

УДК 616.45/379-008.64

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

А.А. Серикбаева

Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда

Глюкокортикоидные гормоны, синтезируемые корой надпочечников, обладают многосторонним действием, оказывают влияние на все виды обмена, изменяют активность ферментов. Данные функциональной активности коры надпочечников при диабетической нефропатии остаются малоизученными и противоречивыми, предметом дальнейших исследований.

Ключевые слова: кора надпочечников, диабетическая нефропатия, сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) является одной из серьезных медико-социальных проблем здравоохранения практически всех стран мира. По данным IDF (Международная диабетическая Федерация) число зарегистрированных больных СД в 2009г. на Земном шаре достигло 285 млн. человек, что составляет 7% населения в возрасте от 20 до 79 лет, к 2010г. предполагается увеличение их числа до 435 млн., из которых 80-95% всех случаев СД приходится на 2 типа.

В Казахстане на конец 2009г. по данным Национального регистра СД достигло 175685, что составляет 1,1% по отношению ко всему населению страны, в том числе пациенты с СД 1 - 12497 (7,1%), с СД 2 - 162590 - (92,5 %). Число детей с СД в РК - 1030, подростков - 572.

Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии СД являются его системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражения магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей. Именно эти осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД.

Большое количество исследований последних десяти лет касается различных аспектов диабетической нефропатии, которая является одним из тяжелых осложнений сахарного диабета. Известно, что предрасположенность к диабетической нефропатии имеется не у всех больных. Так по данным С. Burton считается, что лишь 1/3 больных СД 1 типа имеют генетическую предрасположенность к нефропатии. По данным других исследователей [1,2] установлено, что риск развития диабетической нефропатии у больных СД 1 типа сочетается с наследственной предрасположенностью к артериальной гипертензии [АГ], последняя в свою очередь увеличивает предрасположенность к нефропатии в тех случаях, когда отсутствует динамический контроль за течением СД. Другими же причинами повышения арте-

риального давления [АД], при этом типе диабета могут быть хронический пиелонефрит и атеросклеротический стеноз почечной артерии [3,4]. А. Haynes, С. Bower, М.К. Bulsara при обследовании 135 больных СД 1 типа выявили признаки диабетической нефропатии у 54%, среди которых у 58% диабетическая нефропатия была осложнена АГ. В целом среди обследованного контингента больных СД 1 типа частота АГ составила 37%, при этом причиной повышения АД в 74% случаев явилась диабетическая нефропатия, а в 14% - хронический пиелонефрит [5].

При СД 2 типа АГ страдают около 50% пациентов, при этом в 70-80% случаев она является эссенциальной, а в 20-30% - развивается вследствие поражения почек. В 10% случаев возникновение АГ при обоих типах диабета может быть обусловлено влиянием сочетанной эндокринной патологии, использованием некоторых лекарственных средств, приемом алкоголя и некоторыми другими причинами [4].

При СД 2 типа АГ может развиваться задолго до появления симптомов диабетической нефропатии и в 50% случаев уже имеется у больных при установлении диагноза СД, так же как и некоторые другие метаболические расстройства, например, ожирение и дислипидемия [6,4,3]. Это дает основание сделать вывод, что у таких больных перед возникновением СД должны быть уже определенные гормональные и обменные нарушения в рамках АГ, а так же то, что оба эти заболевания имеют общую патофизиологическую основу. Указанные факты в последнее время рассматриваются в рамках гипотезы, согласно которой инсулинорезистентность и/или гиперинсулинемия представляет собой общий механизм развития таких проявлений, как АГ, нарушение обмена углеводов, дислипидемия и ожирение, т.е. АГ выступает как одно из звеньев более сложного «метаболического синдрома» [7-9].

Не вызывает сомнения и тот факт, что инсулинорезистентность (ИР) является основным фактором риска развития СД 2 типа [10-13]. Инсулинорезистентность и, как следствие, гиперинсулинемия, при наличии нормального или повышенного содержания глюкозы в плазме крови, несомненно, способствует дислипидемии и ожирению, более быстрому развитию атеросклероза [8,13-16].

