REVIEW

Резистентность к инсулину – конфликт между биологическими настройками энергетического метаболизма и образом жизни человека (взгляд на проблему с эволюционных позиций)

© Титов В.Н., Ширинский В.П.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва

Биологическое предназначение позднего в филогенезе гуморального медиатора инсулина состоит в обеспечении субстратами для наработки энергии биологической функции локомоции, движения за счет сокращения поперечнополосатых миоцитов. Инсулин призван реализовать эволюционное развитие – повысить кинетические параметры организма за счет эффективной наработки АТФ митохондриями. Субстратами же для синтеза АТФ являются, в первую очередь, экзогенные жирные кислоты, оптимальные эндогенные жирные кислоты, синтезированные из экзогенной глюкозы, и сама глюкоза. При действии инсулина клетки из глюкозы синтезируют ω-9 C18:1 олеиновую жирную кислоту; митохондрии окисляют ее с более высокой скоростью, чем экзогенную и эндогенно синтезированную C16:0 пальмитиновую жирную кислоту. При физиологичном действии инсулина и нормальной функции митохондрий наиболее частой причиной формирования резистентности к инсулину являются неоптимальные свойства экзогенных жирных кислот пищи для окисления их в митохондриях.

Превышение в пище содержания пальмитиновой насыщенной жирной кислоты над олеиновой мононенасыщенной жирной кислотой – условие формирования синдрома резистентности к инсулину. Основа синдрома резистентности к инсулину – хроническое состояние дефицита in vivo энергии, недостаточная продукция АТФ для реализации биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации. Поздний в филогенезе инсулин эффективно ингибирует липолиз только в филогенетически поздних подкожных адипоцитах, но не в более ранних в филогенезе висцеральных жировых клетках сальника. Несогласованность регуляции метаболизма субстратов энергии в разных депо жировых клеток in vivo на фоне кажущегося «относительного биологического совершенства» и составляет этиологическую основу резистентности к инсулину.

Ключевые слова: *инсулин; резистентность к инсулину; АТФ; пальмитиновая кислота; олеиновая кислота; биологическая адаптация; глюкоза*

Insulin resistance: the conflict between biological settings of energy metabolism and human lifestyle (a glance at the problem from evolutionary viewpoint)

Vladimir N. Titov, Vladimir P. Shirinsky

Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia

A biological function of the phylogenetically late humoral mediator insulin is to provide energy substrates for locomotion, i.e. movement resulting from contraction of striated muscles. Insulin is able to meet this evolutionary demand of an organism by means of the effective ATP production in the mitochondria. Exogenous fatty acids, optimised endogenous fatty acids produced from glucose and glucose itself are the major substrates for ATP synthesis. Cells stimulated by insulin produce ω-9 C18:1 oleic acid from glucose. This fatty acid is oxidised by the mitochondria at a higher rate than exogenous and endogenous C16:0 palmitic fatty acid. In the normal state of insulin system and mitochondria, the frequent cause of insulin resistance is the non-optimal properties of dietary fatty acids supplied for oxidation by the mitochondria. Dietary excess of saturated palmitic fatty acid over monogenic oleic fatty acid causes insulin resistance to develop. Insulin resistance syndrome is the condition of in vivo energy deficiency and insufficient production of ATP for the realisation of the biological adaptation and compensation. Insulin effectively inhibits lipolysis only in phylogenetically late subcutaneous adipocytes but not in phylogenetically early visceral fat cells of the omentum. Discrepancy in the regulation of energy substrate metabolism against the background of a 'relative biological perfection' of higher mammals is the aetiological basis of insulin resistance.

Keywords: *insulin; insulin resistance; ATP; palmitic acid; oleic acid; biological adaptation; glucose*

CC BY-NC-SA 4.0

© Russian Association of Endocrinologists, 2016

Received: 10.06.2016. Accepted: 06.07.2016.

Сахарный диабет. 2016;19(4):286-294 doi: 10.14341/DM7959 Diabetes Mellitus. 2016;19(4):286-294

Согласно данным ВОЗ, число пациентов с синдромом резистентности к инсулину составляет только в Европе около 60 млн человек. В индустриальных странах распространенность его среди лиц старше 30 лет составляет 10–34%. Если раньше считали, что резистентность к инсулину – в основном удел пожилых, то сегодня выявлено много случаев заболевания у молодых людей и подростков. Синдром резистентности к инсулину всегда проявляется в гипергликемии, а при длительной продолжительности ее закономерно формируется гиперинсулинемия. На этом основании синдром резистентности к инсулину почти сто лет трактуют как нарушение метаболизма глюкозы; это действительно происходит, но всегда является вторичным. Синдром резистентности к инсулину – это, в первую очередь, нарушение регуляции инсулином метаболизма жирных кислот (ЖК). Почему это так, становится понятно при рассмотрении биологической роли гуморального медиатора инсулина с позиций предложенной нами филогенетической теории общей патологии, при рассмотрении формирования системы инсулина на ступенях филогенеза, в эволюционном аспекте при оценке биологической роли гормона в последовательном взаимоотношении его с более ранними в филогенезе гуморальными медиаторами регуляции метаболизма.

Становление биологических функций и биологических реакций на ранних ступенях филогенеза

Согласно разрабатываемой нами филогенетической теории общей патологии [1], в развитии организмов и становлении биологических функций и биологических реакций на ступенях филогенеза можно выделить несколько уровней.

Первый уровень соответствует ранним стадиям филогенеза, когда каждая клетка независима и реализует биологическую функцию адаптации, биологические реакции стресса и компенсации аутокринного метаболизма только «для себя и за свой счет». Через миллионы лет на пути аутокринного развития регуляции метаболизма клетки достигли уровня «относительного биологического совершенства». С этого времени начинается становление второго уровня регуляции метаболизма – уровня паракринной регуляции сообществ функционально разных клеток и далее органов. Для обеспечения регуляции в паракринных сообществах (ПС) клеток начинается становление кровеносной, а позже и лимфатической системы. Особую роль в регуляции метаболизма приобретают микроциркуляция и поддержание физико-химического состава межклеточной среды путем реализации биологических функций гомеостаза и биологической функции эндоэкологии – поддержания «чистоты» межклеточной среды.

