

Инсулинорезистентность в терапевтической клинике

Пашенцева А.В.*, Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А.

ФГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара

На сегодняшний день ожирение стало глобальной эпидемией, поражающей как детей, так и взрослых, и представляет собой одну из важнейших проблем здравоохранения по всему миру. В результате избыточного накопления жировой ткани возникают инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, которые являются основными предикторами развития сахарного диабета 2 типа. Инсулинорезистентность также является одним из ключевых звеньев патогенеза таких заболеваний, как сердечно-сосудистая патология, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром поликистозных яичников, гестационный диабет и многих других.

Снижение чувствительности тканей к инсулину может быть как физиологической реакцией организма на стрессовые факторы, так и патологическим процессом. В развитии инсулинорезистентности, помимо факторов внешней среды, принимают участие и эндогенные причины. Изучается роль генетической предрасположенности, субклинического воспаления жировой ткани, тиреоидных гормонов, адипокинов и витамина D в формировании этого патологического процесса.

Поскольку инсулинорезистентность принимает участие в патогенезе различных заболеваний, методы ее диагностики и коррекции имеют большое значение в терапевтической практике. При назначении лечения стоит отдавать предпочтение препаратам, положительно влияющим на чувствительность тканей к инсулину.

Ключевые слова: *инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром поликистозных яичников, гестационный диабет.*

Insulin resistance in therapeutic clinic

Pashentseva A.V.*, Verbovoy A.F., Sharonova L.A.

Samara State Medical University, Samara, Russia

Today an obesity became the global epidemic striking both children, and adults and represents one of the most important problems of health care worldwide. Excess accumulation of fatty tissue is resulted by insulin resistance and a compensatory hyperinsulinaemia which are the main predictors of development of a diabetes mellitus type 2. Insulin resistance is also one of key links of a pathogenesis of such diseases as cardiovascular pathology, not-alcoholic fatty liver disease, a polycystic ovary syndrome, gestational diabetes and many others. Depression of sensitivity of tissues to insulin can be physiological reaction of an organism to stress factors and pathological process. The endogenous reasons also take part in development of insulin resistance besides factors of the external environment. The role of genetic predisposition, a subclinical inflammation of fatty tissue, thyroid hormones, adipokines and vitamin D in formation of this pathological process is studied.

As insulin resistance takes part in a pathogenesis of various diseases, methods of its diagnostics and correction are of great importance in therapeutic practice. At purpose of treatment it is worth giving preference to the drugs which are positively influencing sensitivity of tissues to insulin.

Keywords: *insulin resistance, diabetes mellitus type 2, cardiovascular diseases, non-alcoholic fatty liver disease, polycystic ovary syndrome, gestational diabetes mellitus.*

*Автор для переписки/Correspondence author — a-pashentseva@yandex.ru

DOI: 10.14341/OMET201729-17

Ожирение является одной из значимых проблем здравоохранения в связи с высокой распространенностью в большинстве стран мира. В 2000 г. ожирение было охарактеризовано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как неинфекционная эпидемия. По данным информационного бюллетеня ВОЗ от января 2015 г., с 1980 г. во всем мире число людей, страдающих ожирением, выросло более

чем в два раза. По прогнозам ожидается, что к 2030 г. в Европе от ожирения будут страдать уже 73% мужчин и 63% женщин [1]. В настоящее время большое количество научных исследований подтверждает взаимосвязь между ожирением и формированием инсулинорезистентности (ИР). Доказано, что при увеличении массы тела на 35–40% от нормы чувствительность тканей к инсулину снижается на 40%.

Инсулинорезистентность — снижение чувствительности тканей (мышечной, жировой и печеночной) к действию инсулина, что ведет к снижению синтеза гликогена, активации гликогенолиза и глюконеогенеза. В процессе эволюции, когда периоды насыщения чередовались с периодами голода, ИР изначально была механизмом адаптации. Это привело к значительной распространенности ИР в обществе: она выявляется у каждого четвертого практически здорового человека [2]. Однако на сегодняшний день при употреблении большого количества калорий, рафинированной пищи и гиподинамии наблюдается обратный эффект — развитие различных патологических состояний.

На чувствительность тканей к инсулину влияют различные факторы. Многие физиологические состояния предрасполагают к ИР: пубертат, беременность, пожилой возраст, ночной сон, гиподинамия. Однако чаще ИР вызывают патологические состояния [3].

Кроме сахарного диабета 2 типа (СД2), который чаще всего возникает на фоне имеющейся ИР, существует ряд других заболеваний и состояний, связанных с этим феноменом. К эндокринным патологиям, ассоциированным с ИР, относят синдром поликистозных яичников у женщин и эректильную дисфункцию у мужчин, тиреотоксикоз, гипотиреоз, синдром Иценко-Кушинга, акромегалию, феохромоцитому, декомпенсацию СД1. Неэндокринные заболевания, в развитии которых играет роль резистентность к инсулину: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, цирроз печени, ревматоидный артрит, подагра, сердечная недостаточность, травмы, ожоги, сепсис, раковая кахексия, болезнь Альцгеймера [4].

В основе ИР лежит нарушение как рецепторных, так и пострецепторных механизмов передачи инсулинового сигнала. Проведение инсулинового сигнала и ответные реакции на него представляют собой сложный многоэтапный комплекс биохимических реакций, на каждом уровне которого может произойти сбой: мутация и снижение тирозинкиназной активности инсулинового рецептора, снижение и нарушение регуляции активности фосфоинозитид-3-киназы, нарушение встраивания переносчика GLUT4 в мембраны клеток инсулинчувствительных тканей [5]. Клеточные механизмы ИР могут быть различны в разных тканях. Снижение числа инсулиновых рецепторов обнаруживается на адипоцитах и, значительно в меньшей степени, в мышечных клетках. Снижение же активности тирозинкиназы инсулинового рецептора выявляется как в мышечных, так и в жировых клетках. Нарушения транслокации внутриклеточных транспортеров глюкозы, GLUT-4, на плазматическую мембрану наиболее выражены в адипоцитах.

Наибольшее клиническое значение имеет нарушение чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканей. ИР мышечной ткани связана с увеличением количества триглицеридов и изменением метаболизма свободных жирных кислот (СЖК), вследствие чего в миоцитах происходит нарушение поступления и утилизации глюкозы. СЖК являются также субстратом для синтеза триглицеридов,

тем самым приводя к развитию гипертриглицеридемии. Повышение уровня триглицеридов усиливает ИР, так как триглицериды являются негормональными антагонистами инсулина. Кроме того, происходит изменение функции и уменьшение количества глюкозных транспортеров GLUT4, что было доказано при исследовании биоптатов мышц *in vitro* [6].