В тоже время, по мнению [12,17,18,2] отсутствие ИР не гарантирует больному сохранение нормального АД при наличии других факторов риска и генетической предрасположенности к развитию гипертонии.

По данным Lancet взаимосвязь гиперинсулинемии и АГ настолько прочна, что при выявлении высокой концентрации инсулина плазмы можно прогнозировать развитие в скором времени АГ. Патогенетическую зависимость АГ от инсулинорезистентности и гиперинсулинемии усматривают прежде всего в стимуляции симпатической нервной системы, возникающей на стадии предиабета, что подтверждено зависимым от дозы увеличением концентрации норадреналина в плазме. Повышение тонуса симпатической нервной системы при гиперинсулинемии через адренергические рецепторы приводит к увеличению уровня катехоламинов в плазме крови

[6,9,19-22]. Повышенный уровень катехоламинов в плазме крови способствует усиленному вхождению ионов кальция в клетки миокарда и сосудов, что обуславливает избыточное его накопление и нарушение функции этих клеток. Симпатическая активация имеет двойкий эффект: на уровне сердца – повышение сердечного выброса, на уровне сосудов – спазм и повышение периферического сопротивления. Помимо стимуляции симпатической нервной системы, инсулин опосредованно способствует повышению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ключевым механизмом которой является ангиотензинпревращающий фермент, конвертирующий ангиотензин I в ангиотензин II. Гиперпродукция ангиотензина II приводит к многочисленным патологическим эффектам, среди которых наиболее значимыми являются увеличение сердечного выброса, спазм периферических сосудов и увеличение сосудистого сопротивления, гиперплазия и гипертрофия гладких мышечных клеток (ГМК) стенок артерий, а так же развитие внутриклубочковой гипертензии и склерозирование почечной ткани [3,23,24].

По данным Ю.В. Зимина инсулин повышает реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах почек, что так же приводит, с одной стороны к гиперволемии, с другой - к повышению содержания Na^+ и Ca^{++} в стенках сосудов и их вазоконстрикции. Как митогенный фактор инсулин усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к уменьшению их просвета и повышению общего периферического сопротивления, так же инсулин блокирует активность Na-K-ATФазы и Ca-Mg-ATФазы , тем самым повышая внутриклеточное содержание Na^+ и Ca^{++} [12].

Увеличение фильтрации глюкозы клубочками почек приводит к усилению обратного всасывания глюкозы вместе с Na^+ в проксимальных канальцах нефрона. Гиперинсулинемия может активировать ряд канальцевых натриевых насосов, а также опосредованно регулировать реабсорбцию Na^+ , влияя на транспортный обмен K^+ [25,26].

У подавляющего большинства больных СД 2 типа имеется абдоминальное ожирение различной выраженности, наличие которого является одним из факторов, участвующих в патогенезе заболевания. По данным П.Н. Боднар и соавт., W. Aldhahi, висцеральная жировая ткань относительно резистентна к антилиполитическому действию инсулина (этот эффект объясняется меньшей плотностью рецепторов к инсулину на поверхности клеток жировой ткани брыжейки и сальника), что приводит к значительному увеличению скорости липолиза в абдоминальных жировых депо. В результате в систему воротной вены поступает большое количество свободных жирных кислот (СЖК), высвобождаемых в период липолиза, которые непосредственно поступают в печень и служат субстратом для синтеза повышенного количества липопротеидов и их чрезмерного поступления в эндотелиальные клетки, что ускоряет процесс развития атеросклероза [6,27].

Г.Е.Ройтберг и ряд ученых, считают что, повышенный уровень СЖК в кровообращении, в свою очередь, способствует развитию инсулинорезистентности на

уровне скелетной мускулатуры. Утилизация свободных жирных кислот миоцитами приводит к гипергликемии, кроме того, СЖК препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитами, что усугубляет инсулинорезистентность на уровне печени и подавляет ингибирующий эффект гормона на печеночный глюконеогенез [13].

