

Инсулинорезистентность и причины ее формирования у больных бронхиальной астмой

НИИ фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз, Ташкент

I.V.Liverko, A.M.Ubaidullaev

Insulin-resistance and its causes in bronchial asthma patients

Summary

We investigated 75 bronchial asthma (BA) patients to determine the incidence and causes of insulin resistance occurrence. We performed a subcutaneous insulin test, assessed tissue hypoxia and studied the oxygen transferring blood system. The impairment of insulin binding with the receptors was found in the BA patients due to both decreasing in the receptors affinity to insulin and reduction in their number under the tissue hypoxia, pH shift and the acid-base imbalance provided by the therapy with steroids and adrenoceptor agonists. This results in insulin resistance. The insulin resistance was detected in 58.7 % of the BA patients in our study.

Резюме

С целью выявления частоты встречаемости и причин формирования инсулинорезистентности нами обследованы 75 больных бронхиальной астмой (БА), которым проводился подкожный инсулиновый тест, оценка состояния тканевой гипоксии, кислородотранспортной системы крови. Установлено, что у больных БА в условиях тканевой гипоксии, изменения рН и кислотно-основного равновесия на фоне базисного лечения глюкокортикоидами и симпатомиметиками снижается связывание инсулина с рецепторами за счет снижения как сродства рецепторов к инсулину, так и уменьшения их числа, что ведет к формированию инсулинорезистентности. Наши исследования показали, что у 58,7 % больных БА диагностируется состояние инсулинорезистентности.

В широком смысле слова под инсулинорезистентностью понимают снижение биологического ответа к одному или нескольким эффектам действия инсулина. Однако более часто инсулинорезистентность определяют как состояние, которое сопровождается сниженным поглощением глюкозы тканями организма под влиянием инсулина, т. е. резистентность клеток различных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина [1]. Резистентность к гипогликемическому эффекту инсулина встречается примерно у 15 % населения и сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией [2, 3]. Проблема инсулинорезистентности у больных бронхиальной астмой (БА) является малоизученным аспектом, а имеющиеся единичные исследования по изучению уровня инсулина крови при данной патологии носят противоречивый характер. По данным *О.А.Бондаревой* [4], длительная терапия больных тяжелой БА системными глюкокортикоидами в сочетании с адреномиметиками ведет к развитию гиперинсулинемии. Исследования *Я.М.Вахрушева и соавт.* [5] показали, что изменения в секреции инсулина у больных БА были как в сторону его снижения (до $1,6 \pm 0,4$ мкед / мл), так и в сторону его повышения ($48,5 \pm 5,7$ мкед / мл). Степень изменения содержания инсулина зависела от степени тяжести заболевания, но не от ее длительности. Другими исследователями отмечено, что уровень инсулинемии был наибольшим у больных БА, не получающих лечение глюкокортикоидами, и наименьшим — у больных со стероидорезистентной формой БА [6]. Определено,

что катехоламины, в частности адреналин, оказывают угнетающее действие на инсулиносвязывающую активность инсулиновых рецепторов в плазматических мембранах печени [7]. Рядом исследователей установлено, что глюкокортикоиды снижают связывание инсулина с рецепторами как *in vivo*, так и *in vitro* за счет снижения как сродства рецепторов к инсулину [8, 9], так и уменьшения их числа [9]. Связывание инсулина с рецепторами — процесс насыщаемый, специфический, зависящий от температуры и рН инкубационной среды, а сдвиг рН как в кислую, так и щелочную сторону в значительной степени влияет на взаимодействие инсулина с рецепторами [10].

Целью нашего исследования явилось изучение частоты встречаемости инсулинорезистентности и причин ее формирования у больных БА.

Материал и методы

В клинике НИИ Фип МЗ РУз обследованы 75 больных БА (возраст — $43,7 \pm 1,6$ года, стаж болезни — $8,4 \pm 1,1$ года). Из них 42 принимали системные глюкокортикоиды (сГК) по $9,5 \pm 1,2$ мг — в межприступный период, и $48,0 \pm 3,0$ мг — в периоды обострения, в среднем — $3,8 \pm 0,5$ года. 54 пациента получали ингаляционные β_2 -агонисты в дозах $817,1 \pm 83,8$ мкг сроком $5,9 \pm 0,9$ года. Всем больным, включенным в исследование, проведен подкожный инсулиновый тест (ПИТ) по *Hirnschwartz и Kerr* (1939). Контроль уровня сахара в капиллярной крови определяли ферментативным

