

Инсулинорезистентность и себорейный кератоз

А.К. Александрова, В.А. Смольяникова

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России

119991, Москва, ул. Малая Трубецкая, д. 8, стр. 1

Этиология и патогенез себорейного кератоза (СК) остаются неизвестными, несмотря на многочисленность исследований. Ведущую роль может играть инсулинорезистентность. Так, гиперинсулинемия ответственна за развитие фиброэпителиальных полипов и черного акантоза, состояний, часто ассоциированных с себорейным кератозом.

Цель исследования. Изучить клинические особенности и углеводный обмен у пациентов с СК.

Материал и методы. Представлены данные наблюдения 130 пациентов, разделенных на две группы: с единичным — 1-я группа ($n = 60$) и множественным СК — 2-я группа ($n = 70$). Всем пациентам проводилось гистологическое исследование, изучался углеводный обмен: глюкоза крови, инсулин плазмы, уровень гликированного гемоглобина, глюкозотолерантный тест; по результатам проводилась консультация эндокринолога.

Результаты и выводы. Выявлена взаимосвязь множественных СК и нарушения углеводного обмена: инсулинорезистентность установлена у 85,7% пациентов 2-й группы (в 1-й группе — у 16,6%). Ассоциация множественных СК с фиброэпителиальными полипами, избыточной массой тела в нашем исследовании свидетельствовала о наличии у пациента сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: **себорейный кератоз, инсулинорезистентность, инсулин, сахарный диабет 2-го типа.**

Seborrheic keratosis and insulin resistans

A.K. Aleksandrova, V.A. Smolynnikova

I.M. Sechenov First Moskow State Medical University
M. Trubetskaya str., 8, bldg 1, Moscow, 119991, Russia

Regardless of multiple studies performed, aetiology and pathogenesis of seborrheic keratosis (SK) remain unknown. Insulin resistance may play the leading role. For instance, hyperinsulinemia is responsible for development of fibroepithelial polyps and acanthosis nigricans, diseases frequently associated with seborrheic keratosis.

The purpose of the investigation is to study clinical factors and carbohydrate metabolism of patients with SK.

Material and methods. The results of examination of 130 patients divided in two groups, were presented: 1st group with a single instance of SK ($n = 60$) and 2nd group with multiple SK ($n = 70$). All patients underwent histologic examination, analysis of carbohydrate metabolism: blood glucose, plasma insulin, level of glycated hemoglobin, glucose tolerance test; based on the results, advice from an endocrinologist was provided.

Results and conclusions. Link between multiple SK and carbohydrate dysbolism was revealed: insulin resistance was found in 85.7% of patients from the 2nd group (16.6% in the 1st group). In our study, the association of multiple SK with fibroepithelial polyps and adiposity has evidenced that the patient suffered from type 2 diabetes mellitus.

Key words: **seborrheic keratoses, insulin resistance, insulin, type 2 diabetes mellitus.**

Corresponding author: veter278@rambler.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 5: 73—78.

■ Инсулинорезистентность — состояние, когда нарушен биологический ответ на экзогенный или эндогенный инсулин, — предшествует клиническому проявлению сахарного диабета 2-го типа (СД2), другими словами, СД2 до момента возникновения значимой гипергликемии манифестирует проявлениями инсулинорезистентности. Бета-клетки поджелудочной железы, отвечая на снижение уровня глюкозы в крови увеличением секреции инсулина, приводят к развитию относительной гиперинсулинемии. У пациентов может сохраняться эугликемия при гиперинсулинемии долгое время, пока бета-клетки окажутся способны поддерживать достаточно высокий уровень инсулина плазмы для преодоления инсулинорезистентности. В конце концов, бета-клетки теряют эту способность, и уровень глюкозы повышается. Инсулинорезистентность печени становится ключевым фактором, отвечающим за гипергликемию натощак при СД2.

Потеря бета-клетками способности к гиперсекреции инсулина способствует переходу от инсулинорезистентности с гиперинсулинемией к нарушенной толерантности к глюкозе, а затем к клиническому сахарному диабету и гипергликемии. Диагноз сахарного диабета можно поставить, когда уровень сахара в крови достигает критериев, установленных Американской ассоциацией сахарного диабета. К сожалению, ко времени постановки диагноза у почти 1/4 пациентов уже развиваются поздние осложнения [1, 2].