Таким образом, основным патогенетическим звеном АГ при СД 2 типа является инсулинорезистентность, приводящая к развитию компенсаторной гиперинсулинемии, которая долго может поддерживать нормальный углеводный обмен. Однако спустя годы происходит срыв компенсации и даже относительной гиперинсулинемии уже становится недостаточно для обеспечения утилизации глюкозы тканями, вследствие чего развиваются гипергликемия и типичные проявления СД [24,25].

Одним из важных патогенетических факторов, приводящих к развитию АГ при СД, является васкулопатия, под которой следует понимать усиленную вазоконстрикцию и морфологические изменения в резистивных артериях – уменьшение внутреннего просвета сосудов и увеличение их жесткости, как вследствие пролиферации клеток мышечной оболочки, так и развивающегося атеросклероза. Повышенная продукция контринсулярных гормонов, в частности глюкокортикоидов, приводит к развитию аутоиммунных процессов в эндотелии сосудов, увеличивает содержание в крови липопротеидов низкой плотности, токсичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [26-28].

По данным ряда исследований [10,11,19,28] одним из ключевых моментов является повреждение эндотелия сосудов и их дисфункция способствует повышению сосудистого тонуса, развитию гиперреактивности сосудов и вазоконстрикции, на которые могут оказывать влияние вазоактивные гормоны, участвующие в симпатической регуляции.

Оказывая воздействие на метаболические процессы, контринсулярные гормоны являются в то же время центральным звеном в механизме осуществления любой стресс-реакции. Повышение отношения кортизол/кортизон наблюдается при введении кортизола, во время стресса или вслед за введением АКТГ. Возрастание этого отношения у больных сахарным диабетом свидетельствует об увеличении глюкокортикоидной активности в организме и является убедительным подтверждением стрессорного характера метаболических расстройств, вызванных недостатком инсулина [14].

В условиях нарушения углеводного обмена возникает своеобразный «метаболический стресс» для организма в силу которого предполагается ответная реакция коры надпочечников [1,21,29,30].

В тоже время работы по комплексному морфологическому исследованию коры надпочечников при диабетической нефропатии не проводились. Имеются единичные экспериментальные исследования Л.П. Гришина при артериальных гипертензиях [34]. По данным литературы реакция глюкокортикоидной функции над-

почечников на изменение метаболических показателей у больных сахарным диабетом 2 типа разноречива [20,29,30].

Одной из наиболее интересных и информативных работ того периода является статья В. Becker «Diabetic retinopathy». В ней показаны результаты собственных исследований, свидетельствующие о гипертрофии и гиперфункции коры надпочечников при СД, проведена корреляция между изменениями надпочечников и развитием микрососудистых нарушений - ретино- и нефропатии. Автор связывал наблюдаемую активацию ГГНС с гиперпродукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) и объяснял развитие указанных осложнений именно его влиянием. По данным большого количества исследований, проведенных в 1970-1990-х годах, при некомпенсированном СД наблюдается повышение уровня АКТГ и кортизола плазмы, наиболее выраженное при кетоацидозе и диабетической коме [2,3,10,31,32]. Так, у пациентов с СД 1-го типа в стадии декомпенсации уровень кортизола плазмы в утренние часы был выше в среднем в 1,8 раза по сравнению с таковым в группе возрастной нормы [1,3,17,18]. При достижении нормогликемии на фоне инсулинотерапии у этих пациентов наблюдалось восстановление уровня указанных гормонов [3].

В ряде исследований показано, что у пациентов с инсулиннезависимым СД в базальном состоянии уровень кортизола плазмы в 1,3 - 1,5 раза выше по сравнению с таковым в контрольной группе [3,8]. По данным E. Shapiro и соавт. [33], при СД 2-го типа наблюдается повышение уровня кортизола плазмы в течение суток, причем ночью он может в 3 раза превышать норму. При этом ночное физиологическое повышение уровня кортизола плазмы начиналось еще в вечерние часы (примерно в 20 час), что приводило к нарушению картины нормальных суточных колебаний. Компенсация СД 2-го типа способствовала нормализации уровня кортизола плазмы [3].

Данные о гиперактивности ГГНС при СД согласуются с результатами работ [8,20,34], подтверждающих повышенную экскрецию свободного кортизола и его метаболитов с мочой. Однако, в настоящее время существует мнение о том, что при СД нарушается метаболизм кортизола (и других стероидных гормонов), поэтому судить об уровне кортизола плазмы по показателям его экскреции (или его метаболитов) с мочой не вполне корректно [3].

В работе ряда исследователей у 41% пациентов с СД было выявлено нарушение циркадианных колебаний уровня кортизола крови: разница между утренней и вечерней кортизолемией отсутствовала [8,12,15]. Нарушения суточного ритма не коррелировали ни с уровнем гликемии, ни с полом, ни с типом СД, ни с наличием (или отсутствием) сосудистых осложнений. По данным некоторых авторов, даже компенсация СД 1 типа и нормализация уровня кортизола могут не приводить к восстановлению циркадианного ритма работы ГГНС [27,28]. В исследовании V. Asfeldt показано, что при компенсации СД 2 типа ритм суточных колебаний кортизола все-таки нормализовался.

По данным Г.С.Соселия и Р.Г.Фединой глюкокортикоидные гормоны, синтезируемые корой надпочечников, обладают многосторонним действием, оказывают влияние на все виды обмена, изменяют активность ферментов, существенно влияют на реактивность организма, обеспечивают постоянство гомеостаза, активно участвуют в реакции адаптации к меняющимся условиям внешней среды, существенно влияют на процессы метаболизма. Главной физиологической функцией глюкокортикоидов является поддержание нормального уровня сахара крови и предотвращение развития артериальной гипотензии [21,35].

О.А.Байкова считает усиление синтеза глюкокортикоидов при недостаточности продукции инсулина рассматривать как возможный фактор развития сахарного диабета. Декомпенсация углеводного обмена при сахарном диабете может существенно изменить функциональное состояние коры надпочечников. Установлено, что на начальных этапах диабета в период декомпенсации активация глюкокортикоидной функции надпочечников возникает как защитно-приспособительная реакция, однако, в последующем она уже приобретает повреждающий характер, способствуя изменениям в сосудистой стенке [20].

Таким образом, несмотря на имеющиеся исследования состояния глюкокортикоидной функции у больных сахарным диабетом, данные литературы носят противоречивый характер. Д.М. Измаханова отмечает достоверное повышение глюкокортикоидной функции коры надпочечников только в период декомпенсации сахарного диабета, другие считают, что уровень глюкокортикоидов не зависит от степени компенсации обменных процессов [1]. Особый интерес представляет изучение функционального состояния коры надпочечников при ожирении, так как довольно часто тучные больные имеют клинические признаки гиперфункции коры надпочечников: стрии, перераспределение подкожно-жировой клетчатки, повышение артериального давления. Установлено, что у больных сахарным диабетом с ожирением имеется гиперфункция коры надпочечников, характеризующаяся повышением скорости секреции кортизола и экскреции 17-ОКС с мочой [13,29,35].

Однако, обобщая имеющиеся в литературе сведения, нет достаточных данных морфологического подтверждения функциональных изменений в коре надпочечников у больных сахарным диабетом с нефропатиями. Изменяющаяся в зависимости от длительности нефропатии и ее степени, функциональная активность коры надпочечников предполагает соответствующие морфологические изменения в ней, но до настоящего времени отсутствуют сведения о сопряженных изменениях объема клеток и их ядер, ядерно-цитоплазматического отношения, соотношения липосом и митохондрий в цитоплазме, массы интактных надпочечников и толщины коры. Морфометрическое исследование структур с последующим корреляционным анализом полученных данных результатов могут более полно охарактеризовать их функциональное состояние и изменения его при диабетической нефропатии.

Таким образом, в свете современных представлений, освещение этого вопроса не является законченным и требует дальнейшего углубленного изучения.

Литература

1. Измаханова Д.М. Патогенетические аспекты артериальной гипертензии при сахарном диабете 1 типа и использование аутометрии артериального давления у больных сахарным диабетом: автореф. ... канд. мед. наук. – Алматы, 2000. - 23 с.
2. Epstein M. Diabetes and hypertension: the bad companions // Hypertens. - 1997. - V. 15, № 12. - P. 55-62.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. - М.: Медицина, 2000. - С. 132-138.
4. Burton C., Harris K.P.G. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure // Am. J. Kid. Dis. - 1996. - V. 27. - P. 765-775.
5. Haynes A., Bower C., Bulsara M.K. Continued increase in the incidence of childhood Type 1 diabetes in a population-based Australian sample (1985-2002) // Diabetologia. - 2004. - V. 47. - P. 866-870.
6. Боднар П.Н., Дониш Р.М., Приступюк А.М. Исследование взаимосвязи сахарного диабета, атеросклероза, ишемической болезни сердца // Терапев. архив. - 1984. - № 10. - С. 88-92.
7. Павлов А.А., Намаканов Б.А. Связь факторов риска с развитием сердечно-сосудистых осложнений при естественном течении артериальной гипертензии 2 степени и регулярной фармакотерапии // Материалы Российского конгресса кардиол. – М., 2003. - С. 244
8. Соуэрс Дж., Лестер М.А. Диабет и сердечно-сосудистые заболевания // Междунар. мед. журнал. - 1999. - С. 11-12.
9. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Мамырбаева К.М. Цереброваскулярные осложнения при метаболическом синдроме: возможные подходы к снижению риска // Терапев. архив. - 2004. - Т. 76, № 6. - С. 74-81.
10. Джусипов А.К., Абылайулы Ж.А. Методологические аспекты проведения стандартизированного скрининга по выявлению метаболических нарушений при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете // Медицина. - 2003. - № 2. – С. 19-21.
11. Джусипов А.К., Джунусбекова Г.А., Лигай З.Н. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии // Терапев. вестник. - 2004. - № 1. - С. 4-11.
12. Зимин Ю.В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения // Терапев. архив. - 1998. - № 10. - С. 15-20.
13. Ройтберг Г.Е., Ушакова Т.И., Дорош Ж.В. Роль инсулинорезистентности в диагностике метаболического синдрома // Кардиология. - 2004. - № 3. - С. 94-102.
14. Фомина И.Г., Гаврилова Е.Н., Дьякова Т.А. Инсулинорезистентность у больных артериальной гипертензией и морфофункциональные изменения магистральных артерий // Матер. Российского конгресса кардиол. - М., 2003. – С. 327.
15. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. For the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and lowdose aspirin in patients with hypertension: ISSN 1727-9712

principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // *Lancet*. - 1998. - V. 351. - P. 1751-1762.

16. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of HOPE study and MICRO-HOPE substudy // *Lancet*. -2000. -V.355. -P.253-259.

17. Каражанова Л.К. Особенности метаболических показателей у больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом Семипалатинского региона // *Материалы конгресса кардиологов стран СНГ*. - С-Пб., 2003. – С. 199.

18. Каражанова Л.К. Применение тиклида в лечении больных инфарктом миокарда на фоне инсулиннезависимого сахарного диабета // *Патология гемостаза в клинике внутренних болезней: сб. науч. тр.* – 2001. – С. 43-44.

19. Айрапетян Э.М. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у больных сахарным диабетом: автореф. ... канд. мед. наук. – Ереван, 1983. - 23 с.

20. Байкова О.А. Характер изменений ряда эндокринных желез и их гормональных показателей у больных артериальной гипертензией с ожирением // *Материалы Российского конгресса кардиол.* – М., 2003. - № 2. - С. 24.

21. Соселия Г.С. Глюкокортикоидная функция коры надпочечников у больных сахарным диабетом с ожирением: автореф. ... канд. мед. наук. -М., 1980. - 29 с.

22. Makimattila S., Mantysaari M., Groop P.H. Hyperreactivity to nitrovasodilators in forearm vasculature is related to autonomic dysfunction in insulin-dependent diabetes mellitus // *Circulation*. - 1997. - V. 95. - P. 618-625.

23. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. - М.: Универсум Паблишинг, 2003. - 455 с.

24. Шестакова М.В., Кутырина И.М., Рагозин А.К. Роль сосудистого эндотелия в регуляции почечной гемодинамики // *Терапев. архив*. -1994. -№2. -С.83-86.

25. Шестакова М.В. Проблема артериальной гипертензии при сахарном диабете // *Кардиология*. - 1999. - № 6. - С. 59-64.

26. Кобалава Ж.Д., Лобанкова Л.А., Лобжанидзе Т.В. Состояние микроциркуляторного русла у больных артериальной гипертензией и нарушениями регуляции углеводного обмена // *Материалы Российского конгресса кардиол.* – М., 2003. - С. 191.

27. Aldhahi W., Mun E., Goldfine A.B. Portal and peripheral cortisol levels in obese humans // *Diabetologia*. - 2004. - V. 5, № 47. - P. 833-836.

28. Крылин В.В. Состояние симпато-адреналовой системы у больных с нарушением надпочечникового стероидогенеза и жирового обмена: автореф. ... канд. мед. наук. – М., 1996. – 18 с.

29. Безверхая Т.П. Глюкокортикоидная функция надпочечников у больных сахарным диабетом // *Пробл. эндокринология*. - 1978. - № 3. - С. 14-19.

30. Зверев М.Е. Глюкокортикоидная функция коры надпочечников у больных сахарным диабетом // *Здравоохран. Казахстана*. - 1987. - С. 34-37.

31. Абылайұлы Ж., Джусипов А.К., Измаханова Д.М. Особенности патогенеза, диагностики и лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом // Метод. рекомендации. – Алматы, 2000. – 36 с.

32. Орлов В.А., Гиляревский С.Р., Урусбиева Д.М. Изучение качества медицинской коррекции модифицируемых сердечно-сосудистых факторов риска у больных сахарным диабетом 2 типа // Материалы Российского конгресса кардиол. - М., 2003. - С. 23.

33. Poltorak V.V., Gorshunskaya M.Y., Karachenzhev Y.I. Insulin resistance and hypertension in Type 2 diabetes: relation to glycemia exposure and ischaemic heart disease // Diabetes metabolism. - 2003. – V. 29, № 4. - P. 310.

34. Гришина Л.П. Функциональная морфология коры надпочечников и инкреторных структур почек при артериальных гипертензиях: автореф. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 1989. - 28 с.

35. Федина Р.Г. Влияние внешних факторов среды и социальных привычек на состояние гипофизарно-надпочечниковой системы и инсулин плазмы крови здоровых людей: автореф. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1996. - 30 с.

Тұжырым

Бүйрек үсті бездерімен синтезделетін глюкокортикоидты гормондардың көп жақты әсері бар, барлық зат алмасуға әсер етеді, ферменттердің белсенділігін өзгертеді. Диабеттік нефропатия кезінде бүйрек үсті бездерінің қыртысты қабатының осы функционалдық белсенділігі аз зерттелген және қарама-қайшылықтары бар, сондықтан әрі қарай зерттеуді қажет етеді.

Түйінді сөздер: бүйрек үсті бездерінің қыртысты қабаты, диабеттік нефропатия, қантты диабет

Summary

Glucocorticoid hormones synthesized by adrenal glands cortex, possess multilateral action, influence all kinds of an exchange, change activity of enzymes. The data of functional activity of adrenal glands cortex at diabetic nephropathy remain insufficiently studied and inconsistent, a subject of the further researches.

Key words: adrenal glands cortex, diabetic nephropathy, diabetes mellitus