Возникает пул клеток рыхлой соединительной ткани, который реализует локальную секрецию гуморальных (гормональных) медиаторов в ПС; позже это происходит в органах. На основе функции гуморальных медиаторов начинается реализация регуляции биологической реакции «метаболизм ↔ микроциркуляция» (М↔М). Дальнейшее единение сформированных из ПС органов и систем органов, осуществление ими одновременно биологической функции трофологии и гомеостаза, биологической функции эндоэкологии и адаптации, функции продолжения вида обеспечило формирование новой регуляторной системы – гуморальной, векторной, нейрогуморальной и далее вегетативной нервной системы.

Произошло функциональное разделение клеток и по отношению к субстратам метаболизма для наработки энергии. Так, энтероциты всасывают ЖК, этерифицируют их со спиртом глицерином в неполярные триглицериды (ТГ) и далее с помощью микросомального белка, переносящего триглицериды, формируют хиломикроны (ХМ). Это ассоциаты первичных капель из неполярных ТГ, покрытые монослоем из полярных фосфолипидов (ФЛ), фосфатидилхолина (ФХ) и неэтерифицированного спирта холестерина (ХС). Липопротеиды, в том виде, в каком мы их знаем сегодня, появились в эволюции позднее на миллионы лет. ХМ по сформированным лимфатическим протокам поступали в клетки рыхлой соединительной ткани. Будучи полифункциональными, клетки рыхлой соединительной ткани стали одновременно депонировать экзогенные ЖК в форме ТГ и реализовывать ранние возможности биологической реакции врожденного иммунитета, биологической функции адаптации.

В дальнейшем в организмах сформировались два централизованных депо субстратов для наработки клетками энергии; это: а) пул перипортальных гепатоцитов, которые запасают глюкозу в форме гликогена и б) клетки висцеральной жировой ткани сальника; они запасают ЖК в форме капель ТГ. Реализуя биологическую функцию адаптации при нарушении гомеостаза путем биологических реакций компенсации и стресса, перипортальные гепатоциты и висцеральные жировые клетки (ВЖК) стали централизованно освобождать в межклеточную среду глюкозу при гидролизе гликогена и освобожденные из запасенных ТГ ЖК в форме полярных неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК). В плазме крови и межклеточной среде НЭЖК связывает и переносит к клеткам липидпереносящий белок альбумин. Это обеспечило реализацию биологической функции гомеостаза – для каждой из клеток in vivo всегда всего должно быть достаточно, в частности субстратов для наработки энергии в форме АТФ.

Через миллионы лет, на втором уровне регуляции метаболизма в ПС клеток, органов и систем, на основе реализации биологической реакции «М↔М», в свою очередь, достигнуто состояние «относительного биологического совершенства». С этого времени начался третий уровень совершенствования регуляции биологической реакции «М↔М», уже на уровне организма; продолжается он и в настоящее время.

Особенностями третьего уровня является формирование новой, биологической функции локомоции – движения за счет сокращения поперечнополосатых,

скелетных миоцитов и выраженное повышение «кинетических параметров» организма как биологической системы [2]. На поздних ступенях филогенеза для большинства организмов, включая человека, это явилось облигатным условием совершенствования биологической функции адаптации в постоянном противостоянии воздействию неблагоприятных факторов внешней среды.

На третьем уровне совершенствования регуляции метаболизма произошло:

а) формирование замкнутой системы кровообращения из филогенетически раннего дистального и более позднего проксимального отделов артериального русла с разной гуморальной регуляцией, включая функцию и нового органа – центрального насоса, сердца;
б) образование из гладкомышечных клеток поперечнополосатых миоцитов, скелетной мускулатуры и синцития кардиомиоцитов;
в) завершение формирования централизованной, адаптивной регуляции метаболизма в рамках совершенствования биологической реакции «М↔М» с участием гуморальных (гормональных) медиаторов, вегетативной нервной системы, включая афферентную импульсацию с интероцептивных сенсорных окончаний прямо в сосудодвигательный центр продолговатого мозга и последующую эфферентную, симпатическую/парасимпатическую импульсацию от центра на сердце и сосуды;
г) окончательное становление системы инсулина, предназначенной для обеспечения субстратами наработки энергии инсулинозависимых клеток; к ним относятся скелетные миоциты, синцитий кардиомиоцитов, перипортальные гепатоциты, адипоциты и высокоспециализированные оседлые макрофаги печени – клетки Купфера;
д) завершение компенсации не устраненных в филогенезе несоответствий регуляции биологической реакции «М↔М» на втором и третьем уровнях «относительного биологического совершенства». К устранению несогласованностей регуляции метаболизма подключилась новая биологическая функция – когнитивная. Можно полагать, что через миллионы лет развития она стала проявлять и элементы биологической функции интеллекта.

Взаимоотношение жирных кислот и глюкозы – субстратов наработки энергии для реализации в биологических функциях трофологии, гомеостаза и адаптации

В настоящее время ЖК и глюкоза являются основными субстратами для выработки биологической энергии высшими организмами, в том числе и видом Homo sapiens. Введение их в энергетический метаболизм в филогенезе происходило, по-видимому, не одновременно. Древнейшие одноклеточные организмы Археи были хемоавтотрофами и использовали для выработки энергии окисление неорганических веществ, таких как аммиак, сероводород, сера, закисное железо, метан, присутствовавших на Земле на ранних этапах развития жизни. Одним из таких субстратов мог быть ацетат, образование которого из неорганических предшественников (сероуглерода и хлора) в условиях, сходных с таковыми на Земле того времени, было показано экспериментально А. Кольбе в XIX в. Резонно полагать, что такой относительно сложный энергетический субстрат как глюкоза в этот период еще не возник. Используя ацетат, Археи с помощью специальных ферментных систем создали более длинные ЖК вплоть до С18, включая полиненасыщенные ЖК [3]. Эти молекулы использовались ими для построения клеточной мембраны и могли служить альтернативным источником энергии.