До конца механизм формирования инсулинорезистентности не изучен, она полигенна по своей природе. Патологии, приводящие к инсулинорезистентности, могут развиваться на следующих уровнях: пререцепторном (синтез аномального инсулина), рецепторном (снижение количества или аффинности рецепторов), на уровне транспорта глюкозы (снижение количества молекул GLUT4) и пострецепторном (нарушения передачи сигнала и фосфорилирования). Считается, что аномалии молекулы инсулина редки и не имеют клинического значения. Плотность инсулиновых рецепторов может быть снижена у пациентов с инсулинорезистентностью из-за отрицательной обратной связи за счет гиперинсулинемии. В настоящее время считается, что основной причиной инсулинорезистентности являются пострецепторные нарушения передачи сигнала инсулина.

Сахарный диабет — самое распространенное эндокринное заболевание, им страдает каждый 20-й житель планеты, и каждый год количество больных увеличивается. Пациенты с СД2 составляют 80—90% от общего числа больных. Характерно постепенное развитие заболевания после 35—40 лет, часто на фоне избыточной массы тела и генетической отягощенности. Классические симптомы диабета выражены слабо или отсутствуют. Выявление нарушения толерантности к глюкозе происходит либо случайно, либо

в ходе диспансерного обследования пациентов с заболеваниями, часто сочетающимися с СД2.

Инсулинорезистентность, проявляясь в снижении утилизации и поглощении глюкозы периферическими органами — печенью, мышцами, жировой тканью, способствует развитию общих метаболических и сердечно-сосудистых нарушений, включая ожирение, артериальную гипертонию и дислипидемию. До настоящего времени общепринятых клинически значимых определений, характеризующих данное состояние, нет [1, 3]. Возникновение большинства диабетассоциированных кожных поражений является результатом гипергликемии и гиперлипидемии, абсолютной или относительной. Так, действие избыточного количества инсулина на рецептор инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), экспрессирующегося на кератиноцитах и фибробластах, вызывает патологическую эпидермальную пролиферацию и приводит к развитию черного акантоза [4, 5].

Другим кожным маркером нарушенной толерантности к глюкозе являются множественные мягкие фибромы (акрохордоны) [6]. У пациентов с избыточной массой тела они более чем в 45% случаев сопровождаются нарушением толерантности к глюкозе. В исследованиях Р. Bhargava, наблюдавшей 100 пациентов с мягкими фибромами, у 8 пациентов кроме множественных мягких фибром были множественные СК, проявления черного акантоза, ожирение и СД2 [7]. Множественные СК рассматриваются многими авторами как паранеопластический кожный процесс. Большую часть злокачественных опухолей, описанных при синдроме Лезера — Трела (внезапно возникающих множественных СК), составляют аденокарциномы, 47,7% из них поражают желудочно-кишечный тракт.

Вторыми по частоте являются лимфопролиферативные заболевания (лимфомы, лейкемии), встречаются также единичные сообщения о высыпаниях при опухолях легких и почек [4, 8, 9]. В патогенезе синдрома важную роль играет выработка клетками злокачественных опухолей внутренних органов эндогенных медиаторов, в частности трансформирующего фактора роста, который опосредованно, через эпидермальный фактор роста, влияет на пролиферацию кератиноцитов [8, 10, 11]. Исследований толерантности к глюкозе при множественных и одиночных СК, по данным отечественной и зарубежной литературы, не проводилось. А. Saraiya и соавт. [12] описали единичный случай, когда появление множественных кератом при отсутствии онкологической патологии было ассоциировано у пациентов с инсулинорезистентностью и основная роль в стимуляции синтеза ДНК и клеточной пролиферации была отведена высокой концентрации инсулина. Однако единичное исследование не позволяет судить о роли инсулинорезистентности в патогенезе себорейных кератом. Эти доброкачественные

эпителиальные новообразования кожи развиваются чаще всего после 35 лет, этиология неизвестна. Считается, что в развитии играют роль наследственная предрасположенность, длительная инсоляция, вирус папилломы человека (ВПЧ) и иммунологические нарушения [4, 13]. Учитывая клиническое разнообразие проявлений СК, единой клинической классификации нет, мало уделено внимания сочетанию СК с другими доброкачественными и злокачественными образованиями кожи.