Печеночная ИР обусловлена тем, что инсулин не оказывает ингибирующего действия на глюконеогенез, в связи с чем продукция глюкозы клетками печени повышается. В результате избыточного поступления СЖК происходит ингибирование процессов транспорта и фосфорилирования глюкозы, а также активации глюконеогенеза. Эти процессы приводят к снижению чувствительности к инсулину. В условиях ИР происходит изменение активности липопротеин-липазы и печеночной триглицеридлипазы, приводящее к увеличению синтеза и секреции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), нарушению их элиминации. Происходит увеличение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Повышенный уровень СЖК в крови приводит к аккумуляции липидов в островковых клетках поджелудочной железы, липотоксическому воздействию на β -клетки и, как следствие, нарушению их функции.

Нарушение чувствительности к инсулину жировой ткани проявляется снижением антилиполитического действия инсулина, приводящим к накоплению СЖК и глицерина.

Важную роль в развитии ИР играет воспаление жировой ткани. При ожирении происходит гипертрофия адипоцитов, развиваются клеточная инфильтрация, фиброз, изменения микроциркуляции, сдвиг секреции адипокинов, повышение в крови неспецифических маркеров воспаления — СРБ, фибриногена, лейкоцитов. Жировая ткань продуцирует иммунные комплексы и цитокины, которые могут запускать процесс воспаления (ФНО- α , ИЛ-6). Источником ИЛ-6 являются не только адипоциты, но и макрофаги, инфильтрирующие жировую ткань. ФНО- α , синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами, тормозит экспрессию внутриклеточных транспортеров глюкозы GluT-4, вследствие чего снижается утилизация глюкозы. С.А. Бутровой и соавт. (2007) были получены положительные корреляции ФНО- α с маркерами ИР (индексом НОМА и гиперинсулинемией) у пациентов с абдоминальным ожирением [7].

Еще одним звеном в патогенезе ИР может являться нарушение секреции адипоцитокинов — веществ, вырабатываемых жировой тканью (лептина, адипонектина, резистина и др.).

В работах различных авторов описывается взаимосвязь содержания адипонектина в крови с различными клиническими и метаболическими показателями. Так, получены данные об отрицательной корреляции уровня адипонектина плазмы с индексом массы тела, окружностью талии, уровнями глюкозы и инсулина плазмы натощак, индексом ИР НОМА-IR [8, 9]. В исследовании Вербового А.Ф. с соавт. (2011) установлено снижение адипонектина в крови у пациентов

с СД2 и нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). У обследованных с НТГ выявлена отрицательная корреляция между уровнями адипонектина и инсулина и НОМА-IR, что свидетельствует о роли гипoadипонектинемии в развитии ИР при НТГ. У больных с СД2 таких корреляций не установлено, что можно объяснить уменьшением ИР у этих больных на фоне проводимого лечения [10].

В формировании ИР также может участвовать и гиперлептинемия. Существует мнение, что лептин является связующим звеном между адипоцитами и клетками поджелудочной железы и стимулирует секрецию инсулина при снижении чувствительности к нему [11]. В то же время существуют работы, показывающие, что длительная гиперлептинемия ингибирует экспрессию мРНК инсулина, что в итоге может служить пусковым механизмом при формировании гипергликемии и ИР [12]. В работах А.В. Пашенцевой (2012) и Е.И. Ворожцово (2013) были получены положительные корреляции уровня лептина с НОМА-IR [13, 14]. I. Osegbe, H. Okpara, E. Azinge (2016) обнаружили положительную корреляцию между уровнем лептина и степенью ИР у женщин при различных значениях ИМТ [15].

Отечественными авторами продемонстрировано влияние резистина на развитие ИР у больных СД2 и ожирением. О.И. Кадыковой (2012) обнаружено повышение уровня резистина в группе пациентов с гипертонической болезнью и СД2 по сравнению с больными гипертонической болезнью без СД и контрольной группой. Полученные данные свидетельствуют о том, что резистин может быть пусковым фактором возникновения метаболических нарушений, связанных с СД2 [16]. В исследовании О.О. Кирилловой и соавт. (2014) было установлено повышение концентрации резистина у пациентов с ожирением I степени по сравнению с контролем, а у больных с ожирением II–III степени увеличение уровня резистина по отношению к контрольной группе возрастало до статистически значимого. Также были установлены положительные корреляции между содержанием глюкозы и резистина у больных во всех группах [17].

Также определенную роль в развитии ИР играет дефицит тиреоидных гормонов [18]. В работе J.de Garduño-García и соавт. (2010) приводятся данные положительной взаимосвязи уровня ТТГ с общим холестерином, триглицеридами и окружностью талии, положительной корреляции уровня свободного тироксина с липопротеинами высокой плотности и отрицательной — с окружностью талии, уровнем инсулина и НОМА-IR у людей без нарушения функции щитовидной железы и больных субклиническим гипотиреозом [19]. A. Roos и соавт. (2007) в своей работе установили, что у лиц без нарушения функции щитовидной железы уровень свободного тироксина обратно пропорционально коррелировал с триглицеридами, холестерином, АД, абдоминальным ожирением и ИР [20]. Вероятно, что усиление ИР при тиреоидной недостаточности обусловлено в первую очередь изменениями чувствительности к инсулину печеночной ткани, что проявляется отсутствием ингибирующего влияния инсулина на глюконеогенез. Также на ИР

влияет и повышение уровня СЖК в сыворотке крови у больных с тиреоидной недостаточностью.

Результаты недавних исследований указывают на связь между дефицитом витамина D и резистентностью к инсулину, нарушением толерантности к углеводам, развитием метаболического синдрома и СД2 [21]. А.Ф. Вербовой и соавт. (2012) установили достоверное снижение концентрации витамина D и у мужчин, и у женщин с СД2 относительно контрольной группы [22]. По данным метаанализа эпидемиологических исследований, проведенного A.G. Pittas и соавт. (2007), больные, имеющие наиболее низкий уровень кальцидиола в крови, в 2 раза чаще страдают СД2, чем лица с нормальным его содержанием [23]. В двойном слепом рандомизированном исследовании было продемонстрировано, что у лиц с гипергликемией натощак на момент включения в исследование трехлетний прием 700 МЕ холекальциферола и 500 мг кальция в сутки приводил к достоверному снижению уровня глюкозы натощак и уменьшению ИР [24]. Понятие чувствительности к инсулину до сих пор не имеет четкой нормы, снижение ниже которой рассматривалось бы как ИР. При измерении чувствительности к инсулину у здоровых людей показатели колеблются в широких пределах. Те же колебания наблюдаются и у больных с нарушением толерантности к глюкозе.

Наиболее точным методом, признанным «золотым стандартом» оценки ИР, является эугликемический гиперинсулинемический клэмп. Для оценки ИР тест считается наиболее достоверным и воспроизводимым как при сахарном диабете, так и у здоровых людей. Однако, поскольку этот метод является достаточно трудоемким и дорогостоящим, в широкой клинической практике он обычно не используется. В крупных эпидемиологических исследованиях применяются также укороченные варианты внутривенного и перорального глюкозотолерантного теста с использованием принципов минимальной модели: FSIGTT, OSIG.