Спустя миллионы лет сформировались более поздние одноклеточные – автотрофы; они, используя энергию солнца, стали из углекислого газа и воды синтезировать глюкозу, образуя одновременно и O_2. Позже на ступенях филогенеза произошло «великое свершение» – симбиотическое слияние одноклеточных организмов с образованием более совершенных, полифункциональных клеток-симбионтов, имеющих отделенное от цитоплазмы ядро, содержащее геном клетки, и специальные органеллы с собственной мембраной и собственным геномом – митохондрии и хлоропласты (последние в настоящее время имеются в клетках растений). По ряду признаков этими органеллами могли стать представители древних Архей. От Архей симбионты получили, в частности, транспортер CD36 – транслоказу ЖК, гидрофобные рафты (плоты) клеточной мембраны, на которых располагается CD36, и семейство белков переносчиков ЖК в цитоплазме. При этом клетки-симбионты остались автотрофами-аэробами и продолжили синтезировать глюкозу и реализовывать ее метаболизм.

Симбионты для удовлетворения потребностей клеток в энергии, для метаболизма в митохондриях, в цикле Кребса стали использовать: а) ацетил-КоА, образованный в митохондриях in situ из кетоновых тел и ЖК и б) ацетил-КоА, сформированный из глюкозы, из пировиноградной кислоты в цитоплазме клеток. Аутокринное, биохимическое переключение окисления в митохондриях ацетил-КоА из ЖК и ацетил-КоА из глюкозы (пирувата) в литературе именуется циклом Рендла. В клетках эти реакции определены наличием в межклеточной среде в первую очередь ацетата, кетоновых тел и ЖК; если же этих субстратов нет, клетки начинают поглощать глюкозу.

Формирование аутотрофами основ гуморальной, векторной регуляции метаболизма как прообраза нейрогуморальной системы

Ранним прообразом центральной нервной системы (ЦНС), как структурно, так и функционально, мы полагаем, является система гуморальной, векторной регу-

ляции метаболизма. Согласно филогенетической теории общей патологии, зачатки этой системы сформировались у древних одноклеточных автотрофов еще до возникновения симбиотических организмов. В силу такой филогенетической последовательности обеспечение всех энергетических затрат гуморальной векторной системы регуляции метаболизма, а позже и сформированных на ее основе начальных структур ЦНС, было осуществлено за счет метаболизма ацетил-КоА, образованного из глюкозы, из пировиноградной кислоты. Таким образом, в качестве базового процесса симбиотические организмы унаследовали от древних автотрофов обеспечение будущей нервной системы макроэргическим АТФ за счет метаболизма глюкозы, включая последовательность реакции гликолиза в цитоплазме, образования молочной кислоты, формирования в цитоплазме пировиноградной кислоты и далее окисления ацетил-КоА в биохимических реакциях цикла Кребса и физико-химических реакциях дыхательной цепи.

ЦНС – система, которая с ранних этапов становления многоклеточных организмов призвана привести в соответствие не устраненные на ступенях филогенеза несогласованности биологической реакции М↔М на уровне органов, систем органов и организма. Гуморальная, векторная (позже электроимпульсная) регуляция метаболизма in vivo стала сочетанно, логично управлять процессами метаболизма на разных уровнях «относительного биологического совершенства».

На аутокринном уровне у симбионтов не могло произойти полного обособления системы гуморальной, векторной регуляции метаболизма от остальных органелл цитоплазмы. Это разделение началось на уровне ПС клеток и было завершено на стадии многоклеточных организмов путем формирования функционального бислоя клеток эндотелия – астроцитов с образованием структуры, обозначаемой как гематоэнцефалический барьер. Одновременно с этим произошло формирование локального пула межклеточной среды – цереброспинальной жидкости, с которой непосредственно контактируют клетки нервной системы, включая нейроны, их дендриты и аксоны. При гипергликемии уровень глюкозы в цереброспинальной жидкости повышается за счет диффузии глюкозы из крови по градиенту концентрации, и это лежит в основе формирования диабетической нейропатии.

Инсулин и оптимизация in vivo субстратов для наработки энергии

Поскольку реализация биологической функции питания на всех ступенях филогенеза оставалась проблемой (пищи всегда не хватало), повлиять in vivo на функцию трофологии (питания) в плане ограничения потребления субстратов не столь легко. Решить эту проблему можно только с использованием когнитивной биологической функции и интеллекта вида Человек разумный. В то же время у небольшой части людей, которые постоянно имеют небольшую массу тела, больших усилий для этого не прилагая, на уровне генома усилена экспрессия рецепторов активации пролиферации пероксисом. Органеллы пероксисомы в гепатоцитах всех животных, приматов и человека призваны, в первую очередь, оптимизировать состав экзогенных ЖК, поступающих в гепатоциты. Происходит это при действии комплекса оксидаз, путем окисления в пероксисомах всех экзогенных, афизиологичных ЖК, которые гепатоциты поглотили в составе ХМ, которые сформировали энтероциты.

Процедура оптимизации экзогенных ЖК состоит в активации одновременно α-, β- и ω-оксидаз ЖК и окислении в пероксисомах всех афизиологичных ЖК. Образования АТФ при этом не происходит, выделяются только калории тепла. Если при окислении образуются фрагменты ЖК, которые можно окислить в митохондриях, белки цитоплазмы, связывающие ЖК, переносят их к митохондриям. Когда же образуются конечные катаболиты ЖК – короткоцепочечные дикарбоновые кислоты, они экскретируются почками с мочой.

Начиная с ранних стадий филогенеза, с аутокринного уровня регуляции метаболизма, все клетки из ацетил-КоА синтезируют насыщенную С16:0 пальмитиновую ЖК. Инсулинзависимые адипоциты реализуют синтез более длинноцепочечной и мононенасыщенной С18:1 олеиновой ЖК. Инсулин стимулирует поглощение клетками глюкозы, активируя экспрессию и выставление на плазматическую мембрану дополнительного количества глюкозных транспортеров ГЛЮТ4. Одновременно этот гормон индуцирует экспрессию ферментов липогенеза: ацетил-КоА-карбоксилазу, синтазу ЖК и пальмитоил-КоА-элонгазу [4] и стеарил-КоА-десатуразу [5]. Последние два фермента удлиняют пальмитиновую насыщенную ЖК (НЖК) на молекулу ацетил-КоА (на 2 атома углерода) с образованием С18:0 стеариновой ЖК [6]. Затем стеарил-КоА-десатураза превращает С18:0 стеариновую ЖК в С18:1 олеиновую мононенасыщенную ЖК (МЖК) [7], которая является оптимальным субстратом для окисления в митохондриях, обеспечивая повышение эффективности наработки АТФ по сравнению с окислением пальмитиновой НЖК [8, 9].