Таким образом, мы определили **цель исследования**: изучить клинические особенности и углеводный обмен у пациентов с единичным и множественным СК.

Материал и методы

Под наблюдением находились 130 пациентов с СК — 32 (24,6%) мужчины и 98 (75,4%) женщин в возрасте от 35 до 84 лет. Наибольшее количество больных было 60—75 лет (64,6%) и 40—59 лет (30,7%). Клинические методы обследования включали изучение жалоб и анамнеза, осмотр кожного покрова. Всем пациентам проводилось гистологическое исследование, хирургическому иссечению подвергались наиболее типичные элементы СК в виде плоских умеренно пигментированных очагов овальной формы не более 2 см в диаметре с гиперкератотической поверхностью. Забор проводился с кожи головы, шеи, живота, спины, боковых поверхностей туловища. У 12 пациентов проводился забор нескольких элементов СК с разных участков туловища. Материал обрабатывали по стандартной методике, с заливкой в парафиновые блоки, из которых готовили гистологические препараты с окраской гематоксилином и эозином. У всех пациентов исследовали уровень глюкозы в крови натощак ортотолуидиновым методом (норма 3,33—5,55 ммоль/л); инсулина плазмы, гликированного гемоглобина (норма < 6,2%), при необходимости проводили глюкозотолерантный тест (уровень глюкозы в крови через 2 ч после нагрузки не более 7,0 ммоль/л). С учетом результатов анализов назначалась консультация эндокринолога. Пациенты в зависимости от распространенности высыпаний были разделены на две группы: с единичными СК (не более 10 элементов) — 60 (46%) человек — 1-я группа и с множественными элементами СК — 70 (54%) человек — 2-я группа.

Результаты исследования

По результатам клинического осмотра были выявлены следующие особенности: элементы СК располагались не хаотично, а по линиям натяжения кожи — линиям Лангера. У пациентов 1-й группы кератомы локализовались на коже лица, волосистой части головы, на коже живота и на разгибательных поверхностях верхних конечностей в виде отдельных желто-коричневых бляшек от 1 до 2,5 см в диаметре с шероховатой, чаще папилломатозной поверхностью.

Из сопутствующих новообразований кожи СК сочетались с лентиго на коже лица, верхней трети спины (25 пациентов), фиброэпителиальными полипами в области шеи и декольте (22 пациента), распространенными внутридермальными невусами (16 пациентов), единичными вишневыми ангиомами на коже туловища (12 пациентов), у 8 пациентов с базалиомой (подтверждена гистологически). У пациентов преобладал II тип кожных покровов. При изучении возрастного состава выявлено, что 30 человек 1-й группы находились в возрасте 61—74 лет, 26 человек — 45—60 лет и 4 пациентки в возрасте 35—37 лет. Инсулинорезистентность в данной группе была установлена у 10 (16,6%) пациентов, из них один с диагнозом СД2 находился в течение года на инсулинотерапии. Характерными для данных пациентов были наличие крупных пигментированных СК на коже живота и спины, множественных фиброэпителиальных полипов на коже шеи, избыточная масса тела (ожирение I, II степени). На множественные кератомы у родственников первой степени родства (мать, отец) указали 9 (15%) пациентов. Среди сопутствующей кожной патологии были установлены случаи вульгарного ихтиоза, доброкачественной семейной пузырчатки Хейли — Хейли, онихомикоза.