Наиболее простым и удобным для применения в клинической практике методом оценки ИР является изменение концентрации глюкозы и инсулина плазмы крови натощак. Повышенная концентрация инсулина при нормальном уровне глюкозы может свидетельствовать о наличии ИР. Также предложены различные индексы для оценки ИР, рассчитываемые по соотношению концентраций инсулина и глюкозы плазмы натощак и/или после пищевой нагрузки, например, индекс НОМА (homeostasis model assessment). Чем выше индекс НОМА, тем ниже чувствительность к инсулину и, следовательно, выше ИР. Метод широко применяется в клинической практике, однако вследствие высокой вариабельности данных не рекомендуется для использования с целью рутинного скрининга [25].

Развитие метаболических нарушений в период полового созревания неслучайно. Именно в подростковом периоде устанавливаются новые функциональные отношения между нервной и эндокринной системами. Вклад в развитие ИР у подростков вносят повышенные уровни половых гормонов, гормона роста и кортизола, свойственные пубертату. ИР у подростков является физиологической особенностью пубертата и может

носить транзиторный характер. При достаточном адаптационном резерве, обеспечиваемом комплексом нейроэндокринных реакций, равновесие между поступающей и расходуемой энергией поддерживается на постоянном уровне. В условиях пубертата перестройка центров нейровегетативной и эндокринной регуляции и выраженная лабильность обменных процессов могут привести к нарушению хрупкого равновесия, и при перенапряжении механизмов адаптации развивается прогрессирующее ожирение с формированием комплекса осложнений. На ранних стадиях заболевания отмечается повышение активности гипоталамических структур и ретикулярной формации, увеличение секреции гипофизом гормона роста, пролактина, АКТГ и гонадотропинов. При дальнейшем прогрессировании заболевания гиперреактивность гипоталамо-гипофизарной системы трансформируется в ее дисфункцию, возникают расстройства в системе гипоталамус-гипофиз-периферические эндокринные железы, но без нарушения механизмов обратной связи и с сохранением резервных возможностей этой системы [26, 27]. Ожирение у детей и подростков часто ассоциируется с ранним началом пубертата и ростом выше средних возрастных показателей. ИР (по модели НОМА) выявляется у 60,5% школьников 6–16 лет и является одной из основных метаболических особенностей ожирения у детей и подростков, независимо от пола и возраста [28].

В ряде исследований показано, что с наступлением беременности, особенно во второй ее половине, у всех женщин развивается физиологическая ИР, что имеет приспособительное значение, так как обеспечивает перераспределение энергетических субстратов в пользу интенсивного роста плода. Причинами нарастающей ИР считаются действие плацентарных контринсулярных гормонов и снижение активности транспортеров глюкозы. Развивающаяся компенсаторная гиперинсулинемия позволяет вначале поддержать углеводный обмен в норме. Тем не менее данная физиологическая ИР под влиянием как эндогенных, так и экзогенных факторов посредством потери β -клетками способности к гиперсекреции инсулина способствует переходу от состояния физиологической ИР к состоянию «патологической ИР». ИР играет важную роль в развитии осложнений беременности, из них наиболее часто встречаются гестационный СД, гестационная гипертензия и преэклампсия, тромбоэмболические осложнения, перенашивание беременности, слабость родовой деятельности и клинически узкий таз. Более высокий индекс НОМА в начале беременности ассоциирован с повышенным риском развития гестационного СД [29, 30]. Данные осложнения беременности и родов у женщин с избыточной массой тела способствуют увеличению частоты кесарева сечения в 1,5–2,3 раза. Риск абдоминального родоразрешения значительно увеличивается в тех случаях, когда исходная избыточная масса тела увеличивается за счет чрезмерной прибавки массы тела во время беременности [31].

По данным Е.И.Шибановой (2009), патологическая ИР оказывает отрицательное влияние на течение гестационного процесса, вызывая высокую частоту

осложнений: угрожающий выкидыш в I и во II триместрах — 65,5% и 54% соответственно, преэклампсию — 30%, хроническую плацентарную недостаточность — 31%. Осложненное течение раннего неонатального периода отмечалось у 81% доношенных новорожденных от пациенток с патологической ИР: поражения ЦНС — 28%, асфиксия — 24%, общий отечный синдром — 28%, гипотрофия — 9%. Частота рождения крупных плодов в группе с патологической ИР в 2 раза (31% и 17% соответственно), а детей с различной степенью гипотрофии — в 3 раза (38% и 12% соответственно) превышала данный показатель группы сравнения. О патологической ИР у беременных группы риска развития метаболических нарушений свидетельствует повышение НОМА-IR: во II триместре более $2,21 \pm 0,64$ и в III — более $2,84 \pm 0,99$. НОМА-IR позволяет прогнозировать развитие патологической ИР и, следовательно, осложненного течения гестационного и неонатального периодов [32].

Сахарный диабет является важной медико-социальной проблемой во всем мире в связи с неуклонным ростом заболеваемости, высокой частотой и тяжестью осложнений, трудностью терапии. Ключевым патогенетическим механизмом развития СД2 является ИР. Причины ИР при СД2 гетерогенны. В ее развитии четко прослеживается наличие двух компонентов: генетического и приобретенного. Так, родственники первой степени родства с нарушенной и даже с нормальной толерантностью к глюкозе имеют выраженную ИР по сравнению с лицами контрольной группы. У монозиготных близнецов, имеющих СД2, инсулиновая резистентность также более выражена по сравнению с близнецами без диабета. Понимание ключевой роли ожирения и ИР в патогенезе нарушений, составляющих сущность метаболического синдрома, привело к тому, что в последнее время предложен новый термин «Diabesity», который на русский язык можно перевести как «диабетожирение». Таким образом, сегодня практически уже сформирована внушительная доказательная база для утверждения, что ожирение является ключевым пусковым механизмом развития ИР и СД2, которые при дальнейшем прогрессировании способствуют только взаимному отягощению друг друга [33]. Гипергликемия и лежащая в основе развития СД2 типа ИР являются мощнейшими и независимыми факторами, приводящими к развитию макро- и микро-сосудистой патологии, нарушению неврологической регуляции. Одним из наиболее распространенных и рано возникающих осложнений СД является диабетическая нейропатия. По данным И.А. Бондарь и соавт. (2009), тяжесть кардиоваскулярной автономной нейропатии зависит от уровня инсулина, степени ИР (повышение индекса НОМА-IR и высокий уровень ФНО- α) и дисфункции эндотелия [34]. ИР играет ведущую роль в развитии метаболических и сосудистых нарушений у больных с сахарным диабетом 2 типа посредством воздействия на структурно-функциональное состояние миокарда, системное артериальное давление, что сопровождается повышением суммарного сердечно-сосудистого риска. В работе Е.Н. Ерохиной (2008) продемонстрировано, что комплексное воздействие комбинированной терапии метформином

и росиглитазоном на тканевую ИР у пациентов с СД2 приводило к улучшению основных гемодинамических параметров и структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ: уменьшению степени его гипертрофии, нормализации диастолической функции ЛЖ у 30,6% больных. Достоверно снизился суммарный сердечно-сосудистый риск, большинство пациентов перешли в группу низкого риска [35].