Скорость наработки АТФ имеет важное биологическое значение для обеспечения высокого уровня подвижности организма. Способа депонировать в клетках АТФ для продолжительного использования не создано; если в биологической реакции стресса требуется истратить большое количество АТФ, он должен быть синтезирован в этот же промежуток времени. Повышение «кинетической эффективности» не только биологической функции локомоции, но и биологических функций адаптации, биологических реакций стресса и адаптации является первостепенной биологической ответственностью инсулина на уровне организма.

In vivo функционирует и филогенетически более ранняя – пальмитоил-КоА-десатураза. Она превращает пальмитиновую НЖК в ω-7 С16:1 пальмитолеиновую МЖК. Мы полагаем, что экспрессию ее индуцировал

филогенетический предшественник инсулина – инсулиноподобный фактор роста. Можно полагать, что синтез на ступенях филогенеза ω-7 C16:1 пальмитолеиновой ЖК, который индуцировал инсулиноподобный фактор роста, – это первый в филогенезе опыт оптимизации для митохондрий C16:0 пальмитиновой НЖК [10]. Удачным он не был; пальмитолеиновую ЖК, как и пальмитиновую ЖК, митохондрии окисляют с низкой скоростью. В дальнейшем, при формировании биологической функции локомоции и становлении регуляторного действия инсулина, синтез оптимальной для митохондрий ЖК все-таки был совершен.

Неоптимальный состав ЖК пищи – наиболее частая причина формирования резистентности к инсулину

Согласно филогенетической теории общей патологии, инсулин призван повысить кинетические параметры организма при реализации биологической функции локомоции за счет повышения эффективности наработки энергии в поперечнополосатых миоцитах путем увеличения синтеза АТФ в единицу времени [2]. Физиологичными субстратами же для синтеза АТФ in vivo являются, в первую очередь, экзогенные ЖК и во вторую – глюкоза. Удельная энергоемкость ЖК более чем вдвое выше таковой для глюкозы. Как энергетический субстрат для многих клеток, и в первую очередь мышечных, ЖК являются предпочтительными. Однако не все ЖК в равной мере обеспечивают скорость наработки митохондриями АТФ. Из двух основных ЖК в организме человека, пальмитиновой и олеиновой, с более высокой скоростью митохондрии подвергают β-окислению ω-9 C18:1 олеиновую МЖК [8]. Аналогичная закономерность наблюдается и в модельных системах окисления индивидуальных ЖК in vitro [11]. Таким образом, при равном энергетическом выходе двух энергетических субстратов наработка АТФ при окислении олеиновой ЖК происходит быстрее.

Митохондрии не окисляют такие ЖК, как:

1) ЖК с разветвленной цепью атомов углерода;
2) очень длинноцепочечные ЖК, более C22;
3) дикарбоновые ЖК;
4) ЖК с циклическими радикалами в цепи.

Вероятно, существенно различается и скорость, с которой митохондрии поглощают НЖК и МЖК и проводят их через наружную мембрану в матрикс. На ступенях филогенеза для транспорта длинноцепочечных ЖК в митохондрии возник специфичный транспортер – карнитинпальмитоилацилтрансфераза, который переносит ЖК в форме эфира с карнитином, но не в форме ацил-КоА эфира. Несмотря на наличие переносчика ЖК в мембране митохондрий, по-видимому, сохраняется разница в скорости поглощения пальмитиновой НЖК и олеиновой МЖК, и последняя транспортируется в митохондрии быстрее. Разумный выход из положения напрашивается один – в силу объективных физико-химических свойств – понизить поступление экзогенной пальмитиновой НЖК с пищей.

Когда клетки не имеют возможности физиологично, оптимально:

a) поглощать из межклеточной среды ЖК, в том числе и пальмитиновую НЖК (кинетически неоптимальную, но все-таки физиологичную);
b) формировать в митохондриях ацетил-КоА из ЖК, окислять его в цикле Кребса и в дыхательной цепи, нарабатывая АТФ, в соответствии с закономерностями цикла Рендла клетки начнут образовывать ацетил-КоА в цитоплазме из пирувата (из глюкозы) и окислять его в митохондриях.

Активация в цитоплазме ферментов пируватдегидрогеназного комплекса усиливает образование пирувата из лактата. Понижение в цитоплазме содержания молочной кислоты активирует биохимические реакции гликолиза и понижает концентрацию глюкозы в цитозоле клеток. И только теперь, при увеличении градиента межклеточная среда:цитоплазма, срабатывает ранний в филогенезе фактор – поглощение глюкозы стимулирует не инсулин, а гипергликемия во внешней среде и гипогликемия в цитоплазме клеток.

С ранних ступеней филогенеза, с аутокринного уровня регуляции метаболизма, отработана функциональная зависимость: пока клетки in vivo могут из межклеточной среды поглощать ЖК, поглощать глюкозу они не начнут. Чтобы клетки стали поглощать глюкозу, необходимо: а) снизить содержание в плазме крови НЭЖК ниже нижней границы их физиологического уровня или б) инициировать гипогликемию в цитоплазме клеток.

Именно так и «поступает» филогенетически поздний инсулин; блокируя липолиз в инсулинозависимых подкожных адипоцитах, гормон понижает содержание НЭЖК в межклеточной среде. Одновременно в клетках инсулин экспрессирует образование и выставление на мембрану ГЛЮТ4, ускоряя активированное поглощение глюкозы по градиенту концентрации. Инсулин активирует поглощение клетками глюкозы с целью использовать ее для эндогенной ω-9 олеиновой МЖК, которую митохондрии окисляют с более высокой скоростью.