У пациентов с множественными СК характерно было два вида расположения элементов: распространенные мелкие (до 1 см в диаметре) умеренно пигментированные элементы на коже шеи, волосистой части головы, декольте и единичные крупные на коже боковых поверхностей туловища и живота; множественные крупные в виде бляшек или пятен с шероховатой поверхностью, со склонностью к сливанию пигментированные СК на коже туловища, под молочными железами, в складках живота и единичные, мелкие слабопигментированные пятнистые элементы на коже груди и шеи. Множественные СК у всех пациентов сочетались с множественными фиброэпителиальными полипами нескольких областей, особенно на коже шеи, в подмышечных, паховых складках, на боковых поверхностях туловища. Также у 28 пациентов наблюдались множественные вишневые ангиомы, старческое лентиго. У 10 пациентов с преимущественной локализацией СК на коже лица и шеи были очаги актинического кератоза. Преобладал III тип кожных покровов. Большинство пациентов — 36 человек были в возрасте 50—65 лет, 30 человек — 66—75 лет и 4 пациентки — 83—84 лет. Наличие инсулинорезистентности было установлено у 60 (85,7%) пациентов, из них СД2 был выявлен у 22 (31,4%). Метаболические нарушения в виде ожирения присутствовали у 28 (40%) человек, на наличие кератом у родственников указали 50 (71,4%) пациентов. Среди сопутствующей кожной патологии присутствовал разноцветный лишай, липоматоз, себорейный дерматит, венозная экзема.

По данным гистологического исследования было выявлено пять гистологических типов СК: гиперкератотический (41,7%), раздраженный (25%), аканто- тический (16,7%), аденоидный (5,5%) и клональный (11,1%). Характерных различий в гистологической картине у пациентов 1-й и 2-й групп выявлено не было.

Обсуждение и выводы

Исходя из данных проведенного исследования, нами установлено, что на клинические проявления СК влияют следующие факторы: возраст, пол, наследственность и метаболические нарушения. Большинство пациентов с СК были женщины (75,4%) преимущественно в возрасте от 55 до 75 лет. На наш взгляд, это обусловлено не более частым обращением по сравнению с мужчинами, а гормональными особенностями: снижением продукции эстрогенов и вследствие их дефицита ухудшением чувствительности тканей к инсулину с последующим формированием инсулинорезистентности.

Количество элементов СК у наблюдавшихся лиц с возрастом увеличивалось, что соответствует данным литературы [5]. Пациенты 66—84 лет с множественным кератозом составляли наибольшую группу (48,5%). Однако распространенность высыпаний не была напрямую связана с возрастом, а зависела от наличия инсулинорезистентности и генетических факторов.

Необходимо учесть факт наличия диагностических ошибок при СК. Расхождения клинического и патогистологического диагноза в нашем исследовании встречались в 17% случаев. Распространенные высыпания на коже лица и шеи пациентов были представлены кератопапилломами, вульгарными бородавками, очагами актинического кератоза, клинически имитируя СК. Это свидетельствует о многогранности проявлений СК и необходимости при удалении элементов верифицировать диагноз с использованием морфологических методов.

При клиническом осмотре СК располагались по линиям натяжения кожи, которые соответствуют линиям складок. В отдельных случаях элементы СК локализовались на коже верхних и нижних конечностей, преимущественно поражались боковые поверхности туловища, живот и спина. Расположение большинства элементов на закрытых участках кожного покрова не позволяет поддерживать распространенную теорию о ведущей роли инсоляции в патогенезе СК.

Для пациентов 1-й группы с единичными СК установленная инсулинорезистентность (16,6% случаев) со-

проводилась ожирением I—II степени, множественными фиброэпителиальными полипами в области декольте и шеи, тогда как у лиц с множественными СК инсулинорезистентность встречалась у 85,7% из них, однако ожирением страдали лишь 46,6%. Фиброэпителиальные полипы во всех случаях присутствовали при множественных СК, поражая несколько областей, чаще всего шею, подмышечные и паховые складки. Данный факт подтверждает гипотезу об участии гиперинсулинемии и фиброэпителиальных полипов в патогенезе СК, а также то, что абсолютная гиперинсулинемия вне зависимости от телосложения представляет собой преддиабетическое состояние [2].