Одним из базовых компонентов метаболического синдрома является артериальная гипертензия (АГ) — самое распространенное сердечно-сосудистое заболевание. От 25 до 47% лиц, страдающих АГ, имеют ИР или нарушенную толерантность к глюкозе. ИР провоцирует развитие воспалительной реакции в тканях, активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), вызывает гиперактивацию симпатической нервной системы (СНС). В условиях ИР и гиперинсулинемии наблюдается снижение реакции эндотелия на вазодилатационное и усиление — на вазоконстрикторное воздействия, что обусловлено снижением активности оксида азота, уменьшением образования простациклина и увеличением продукции вазоконстрикторных субстанций [36].

Активно обсуждается роль ИР и компенсаторной гиперинсулинемии как фактора риска ишемической болезни сердца (ИБС). При ИР отмечается более высокая частота множественного атеросклеротического поражения коронарных сосудов, чем при сохраненной чувствительности к инсулину [37]. Результаты нескольких крупных проспективных исследований свидетельствуют о том, что повышенный уровень инсулина способствует развитию ИБС и является независимым предиктором риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и смерти от ИБС. ИР связана с развитием ИМ даже при отсутствии таких традиционных факторов риска, как АГ, ожирение, СД или нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия. Установлено, что ИР связана с наличием осложнений ИМ в виде нарушений ритма и проводимости сердца, ранней постинфарктной стенокардии, высокого класса острой сердечной недостаточности, а также с развитием неблагоприятного прогноза заболевания через 12 месяцев после ИМ [38, 39].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), согласно результатам эпидемиологических исследований, на сегодняшний день считается одним из наиболее распространенных диффузных заболеваний печени [40].

Патогенез НАЖБП представлен теорией двухэтапного поражения [41]. На первом этапе на фоне висцерального ожирения и ИР увеличивается липолиз в жировой ткани, растет концентрация СЖК в сыворотке крови, что ведет к повышению синтеза ЛПНП. Таким образом, возникают условия для формирования жировой дистрофии печени. Вместе с тем, жировой гепатоз, вне зависимости от причин, вызвавших его, может способствовать гиперинсулинемии вследствие снижения клиренса инсулина [42]. На втором этапе развития заболевания происходит дальнейшее накопление СЖК, оказывающее прямое липотоксическое действие на гепатоциты. Основная роль в патогенезе повреждающего действия отводится перекисному

окислению липидов (ПОЛ) и продукции активных форм кислорода (оксидативный стресс). Альдегиды — продукты ПОЛ — являются мощными стимуляторами звездчатых клеток, при активации которых увеличивается синтез коллагена (фиброгенез) и хемотаксис нейтрофилов. В результате происходит повреждение митохондрий, разобщение процессов тканевого дыхания, возникает апоптоз и некроз гепатоцитов, активируется фиброгенез. При ожирении нарушается секреция адипокинов — повышается уровень лептина, снижается концентрация адипонектина, что приводит к стеатозу, воспалению и фиброзу, а при отсутствии адекватного лечения — к циррозу печени [43–45].

В настоящее время НАЖБП расценивается как печеночное проявление метаболического синдрома, ключевым моментом которого считается ИР. Наблюдается взаимосвязь между показателями ИР и признаками поражения печени: уровнем инсулина сыворотки крови и наличием лабораторного синдрома цитолиза; уровнем С-пептида и степенью стеатоза, определяемой ультрасонографическим методом, а также размерами печени; увеличением показателя НОМА-IR и выраженностью фиброза печени [46].

Клиническая значимость данного заболевания обусловлена также взаимосвязью с генезом атеросклеротических поражений сосудов и значительным увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В условиях ИР печень становится не только органом-мишенью, но и сама усиливает метаболические нарушения [47]. В работе Л.В. Чесноковой и соавт. (2014) установлено, что наличие и степень выраженности дисфункции эндотелия у пациентов с НАЖБП ассоциируются с выраженностью метаболических нарушений и содержанием адипокинов, при этом более высокое содержание адипонектина коррелирует с увеличением прироста способности к вазодилатации у пациентов с метаболическим синдромом; в группе без дислипидемии и артериальной гипертензии снижение эндотелийзависимой вазодилатации отмечается только при относительно низком содержании адипонектина [48].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — это мультифакториальное гетерогенное заболевание, характеризующееся нарушением менструального цикла, хронической ановуляцией, гиперандрогенией, увеличением размеров и изменением морфологической структуры яичников. Важным механизмом формирования гиперандрогении является ИР. Частота ИР у женщин с СПКЯ составляет 35–60%. Гиперинсулинемия повышает активность цитохрома P450c17, тем самым усиливает синтез андрогенов в тека-клетках и строме поликистозных яичников, способствует синтезу эстрогенов и повышению уровня секреции лютеинизирующего гормона. Наряду с этим избыток инсулина уменьшает образование в печени глобулинов, связывающих половые гормоны, что приводит к увеличению концентрации свободного биологически активного тестостерона [49, 50]. Гиперинсулинемия повышает чувствительность клеток гранулы к ЛГ, вызывая лютеинизацию мелких фолликулов. Это приводит к остановке роста антральных фолликулов и их атрезии.

Клиническими исследованиями было доказано, что снижение гиперинсулинемии приводит к уменьшению содержания яичниковых андрогенов и восстановлению овуляторного менструального цикла, в то время как коррекция гиперандрогении может и не оказывать влияния на степень выраженности гиперинсулинемии [51, 52].

Частота выявления нарушений углеводного обмена при СПКЯ существенно выше, чем в здоровой популяции женщин репродуктивного возраста. Нередко эти нарушения выявляются у женщин молодого возраста [53]. У больных СД2 в возрасте 18–45 лет СПКЯ встречается в 1,5–2 раза чаще, чем у женщин, не имеющих этой патологии. При беременности у женщин с СПКЯ, часто уже имеющих ИР, ГИ и нарушения углеводного обмена, повышен риск гестационного СД. Частота СД беременных может достигать 30%. У пациенток с СПКЯ и гестационным СД в анамнезе частота НТГ и СД2 значительно возрастает и достигает 40 и 14% соответственно [54].