С нашей точки зрения, разделяемой и другими авторами [12], биологическая роль инсулина – регуляция in vivo метаболизма ЖК в биологической функции локомоции и, косвенно, вторично – регуляция метаболизма глюкозы. Поэтому потребление углеводов при синдроме резистентности к инсулину является оптимально необходимым, поскольку оно поставляет субстрат для синтеза in vivo тех ЖК, которые митохондрии окисляют с наиболее высокой скоростью.

Различия в поглощении клетками жирных кислот и глюкозы

Независимо от наличия рецепторов к инсулину, большинство типов клеток in vivo практически не по-

глощают глюкозу из межклеточной среды и из плазмы крови, если есть возможность поглощать ЖК. Это определено тем, что:

а) градиент концентрации НЭЖК по обе стороны плазматической мембраны всегда высокий: 0,5–0,8 ммоль/л вне клетки и следовые количества в цитоплазме;
б) в то же время градиент концентрации глюкозы составляет всего несколько десятых ммоль/л при невыраженной активности глюкозных транспортеров ГЛЮТ1-3;
в) транспортер ЖК – CD36-транслоказа переносит ЖК при взаимодействии с клатрином на мембране из ассоциатов с альбумином; в цитоплазме НЭЖК связывают НЭЖК-переносящие белки и быстро переносят их к митохондриям; органеллы поглощают НЭЖК, метаболизируют их в ацетил-КоА и в биохимических реакциях цикла Кребса и физико-химических реакциях дыхательной цепи нарабатывают макроэргический АТФ;
г) после поглощения клеткой глюкозы через транспортеры ГЛЮТ1-3 в цитоплазме следуют реакции фосфорилирования при действии гексокиназа (глюкокиназы) и атомарного кислорода; далее следуют 9 реакций гликолиза с образованием молочной кислоты. После этого из лактата в цитоплазме образуется пируват, и уже из него клетки образуют ацетил-КоА, который метаболизируют митохондрии с образованием АТФ.

Столь выраженные различия в путях метаболизма в клетках ЖК и глюкозы являются основой того, что клетки поглощают глюкозу в ситуации, когда нет возможности поглощать из межклеточной среды ЖК. Как отмечалось выше, по нашему мнению, настройка митохондрий на использование в качестве базового энергетического субстрата ЖК возникла еще на уровне древних Архей, которые использовали ацетат как один из источников энергии и источник синтеза ЖК и которые при возникновении первых одноклеточных симбиотических организмов стали выполнять функции митохондрий. На основе этой филогенетически ранней функциональной зависимости и действует филогенетически поздний гуморальный медиатор инсулин. В биологической функции трофологии, в биологической реакции экзотрофии, инсулин, блокируя липолиз в подкожных адипоцитах, понижает содержание НЭЖК в крови и межклеточной среде и «вынуждает» клетки поглощать глюкозу.

Ингибируя липолиз, инсулин одновременно стимулирует липогенез, способствуя синтезу из глюкозы олеиновой ЖК в адипоцитах и перипортальных гепатоцитах. Это приводит к снижению концентрации глюкозы в цитоплазме этих клеток, и градиент концентрации глюкозы на их клеточной мембране возрастает. Создаются условия для более активного поступления глюкозы в клетки, а активация этого процесса инсулином за счет экспонирования на мембране переносчиков ГЛЮТ4 резко повышает эффективность захвата глюкозы именно пулом тех клеток, которые экспрессируют ГЛЮТ4. В результате достигается предпочтительная адресная доставка глюкозы в инсулинозависимые клетки и ее переработка в оптимальную олеиновую ЖК. При энергетическом запросе организма эта олеиновая ЖК будет направлена в целевую популяцию клеток через систему кровообращения. Поперечнополосатые миоциты также будут усиленно поглощать глюкозу посредством ГЛЮТ4, однако в этих клетках в норме глюкоза преимущественно трансформируется в гликоген для внутреннего потребления – дополнительной гликолитической выработки АТФ.

Высокое содержание НЭЖК в плазме крови – причина ретенционной гипергликемии

Целый ряд гуморальных медиаторов стимулирует липолиз или косвенно способствует его стимуляции. К таким медиаторам относятся катехоламины, глюкагон, трийодтиронин, глюкокортикоиды, эстрогены, тиреотропный гормон, соматотропный гормон, адренокортикотропный гормон, лептин, вазопрессин и др. Инсулин не всегда может противодействовать их липолитическому действию. Так, несмотря на наличие рецепторов инсулина на ВЖК сальника, инсулин значительно слабее тормозит липолиз в этой ткани, чем в подкожных адипоцитах [13], что может быть связано с высокой плотностью β-адренорецепторов на ВЖК или особенностями их внутриклеточной сигнализации.

Каковы бы ни были причины повышения содержания НЭЖК в плазме крови, за ним всегда последует гипергликемия. Когда содержание глюкозы в крови превысит верхний предел нормогликемии, β-клетки поджелудочной железы по механизму обратной связи начнут секретировать депонированный инсулин, что может привести к гиперинсулинемии.

К ситуациям, при которых реализуются эти сценарии, относятся:

а) физиологичная, биологическая реакция стресса и реакция компенсации в реализации биологической функции адаптации;
б) биологическая реакция воспаления (вне зависимости от локализации) при реализации биологической функции эндоэкологии, при «замусоривании» межклеточной среды эндогенными флогогенами и экзогенными инфекционными патогенами;
в) физиологичная беременность и гиперсекреции эстрогенов с выраженным анаболическим действием;
г) афизиологичная гиперсекреции тиреоидных гормонов при гипертиреозе, гиперсекреция глюкокортикоидов при синдроме Кушинга и болезни Иценко-Кушинга, повышение секреции соматотропного гормона при акромегалии, гиперсекреция желудочкового и предсердного натрийуретических пептидов при ожирении.

Стоит подумать, сколь рационально все эти состояния, в том числе, и физиологически обусловленные, относить к синдрому резистентности к инсулину.

