



<sup>1</sup> СПб ГМУ  
им. И.П. Павлова  
<sup>2</sup> ФГУ «Федеральный  
центр сердца, крови  
и эндокринологии  
им. В.А. Алмазова»,  
Санкт-Петербург

# Синдром инсулинорезистентности и печень

Д.м.н., проф. Е.И. КРАСИЛЬНИКОВА<sup>1,2</sup>, А.А. БЫСТРОВА<sup>1,2</sup>

*В последние годы существенно изменилось отношение к роли печени в развитии синдрома инсулинорезистентности. Установлено, что гепатоциты принимают непосредственное участие в развитии и прогрессировании нарушений липидного и углеводного гомеостаза у больных с туловищным ожирением. Представлены данные, свидетельствующие о целесообразности включения неалкогольной жировой болезни печени в синдромокомплекс метаболического сердечно-сосудистого синдрома. Обосновывается необходимость более широкого использования производных бигуанидов и полиненасыщенного фосфатидилхолина растительного происхождения в комплексной терапии больных с неалкогольной жировой болезнью печени.*

Как известно, инсулинорезистентность при метаболическом синдроме является одним из ведущих факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний. При этом кардиоваскулярная патология остается основной причиной инвалидизации и смертности населения, значительно превышая эти показатели при инфекционных и онкологических заболеваниях [1–4]. Необходимо отметить, что за последние 20–30 лет существенно изменилась клиническая картина большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Это связано в первую очередь с тем, что стало крайне редко наблюдаться изолированное развитие отдельных заболеваний

сердечно-сосудистой системы. Как правило, у пациентов имеются одновременно три и более заболеваний, которые тесно взаимосвязаны между собой общими патогенетическими механизмами развития, что существенно затрудняет лечение таких больных [5–9].

Причины столь множественных заболеваний кроются прежде всего в значительных изменениях характера питания и двигательной активности, которые произошли за последние десятилетия. Опубликованные исследования убедительно показывают, что более 2/3 ежедневно потребляемых продуктов питания содержат большое количество рафинированных и лег-

коусваиваемых углеводов, животных жиров. Продукты, содержащие пищевые волокна и клетчатку, почти полностью исчезли из рациона подавляющего числа людей, а система fast-food прочно укрепились в рационе современного человека [10–12].

Одновременно со значительным ростом калорийности питания существенно уменьшились физические нагрузки. Сократилось количество профессий с использованием тяжелого физического труда. Автоматизация производства, развитая транспортная инфраструктура, доступный личный транспорт – все это способствует малоподвижному образу жизни. Согласно проведенным опросам, менее 10% взрослого населения таких крупных городов, как Москва и Санкт-Петербург, регулярно посещают физкультурные залы, бассейны, занимаются физкультурой. Перечисленные факты привели к значительному росту числа лиц, имеющих избыточную массу тела и ожирение. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что более 50% взрослого населения России имеют ожирение различной степени, причем за последние десятилетия отмечается особенно значительный рост этого показателя. Предполагается, что если темпы роста распространенности избыточной массы тела не сократятся, то к 2025 году все население экономически развитых стран будет иметь ту или иную сте-



пень ожирения. Вероятность этого предположения велика с учетом того, что 25% детей и подростков имеют избыточную массу тела, а 15% – ожирение [13–15].

Главная опасность ожирения состоит в том, что оно способствует развитию практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета 2 типа, заболеваний печени, опорно-двигательного аппарата, а также ряда онкологических заболеваний [16–18]. При этом установлено, что при оценке риска развития вышеперечисленных заболеваний основное значение имеет тип, а не степень ожирения. Многочисленные исследования показали, что именно туловищный (андроидный, висцеро-абдоминальный) тип ожирения сопровождается снижением чувствительности периферических тканей к действию инсулина, то есть развитием инсулинорезистентности и адаптивной гиперинсулинемии, непосредственно участвующей в патогенезе артериальной гипертензии, нарушений липидного и углеводного метаболизма, а также атеросклероза и всех его клинических проявлений [5, 6, 8, 9, 19, 20].

Механизмы развития инсулинорезистентности сложны и изучены не полностью. Однако не вызывает сомнения факт, что для клинической манифестации в ряде случаев генетически обусловленных механизмов развития инсулинорезистентности основное значение имеет туловищное ожирение.

Причины развития туловищного ожирения до конца не выяснены. Несомненное значение имеет возраст. Этот тип ожирения развивается обычно после 30 лет и является, по-видимому, следствием возрастного повышения активности гипоталамуса и, в частности, системы «адренорезистентный гормон (АКТГ) – кортизол». Это проявляется снижением чувствительности АКТГ к тормозным влияниям кортизола, что ведет к небольшому, но хроническому избытку секреции кортизола [21]. Так, в проведенных нами исследованиях установлено, что у

больных туловищным ожирением имеется достоверное увеличение суточной экскреции 17-гидрокортикоидов (17-НОКС) – метаболитов кортизола не только по сравнению с лицами контрольной группы, но и с больными глутеоморальным типом ожирения [5, 9]. Кроме того, чрезвычайно важным представляется факт отсутствия подавления экскреции 17-НОКС у больных туловищным ожирением под влиянием 0,5 мг дексаметазона, в то время как у лиц контрольной группы и больных глутеоморальным ожирением даже такие малые дозы дексаметазона вызывали резкое угнетение экскреции метаболитов кортизола. Роль кортизола подтверждает и характерное распределение жира, напоминающее синдром Кушинга. Создается впечатление, что туловищное ожирение довольно близко к синдрому Кушинга не только по характерному распределению жира, но и по тому, что при обоих заболеваниях с большой частотой встречается артериальная гипертензия (АГ), нарушения толерантности к глюкозе вплоть до развития СД. Не исключается, что в основе гиперпродукции кортизола у больных туловищным ожирением может лежать генетическая предрасположенность. Кортизол стимулирует кортизол-зависимую липопротеиновую липазу (ЛПЛ) на капиллярах жировой ткани верхней половины туловища, брюшной стенки и висцеральной области (кортизол-зависимая жировая ткань). В результате в этих областях увеличивается отложение жира, развивается гипертрофия жировых клеток и столь характерное туловищное ожирение, сопровождающееся развитием инсулинорезистентности [22–28]. Установлено, что основными тканями, где снижение эффектов действия инсулина наиболее неблагоприятно в прогностическом плане, являются жировая, мышечная и ткань печени [9, 24, 29–31]. Развитие резистентности к инсулину периферических тканей может быть связано со многими причи-

нами, наиболее существенными из которых являются: гипертрофия адипоцитов; уменьшение количества синтезируемых инсулиновых рецепторов; синтез рецепторов с измененной структурой или нарушенной пространственной конфигурацией; нарушение транспорта и процессов встраивания инсулиновых рецепторов в мембрану клеток; нарушение рециркуляции рецепторов; уменьшение тирозинкиназной активности бета-субъединиц рецепторов; нарушение в системе транспорта глюкозы в клетки (система глюкозотранспортных белков); изменения в системе передачи сигналов от рецептора в клетку; изменения активности ключевых ферментов внутриклеточного метаболизма глюкозы – гликогенсинтетазы и пируватдегидрогеназы [32–38]. Многочисленные исследования, опубликованные к настоящему времени, позволяют считать, что основные дефекты, определяющие инсулинорезистентность, локализованы на пострецепторном уровне [39, 40]. Они не одинаковы у различных больных, но,

*Туловищное ожирение довольно близко к синдрому Кушинга не только по характерному распределению жира, но и по тому, что при обоих заболеваниях с большой частотой встречается артериальная гипертензия, нарушения толерантности к глюкозе вплоть до развития СД.*

как было отмечено выше, для проявления имеющихся генетических дефектов немаловажное значение имеют приобретенные изменения, в частности ожирение. Необходимо учитывать и способность кортизола, принимающего непосредственное участие в развитии туловищного ожирения, значительно уменьшать чувствительность тканей к действию инсулина. Имеются сведения о способности кортизола не только уменьшать инсулино-



обусловленный транспорт глюкозы в клетки, но и тормозить пострецепторную утилизацию глюкозы, подавляя активность вторичных мессенджеров инсулина [41–43].

Развитие инсулинорезистентности приводит к ухудшению утилизации глюкозы, повышению ее содержания в крови, что оказы-

[47–50]. Установлено, что при потреблении жиросодержащих продуктов в стенке кишечника синтезируются хиломикроны – частицы, осуществляющие транспорт эндогенных липидов, преимущественно триглицеридов (ТГ), и в меньшей степени холестерина (ХС). В плазме крови хиломикроны (ХМ) под действием липопротеинлипазы (ЛПЛ) превращаются в ремнантные частицы, которые способны проникнуть путем эндцитоза через эндотелий в артериальную стенку, где могут принимать непосредственное участие в развитии атеросклеротической бляшки. Большая часть ремнантных частиц ХМ захватывается через специальные рецепторы клетками печени. Таким образом, повышение потребления животного жира, столь характерное в современных условиях, способствует избыточному поступлению ТГ и незэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в печень. Кроме того, в печень постоянно поступают НЭЖК из жировой ткани, а часть жирных кислот синтезируются непосредственно в печени. У больных с туловищным ожирением количество НЭЖК, высвобождающихся из висцерального жира, значительно повышено, что ведет к увеличению поступления их через воротную вену в печень. Повышение содержания НЭЖК в печени приводит к уменьшению связывания и деградации инсулина гепатоцитами и развитию инсулинорезистентности клеток печени. В результате снижаются тормозные эффекты инсулина на процессы глюконеогенеза и гликогенолиза, усиливается синтез глюкозы в клетках печени, что в конечном итоге ведет к развитию гипергликемии. Кроме того, уменьшение деградации инсулина в печени приводит к системной гиперинсулинемии и, как следствие этого, к нарастанию инсулинорезистентности за счет механизма down regulation. Проведенные исследования показали, что НЭЖК способны угнетать секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы за счет развития феноме-

на липотоксичности, а также ухудшать периферическую чувствительность к инсулину, что способствует дальнейшему прогрессированию гиперинсулинемии [9, 51, 52]. Помимо этого установлена способность НЭЖК уменьшать связывание инсулина с инсулиновыми рецепторами, нарушать передачу сигнала от рецептора в клетки и уменьшать утилизацию глюкозы инсулинзависимыми тканями. В последние годы появились публикации о взаимосвязи содержания НЭЖК в крови с активностью эндоканабиноидной системы, принимающей участие в механизмах развития компонентов метаболического синдрома [53]. Избыточное поступление НЭЖК в печень приводит к усилению синтеза в ней триглицеридов (ТГ) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), увеличивая их содержание в крови [23, 24, 54]. Помимо синтеза ЛПОНП, являющихся предшественниками высокоатерогенной фракции липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), в печени (и в стенке кишечника) происходит синтез главного антиатерогенного фактора – липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Выяснению роли ЛПВП в атерогенезе предшествовало большое количество эпидемиологических исследований, показавших, что вопрос о том, разовьется ли атеросклероз, зависит не столько от уровня общего холестерина в плазме крови, сколько от соотношения ЛПНП и ЛПОНП, с одной стороны, и ЛПВП – с другой [55–57].

В настоящее время предложен ряд теорий и гипотез, объясняющих механизмы защитного действия ЛПВП в отношении развития атеросклероза, однако единой точки зрения по этому вопросу до сих пор нет. Наиболее распространенной является теория так называемого обратного транспорта холестерина, согласно которой циркулирующие в крови ЛПВП захватывают из мембран периферических (внепеченочных) клеток, в том числе и эндотелиальных клеток, избыток холестерина и транспор-

*В становлении и прогрессировании синдрома инсулинорезистентности существенное значение придается ключевому органу, участвующему в липидном и углеводном гомеостазе, – печени. Именно печень принимает на себя «основной удар» избыточного потребления жирной пищи.*

вает стимулирующее действие на бета-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы и индуцирует развитие адаптивной гиперинсулинемии [44]. Именно возникновение хронического избытка инсулина большинство исследователей считают «пусковой кнопкой» для развития всех заболеваний, входящих в понятие «метаболический синдром» [5, 8, 22, 45, 46].

Хронический избыток инсулина приводит к развитию артериальной гипертензии, атерогенной дислипидемии, прогрессированию туловищного ожирения. В свою очередь, артериальная гипертензия и дислипидемия способствуют нарастанию инсулинорезистентности. То есть замыкается «порочный круг» метаболического синдрома.

Необходимо отметить, что в становлении и прогрессировании синдрома инсулинорезистентности существенное значение придается ключевому органу, участвующему в липидном и углеводном гомеостазе, – печени. Известно, что именно печень принимает на себя «основной удар» избыточного потребления жирной пищи



тируют его в печень. Кроме того, было высказано предположение, что ЛПВП вследствие их мелких размеров могут проникать внутрь интимы артерий – присоединять и «уносить» через паравазальную систему адвентиции внеклеточные отложения холестерина, образующиеся при проникновении в нее атерогенных ЛП, а также способны удалять избыточный холестерин из макрофагов [58, 59]. Другим предполагаемым механизмом антиатерогенного действия ЛПВП является их способность снижать уровень богатых триглицеридами частиц. Установлено, что при высоком уровне ЛПВП в крови отмечается наибольшая скорость липолиза ЛПОНП. Это позволяет предполагать, что при липолизе богатых ТГ частиц, таких как хиломикроны и ЛПОНП, какая-то часть поверхностно расположенных липидов, в том числе неэстерифицированного холестерина, фосфолипидов и апопротеинов, удаляется с помощью ЛПВП. Это приводит к тому, что богатые триглицеридами частицы обедняются холестерином, а система апоА-содержащих ЛП обогащается им. Кроме того, описан защитный, антиоксидантный эффект ЛПВП, механизм которого остается недостаточно выясненным. Наибольшее внимание заслуживает теория, приписывающая основное защитное действие энзимам, тесно связанным с ЛПВП, в частности параоксоназе, ацетилгидролазе, фактору активации тромбоцитов и лецитин-холестерин-ацилтрансферазе (ЛХАТ) [60–62]. Из других возможных механизмов антиатерогенного действия ЛПВП, широко обсуждаемых в литературе, можно отметить их способность стимулировать образование простаглицлина и, соответственно, уменьшать агрегацию тромбоцитов и активировать процессы фибринолиза; уменьшать индуцированную ЛПНП активацию тромбоцитов; задерживать проникновение ЛПНП в интиму артерий, тормозить пролиферацию гладкомышечных клеток артериальной стенки, индуцированную ЛПНП,

и угнетать в них синтез гликозаминогликанов; тормозить экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток и миграцию моноцитов из кровотока в интиму, индуцированную ЛПНП; активировать систему оксида азота эндотелиоцитов [63, 64].

Таким образом, у больных туловищным ожирением увеличено отложение жира в печень за счет поступления НЭЖК, ТГ и ХС в составе ремнантов ХМ экзогенного происхождения, ускорения процессов липолиза абдоминального жира с высвобождением НЭЖК, увеличения синтеза НЭЖК и ТГ непосредственно в гепатоцитах, а также снижения скорости бета-окисления НЭЖК в печени, что ведет к развитию жирового гепатоза.

Исходя из вышесказанного, становится ясно, что именно печень находится в «центре событий» при развитии метаболического синдрома, во многом обуславливая атерогенную дислипидемию, инсулинорезистентность, гиперинсулинемию и гипергликемию. В последние годы проведено большое количество исследований, позволивших авторам предложить включить неалкогольную жировую болезнь печени в понятие МС [65–67]. Установлено, что при проведении морфологических исследований материала, полученного с помощью пункционной биопсии печени больных с туловищным ожирением, более чем в 80% случаев имеется возможность поставить этот диагноз. Выявлено наличие тесных взаимосвязей между неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), атерогенной дислипидемией и резистентностью к инсулину мышечной ткани [58, 68].

Исходя из вышесказанного, становится ясным, что вопросы лечения НАЖБП имеют непосредственное отношение к лечению синдрома инсулинорезистентности и представляются важными с позиции кардиолога. Безусловно, основополагающим в лечении как НАЖБП, так и синдрома инсулинорезистентности в целом является

сбалансированная диета, направленная на снижение массы тела, коррекция нарушений липидного, углеводного и белкового метаболизма, а также повышение физической активности.

Основным лекарственным средством, увеличивающим чувствительность тканей к инсулину, способствующим коррекции углеводного и липидного метаболизма, а также значительно уменьшающим отклонение жира в печени, является метформин. Наш опыт использования метформина связан с препаратом Сиофор (производитель – «Берлин-Хеми», Германия). Установлено, что под влиянием Сиофора наблюдается торможение процессов глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, уменьшается окисление липидов и НЭЖК, снижается концентрация ТГ и холестерина в крови за счет анорексигенного действия – снижается аппетит и, как следствие, масса тела. Сиофор существенно повышает чувствительность перифе-

*Основным лекарственным средством, увеличивающим чувствительность тканей к инсулину, способствующим коррекции углеводного и липидного метаболизма, а также значительно уменьшающим отклонение жира в печени, является метформин.*

рических клеток к действию инсулина за счет активации тирозинкиназы и глюкозотранспортных белков. В жировой ткани Сиофор способствует уменьшению липолиза и, соответственно, поступлению НЭЖК в печень. Многочисленные исследования, проведенные в последние годы, подтверждают роль метформина в лечении неалкогольной жировой болезни печени [67–69].

В проведенных нами исследованиях установлено, что лечение больных туловищным ожирением Сиофором сопровождалось досто-



верным снижением уровня ТГ, ХС, ЛППП, НЭЖК, при этом достоверно повышался уровень ЛПВП и снижался коэффициент атерогенности [70–73]. Кроме того, Сиофор достоверно уменьшал индекс инсулинорезистентности. Следует особо подчеркнуть, что монотерапия диетой не сопровождалась столь значимыми положительными изменениями, как это наблюдалось на фоне лечения Сиофором. Анализ работ, оценивающих влияние терапии Сиофором больных НАЖБП, показал, что метформин в 3 раза более значимо, чем монотерапия диетой, снижает активность трансаминаз и в 5,5 раз эффективнее, чем лечение только диетой, снижает степень стеатоза печени по данным различных методов диагностики. В связи с вышесказанным можно заключить, что Сиофор является средством выбора при лечении больных с синдромом инсулинорезистентности. Другой группой препаратов, которые стали применять в последние годы для улучшения функционирования печени и коррекции неалкогольного стеатогепатита, являются препараты эссенциальных фосфолипидов. Установлено, что использование фосфатидилхолина растительного происхождения (Резолют Про) способствует восстановлению поврежденных мембран гепатоцитов, подавляет развитие окислительного стресса за счет механизма «ловушки» свободных радикалов, обладает антифибротическим действием.

*Сиофор является средством выбора при лечении больных с синдромом инсулинорезистентности.*

Под влиянием Резолют Про ускоряются процессы регенерации гепатоцитов, происходит торможение процессов перекисного окисления липидов, стабилизируется состояние клеточных мембран, а также существенно улучшают-

ся показатели липидного спектра крови. Однако значение этой группы препаратов в лечении синдрома инсулинорезистентности, к сожалению, недооценивается до сих пор. Нами было проведено лечение препаратами полиненасыщенного фосфатидилхолина 32 мужчин, больных ИБС с ангиографи-

*Лечение больных туловищным ожирением препаратом Сиофор сопровождается достоверным снижением уровня ТГ, ХС, ЛППП, НЭЖК, при этом достоверно повышается уровень ЛПВП и снижается коэффициент атерогенности. Кроме того, Сиофор достоверно уменьшает индекс инсулинорезистентности.*

чески доказанным атеросклерозом коронарных артерий. Необходимо отметить, что только 15% больных имели нормальный вес, у 44% был избыточный вес, а у 41% – ожирение. Во всех случаях избыточного веса или ожирения имелся туловищный тип отложения жира. Лечение полиненасыщенным фосфатидилхолином привело к умеренному снижению уровня общего холестерина, коэффициента атерогенности, повышению уровня ЛПВП. У всех больных ИБС был оценен уровень инсулина сыворотки крови натощак и через 2 ч после стандартной нагрузки 75 г глюкозы. Исследование было проведено до и после курсового лечения препаратом полиненасыщенного фосфатидилхолина. Установлено, что проведенное лечение сопровождалось достоверным снижением базального и, что особенно важно, стимулированного глюкозой уровня инсулина. Полученные данные доказывают способность фосфатидилхолина уменьшать инсулинорезистентность и имеющуюся у больных ИБС гиперинсулинемию, что чрезвычайно важно в свете известной роли избытка инсулина в развитии атеросклероза и метаболического сердечно-сосудистого синдрома. Кроме того, в рамках данного исследования оценивался це-

лый ряд иммунологических показателей, изменения со стороны которых могут принимать непосредственное участие в механизмах развития и прогрессирования атеросклероза. Установлено, что под влиянием терапии препаратом полиненасыщенного фосфатидилхолина понижалась актив-

ность лизоцима сыворотки крови, уменьшалась адгезивная способность мононуклеаров крови и увеличивалось содержание в них лизосом. Приведенные данные свидетельствуют о существенном положительном влиянии препарата полиненасыщенного фосфатидилхолина на показатели липидного спектра крови, уровень инсулина, а также на целый ряд иммунологических показателей, что делает необходимым рекомендовать более широкое использование препаратов этой группы в комплексном лечении больных с заболеваниями, составляющими метаболический сердечно-сосудистый синдром. Таким образом, представленные данные убедительно свидетельствуют о том, что характерные для больных туловищным ожирением нарушения углеводного и липидного метаболизма ведут к развитию жирового гепатоза. Однако в дальнейшем печень из «мишени» превращается в орган, активно участвующий в прогрессировании инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и атерогенной дислипидемии. Поэтому можно согласиться с мнением многих авторов, предлагающих включить неалкогольную жировую болезнь печени в понятие «метаболический синдром». ☺

# метформин Сиофор®

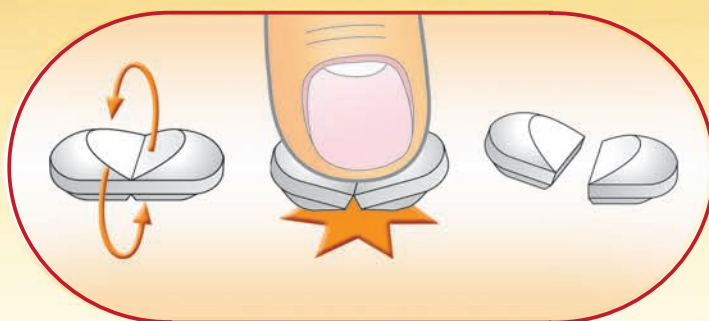


500 • 850 • 1000

## КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- **Повышает чувствительность тканей к инсулину**
- **Снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний**
- **Снижает продукцию глюкозы печенью**

### Простое деление таблетки



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**



Реклама