

Нарушение глюкозо-инсулинового гомеостаза у женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом

Н.П.Микаелян¹, А.Г.Максина², А.В.Микаелян³, С.В.Новикова³, С.Д.Михайлова¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, НИЛ патологии сердечно-сосудистой системы, Москва (зав. лабораторией – проф. С.Д.Михайлова);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра медицинской и биологической физики педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой – А.Я.Потапенко);

³Московский областной НИИ акушерства и гинекологии (директор – чл.-кор. РАМН, проф. В.И.Краснопольский)

Изучены состояние клеточных мембран и артериальное давление у женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом, сопровождающимся ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Установлено, что нарушению глюкозо-инсулинового гомеостаза сопутствуют гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, окислительный стресс, структурные нарушения мембран эритроцитов, а также изменения структуры мембранно-связанных белков. Это является основанием для назначения адекватной терапии, направленной не только на нормализацию артериального давления, но и на устранение метаболических нарушений.

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет, инсулинорезистентность, ожирение, артериальная гипертензия

Disorder of the glucose-insulin homeostasis in women of reproductive age with metabolic syndrome

N.P.Mikaelyan¹, A.G.Maxina², A.V.Mikaelyan³, S.V.Novikova³, S.D.Michailova¹

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Research Laboratory of Cardiovascular System Pathology, Moscow (Head of the Laboratory – Prof. S.D.Mikhailova);

²N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Medical and Biological Physics of Pediatric Faculty, Moscow (Head of the Department – A.Ya.Potapenko);

³Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology (Director – Corr. Member of RAMS, Prof. V.I.Krasnopol'skiy)

The state of cell membranes and blood pressure in women of reproductive age with metabolic syndrome, accompanied by obesity and type 2 diabetes was under study. It was established that the disorder of the glucose-insulin homeostasis was accompanied by hypercholesterolemia, hypertension, increased oxidative stress, structural abnormalities of erythrocyte membranes, as well as changes in the structure of membrane-bound proteins. This is the basis for the administration of an adequate therapy aimed not only to normalize blood pressure, but also to eliminate metabolic disorders.

Key words: metabolic syndrome, diabetes mellitus, insulin-resistance, obesity, arterial hypertension

В индустриальных странах распространенность метаболического синдрома (МС) среди населения старше 30 лет составляет, по данным различных авторов, 10–20% [1–3].

Для корреспонденции:

Микаелян Нина Погосовна, доктор биологических наук, главный научный сотрудник НИЛ патологии сердечно-сосудистой системы Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 434-6574

E-mail: ninmik@yandex.ru

Статья поступила 17.02.2011 г., принята к печати 14.09.2011 г.

При МС повышен риск развития прежде всего сахарного диабета 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза и ИБС.

Исследованиями последних лет доказана роль инсулинорезистентности в патогенезе ожирения, АГ, атеросклероза и СД2 [4–6]. Наличие единого патогенетического механизма позволило G.Reaven в 1988 г. определить МС как ассоциацию абдоминального типа ожирения, нарушенной толерантности к углеводам, или СД2, дислипидемии, АГ. Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), развитие гипергликемии могут быть обусловлены как сниже-

нием чувствительности и количества рецепторов к инсулину, так и нарушением пострецепторного механизма действия инсулина [7, 8]. Возникающая гиперинсулинемия при этом способствует развитию АГ вследствие активации симпатической нервной системы, увеличения реабсорбции натрия, стимуляции факторов клеточного роста [9]. Вместе с тем АГ может сама способствовать развитию инсулинорезистентности, так как возрастание активности симпатической нервной системы вызывает понижение объемного кровотока в капиллярах скелетной мускулатуры в результате их вазоконстрикции, что увеличивает пути диффузии глюкозы в клетки [2, 3]. Известно также, что метаболические нарушения, сопряженные с инсулинорезистентностью, способны приводить к поражению органов-мишеней и повышать риск развития сердечно-сосудистых осложнений в большей степени, чем АГ и дислипидемия [9]. Однако следует отметить, что данное состояние является обратимым, т.е. при соответствующем лечении можно добиться практически полного исчезновения всех симптомов [3, 10, 11].

Целью данного исследования было изучение обменных нарушений и артериальной гипертензии, ассоциированных с инсулинорезистентностью, у больных при метаболическом синдроме.