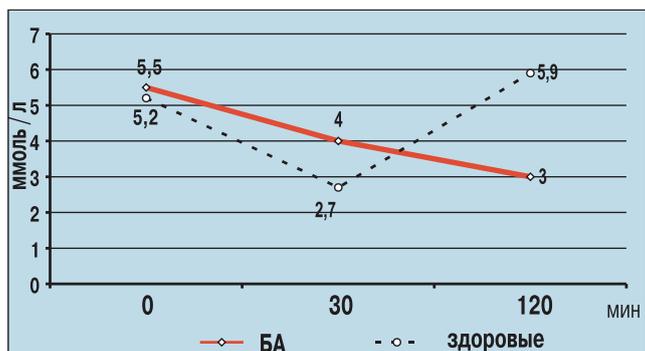


Рис. 1. Тип гликемической кривой со «сниженной чувствительностью к инсулину»

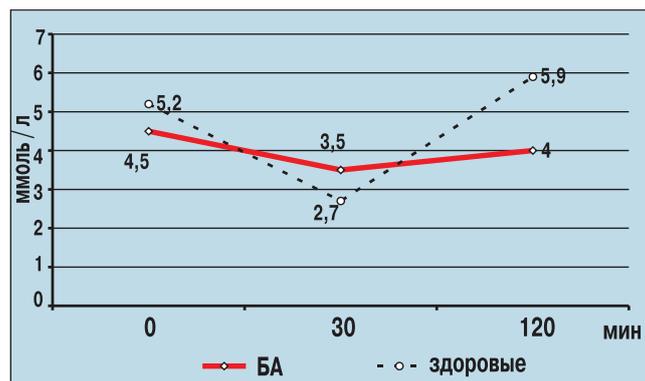


Рис. 2. Тип гликемической кривой со «сниженной реактивностью на инсулин»

методом (биотест *LACHEMA*) до, через 30 мин и 120 мин после инъекции инсулина в дозе 0,2 ед / кг веса. Состояние тканевой гипоксии оценивали по метаболиту обмена глюкозы в эритроцитах — 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), определяемому неферментативным методом по *В.Цусе и соавт.* (1973), в модификации *Г.О.Каминской и соавт.* (1990). Микрометодом Аструпа изучались показатели напряжения кислорода в артериальной и венозной крови (PO_2 , мм рт. ст.), напряжение углекислого газа (PCO_2 , мм рт. ст.) и кислотно-щелочного равновесия: рН крови, буферные основания (ВВ), их сдвиг (ВЕ), стандартный бикарбонат (SB).

Результаты исследования

Результатами исследования отмечено, что у 44 из 75 больных БА (58,7 %) при проведении ПИТ в первые 30 мин после нагрузки инсулином отклонения гликемии составляли $24 \pm 0,01$ % (против $47,9 \pm 0,05$ % — у здоровых). Данное состояние характеризовало инсулинорезистентность, которая определялась 2 типами постнагрузочных гликемических кривых. Тип со «сниженной чувствительностью к инсулину» (рис. 1) отмечался у 15 больных БА (20,0 %) и характеризовался уменьшением крутизны (снижение гликемии на 30-й мин лишь на 19,8 % от исходного) и сдвигом впра-

во кривой зависимости максимальной активности инсулина (снижение гликемии к 120-й минуте на 44,6 %). Тип со «сниженной реактивностью на инсулин» (рис. 2) определялся у 29 больных БА (38,7 %) и характеризовался слабым разбросом колебаний гликемии (< 30 %) во всех временных замерах: к 30-й мин гликемия снижена на 19,3 %, к 120-й мин — на 11,9 % от базальной гликемии.

Тип кривой «сниженная чувствительность к инсулину» указывает на уменьшение той доли ответа, которая составляет ответ на субмаксимальную дозу инсулина. Подобные изменения обычно наблюдаются в тех случаях, когда резистентность к инсулину является следствием уменьшения количества инсулиновых рецепторов.

Тип кривой «сниженная реактивность на инсулин» указывает на снижение биологического эффекта инсулина на каждый исследуемый процесс. Это приводит к ослаблению эффекта инсулина независимо от его содержания и обычно обусловлено нарушениями в активности одной или нескольких эффекторных систем, реагирующих на инсулин и не связанных с рецепцией гормона.

Оценка состояния инсулинорезистентности у больных БА во взаимосвязи с показателями тканевой гипоксии, состоянием кислотно-основного равновесия и приемом базисных препаратов, обладающих контринсулярными эффектами, выявила определенный характер нарушений на уровне рецепторных механизмов.

