма 3,89 – 5,83 ммоль/л. Гіперглікемія розвивається в результаті зниженого надходження глюкози до клітин, порушення використання глюкози різними тканинами, підвищення утворення глюкози в печінці. При надлишковому надходженні вуглеводів у кровообіг підшлункова залоза постійно звільняє в кров велику кількість інсуліну, що призводить до зменшення кількості інсулінових рецепторів на поверхні клітин і збільшення резистентності тканин до інсуліну [3].

- підвищення в крові концентрації тригліцеридів і ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності та жирних кислот при зниженні вмісту ліпопротеїдів високої щільності – атерогенна дисліпідемія.

- хронічний стан, що супроводжується стійким підвищенням артеріального тиску артеріальна гіпертонія.

Концентрація інсуліну пов'язана з розвитком артеріальної гіпертонії незалежно від наявності порушення глюкозотолерантності і ожиріння [4]. Артеріальна гіпертонія зумовлюється підвищенням активності симпатичної нервової системи, проліферацією гладко-м'язових стінок судин, підвищенням реабсорбції натрію і зміною транспорту катіонів.

- гіперінсулінемія є потужним ліпотропним агентом і сприяє накопиченню жирової тканини – ожиріння – переважно в ділянці верхньої половини тулуба та черевної порожнини [5]. Абдомінальне ожиріння є одним з ключових симптомів розвитку МС.

- загальні порушення системи гомеостазу спостерігаються у пацієнтів з МС. Для відповідних хворих встановлена схильність до протромботичного стану, зумовлену активацією факторів коагуляції, пригніченням фібринолітичної системи, зменшенням антитромботичного потенціалу судинної стінки та посиленням коагулюючої активності згортаючої системи крові. Серед біохімічних змін каскаду коагуляції відмічають збільшення вмісту фібриногену; підвищення активності інгібітора активатора тканинного плазміногену; порушення синтезу тканинного активатора плазміногену; зниження фібринолітичної активності плазми крові; підвищення адгезивної та агрегаційної здатності тромбоцитів. Ще одним важливим клінічним аспектом є розвиток мікро- та макроангіопатій.

Дві (за окремими номенклатурами три) з вищевведених ознак є достатніми для підтвердження діагнозу "метаболічний синдром".

Таким чином, однією з ключових ланок патогенезу метаболічного синдрому є порушення у системі обміну інсуліну. Інсулін – пептидний гормон, що синтезується β -клітинами панкреатичних острівців Лангерганса підшлункової залози та підтримує нормальний рівень глюкози в крові, регулює вуглеводний, ліпідний та білковий метаболізм.

Основний вплив інсуліну пов'язаний з посиленням транспорту глюкози через клітинні мембрани. Дія інсуліну розпочинається з його зв'язування зі специфічним глікопротеїновим рецептором на поверхні клітини-мішені. За відсутності інсуліну мембрана м'язових і жирових клітин практично непроникна для глюкози. Під дією інсуліну відбувається полегшений транспорт глюкози через мембрану цих клітин за допомогою спеціальних білків-переносників. Описано 5 типів переносників глюкози, однак слід звернути увагу на ГЛЮТ 4, який відповідає за інсулін-стимульоване поглинання глюкози в скелетних м'язах, м'язах серця і жировій тканині. Взаємодія інсуліну з рецептором приводить до активації фосфатидилінозитол-3-кінази та фосфорилування субстрату інсулінового рецептору 1, що уможливорює транслокацію ГЛЮТ 4 [6]. Стан інсулінорезистентності супроводжується зниженням транслокації ГЛЮТ 4.

Інсулін-залежна регуляція вуглеводного та ліпідного обміну опосередковується також іншими механізмами. Інсулін сприяє дефосфорилуванню глікогенсинтази та

збільшенню синтезу глікогену печінкою, м'язами і жировою тканиною. За рахунок дефосфорилування кінази фосфорилази інсулін пригнічує розпад глікогену в печінці, м'язах і жировій тканині. Активація рецепторів інсуліну спричиняє посилення гліколізу та зменшення глюконеогенезу у печінці, опосередковане піруваткіназою і фруктозо-2,6-біфосфаткіназою. Дія інсуліну проявляється також у збільшенні конверсії пірувату в ацетил-КоА (у жировій тканині і, можливо, в печінці), опосередковане дефосфорилуванням піруватдегідрогенази. Інсулін активує глікогенсинтазу і фосфофруктокіназу в жировій тканині і м'язах. При цьому у м'язах утворюється глікоген, а в жировій тканині – α -гліцерофосфатні жирні кислоти, необхідні для синтезу тригліцеридів. Інсулін стимулює синтез жирних кислот, що пов'язано з активацією аце-

тил-КоА-карбоксилази, підсилює генерацію НАДФН + H^+ в ГМП. Інсулін також стимулює синтез ліпідів, пригнічуючи їх утилізацію в жировій тканині. Таким чином, інсулін має анаболічну (синтез жирних кислот, утворення тригліцеридів) і антиліполітичну дію (пригнічення розпаду тригліцеридів, окислення жирних кислот).