Пациенты и методы

У 158 женщин репродуктивного возраста (78 женщин с МС, 15 – с ожирением без МС, 35 – с СД2 и 30 женщин контрольной группы без ожирения, МС и СД2) проводили комплексное исследование липидного состава сыворотки и мембран клеток крови, процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови, чувствительности клеток к инсулину, состояния мембранно-связанных белков, а также количества белков, выполняющих антиоксидантные функции.

В группе пациенток с СД2 длительность диабета варьировала от 1 мес до 5 лет, при этом 19 женщин страдали данным заболеванием менее 3 лет, а 16 – более 3 лет. Показатели метаболизма глюкозы в группе с длительностью СД2 более 3 лет указывали на декомпенсированное течение заболевания (показатель HbA_{1c} выше 7% у пациенток с СД2 расценивали как декомпенсацию углеводного обмена). К моменту исследования диабетические нарушения у больных с СД2 в группе с длительностью заболевания менее 3 лет были компенсированы диетой и сахароснижающими препаратами.

Общеклиническое и биохимическое исследования включали расчет индекса массы тела, оценку систолического и диастолического артериального давления (АД), пульса, углеводного и липидного обмена. В нашем исследовании мы использовали критерии диагностики МС, рекомендованные группой АТР III Всемирной организации здравоохранения и разработанные экспертами Национального института здоровья США [10]. Согласно классификации АТР III, МС диагностируют при наличии любых 3 и более из 5 симптомов: абдоминально-висцерального ожирения (окружность талии более 88 см), инсулинорезистентности/гиперинсулинемии, дислипидемии, НТГ, АГ.

Обязательными компонентами МС мы считали абдоминально-висцеральное ожирение, АГ и наличие инсулинорезистентности/гиперинсулинемии. Для характеристики последнего компонента использовали показатели базального инсулина и соотношения глюкоза/инсулин натощак. Уровень базального инсулина более 25,0 мкЕд/мл в обследованных группах свидетельствовал о гиперинсулинемии. Для выявления инсулинорезистентности рассчитывали индекс CARO – соотношение глюкоза/инсулин натощак. Данный показатель в значении менее 6 усл. ед. подтверждал наличие инсулинорезистентности. У большинства женщин с МС и СД2 окружность талии была более 88 см, что свидетельствовало об избыточном накоплении жира в абдоминальной (подкожной и висцеральной) области.

Об интенсивности ПОЛ в выделенных плазматических мембранах эритроцитов судили по ранее описанному нами методу [7, 8, 12] – содержанию гидроперекисей (ГП) и малонового диальдегида (МДА), используя цветную реакцию с тиобарбитуровой кислотой [13]. Инсулинсвязывающую активность клеток определяли радиоиммунным методом [2, 8, 14]. Содержание общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПВП в сыворотке крови определяли на автоматическом анализаторе ферментным методом с помощью комбинированных диагностических наборов. Концентрацию холестерина ЛПНП и ЛПОНП оценивали по расчетным формулам W.T.Friedwald (1972), коэффициент атерогенности – по формуле А.Н.Климова (1999).

Количество белков-антиоксидантов – церулоплазмина (ЦП) и апотрансферрина (апоТР) – определяли методами ЭПР-спектроскопии и хемилюминисценции. Структурные свойства мембран эритроцитов оценивали по изменению микровязкости (S) и гидрофобности (h), экспонированию белков. На спектрофлуориметре проводили измерение собственной флуоресценции теней эритроцитов и флуоресценции зондов, находящихся в мембранах эритроцитов.

Результаты исследования обрабатывали методами вариационной статистики с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

При МС отмечали увеличение концентрации всех продуктов ПОЛ как в сыворотке крови, так и в мембранах эритроцитов, при этом наибольшая концентрация была у больных с СД2 в стадии декомпенсации (табл. 1). Выявлена взаимосвязь между соотношением глюкоза/инсулин натощак и систолическим АД ($r = 0,71$, $p < 0,05$), МДА и параметрами упорядоченности ($r = 0,64$, $p < 0,01$) и гидрофобности ($r = -0,52$). Содержание ГП в эритроцитах коррелирует с микровязкостью мембран ($r = 0,67$, $p < 0,05$).