Снижение O_2 в периферических тканях определялось увеличением продукции органических фосфатов в эритроцитах, в частности 2,3-ДФГ, и характеризовало состояние тканевой гипоксии, которое было диагностировано у 31,6 % больных БА с уровнем 2,3-ДФГ, превышающим 6,8 мкмоль / л.

При изучении взаимосвязи состояния тканевой гипоксии с ответом на экзогенный инсулин, было отмечено, что среди лиц с высоким уровнем показателя 2,3-ДФГ в 70,8 % случаев отклонение гликемии в первые 30 мин составляет < 30 %. Обнаружена обратная корреляционная связь между уровнем тканевой гипоксии и гликемическим ответом на инсулин ($r = -0,78$). Выявлено, что с утяжелением степени тканевой гипоксии изменяется характер гликемической кривой: от кривой с отсроченным ответом на инсулин (снижение гликемии на 50 % от исходного лишь к 120-й мин) при уровне 2,3-ДФГ, превышающем 8,8 мкмоль / л, до «инсулинорезистентной» (разброс гликемии < 30 % во всех точках замера) и «парадоксальной» (повышение гликемии в первые 30 мин при нагрузке инсулином) при уровне 2,3-ДФГ, превышающем 11 мкмоль / л. Данные факты отражают эффекты снижения рецепторной чувствительности к инсулину.

Оценка гликемического ответа на инсулин при определенных параметрах кислотно-основного гомеостаза показала, что в условиях алкалемии

Таблица 1

Взаимосвязь уровня гликемического ответа на инсулин и показателей кислотно-основного состояния крови

Уровень гликемии при ПИТ	n = 75	Лица, имеющие отклонения, %						
		рН		PCO ₂ , мм рт. ст.		PO ₂	BE	
		< 7,39 n = 25	> 7,45 n = 37	< 35 n = 51	> 45 n = 2	< 70* n = 52	< -2,3 n = 31	> +2,3 n = 19
Отклонение гликемии < 30 %	44 58,7*	14 56,0	23 62,2*	33 64,7*	2 100	33 63,5*	22 71,0*	9 47,7
Отклонение гликемии > 30 %	29 41,3	11 44,0	14 37,5	18 35,3	—	19 36,5	9 29,0	10 52,6

Примечание: здесь и в табл. 2: числитель — абсолютные значения; знаменатель — процентное отношение; * — достоверность различий ($p < 0,01$) между группами с отклонениями гликемии < и > 30 %.

Таблица 2

Взаимосвязь уровня гликемического ответа на инсулин и кислотно-основного состояния крови

Уровень гликемии при ПИТ	Норма (n = 9)	Дыхательный алкалоз (n = 11)	Метаболический ацидоз (n = 19)	Некомпенсированный дыхательный алкалоз (n = 22)	Некомпенсированный метаболический алкалоз (n = 7)	Некомпенсированный метаболический ацидоз (n = 6)
Отклонение гликемии < 30 %	4 44,4	9 82,0*	12 63,0*	14 64,0*	6 86,0*	3 50,0
Отклонение гликемии > 30 %	5 55,6	2 18,0	7 37,0	8 36,0	1 14,0	3 50,0

(рН > 7,45), гипокапнии (PCO₂ < 35 мм рт. ст.), гипоксемии (PO₂ < 70 мм рт. ст.) и дефицита буферных оснований большинство больных БА имеют низкую чувствительность к инсулину, что проявляется отклонениями гликемии < 30 % в первые 30 мин ПИТ (табл. 1). В зависимости от соотношения данных параметров кислотно-основного равновесия было отмечено, что чаще всего среди больных БА отмечался некомпенсированный дыхательный алкалоз (30,0 %), развивающийся вследствие альвеолярной гипервентиляции, приводящей к возникновению гипокапнии и повышению рН, и метаболический ацидоз (26,0 %), когда при избытке связанных кислот (лактатацидозе) падает рН, происходит стимуляция периферических хеморецепторов и рост минутной вентиляции, развивается дыхательная компенсация метаболического ацидоза, сопровождаемая гипокапнией. При сопоставлении типов кислотно-основных нарушений с гликемическим ответом на инсулин установлено, что высок процент сниженного ответа на инсулин в состоянии дыхательного алкалоза (82 %) и некомпенсированного метаболического алкалоза (86 %) (табл. 2). Необходимо заметить, что постнагрузочный гликемический ответ зависел не от компенсированности состояния, а определялся рН среды. Это доказывает мнение, что связь мембранных рецепторов с гормоном имеет прямую зависимость от рН среды. При оценке характера постнагрузочной гликемической кривой в зависимости от кислотно-