В основе патогенетического лечения ИР лежат немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ от вредных привычек, таких как курение и злоупотребление алкоголем, повышение физической активности, то есть формирование так называемого здорового образа жизни. Снижение массы тела и висцеральной жировой ткани сопровождается улучшением чувствительности периферических тканей к инсулину и положительной динамикой сердечно-сосудистых факторов риска. По данным А.М. Мкртумяна и соавт. (2008), у больных метаболическим синдромом после снижения массы тела достигнуто значимое уменьшение содержания эндотелина-1, являющегося мощным вазоконстриктором. Также отмечалось снижение концентрации маркеров воспаления – С-реактивного белка и ФНО-α. В целом максимальное уменьшение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний было отмечено у пациентов, которые снизили массу тела более чем на 10% [55].

Присоединение медикаментозных методов лечения не исключает немедикаментозных мероприятий, а должно проводиться параллельно. Основными группами препаратов, значимо влияющих на ИР, являются бигуаниды и тиазолидиндионы.

Препарат из группы бигуанидов – метформин устраняет ИР ткани печени, что проявляется снижением процессов гликогенолиза и глюконеогенеза в печени. В меньшей степени этот препарат влияет на ИР на уровне мышечной и жировой тканей. Как показали результаты исследования UKDS, у пациентов, получавших метформин, достоверно реже (на 41 и 39% соответственно) развивались инсульты и инфаркты, а смертность снижалась на 42%. Стоит отметить, что и через 10 лет после завершения исследования эти пациенты оставались более благополучными в отношении всех указанных событий, а также других диабетических микрососудистых осложнений независимо от стабильности компенсации СД и уровня гликированного гемоглобина [56]. Назначение метформина при метаболическом синдроме обеспечивает умень-

шение массы тела, окружности талии, снижение ИР, концентрации в плазме триглицеридов и исходно высокого уровня артериального давления [57].

В конце 90-х годов появилась принципиально новая группа препаратов – тиазолидиндионы. Лекарственные средства этой группы являются синтетическими лигандами γ-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPARγ). Эти рецепторы располагаются преимущественно в ядрах клеток жировой и мышечной ткани. Их также можно обнаружить в ядрах клеток сердечной мышцы, печени и почек. Соединившись с рецепторами PPARγ в ядрах клеток, тиазолидиндионы изменяют транскрипцию генов, регулирующих метаболизм глюкозы и липидов [58]. В результате включается сигнал для формирования белков, участвующих в энзиматических процессах, росте клеток, регуляции активности инсулиновых рецепторов. Благодаря уникальному механизму действия глитазоны снижают резистентность к инсулину преимущественно в мышечной и жировой ткани, превосходя в этом метформин [59].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), механизм действия которых основан на их способности благодаря блокаде АПФ тормозить превращение ангиотензина I в биологически активный ангиотензин II, являются препаратами выбора в лечении больных с метаболическим синдромом. Патогенетическое действие ИАПФ, снижающее активность РААС, приводит к снижению ИР. Более того, ИАПФ обладают не только высокой антигипертензивной активностью, но и рядом других достоинств: отсутствием отрицательного влияния на липидный и пуриновый обмен, кардио-, нефропротективными и антиатеросклеротическими свойствами [60].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокируя РААС на тканевом уровне, имеют аналогичные ИАПФ гемодинамические и метаболические свойства. К их дополнительным преимуществам относится способность к блокированию симпатической активности. Доказана эффективность БРА в уменьшении ИР, а также улучшении показателей углеводного, липидного и пуринового обмена [61].

В настоящее время имеется множество исследований, доказывающих эффективность влияния на ИР моксонидина – препарата из группы агонистов имидазольных рецепторов. Моксонидин посредством воздействия на имидазольные рецепторы устраняет гиперактивность СНС и снижает активность РААС. Это, в свою очередь, приводит к снижению гидролиза жиров и содержания свободных жирных кислот, сокращению доли инсулинорезистентных волокон в скелетных мышцах и усилению переноса и метаболизма глюкозы; все это в конечном итоге приводит к повышению чувствительности к инсулину, снижению уровня триглицеридов, повышению уровня ЛПВП [62].

Заключение

Таким образом, ИР является физиологическим механизмом, защищающим организм от воздействия различных стрессовых факторов. Однако при наличии генетической предрасположенности и факторов риска ИР приобретает патологическую направленность, при-