Показатели белков-антиоксидантов ЦП и ТР, имеющих в своем составе Cu и Fe, у женщин при ожирении с МС и СД2 значительно отличаются от аналогичных параметров контрольной группы (табл. 2). Наиболее низкое содержание ЦП в сыворотке крови выявляли при СД2 (по сравнению с контрольной группой) ($p < 0,05$). О снижении содержания ЦП свидетельствовало также уменьшение как среднего показателя ($p < 0,05$), так и его индивидуальных значений (пределы колебания – от 2,2 до 2,9 отн. ед.) Белок апоТР, присоединив железо, превращается в ТР, который перено-

Таблица 1. Изменение некоторых показателей свободнорадикального окисления у больных с СД2

Показатель	Фаза декомпенсации	Фаза компенсации
HbA _{1c} , %	8,1 ± 0,03	7,1 ± 0,18*
Cu,Zn-СОД, ед/г Hb	4288 ± 162	9665 ± 459*
ГП, ед/г Hb	4,1 ± 0,17	5,4 ± 0,33*
МДА в ЛПНП, нмоль/мг белка	9,5 ± 0,90	5,0 ± 0,58*
ГП в ЛПНП, мкмоль/мг белка	199 ± 12,5	138 ± 11,6*
Глюкоза/инсулин, усл. ед.	4,3 ± 0,4	7,2 ± 0,3
Систолическое АД, мм рт. ст.	156 ± 3,1	117 ± 4,9*
Диастолическое АД, мм рт. ст.	87 ± 2,3	73 ± 2,6
Пульс, уд/мин	81,2 ± 0,87	76,7 ± 1,01*

*достоверно по сравнению с исходными данными (до лечения) ($p < 0,05$).Таблица 2. Содержание церулоплазмينا и трансферрина в сыворотке крови у женщин с инсулинорезистентностью ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	Ожирение	МС	СД2
ЦП, отн. ед.	3,62 ± 0,05	2,67 ± 0,12*	2,87 ± 0,07*	2,3 ± 0,08*
ТР, отн. ед.	2,25 ± 0,10	2,53 ± 0,11	1,27 ± 0,08*	2,95 ± 0,12
ЦП/ТР	1,6 ± 0,07	1,05 ± 0,10	2,10 ± 0,07*	0,78 ± 0,09

*достоверно по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

сит железо в клетку. Наиболее высокие показатели ТР были отмечены у больных с СД2, следовательно, у данной группы низкая антиокислительная активность крови. Об этом же свидетельствовал и низкий коэффициент ЦП/ТР ($p < 0,05$). Таким образом, высокие значения показателей продуктов ПОЛ в крови у обследуемых групп больных связаны, очевидно, со снижением концентрации ЦП и ТР, выполняющих в организме антиоксидантную роль. При этом заметных изменений в свойствах липидного матрикса отмечено не было.

При ожирении с МС у больных содержание ЦП резко снижается в сыворотке крови и в эритроцитах ($p < 0,02$). Низкие значения коэффициента ЦП/ТР, очевидно, связаны с повышением концентрации ТР, так как дефицит железа в организме увеличивает синтез ТР и его поступление в кровоток. Этот процесс носит компенсаторный характер.

У женщин с ожирением были выявлены изменения липидного и фосфолипидного состава цитоплазматических мембран клеток крови. При СД2 на фоне ожирения у женщин помимо указанных изменений отмечали склонность к нарастанию содержания свободного холестерина и фосфатидилэтаноламина (ФТЭА) по сравнению с контрольной группой и с группой пациенток с ожирением без СД2. Отмечали также склонность к увеличению содержания в цитоплазматических мембранах эритроцитов атерогенных фракций липидов, достоверное снижение уровня α -ЛП при значительном повышении уровня β -ЛП. В составе фосфолипидных мембран клеток достоверно увеличилась концентрация сфингомиелина и снизилась концентрация ФТЭА ($p < 0,01$).

При СД2 в фазе компенсации была отмечена склонность к нарастанию содержания свободного холестерина, а при ожирении без признаков СД – также ФТЭА по сравнению с контрольной группой. При развитии у женщин с ожирением МС и СД2 эта тенденция сохранялась на фоне уменьшения относительного содержания фосфатидилхолина. Наряду с этим отмечена склонность к увеличению содержания атерогенных фракций липидов в сыворотке крови. Это свидетельствовало о наличии у женщин с ожирением, сопровождающимся СД2, и с МС склонности к увеличению жесткости мембран [13], что могло способствовать разви-

тию сердечно-сосудистых осложнений. При достижении компенсации углеводного обмена у больных с СД2 в крови было выявлено достоверное снижение уровня HbA.

У всех женщин с МС и СД2 выявлены нарушения структурных параметров мембран эритроцитов при исследовании методом ЭПР-спектроскопии. Отмечено увеличение микровязкости мембран эритроцитов у всех больных с МС по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Особенно резкое увеличение выявлено в поверхностных слоях мембран, о чем свидетельствовало преимущественное увеличение параметра S. Результаты проведенного нами анализа взаимосвязи метаболических показателей и параметров структуры мембран эритроцитов при ожирении с МС и СД2 подтверждают роль обменных нарушений в повреждении клеточных мембран, так как отмечена положительная корреляция параметров микровязкости с уровнем общего холестерина ($r = 0,61$), триглицеридов ($r = 0,78$), постпрандиальной глюкозы ($r = 0,73$).

Во всех группах инсулинсвязывающая активность в мембранах эритроцитов снижалась, особенно значительно при СД2 (на 52%, $p < 0,01$).

У женщин с МС было отмечено значительное увеличение микровязкости липидов мембран по сравнению как с контрольной группой ($p < 0,01$), так и с группой женщин с ожирением без МС ($p < 0,05$). Микровязкость в группе пациенток с МС существенно возрастала как в поверхностных фосфолипидах, так и в центре мембранного бислоя, что свидетельствовало о более выраженных изменениях в структуре клеточной мембраны при МС [3, 5, 6].

При изучении количества и степени доступности тиоловых групп белков с помощью спин-меченого йодацетамида нами отмечены изменения в топографии мембранной поверхности эритроцитов как у пациенток с ожирением, так и у женщин с МС и СД2 на фоне ожирения, сопутствующих метаболических нарушений (дислипидемии, гиперхолестеринемии, НТГ и др.) и хронической АГ. Однако в группе пациенток с МС и СД2 на фоне ожирения эти изменения носили наиболее выраженный характер, т.е. резко снижалась доступность тиолового реагента и обнаруживалось наличие только одного типа поверхностных SH-групп.

Известно, что при нарушении гидрофобных взаимодействий тиоловых групп белков с липидами белки меняют свою форму и ориентацию в мембране. Следовательно, в результате развития дислипидемии, гипергликемического синдрома и АГ у больных с МС без СД2 и при его наличии может меняться не только количественный и качественный состав липидов, но и конфигурация мембранных белков. Эти же изменения могут лежать в основе нарушений гормональных взаимодействий, способствовать ингибированию ферментов антиоксидантной защиты, утилизации глюкозы эритроцитами и, следовательно, формированию инсулинорезистентности [6].

Активация свободнорадикальных реакций ПОЛ у больных с МС и СД2 приводила к снижению утилизации глюкозы в мембранах эритроцитов ($p < 0,05$). Например, у женщин с СД2 содержание МДА возрастало в 1,8 раза, ГП в – 1,5 раза, у пациенток с МС значительно снижалась активность про-тоокислительных систем как в сыворотке крови, так и в мембранах эритроцитов ($p < 0,05$) (табл. 3). Достоверное

Таблица 3. Изменение некоторых показателей антиоксидантной защиты и утилизации глюкозы эритроцитами у различных групп больных ($M \pm m$)

Группа	АОА, %	Cu,Zn-СОД, ед/мг Hb	Каталаза, ед/мг Hb	Глутатион-пероксидаза, ед/мг Hb	Утилизация глюкозы эритроцитами, мкмоль (2×10^9) кл/ч
Контрольная группа	56,7 $\pm$ 2,3	1380 $\pm$ 31	622 $\pm$ 2,8	48,6 $\pm$ 0,6	1,68 $\pm$ 0,05
Ожирение	41,7 $\pm$ 2,4*	923 $\pm$ 29*	510 $\pm$ 4,3*	46,0 $\pm$ 0,6	0,93 $\pm$ 0,04*
МС	42,1 $\pm$ 1,9	840 $\pm$ 21*	493 $\pm$ 3,8*	46,1 $\pm$ 0,7	0,91 $\pm$ 0,02*
СД2	39,9 $\pm$ 1,1*	752 $\pm$ 23*	490 $\pm$ 3,9*	40,3 $\pm$ 0,57	0,87 $\pm$ 0,03*

*достоверно по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

снижение инсулинсвязывающей активности и утилизации глюкозы мембранами эритроцитов в этих группах свидетельствовало также о наличии инсулинорезистентности. Резко выраженная гипергликемия, т.е. значительное снижение утилизации глюкозы, а также уменьшение активности ферментов антиоксидантной защиты при высокой степени перекисидации липидов были наиболее выражены в группе больных с СД2.