Этиологические факторы и патогенез резистентности к инсулину

Этиологическим фактором синдрома резистентности к инсулину является наличие in vivo двух пулов жировых клеток, которые депонируют ЖК в цитоплазме в форме капель ТГ:

а) филогенетически ранний пул ВЖК сальника; предназначен для обеспечения клеток субстратами энергии в виде ЖК при реализации их разнообразных биологических функций;
б) филогенетически поздний пул подкожных адипоцитов; предназначен для обеспечения субстратами наработки энергии, главным образом, скелетных мышц при реализации ими филогенетически поздней биологической реакции локомоции; подкожные адипоциты имеют рецепторы к инсулину; они формируют и выставляют на мембрану транспортеры глюкозы ГЛЮТ4.

Система регуляции инсулином ГЛЮТ4-зависимого транспорта глюкозы также была реализована в ВЖК сальника, вероятно, как позднее эволюционное приобретение, однако эти клетки сохранили большую независимость от инсулина в плане регуляции липолиза. В отличие от подкожных адипоцитов, где липолиз эффективно подавляется инсулином, этот гормон значительно слабее тормозит липолиз в ВЖК сальника. И когда при реализации биологической функции локомоции, биологической реакции экзотрофии после приема пищи для поглощения клетками глюкозы, инсулин ингибирует липолиз в подкожных адипоцитах, он не может ингибировать липолиз в ВЖК, если тот по каким-то причинам повышен. В этом, по нашему мнению, и состоит этиологическая филогенетически ранняя основа синдрома резистентности к инсулину.

При повышенном содержании НЭЖК в межклеточной среде невозможно реализовать биологическую функцию адаптации и «вынудить» мышечные клетки поглощать глюкозу. Концентрацию НЭЖК в плазме крови вначале надо понизить, только после этого клетки физиологично начнут поглощать глюкозу. Более того, высокое содержание в пище пальмитиновой НЖК, которая является неоптимальным субстратом для окисления в митохондриях и медленнее утилизируется организмом, чем олеиновая МЖК, приводит к ее длительному нахождению в крови, снижению эффективности образования АТФ, нарушению биологической реакции «М↔М».

Мы ранее обращали внимание клинических биохимиков и клиницистов на то, что превышение в липидах пищи содержания экзогенной пальмитиновой НЖК над олеиновой МЖК (в сумме они составляют более 80% всех ЖК пищи) является облигатным условием формирования резистентности к инсулину.

Стеарил-КоА-десатураза – ключевой фермент активации инсулином синтеза омега-9 олеиновой жирной кислоты

Как отмечено выше, эволюционной «инновацией» в регуляции метаболизма энергетических субстратов инсулином стал фермент стеарил-КоА-десатураза – ключевой фермент активации инсулином синтеза ω-9 олеиновой С18:1 ЖК. Он превращает малоэффективный вариант пальмитинового метаболизма ЖК с постоянным дефицитом АТФ в высокоэффективный олеиновый вариант метаболизма ЖК с наработкой митохондриями оптимального количества АТФ в единицу времени [14]. В клинической биохимии более правильно говорить о двух сопряженных ферментативных реакциях, которые катализируют пальмитоил-КоА-элонгаза и стеарил-КоА-десатураза. В результате этого клетки образуют оптимальный субстрат для окисления в митохондриях [15].

Если экспрессия этих ферментов снижена:

а) инсулинозависимые клетки из экзогенной глюкозы синтезируют пальмитиновую НЖК;
б) при избирательном снижении экспрессии стеарил-КоА-десатуразы возможно усиление синтеза клетками С18:0 стеариновой НЖК.

В отсутствие действия инсулина и синтеза клетками из глюкозы только пальмитиновой НЖК формируется пальмитиновый вариант метаболизма ЖК. И хотя пальмитиновая НЖК физиологична и рано сформирована на ступенях филогенеза, ее высокая гидрофобность является причиной:

а) медленного гидролиза пальмитиновых ТГ (пальмитоил-пальмитоил-олеат, олеил-пальмитоил-пальмитат, олеил-пальмитоил-олеат и пальмитоил-пальмитоил-пальмитат) в ВЖК и подкожных адипоцитах в составе капель ТГ, медленного освобождения в кровоток пальмитиновой НЖК в форме НЭЖК;
б) медленного поглощения пальмитиновой НЖК митохондриями при действии специфичной карнитин-пальмитоилацилтрансферазы;
в) медленного окисления в цикле Кребса и физико-химических реакциях дыхательной цепи. В результате – наработка митохондриями малого количества АТФ в единицу времени, формирование хронического потенциального дефицита энергии. Это касается не только реализации биологической функции локомоции, но и всех иных функций, включая функцию гомеостаза, трофологии, эндоэкологии и адаптации.

Кроме того, при синдроме резистентности к инсулину часть пальмитиновой НЖК превращается в еще более гидрофобную С18:0 стеариновую НЖК. По сравнению с пальмитиновой ЖК, температура плавления ее почти на 10 °С выше – плюс 73 °С. Нежелательным является не только увеличение содержания стеариновой ЖК в фосфолипидах мембран, но и возможное образование в гепатоцитах ТГ, таких как стеарил-пальмитоил-стеарат глицерол и особенно стеарил-стеарил-стеарат глицерол. Гидролиз последнего вида ТГ постгепариновая липопротеинлипаза в крови и гормонзависимая липаза в клетках осуществляют крайне медленно. Такие ТГ, в конце концов, вынуждено поглощают оседлые макрофаги. Это приводит к формированию осложнений гипертриглицеридемии – эруптивным ксантомам. С позиции

профилактики патологии сердечно-сосудистой системы, увеличение in vivo содержания стеариновой ЖК является нежелательным по многим причинам [16].

Повышение активности пальмитоил-КоА-элонгазы выявлено у пациентов со всеми метаболическими пандемиями, включая: атеросклероз, эссенциальную (метаболическую) артериальную гипертонию, метаболический синдром, синдром резистентности к инсулину, ожирение и неалкогольную жировую болезнь печени [17]. Снижение же активности стеарил-КоА-десатуразы у мышей линии Agouti формирует биологическую реакцию воспаления (синдром системного воспалительного ответа) и далее инициирует апоптоз клеток, включая оседлые макрофаги подкожной жировой ткани, сами адипоциты и клетки эндотелия [18]. При этом развивается биологическая реакция стресса эндоплазматического ретикулума и активация синдрома компенсаторной противовоспалительной защиты, повышается функциональная активность Толл-подобных рецепторов-4 на мембране оседлых макрофагов и системы комплемента.