Постепенное, в течение нескольких лет, ухудшение чувствительности тканей к глюкозе, приводящее к избыточной стимуляции инсулином рецепторов ИФР-1, является основой для усиленной пролиферации кератиноцитов, фибробластов и развития характерных кожных проявлений [5]. Этим можно объяснить факт медленного роста элементов СК, появление в короткий промежуток времени множества новых элементов. Поэтому при жалобах пациента на множественные СК, появившиеся в течение короткого времени, нужно учитывать не только возможную паранеопластическую природу высыпаний, но прежде всего наличие нарушений углеводного обмена, особенно при ассоциации кожных проявлений с метаболическими нарушениями — избыточной массой тела, гиперхолестеринемией, артериальной гипертензией. Важен осмотр или опрос пациента о наличии схожих кожных проявлений у родственников. Высокий процент (71,4%) наличия у пациентов 2-й группы родственников с множественным СК позволяет говорить о роли генетической предрасположенности в этиологии новообразований.

Таким образом, исходя из данных нашего исследования, множественный кератоз является кожным маркером нарушений углеводного обмена (гиперинсулинемии). Сочетание кератом с множественными фиброэпителиальными полипами (более двух областей) и избыточной массой тела свидетельствует о наличии СД2. Обнаружение инсулинорезистентности у лиц с единичными СК и фиброэпителиальными полипами дает основание отнести их к группе повышенного риска развития СД2. Грамотное ведение таких пациентов эндокринологом может стабилизировать кожный процесс, улучшить чувствительность тканей к инсулину и предотвратить развитие СД2, грозного заболевания, влияющего не только на качество жизни, но и на ее продолжительность. ■

Литература

1. Martin B.C., Warram J.H., Krolewski A.S., Bergman R.N., Soeldner J.S., Kahn C.R. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study *Lancet* 340: 925—929, 1992.
2. American Diabetes Association: Task Force on Standardization of the Insulin Assay (Task Force Report). *Diabetes* 1996; 45: 242—256.
3. Reaven G.M. The role of insulin resistance in the pathogenesis and treatment of non insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1983; 74: 1.
4. Wolff K.L., Goldsmith A.L. et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, seventh edition, McGraw-Hill Medical 2013: 1635—36.
5. Delapp N.W., Dieckman D.K. Effect of basic fibroblast growth factor (bFGF) and insulin like growth factor I (IGF-I) and type II (IGF-II) on adult human keratinocyte growth and fibronectin secretion. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 777—80.
6. Kahana M., Grossmal E. et al. Skin tags — a cutaneous marker for diabetes mellitus. *Acta Derm Venereol* 1987; 67: 175—7.
7. Bhargava P., Mathur D. Acrochordon, diabetes and associations. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1996; 62: 226—8.
8. Heaphy M.R. Jr, Millns J.L., Schroeter A.L. The sign of Leser-Trelat in a case of adenocarcinoma of the lung. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 386—390. doi: 10.1016/S0190-9622(00)70301-X
9. Wieland C.N., Kumar N. Sign of Leser-Trélat. *Int J Dermatol*. 2008 Jun; 47 (6): 643—4.
10. Ellis D.L., Kafka S.P., Chow J.C. Melanoma, growth factors, acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trelat, and multiple acrochordons. A possible role for alpha-transforming growth factor in cutaneous paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1987; 317 (25): 1582—1587.
11. Ponti G., Luppi G., Losi L., Giannetti A., Seidenari S. Leser-Trélat syndrome in patients affected by six multiple metachronous primitive cancers. *J Hematology Oncol* 2010 Jan 11; 3: 2.
12. Saraiya A., Al-Shoha A., Brodell R.T. Hyperinsulinemia associated with acanthosis nigricans, finger pebbles, acrochordons, and the sign of Leser-Trélat. *Endocr Pract* 2013 May-Jun; 19 (3): 522—5.
13. Hafner C., Hartmann A., van Oers J.M., Stoehr R., Zwarthoff E.C., Hofstaedter F., Landthaler M. FGFR3 mutations in seborrheic keratoses are already present in flat lesions and associated with age and localization. *Mod Pathol* 2007 Aug; 20 (8): 895—903.

об авторах:

А.К. Александрова — к.м.н., докторант кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

В.А. Смольяникова — д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье