



## Инсулинорезистентность как связующее звено между сахарным диабетом, ожирением, дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями

*Всемирный конгресс по инсулинорезистентности, диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям – ежегодное мероприятие, основной целью которого является объединение усилий клинических и фундаментальных исследователей, а также врачей для разработки принципов и стратегий управления указанными состояниями на основании последних научных данных. 18-й по счету конгресс состоялся в начале декабря 2020 г. в Лос-Анджелесе (Калифорния, США). Более подробно о нем – в обзоре, подготовленном Е.Н. Дудинской, к.м.н., заведующей лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений Российского геронтологического научно-клинического центра Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, и Л.В. Мачехиной, к.м.н., научным сотрудником лаборатории возрастных метаболических эндокринных нарушений.*

### Введение

Нарушения обмена веществ и связанные с ними состояния, такие как избыточная масса тела и ожирение, предиабет и сахарный диабет (СД) 2 типа, находятся под пристальным вниманием исследователей и клиницистов. Причины этого – возрастание распространенности и высокий риск развития на их фоне серьезных осложнений.

Основными патогенетическими факторами указанных метаболических нарушений являются снижение окислительного метаболизма, митохондриальная дисфункция и инсулинорезистентность<sup>1</sup>.

В настоящее время встречаемость инсулинорезистентности среди взрослого населения варьируется от 15,5 до 46,5%<sup>2</sup>.

Снижение клеточного ответа на нормальный уровень инсулина – значимый предиктор развития СД 2 типа. В начале развития патологии β-клетки

островков Лангерганса секретируют избыточное количество инсулина в качестве компенсаторного механизма для поддержания эугликемии. При прогрессировании гиперинсулинемии происходит декомпенсация и смещение равновесия в сторону патологической инсулинорезистентности. Наиболее значимым признано снижение чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканей. Жировая ткань и в норме, и при СД 2 типа характеризуется минимальной инсулинорезистентностью, печеночная – средней, мышечная ткань – максимальной. Именно поэтому при истощении секреторной функции β-клеток поджелудочной железы сначала снижается функция захвата глюкозы мышцами, затем страдает гликоген-синтетическая функция печени и уже в последнюю очередь угнетается липолитическая функция жировой ткани.

Инсулинорезистентность печеночной ткани ассоциируется со снижением эффективности сигнальных путей инсулина. Этому противоречат данные о продолжении липогенеза в печени. Детальное изучение указанных механизмов продолжается<sup>3</sup>.

### Всемирный конгресс по инсулинорезистентности, диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям – 2020

#### Общие данные

Всемирный конгресс по инсулинорезистентности, диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям (World Congress Insulin Resistance Diabetes Cardiovascular Disease) – одно из главных научных событий фундаментальной и клинической медицины.

В 18-й раз конгресс состоялся 3–5 декабря 2020 г. Мероприятие проходило в онлайн-формате. В его работе приняло участие более 10 000 делегатов из США, Европы, Южной Америки и Азии.

<sup>1</sup> Wang C.H., Wei Y.H. Role of mitochondrial dysfunction and dysregulation of Ca<sup>2+</sup> homeostasis in the pathophysiology of insulin resistance and type 2 diabetes // J. Biomed. Sci. 2017. Vol. 24. № 1. P. 70.

<sup>2</sup> McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome // Clin. Dermatol. 2018. Vol. 36. № 1. P. 14–20.

<sup>3</sup> Fahed M., Jaoudeh A.M.G., Merhi S. et al. Evaluation of risk factors for insulin resistance: a cross sectional study among employees at a private university in Lebanon // BMC Endocr. Disord. 2020. Vol. 20. № 1. P. 85.



## Здравоохранение сегодня

Диапазон обсуждаемых тем был очень широким. Помимо традиционных вопросов взаимного влияния инсулинорезистентности, ожирения, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний обсуждалась роль липотоксичности в патофизиологии последних, связь жировой болезни печени с диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рассмотрены также возможности некоторых инновационных сахароснижающих препаратов, в частности агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2, не только в лечении диабета, но и в коррекции инсулинорезистентности, осложнений СД 2 типа, перспективы применения ингибиторов PCSK9 для профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний.

**Наиболее обсуждаемые темы в рамках инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа**

Наибольший интерес аудитории вызвали такие темы, как роль клиренса инсулина в патогенезе СД 2 типа, роль сигнального пути церамидов, диацилглицеридов и ацетил-коэнзима А в патогенезе и профилактике инсулинорезистентности, а также связь инсулинорезистентности с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и неалкогольной жировой болезни печени.

*Роль клиренса инсулина в патогенезе сахарного диабета 2 типа.* Механизм клиренса инсулина, функционирование инсулиназы и их роль в развитии инсулинорезистентности являются наиболее дискуссионными вопросами. Еще в работах профессора Р. Тернера (R. Turner) было показано, что более 50% инсулина, секретиру-

емого в портальную вену, подвергается деградации в печени и никогда не попадает в системный кровоток. В докладе Р. Бергмана (R. Bergman) «Важная роль сниженного клиренса инсулина в патогенезе сахарного диабета 2 типа: гипотеза и экспериментальное подтверждение» («Important role of reduced insulin clearance in pathogenesis of type 2 diabetes: hypothesis and experimental confirmation») отмечено, что при инсулинорезистентности снижается клиренс инсулина. Как следствие, большие фракции инсулина попадают в системный кровоток. Установлено также, что клиренс инсулина в печени и таковой в периферическом кровотоке регулируются независимо. Снижение клиренса инсулина ассоциируется с увеличением риска развития СД 2 типа. На основании представленных данных сделан вывод о независимом влиянии сниженного клиренса инсулина на возникновение нарушений углеводного обмена.