DOI: 10.14341/ОМЕТ201729-17

нимая участие в патогенезе СД2, АГ, дислипидемии, СПКЯ, заболеваний печени и других заболеваний. Тесные корреляционные связи НОМА-IR с рядом патогенетических факторов ИБС позволяют использовать его в качестве интегрального показателя сердечно-сосудистого риска.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень. Июнь 2016 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> [Obesity and overweight. Fact sheet. Updated June 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> ссылка активна на 03.03.2017]
2. Макашева Р.Т. Адаптивный смысл инсулинорезистентности // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – Т.10. – № 1. – С. 60-67 [Makiseva RT. Adaptive meaning of insulin resistance. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2016;10(1):60-67 (In Russ.)]. doi: 10.12737/18557
3. Квиткова Л.В., Еленская Т.С., Благовещенская О.П. Инсулинорезистентность и факторы, ее определяющие // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 5. – С. 12-16 [Kvitkova LV, Elenskaya TS, Blagoveschenskaya OP. Insulin resistance and defying factors. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2008;5:12-16 (In Russ.)].
4. Шишко Е.И., Мохорт Т.В., Мохорт Е.Г. Нарушения эндокринной регуляции при заболеваниях, связанных с инсулинорезистентностью // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2016. – №5. – С. 76-81 [Shyshko EI, Mokhort TV, Mokhort AG. The endocrine regulation disorders in diseases associated with insulin resistance. *Lechebnoe delo: nauchno-prakticheskii terapevticheskii zhurnal*. 2016;5:76-81 (In Russ.)].
5. Драпкина О.М., Шифрина Ю.О. Некоторые молекулярные аспекты инсулинорезистентности // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т.16. – № 5. – С. 436-40 [Drapkina OM, Shifrina JO, Ivashkin VT. Molecular mechanisms of insulin resistance. *Arterial'naya gipertenziya*. 2010;16(5):436-440 (In Russ.)].
6. Шагалова Н.Я. Инсулинорезистентность – польза или вред? // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 89 [Shagalova NY. Insulin resistance – advantage or harm? *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;2:89 (In Russ.)].
7. Бутрова С.А., Ершова Е.В., Ильин А.В. Адипоцитокينات: резистин и фактор некроза опухолей-α у мужчин с абдоминальным ожирением // Ожирение и метаболизм. – 2007. – № 4. – С. 30-33 [Butrova SA, Ershova EV, Il'in AV. Adipocytokines: resistin and factor of necrosis of tumor-α in men with abdominal obesity. *Obesity and metabolism*. 2007;4:30-33 (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-5003
8. Baratta R, Amato S, Degano C, et al. Adiponectin Relationship with Lipid Metabolism Is Independent of Body Fat Mass: Evidence from Both Cross-Sectional and Intervention Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(6):2665-2671. doi: 10.1210/jc.2003-031777.
9. von Eynatten M. Relationship of Adiponectin with Markers of Systemic Inflammation, Atherogenic Dyslipidemia, and Heart Failure in Patients with Coronary Heart Disease. *Clinical Chemistry*. 2006;52(5):853-859. doi: 10.1373/clinchem.2005.060509.
10. Скудаева Е.С., Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф. Уровни резистина, адипонектина и инсулинорезистентности у пациентов с разной степенью нарушений углеводного обмена // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 3. – С. 57-60 [Skudaeva ES, Pashentseva AV, Verbovoy AF. Urovni rezistina, adiponektina i insulinorezistentnosti u patsientov s raznoi stepen'yu narushenii uglevodnogo obmena. *Obesity and metabolism*. 2011;3:57-60 (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-4838
11. Yang R, Barouch LA. Leptin Signaling and Obesity: Cardiovascular Consequences. *Circulation Research*. 2007;101(6):545-559. doi: 10.1161/circresaha.107.156596.
12. Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. Жировая ткань как эндокринный регулятор (обзор литературы) // Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина. – 2008. – № 1. – С. 32-44 [Chubrieva SYu, Gluhov NV, Zaychik A.M. Zhirovaya tkan' kak endokrinniiy regulatoryr (obzor literatury). *Vestnik SPbGU. Seriya 11. Meditsina*. 2008;1:32-44 (In Russ.)].
13. Пашенцева А.В. Роль лептина и резистина в развитии инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2 типа. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Самара; 2012. [Pashentseva AV. Rol' leptina i rezistina v razviti'i insulinorezistentnosti u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. [dissertation] Samara; 2012. (In Russ.)]. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/rol-leptina-i-rezistina-v-razviti-i-insulinorezistentnosti-u-bolnyh-saharnym-diabetom-2-tipa> Ссылка активна на 03.03.2017.
14. Ворожцова Е.И. Роль дефицита тестостерона в развитии инсулинорезистентности у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Самара; 2013. [Vorozhchova E.I. Rol' defitsita testosterona v razviti'i insulinorezistentnosti u muzhchin s sakharnym diabetom 2 tipa. [dissertation] Samara; 2013. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.disserscat.com/content/individualizatsiya-dietoterapii-bolnykh-sakharnym-diabetom-tipa-2-na-osnove-analiza-pishchev> Ссылка активна на 03.03.2017.
15. Osegebe I, Okpara H, Azinge E. Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women. *Annals of African Medicine*. 2016;15(1):14. doi: 10.4103/1596-3519.158524.
16. Кадыкова О.И. Роль гормонов жировой ткани в генезе инсулинорезистентности у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 54-57 [Kadykova OI. The role of fatty tissue hormones in development of insulin resistance in patients with hypertension disease and type 2 diabetes mellitus. *Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal*. 2012;2:54-57 (In Russ.)].
17. Кириллова О.О., Ворожко И.В., Гаппарова К.М., и др. Адипокины и метаболизм ключевых пищевых веществ у больных с ожирением // Терапевтический архив. – 2014. – № 1. – С. 45-48 [Kirillova OO, Vorozhko IV, Gapparova KM, et al. Adipokines and the metabolism of key nutrients in patients with obesity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;1:45-48 (In Russ.)].
18. Вербовой А.Ф. Гипотиреоз: клиническая картина и лечение // Врач. – 2015. – №10. – С. 21-24 [Verbovoy AF. Hypothyroidism: clinical picture and treatment. *Vrach*. 2015;10:21-24 (In Russ.)].
19. Garduno-Garcia JdJ, Alvirde-Garcia U, Lopez-Carrasco G, et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *European Journal of Endocrinology*. 2010;163(2):273-278. doi: 10.1530/eje-10-0312.
20. Roos A, Bakker SJL, Links TP, et al. Thyroid Function Is Associated with Components of the Metabolic Syndrome in Euthyroid Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(2):491-496. doi: 10.1210/jc.2006-1718.
21. Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. Relation of Vitamin D Deficiency to Cardiovascular Risk Factors, Disease Status, and Incident Events in a General Healthcare Population. *The American Journal of Cardiology*. 2010;106(7):963-968. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.05.027.
22. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Капишиников А.В., Демидова Д.В. Витамин D3, остеопротегерин и другие гормонально-метаболические показатели у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // Терапевт. – 2013. – №1. – С. 42-48 [Verbovoi AF, Sharonova LA, Kapishnikov AV, Demidova DV. Vitamin D3, osteoprotegerin and other hormonal and metabolic parameters in male patients with type 2 diabetes. *Terapevt*. 2013;1:42-48 (In Russ.)].
23. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(6):2017-2029. doi: 10.1210/jc.2007-0298.
24. Penckofer S, Kouba J, Wallis DE, Emanuele MA. Vitamin D and Diabetes. *The Diabetes Educator*. 2008;34(6):939-954. doi: 10.1177/0145721708326764.
25. Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р. Методы количественной оценки инсулинорезистентности // Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 2. – С. 19-23 [Mayorov AY, Urbanova KA, Galstyan GR. Methods for quantitative assessment of insulin resistance. *Obesity and metabolism*. 2009;2:19-23 (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-5313
26. Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А., Митрошина Е.В. Некоторые аспекты патогенеза пубертатного ожирения // Практическая медицина. – 2014. – № 9(85). – С. 42-46 [Verbovoy AF, Dolgikh JuA, Mitroshina EV. Some aspects of the pathogenesis of pubertal obesity. *Prakticheskaya meditsina*. 2014;9(85):42-46 (In Russ.)].
27. Бекезин В.В. Инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция. Их вклад в развитие метаболического синдрома у детей и подростков // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2012. – № 23. – С. 134-142 [Bekezin VV. Insulin resistance and endothelial dysfunction. Contribution to the development of metabolic syndrome in children and adolescents. *Vladikavkazskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2012;23:134-142 (In Russ.)].
28. Болотова Н.В., Лазебникова С.В., Аверьянов А.П. Особенности формирования метаболического синдрома у детей и подростков // Педиатрия. – 2007. – Т. 86. № 3. – С. 35-39 [Bolotova NV, Lazebnikova SV, Aver'yanov AP. Osobennosti formirovaniya metabolicheskogo sindroma u detei i podrostkov. *Pediatriya*. 2007;86(3):35-39 (In Russ.)].
29. Бардымова Т.П., Березина М.В., Михалева О.Г., Мистяков М.В. Ожирение и гестационный сахарный диабет // Сибирский медицинский журнал

- (Иркутск). – 2015. – № 4. – С. 9-15 [Bardymova TP, Berezhina MV, Mikhaleva OG, Mistyakov MV. Obesity and gestational diabetes mellitus. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2015;4:9-15 (In Russ)].
30. Попова П.В., Ткачук А.С., Дронова А.В., и др. Плацентарный лактоген, плацентарный фактор роста, резистентность к инсулину в ранние сроки беременности и риск развития гестационного диабета // Проблемы эндокринологии. – 2016. – №62(5). – С. 31 [Popova PV, Tkachuk AS., Dronova AV, et al. Placental lactogen, placental growth factor, insulin resistance in early pregnancy and risk for gestational diabetes. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(5):31 (In Russ)]. doi: 10.14341/probl201662531-32
 31. Макаров И.О., Боровкова Е.И., Казаков Р.Д. Характер метаболических изменений у беременных с ожирением // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 13(3). – С. 38-41 [Makarov IO, Borovkova EI, Kazakov RD. The pattern of metabolic changes in pregnant women with obesity. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2013;13(3):38-41 (In Russ)].
 32. Шибанова Е.И. Клинико-иммунологические аспекты инсулинорезистентности во время беременности. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2009. [Shibanova EI. *Kliniko-immunologicheskie aspekty insulinorezistentnosti vo vremya beremennosti*. [dissertation] Moscow; 2009. (In Russ)]. Доступно по: <http://www.disserscat.com/content/kliniko-immunologicheskie-aspekty-insulinorezistentnosti-vo-vremya-beremennosti> Ссылка активна на 03.03.2017.
 33. Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А. Влияние ожирения и инсулинорезистентности на репродуктивное здоровье женщин // Медицинский совет. – 2015. – №4. – С. 82-87 [Kalinchenko SY, Vorslov LO, Tyuzikov IA, Tishova YA. The effects of obesity and insulin resistance on women's reproductive health. *Meditsinskii sovet*. 2015;4:82-87 (In Russ)].
 34. Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Роль инсулинорезистентности в развитии кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Сибирский медицинский журнал. (Томск). – 2009. – Т. 24. – № 1. – С. 13-16 [Bondar IA, Shabelnikova OYu. The role of insulin resistance in the development of cardiovascular diabetic autonomous neuropathy in type 2 diabetes mellitus patients. *Sibirskii meditsinskii zhurnal. (Tomsk)*. 2009; 24(1):13-16 (In Russ)].
 35. Ерохина Е.Н. Роль инсулинорезистентности в развитии макрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа и пути ее коррекции. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2007. [Erokhina EN. *Rol' insulinorezistentnosti v razvitií makrososudistykh oslozhnenii sakharnogo diabeta 2 tipa i puti ee korrektsii*. [dissertation] Moscow; 2007. (In Russ)]. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/rol-insulinorezistentnosti-v-razvitií-makrososudistykh-oslozhneniy-sakharnogo-diabeta-2-tipa-i-puti-ee-korrektsii> Ссылка активна на 03.03.2017.
 36. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Патогенетические взаимосвязи артериальной гипертензии и инсулинорезистентности // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 5. – С. 100-103 [Korneeva ON, Drapkina OM. Pathogenetic interaction of arterial hypertension and insulin resistance. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2006;5:100-103 (In Russ)].
 37. Квиткова Л.В., Еленская Т.С., Благовещенская О.П., и др. Влияние инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена на течение острого периода инфаркта миокарда // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 2. – С. 9-13 [Kvitkova LV, Elenskaia TS, Blagoveshchenskaia OP, et al. The influence of insulin resistance and disturbances of carbohydrate metabolism in the acute period of myocardial infarction. *Problems of Endocrinology*. 2011;2:9-13 (In Russ)]. doi: 10.14341/probl20115729-13
 38. Груздева О.В., Каретникова В.Н., Учасова Е.Г., и др. Инсулинорезистентность и риск неблагоприятного исхода через 1 год после перенесенного инфаркта миокарда // Врач. – 2015. – № 12. – С. 30-34 [Gruzdeva OV, Karetnikova VN, Uchasova EG, et al. Insulin resistance and a risk of poor outcome one year after myocardial infarction. *Vrach*. 2015;12:30-34 (In Russ)].
 39. Квиткова Л. В., Еленская Т. С., Благовещенская О. П., Барбараш О. Л. Эволюция инсулинорезистентности на примере больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – №26(4-2). – С. 161-165 [Kvitkova LV, Elenskaya TS, Blagoveshchenskaya OP, Barbarash OL. Insulin resistance evolution by the example of patients with myocardial infarction with ST segment elevation. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2011;26(4-2):161-165 (In Russ)].
 40. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – № 4. – С. 32-38 [Drapkina OM, Ivashkin VT. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (Results of open multicenter prospective observational study DIREG L 01903). *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014;4:32-38 (In Russ)].
 41. Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 4. – С. 7-15 [Ivashkin VT. Nuclear receptors and liver disease. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2010;4:7-15 (In Russ)].
 42. Бугеев А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 4. – С. 21-25 [Bueverov AO. Oksidativnyi stress i ego rol' v povrezhdenii pecheni. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2002;4:21-25 (In Russ)].
 43. Гриневич В.Б., Сас Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинико-социальные аспекты проблемы // Российские медицинские вести. – 2010. – № 4. – С. 55-62 [Grinevich VB, Sas YE. Nonalcoholic fatty liver disease: clinical and social aspects of the problem. *Rossiiskie meditsinskije vesti*. 2010;4:55-62 (In Russ)].
 44. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Беляева Е.Л. Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 5. – С. 26-35 [Yermolova TV, Yermolov SYu, Belyaeva YE. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Modern Approach to the Problem. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2016;5:26-35 (In Russ)].
 45. Балукова Е.В., Барышников Н.В., Белоусова Л.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы // Фарматека. – 2016. – № 2. – С. 63-68 [Balukova EV, Baryshnikov NV, Belousova LN. Nonalcoholic fatty liver disease: current state of problem. *Farmateka*. 2016;2:63-68 (In Russ)].
 46. Петрова Ю.Н. Клинико-лабораторная характеристика неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2007. [Petrova JuN. *Kliniko-laboratornaya kharakteristika nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni u bol'nykh s metabolicheskim sindromom*. [dissertation] Saint-Petersburg; 2007. (In Russ)]. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/kliniko-laboratornaya-kharakteristika-nealkogolnoy-zhirovoi-bolezni-pecheni-u-bolnyh-s-metabolicheskim-sindromom> Ссылка активна на 03.03.2017.
 47. Чеснокова Л.В., Петров И.М., Трошина И.А., Медведева И.В. Инсулинорезистентность, атерогенные нарушения и фиброз печени у больных с метаболическим синдромом // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 2. – С. 17-23 [Chesnokova LV, Petrov IM, Troshina IA, Medvedeva IV. Insulin resistance, atherogenic disorders and liver fibrosis in patients with metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2014;2:17-23 (In Russ)]. doi: 10.14341/omet2014217-23
 48. Чеснокова Л. В., Петров И. М., Медведева И. В. Функция эндотелия и содержание адипокинов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2014. – № 6. – С. 18-24 [Chesnokova LV, Petrov IM, Medvedeva IV. Endothelial function and adipokine contents at non-alcoholic fatty liver disease. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2014;6:18-24 (In Russ)].
 49. Захарова Н.Н., Дворянский С.А. Синдром поликистозных яичников // Вятский медицинский вестник. – 2010. – № 2. – С. 3-8 [Zaharova NN, Dvoryanskij SA. Sindrom polikistoznykh yaichnikov. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2010;2:3-8 (In Russ)].
 50. Богатырёва Е.М. Современные представления о синдроме поликистозных яичников // Педиатр. – 2010. – Т. 1. – № 1. – С. 36-42 [Bogatyrjova EM. Sovremennye predstavleniya o sindrome polikistoznykh yaichnikov. *Pediatr*. 2010;1(1):36-42 (In Russ)].
 51. Азизова М.Э. Синдром поликистозных яичников с позиций современных представлений // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96. – № 1. – С. 77-80 [Azizova ME. Polycystic ovary syndrome – modern concepts. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2015;96(1):77-80 (In Russ)].
 52. Андреева Е.Н., Пищулин А.А., Акмаев Р.И., и др. Сравнительное изучение влияния инсулинорезистентности на андрогенную активность надпочечников и яичников у женщин раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистоза яичников // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 2. – С. 29-35 [Andreeva EN, Pishchulin AA., Akmaev RI, et al. Sravnitel'noe izuchenie vliyaniya insulinorezistentnosti na androgennuyu aktivnost' nadpochechnikov i yaichnikov u zhenshchin rannego reproduktivnogo vozrasta s sindromom polikistoza yaichnikov. *Obesity and metabolism*. 2010;2:29-35 (In Russ)]. doi: 10.14341/2071-8713-5206
 53. Соболева Е.Л. Состояние углеводного обмена при синдроме поликистозных яичников // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 5. – С. 41-45 [Soboleva EL. Carbohydrate metabolism in the patients presenting with polycystic ovary syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2012;5:41-45 (In Russ)]. doi: 10.14341/probl20125841-45
 54. Найдуклова А.А., Табеева Г.И., Чернуха Г.Е. Эндокринно-метаболические нарушения и онкологические риски при синдроме поликистозных яичников: новые возможности терапии инсулиносенсибилизаторами (обзор литературы) // Medica mente. – 2015. – № 1. – С. 20-25 [Najdukova AA, Tabeeva GI, Chernuha GE. Endokrinno-metabolicheskie narusheniya i onkologicheskie riski pri sindrome polikistoznykh yaichnikov: novye vozmozhnosti terapii insulinosensitizatorami (obzor literatury). *Medica mente*. 2015;1:20-25 (In Russ)].
 55. А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова, Н.В. Маркина, М.А. Гарбузова. Параметры эндотелиальной функции и инсулинорезистентности больных метаболическим

DOI: 10.14341/OMET201729-17

- синдромом до и после снижения массы тела // Ожирение и метаболизм. – 2008. – № 1. – С. 18-22 [Mkrtumyan AM, Biryukova EV, Markina NV, Garbuzova MA. Parameters of endothelial function and insulin resistance in patients with metabolic syndrome before and after weight loss. *Obesity and metabolism*. 2008;1:18-22 (In Russ)]. doi: 10.14341/omet2008118-22
56. Демидова Т. Ю. Этиопатогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диабете типа 2 // Фарматека. – 2010. – № 16. – С. 18-24 [Demidova TYu. Etiopathogenic role of insulin resistance in the development of metabolic and vascular disorders in type 2 diabetes mellitus. *Farmateka*. 2010;16:18-24 (In Russ)].
57. Маркова Т.Н., Кичигин В.А., Подачина С.В., Мкртумян А.М. Возможности медикаментозной профилактики метаболического синдрома при абдоминальном ожирении // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – №14. – С. 35 [Markova TN, Kichigin VA, Podachina SV, Mkrtumjan AM. Vozmozhnosti medikamentoznoi profilaktiki metabolicheskogo sindroma pri abdominal'nom ozhireni. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2015;14:35 (In Russ)].
58. Шестакова М.В., Брескина О.Ю. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению // *Consilium Medicum*. – 2002. – № 10. – С. 523-527 [Shestakova MV, Breskina OYu. Insulinorezistentnost': patofiziologiya, klinicheskie proyavleniya, podkhody k lecheniyu. *Consilium Medicum*. 2002;10:523-527 (In Russ)].
59. Мкртумян А.М. Глитазоны: что назначать пациентам с инсулинорезистентностью? // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 47. – С. 32-37 [Mkrtumjan AM. Glitazoni: chto naznachat' patsientam s insulinorezistentnost'yu? *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;47:32-37 (In Russ)].
60. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла: преимущества применения при метаболическом синдроме // Врач. – 2012. – № 12. – С. 42-45 [Drapkina OM, Korneeva ON. A fixed-dose combination of amlodipine and lisinopril: the advantages of its use in metabolic syndrome. *Vrach*. 2012;12:42-45 (In Russ)].
61. Vitale C., Mercurio G., Castiglioni C. et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Diabetology*. 2005;4(1):6. doi: 10.1186/1475-2840-4-6.
62. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом (результаты исследования ALMAZ) // Системные гипертензии. – 2006. – № 2. – С. 14-17 [Chazova IE, Mychka VB. Novye vozmozhnosti v lechenii bol'nykh s metabolicheskim sindromom (rezul'taty issledovaniya ALMAZ). *Sistemnye gipertenzii*. 2006;2:14-17 (In Russ)].

Информация об авторах [Authors Info]

Пашенцева Анна Владимировна, к.м.н. [Anna V. Pashentseva, PhD]. Адрес: 443067, Самара, ул. Советской Армии, 56 [Address: 56, Sovetskoi Armii street, 443067 Samara, Russia]; ORCID 0000-0002-0162-1349; eLibrary SPIN: 2923-6745; e-mail: a-pashentseva@yandex.ru

Вербовой Андрей Феликсович, д.м.н., проф. [Andrey F. Verbovoy, ScD, prof.]; ORCID: 0000-0001-6123-5610; eLibrary SPIN: 2923-6745. Шаронова Людмила Александровна, к.м.н. [Ludmila A. Sharonova, PhD]; ORCID: 0000-0001-8827-4919; eLibrary SPIN: 9055-3594

Цитировать:

Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т.14. — №. 2 — С.9-17. doi: 10.14341/OMET201729-17

To cite this article:

Pashentseva AV, Verbovoy AF, Sharonova LA. Insulin resistance in therapeutic clinic *Obesity and metabolism*. 2017;14(2):9-17. doi: 10.14341/OMET201729-17