Стеарил-КоА-десатураза у позвоночных содержится в форме нескольких изоформ [19]. При нокауте у мышей гена стеарил-КоА-десатуразы содержание олеиновой ЖК в ТГ в тканях снижается, активируются параметры β-окисления митохондриями скелетных миоцитов, возрастает потребление энергии и синтез de novo церамидов [20]. У здоровых людей высокая активность стеарил-КоА-десатуразы коррелирует с низким содержанием жира в печени [21], и наблюдается позитивная корреляционная зависимость между содержанием в гепатоцитах мРНК стеарил-КоА-десатуразы и величиной отношения C18:1/C18:0 в ТГ в составе липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) плазмы крови [22]. У людей с ожирением и жировой дистрофией печени, напротив, наблюдается низкая экспрессия печеночной стеарил-КоА-десатуразы, ассоциированная с резистентностью к инсулину [23].

Гиполипидемическое действие гипогликемических препаратов

Стратегия фармакологической коррекции метаболизма при синдроме резистентности к инсулину и далее при диабете 2 типа включает в себя воздействие как на углеводный, так и на липидный обмен. При этом важно осознать, что ряд препаратов, которые мы называем гипогликемическими, одновременно являются и гиполипидемическими. Гиполипидемическое, гипотриглицеридемическое действие фибратов и глитазонов [24] является физиологичным и опосредовано на уровне транскрипции. Понижение содержания спирта ХС в плазме крови и ХС-липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) является следствием улучшения метаболизма ЖК и понижения содержания ТГ в ЛП в плазме крови. Снижение концентрации ТГ в плазме крови всегда вторично понизит и содержание спирта ХС. Статины блокируют синтез в гепатоцитах малого пула спирта ХС, который формирует на поверхности секретируемых гепатоцитами ЛПОНП монослой из полярных липидов – ФХ+ХС. После секреции в кровоток гидрофобные ТГ в ЛПОНП (субстрат) и постгепариновая липопротеинлипаза (фермент) на поверхности ЛПОНП оказываются разделены монослоем из полярных липидов. Чем меньше в монослое ХС, тем он более проницаем:

а) тем выше биодоступность субстрата для фермента;
б) тем с большей константой скорости реакции происходит гидролиз ТГ, которые апоВ-100 связал в составе олеиновых и пальмитиновых ТГ;
в) тем скорее апоВ-100 сформирует апоЕ/В-100 лиганд и инсулинозависимые клетки поглотят лигандные ЛПОНП путем апоЕ/В-100 эндоцитоза [25].

По сути, статины, ингибируя синтез ХС, активируют липолиз в ЛПОНП и ускоряют поглощение клетками ЛПОНП. Хотя механизмы гиполипидемического действия статинов, фибратов и глитазонов различны, итог является единым. Все гиполипидемические препараты активируют поглощение клетками ЛПОНП и ЛПНП, понижая содержание липидов в плазме крови.

Заключение

Итак, мы рассмотрели синдром резистентности к инсулину с позиций филогенетической теории общей патологии, проанализировали становление системы инсулина на ступенях филогенеза, биологическое предназначение инсулина в эволюции и не устраненные в филогенезе несоответствия в действии гормона. Из такого рассмотрения проблемы логично вытекает, что основной причиной формирования синдрома резистентности к инсулину является афизиологичное действие факторов внешней среды, проявляющееся в неоптимальном составе ЖК, поступающих с пищей, и в функциональной неспособности инсулина инициировать оптимизацию метаболизма эндогенных ЖК. В результате нарушается наработка энергии АТФ митохондриями, что ведет к компенсаторным реакциям организма, которые, увы, только усугубляют процесс. Возникающая при резистентности к инсулину гипергликемия является лишь следствием нарушения метаболизма ЖК.

Мы полагаем, что синдром резистентности к инсулину в большинстве случаев – это результат воздействия неблагоприятных факторов внешней среды в форме избыточного количества в пище насыщенных ЖК, главным образом пальмитиновой НЖК, нарушение биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии. Результатом формирования пальмитинового, энергетически неэффективного варианта метаболизма ЖК является нарушение биологической функции адаптации.

В большинстве случаев синдром резистентности к инсулину является функциональным; у большой части пациентов его реально устранить, нормализуя качественные и количественные параметры биологической функции питания, придерживаясь физически активного образа жизни с целью повышения энергетических трат, как это и предполагает эволюционно сформированная

биологическая основа человека. Попытка решить проблему резистентности к инсулину лишь технологически (фармакологически) без учета биологических особенностей человека не приводит к большому успеху. Синдром резистентности к инсулину – это патология, в первую очередь связанная с насыщенными ЖК и малоподвижным образом жизни. Однако, чтобы изменить образ жизни, требуется активно и длительно задействовать в процессе профилактики резистентности к инсулину биологическую функцию интеллекта – непреодолимое желание быть здоровым. Иных вариантов нет, tertium non datur.

Дополнительная информация

Финансирование работы

Работа поддержана грантом РНФ 14-35-00026.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о вкладе каждого автора

В.Н. Титов – формулировка основных положений работы, написание текста; В.П. Ширинский – развитие положений работы, редактирование текста.