основного равновесия организма отмечено, что при типе гликемической кривой со «сниженной чувствительностью к инсулину» (рис. 1) чаще выявлялась ацидемия: у 46,7 % больных — метаболический ацидоз, у 6,7 % — некомпенсированный метаболический ацидоз, и лишь у 13,3 % больных БА констатировано нормальное кислотно-основное равновесие. Тип постнагрузочной гликемической кривой со «сниженной реактивностью» на инсулин (рис. 2) встречался в основном при явлениях алкалоза: у 34,5 % больных БА — с проявлениями некомпенсированного дыхательного алкалоза, у 17,2 % — с дыхательным алкалозом, у 20,7 % — с некомпенсированным метаболическим алкалозом, и лишь у 6,9 % больных БА — с нормальным кислотно-основным равновесием.

Результатами исследования отмечено, что среди больных, принимающих сГК, 76,2 % лиц имели снижение ответа на инсулин в первые 30 мин теста. Установлено, что чем меньше процент отклонения гликемии, тем больше дозы гормонов ($r = -0,79$) и продолжительней срок их приема ($r = -0,64$). Среди больных БА, принимающих ингаляционные β -агонисты, у 74,1 % лиц установлен также сниженный (< 30 %) ответ на инсулин, имеющий обратную корреляционную зависимость от доз β -агонистов и сроков лечения. Отмечено, что чем меньше процент отклонения гликемии, тем больше дозы ингаляционных β -агонистов ($r = -0,36$) и срок их применения ($r = -0,63$).

Результаты наших исследований показывают, что глюкокортикоиды и симпатомиметики снижают связывание инсулина с рецепторами как за счет снижения сродства рецепторов к инсулину, так и уменьшения их числа. Эффекты снижения рецепторной чувствительности к инсулину при лечении сГК и ингаляционными β -агонистами служат предикторами формирования инсулинорезистентности у больных БА.

Выводы

Частота встречаемости инсулинорезистентности у больных БА составляет 58,7 % и определяется 2 типами постнагрузочных гликемических кривых — со «сниженной чувствительностью к инсулину» и со «сниженной реактивностью на инсулин».

Эффекты снижения рецепторной чувствительности к инсулину у больных БА в условиях тканевой гипоксии, изменения рН и кислотно-основного равновесия, лечения сГК и ингаляционными β -агонистами служат предикторами формирования инсулинорезистентности у больных БА.

Литература

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Роль инсулинорезистентности в патогенезе сахарного диабета типа 2. Тер. арх. 2003; 1: 72—77.
2. Godsland I., Stevenson J. Insulin resistance: syndrome or tendency? Lancet 1995; 346: 100—103.
3. Jenkins A.B., Storlien L.N. Insulin resistance and hyperinsulinemia in insulin receptor substrate-1 knockout mice. Diabetologia 1997; 40: 1113—1114.
4. Бондарева О.А. Есть ли риск развития сахарного диабета у больных тяжелой бронхиальной астмой? Пульмонология 1998; Прил. Международный конгресс интерастма: 13, I.27.
5. Вахрушев Я.М., Романова С.Е., Климентова С.В., Петрова Р.И. Оценка гормонального профиля у больных бронхиальной астмой. В кн.: 6-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Новосибирск; 1996. 562, № 2140.
6. Прищепина И.В., Ландышев Ю.С., Вахненко Ю.В. Взаимоотношение между уровнем инсулина периферической крови и показателями иммунного статуса у больных бронхиальной астмой. В кн.: 6-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Новосибирск; 1996. 565, № 2154.
7. Бездробный Ю.В., Евдокимова Н.Ю., Ковальчук Л.А. Контринсулиновое действие адреналина на уровне инсулиновых рецепторов — угнетение экзогенным адреналином активности инсулиновых рецепторов печени крысы. Изв. АН СССР. Сер. биол. 1984; 5: 760—770.
8. Kahn C.R. Insulin resistance, insulin insensitivity and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. Metabolism 1978; 27: 1893—1902.
9. Olefsky J.M. The insulin receptor: its role in insulin resistance in obesity and diabetes. (Review). Diabetes 1976; 25: 1154—1162.
10. Балаболкин М.И., Недосугова Л.В., Ольшанский А.Я., Липац А.А. Взаимодействие инсулина с рецепторами при инсулиннезависимом сахарном диабете. Мед. радиол. 1983; 3: 7—12.

Поступила 17.08.04
© Ливерко И.В., Убайдуллаев А.М., 2005
УДК 616.248-092