Следовательно, у женщин с ожирением, сопровождающимся СД2, и с МС отмечены качественно однотипные нарушения липидного, липопротеидного и углеводного обмена (повышение уровня общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП, постпрандиальной глюкозы и др.). Метаболический синдром, обусловленный дисбалансом в системе ПОЛ–АОА, сопровождался высокой концентрацией перекисленных липопродуктов, таких как МДА, ГП и др., и снижением параметров антиоксидантных систем, особенно в мембранах эритроцитов [снижение АОА до 39,9 $\pm$ 1,1% при 56,7 $\pm$ 2,3% в контрольной группе ($p < 0,05$)], что свидетельствовало о наличии у этих больных выраженного окислительного стресса.

Заключение

У женщин с ожирением, сопровождающимся метаболическим синдромом с сахарным диабетом 2 типа или без него, развиваются структурно-функциональные нарушения мембран эритроцитов: увеличение микровязкости липидного бислоя и изменение структуры мембранно-связанных белков, коррелирующие с показателями глюкозо-инсулинового гомеостаза и уровнем перекисного окисления липидов, а также с выраженной артериальной гипертензией. При метаболическом синдроме, сопровождающемся сахарным диабетом 2 типа, эти изменения носят более выраженный и менее обратимый характер, что является основанием для назначения адекватной терапии, направленной на ликвидацию окислительного стресса и других метаболических дефектов в мембрано-рецепторном аппарате клеток крови, а также на лечение артериальной гипертензии, развивающейся вследствие нарушения инсулинзависимой вазодилатации в условиях гиперинсулинемии, т.е. в результате блокады вазодилатирующего эффекта инсулина.

Литература

- Despres I.P. The insulin resistance-dyslipidemic syndrome of visceral obesity effect on patients risk // *Obes. Res.* 1998. №6. Suppl. 1. P.8–17.
- Koch R., Sharma A.M. Obesity and cardiovascular hemodynamic function // *Curr. Hypertens. Rep.* 1999. №1. P.127–130.

- Reaven G.H. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease // *Circulation*. 2001. V.106. P.286–288.
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Роль инсулинорезистентности в патогенезе сахарного диабета типа 2 // *Тер. архив*. 2003. №1. С.72–77.
- Зимин Ю.В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор) // *Тер. архив*. 1998. №10. С.15–20.
- Goran M.I., Bergman R.N., Cruz M.L. et al. Insulin resistance and associated compensatory responses in African-American and Hispanic children // *Diabetes Care*. 2002. V.25. P.2184–2190.
- Максина А.Г., Микаелян Н.П., Дайняк Б.А., Князев Ю.А. Регистрация методом спинного зонда изменения поверхностного потенциала мембран эритроцитов крови больных инсулинзависимым сахарным диабетом // *Биофизика*. 1994. Т.39. Вып.33. С.475–478.
- Микаелян Н.П., Князев Ю.А., Петрухин В.А. и др. Гестационный сахарный диабет: аспекты метаболизма // *Вестн. РГМУ*. 2006. №5 (52). С.16–20.
- Бутрова С.А. Синдром инсулинорезистентности при абдоминальном ожирении // *Леч. врач*. 1999. №7. С.32–36.
- Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М., 2004.
- Jacob S., Machan R. et al. Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean non-diabetic offspring of type 2 diabetic subjects // *Diabetes*. 1999. №4. P.113–119.
- Федотова Е.А., Троицкая С.Ю., Микаелян Н.П. и др. Клинико-метаболическая характеристика сахарного диабета 2 типа и ожирения у женщин детородного возраста // *Актуальные вопросы эндокринологии: Тез. докл. III Всерос. науч.-практ. конф.* Пермь, 2000. С.67.
- Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // *Кардиология*. 2004. Т.44. №2. С.72–81.
- Saydah S.H., Miret M., Sung J. et al. Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of U.S. adults // *Diabetes Care*. 2001. V.24. P.1397–1402.

Информация об авторах:

Максина Александра Генриховна, доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской и биологической физики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-8464
E-mail: alexandra@land.ru

Микаелян Артур Владимирович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Московского областного НИИ акушерства и гинекологии
Адрес: 101000, Москва, ул. Покровка, 22А
Телефон: (495) 924-9105
E-mail: titihogagu@mail.ru

Новикова Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, заведующая II акушерской клиникой Московского областного НИИ акушерства и гинекологии
Адрес: 101000, Москва, ул. Покровка, 22А
Телефон: (495) 923-7066
E-mail: sv_novikova@list.ru

Михайлова София Давидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая НИЛ патологии сердечно-сосудистой системы Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-2188
E-mail: labcv@srmu.ru