Список литературы | References

1. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет. – М.: ИНФРА-М; 2014. [Titov VN. *Filogeneticheskaya teoriya obshchei patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemii. Sakharnyi diabet.* Moscow: INFRA-M; 2014. (In Russ).]
2. Шноль С.Э. Физико-химические факторы биологической эволюции. – М.: Наука; 1979. [Shnol' SE. *Fiziko-khimicheskie faktory biologicheskoi evolyutsii.* Moscow: Nauka; 1979. (In Russ)]
3. Hamerly T, Tripet B, Wurch L, et al. Characterization of Fatty Acids in Crenarchaeota by GC-MS and NMR. *Archaea.* 2015;2015:472726. doi: 10.1155/2015/472726
4. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest.* 2004;114(2):147-152. doi: 10.1172/JCI22422
5. Montanaro MA, Bernasconi AM, Gonzalez MS, et al. Effects of fenofibrate and insulin on the biosynthesis of unsaturated fatty acids in streptozotocin diabetic rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005;73(5):369-378. doi: 10.1016/j.plefa.2005.06.004
6. Shimano H. Sterol regulatory element-binding protein family as global regulators of lipid synthetic genes in energy metabolism. *Vitamins and hormones.* 2002;65:167-194. doi: 10.1016/s0083-6729(02)65064-2
7. Waters KM, Ntambi JM. Insulin and dietary fructose induce stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression of diabetic mice. *J Biol Chem.* 1994;269(44):27773-27777.
8. DeLany JP, Windhauser MM, Champagne CM, et al. Differential oxidation of individual dietary fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(4):905-911.
9. Jones PJ, Pencharz PB, Clandinin MT. Whole body oxidation of dietary fatty acids: implications for energy utilization. *Am J Clin Nutr.* 1985;42(5):769-777.
10. Pinnick KE, Neville MJ, Fielding BA, et al. Gluteofemoral adipose tissue plays a major role in production of the lipokine palmitoleate in humans. *Diabetes.* 2012;61(6):1399-1403. doi: 10.2337/db11-1810
11. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишенин М.А., и др. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 138. – №11 – С. 517-519. [Lisitsyn D, Razumovskii S, Tishenin M, et al. Kinetic parameters of oxidation of individual fatty acids with ozone. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2004;138(11):517-519. (In Russ).]
12. Панков Ю.А. Адипогенная функция и другие биологические эффекты инсулина. // Биомедицинская химия. – 2016. – Т. 62. – №1 – С. 5-13. [Pankov Y. Adipogenic function and other biologic effects of insulin. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2016;62(1):5-13. (In Russ).]
13. Giorgino F, Laviola L, Eriksson JW. Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from in vivo and in vitro studies. *Acta Physiol Scand.* 2005;183(1):13-30. doi: 10.1111/j.1365-201X.2004.01385.x
14. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А. Жирные кислоты, триглицериды, гипертриглицеридемия, гипергликемия и инсулин. – М.: ИНФРА; 2016. [Titov VN, Rozhkova TA, Amelyushkina VA. *Zhirnye kisloty, triglitseridy, gipertriglitseridemiya, giperglikemiya i insulin.* Moscow: INFRA; 2016. (In Russ).]
15. Stamatikos AD, Paton CM. Role of stearoyl-CoA desaturase-1 in skeletal muscle function and metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;305(7):E767-775. doi: 10.1152/ajpendo.00268.2013
16. Hunter JE, Zhang J, Kris-Etherton PM. Cardiovascular disease risk of dietary stearic acid compared with trans, other saturated, and unsaturated fatty acids: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(1):46-63. doi: 10.3945/ajcn.2009.27661
17. Brown JM, Rudel LL. Stearoyl-coenzyme A desaturase 1 inhibition and the metabolic syndrome: considerations for future drug discovery. *Curr Opin Lipidol.* 2010;21(3):192-197. doi: 10.1097/MOL.0b013e32833854ac
18. Liu X, Miyazaki M, Flowers MT, et al. Loss of Stearoyl-CoA desaturase-1 attenuates adipocyte inflammation: effects of adipocyte-derived oleate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(1):31-38. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.195636
19. Ntambi JM, Miyazaki M, Dobrzyn A. Regulation of stearoyl-CoA desaturase expression. *Lipids.* 2004;39(11):1061-1065. doi: 10.1007/s11745-004-1331-2
20. Dobrzyn A, Dobrzyn P. Stearoyl-CoA desaturase--a new player in skeletal muscle metabolism regulation. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57 Suppl 10:31-42.
21. Silbernagel G, Kovarova M, Cegan A, et al. High hepatic SCD1 activity is associated with low liver fat content in healthy subjects under a lipogenic diet. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):E2288-2292. doi: 10.1210/jc.2012-2152
22. Peter A, Cegan A, Wagner S, et al. Hepatic lipid composition and stearoyl-coenzyme A desaturase 1 mRNA expression can be estimated from plasma VLDL fatty acid ratios. *Clin Chem.* 2009;55(12):2113-2120. doi: 10.1373/clinchem.2009.127274
23. Stefan N, Peter A, Cegan A, et al. Low hepatic stearoyl-CoA desaturase 1 activity is associated with fatty liver and insulin resistance in obese humans. *Diabetologia.* 2008;51(4):648-656. doi: 10.1007/s00125-008-0938-7
24. Kim YC, Gomez FE, Fox BG, et al. Differential regulation of the stearoyl-CoA desaturase genes by thiazolidinediones in 3T3-L1 adipocytes. *J Lipid Res.* 2000;41(8):1310-1316.
25. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз. – М.: ИНФРА-М; 2014. [Titov VN. *Filogeneticheskaya teoriya obshchei patologii. Patogenez boleznei tsivilizatsii. Ateroskleroz.* Moscow: INFRA-M; 2014. (In Russ).]

Информация об авторах [Authors Info]

Титов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор [**Vladimir N. Titov**, MD, PhD, Professor]; адрес: 121552, г. Москва, 3-я Черепковская ул., 15а [address: 15a, 3rd Cherepkovskaya street, Moscow, 121552 Russian Federation]; e-mail: vn_titov@mail.ru.

Ширинский Владимир Павлович, д.б.н., профессор [Vladimir P. Shirinsky, PhD, Professor]; ORCID: 0000-0002-4643-5507; eLibrary SPIN: 7931-8896; e-mail: shirinsky@cardio.ru.

Цитировать:

Титов В.Н., Ширинский В.П. Резистентность к инсулину – конфликт между биологическими настройками энергетического метаболизма и образом жизни человека (взгляд на проблему с эволюционных позиций) // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №4. – С. 286-294. doi: 10.14341/DM7959

To cite this article:

Titov VN, Shirinsky VP. Insulin resistance: the conflict between biological settings of energy metabolism and human lifestyle (a glance at the problem from evolutionary viewpoint). *Diabetes mellitus.* 2016;19(4):286-294. doi: 10.14341/DM7959