За патогенезу МС зменшується кількість інсулінових рецепторів на поверхні клітини периферичних тканин. Компенсаторно клітини підшлункової залози починають синтезувати збільшені кількості інсуліну, який накопичується в крові. Надмірна кількість інсуліну призводить до стимуляції симпатичної ланки центральної нервової системи, та появи артеріальної гіпертонії. Відбувається синтез гормонів катехоламінів, які в надлишковій кількості викликають виснаження серцевого м'язу.

ВПЛИВ ІНСУЛІНУ



Рис.1. Вплив інсуліну на органи і тканини (пояснення в тексті)

Порушення дії інсуліну в тканинах-мішенях, зокрема в печінці, скелетних м'язах і жировій тканині, приводить до патологічних змін, які залежать від природи впливу інсуліну на конкретну тканину [7] (рис.1). В печінці інсулін стимулює утворення глікогену і одночасно гальмує синтез глюкози і глікогеноліз. За патологічних умов МС посилюється синтез глюкози в печінці, запускається глікогеноліз, а її утворення і депонування гальмуються. В скелетних м'язах інсулін опосередковує утилізацію глюкози [7], гальмує розщеплення жирів та деградацію білків у м'язах. В жировій тканині дія інсуліну, крім стимуляції утилізації глюкози, проявляється інгібуванням ліполізу в адипоцитах, тому інсулінорезистентність жирової тканини характеризується надмірним ліполізом, що приводить до значного викиду вільних жирних кислот у кровообіг. За подібних умов спростерігається збільшення об'єму та кількості жирових клітин, що супроводжується зменшенням на їх поверхні щільності інсулінових рецепторів та посиленням інсулінорезистентності.

За умов МС порушення вуглеводного, жирового та білкового обміну призводить до зниження здатності організму протистояти багатьом, у тому числі й інфекційним захворюванням, що призводить до їх хронізації та розвитку ускладнень. Тяжкі форми метаболічного синдрому пов'язані з ранньою інвалідизацією та летальністю, зумовленими наявністю серцево-судинних захворювань та інших ускладнень: мікроангіопатій (діабетична ретинопатія, нефропатія), макроангіопатій (інфаркт міокарда, інсульт, гангрена нижніх кінцівок), нефропатій [8].

У медичній практиці лікування метаболічного синдрому передусім спрямоване на зниження маси тіла, яке досягається не медикаментозними методами: дотриманням низькокалорійної дієти та підвищенням фізичної активності, при необхідності застосуванням спеціальних лікувальних препаратів, і в крайніх випадках – з допомогою хірургічного втручання [9]. В терапії метаболічного синдрому застосовують пероральні цукрозни-

жуючі препарати, наприклад, препарати сульфанілмочевини, похідні тiazolidиноїди і бігуаніди, найбільш поширеним серед яких є метформін та ряд інших; гіполіпідемічні препарати – статини [10].

З огляду на вищенаведене, інсулінорезистентність та спричинені нею зміни вуглеводного та ліпідного обмінів є основною причиною розвитку МС та його ускладнень. Дослідження порушень обміну ліпідів та вуглеводів у різних тканинах за умов розвитку інсулінорезистентності відкриває широкі можливості для їх ранньої діагностики і корегування та є пріоритетним завданням сучасних наукових досліджень.

1. Resnick H.E., Jones K., Ruotolo G., Jain A.K., Henderson J., Lu W., Howard B.V. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. – 26. – P.861–867.
2. Hanley A.J., Karter A.J., Festa A., D'Agostino Jr.R., Wagenknecht L.E., Savage P., Tracy R.P., Saad M.F., Haffner S. Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51. – P.2642–2647.
3. Hed R. Clinical studies in chronic alcoholism. II. Carbohydrate metabolism in chronic alcoholism with particular reference to glucose and insulin tolerances // *Acta Med Scand*. – 1958. – Vol. – 162. – P.195–202.
4. Mulé G., Nardi E., Cottone S., Cusimano P., Incalcaterra F., Palermo A., Giandalia M.E., Mezzatesta G., Andronico G., Cerasola G. Relationship of metabolic syndrome with pulse pressure in patients with essential hypertension // *Am J Hypertens*. – 2007. – Vol. 20. – P.197–203.
5. Larsson B., Svardsudd K., Welin L., Wilhelmsen L., Bjorntorp P., Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913 // *Br Med J*. – 1984. – Vol. – 288. – P.1401–1404.
6. Clark A., Jones L.C., Koning E. et al. Decreased Insulin Secretion in Type 2 Diabetes: A Problem of Cellular Mass or Function? // *Diabetes*. – 2000. – Vol. – 50. – №1. – P.169–171.
7. Clauser E., Leconte I., Auzan C. Molecular Basis of Insulin Resistance // *Hormone Res*. – 1992. – Vol. 38. – P.5–12.
8. Pavelić J., Matijević T., Knezević J. Biological & physiological aspects of action of insulin-like growth factor peptide family // *J. Med. Res*. – 2007. – Vol. 125. – №4. – P.511–522.
9. Vitale C., Marazzi G., Volterrani M. et al. Metabolic syndrome // *Minerva Med*. – 2006. – Vol. 97. – №3. – P.219–229.
10. Foster G.D., Wyatt H.R., Hill J.O., McGuckin B.G., Brill C., Mohammed B.S., Szapary P.O., Rader D.J., Edman J.S., et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity // *N Engl J Med*. – 2003. – Vol. 348. – P.2082–2090.

Надійшла до редколегії 02.06.09