*Связь концентрации церамидов в плазме с висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа.* На сессии, посвященной точкам приложения при лечении инсулинорезистентности, прозвучал доклад профессора П. Шерера (P. Scherer) «Церамидный путь как мишень для сенситизации к инсулину» («The ceramide pathway as a target for insulin sensitization»), в котором детально были рассмотрены биохимические процессы, происходящие с участием церамидов, и их роль в регулировании углеводного обмена. Одними из основных функций церамидов являются снижение обратного захвата глюкозы, а также увеличение утилизации и депонирования жирных кис-

лот. В эксперименте на мышинных моделях установлено, что выключение одного из сигнальных путей церамидов увеличивает инсулинорезистентность, но не приводит к активации внутрипеченочного сигнального пути инсулина. Кроме того, определена ключевая роль плазматических мембранных белков sn-1,2-диацилглицеридов в медиации липид-индуцированной печеночной инсулинорезистентности. Печеночная протеинкиназа признана необходимым и достаточным элементом в управлении процессами печеночной инсулинорезистентности.

Необходимо отметить, что сначала была доказана связь диацилглицеридов и церамидов с развитием инсулинорезистентности в скелетных мышцах, затем выдвинута гипотеза об их участии в развитии инсулинорезистентности в печени. В настоящее время это наиболее изученные потенциальные медиаторы липид-индуцированной инсулинорезистентности в печени. Однако роль диацилглицеридов и церамидов в печеночной инсулинорезистентности может оказаться более сложной, что требует подробного описания, в том числе с генетической и фармакологической точек зрения<sup>4</sup>.

В одном из последних липидомных исследований с участием больных ожирением выявлена сильная связь между концентрацией церамидов в печени и значениями индекса инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR)<sup>5</sup>. Более детальное экспериментальное исследование показало, что уровень печеночных церамидов коррелирует с печеночной инсулинорезистентностью у нескольких моделей грызунов.

<sup>4</sup> Petersen M.C., Shulman G.I. Roles of diacylglycerols and ceramides in hepatic insulin resistance // Trends Pharmacol. Sci. 2017. Vol. 38. № 7. P. 649–665.

<sup>5</sup> Luukkonen P.K., Zhou Y., Sädevirta S. et al. Hepatic ceramides dissociate steatosis and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. 2016. Vol. 64. № 5. P. 1167–1175.



## Здравоохранение сегодня

У мышей с печеночно-специфической сверхэкспрессией 2-диацилглицеридов печеночная инсулинорезистентность манифестировала на фоне повышенного общего содержания печеночных церамидов, диацилглицеридов и триацилглицеридов<sup>6</sup>. У крыс линии Wistar, получавших пищу с высоким содержанием жиров в течение пяти недель, одновременно с увеличением концентрации печеночных церамидов и диацилглицеридов повысилось значение НОМА-IR<sup>7</sup>.

*Инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольная жировая болезнь печени.* В рамках симпозиума о механизмах развития инсулинорезистентности при различных метаболических и сосудистых нарушениях состоялось выступление К. Мантзороса (Ch. Mantzoros) и Д. Михаилидиса (D. Mikhailidis). В их докладе «Инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени/неалкогольный стеатогепатит и риск сердечно-сосудистых заболеваний» («Insulin resistance, NAFLD/NASH and CVD risk») отдельно были рассмотрены механизмы инсулинорезистентности при ишемической болезни сердца. В частности, указывалось, что снижение метаболизма глюкозы в скелетной мускулатуре, качества мышечных волокон и доставки инсулина в периферические ткани связано с увеличением вазоконстрикции, эндотелиальной

дисфункцией и сосудистой гипертрофией.

Согласно последним данным, патогенез неалкогольной жировой болезни печени многофакторнален и включает генетические изменения, инсулинорезистентность, дислипидемию. Сердечно-сосудистый риск предложено рассматривать не только как результат течения неалкогольной жировой болезни печени, но и как результат кластера факторов риска (метаболический синдром, дислипидемия, инсулинорезистентность, центральное ожирение или наличие абнормального внутри- и околоорганного распределения жира).

Патогенетическое лечение неалкогольной жировой болезни печени в первую очередь должно быть направлено на улучшение показателей липидного профиля и уменьшение избыточной жировой ткани во внутренних органах, а не только в печени.

*Подходы к коррекции инсулинорезистентности.* На секциях, посвященных управлению ожирением и сахарным диабетом, обсуждались подходы к коррекции инсулинорезистентного состояния. Особое внимание было уделено агонистам рецептора глюкагоноподобного пептида 1. В частности, сообщалось о способности семаглутида снижать массу тела у пациентов с ожирением<sup>8</sup>. Установлено также уменьшение степени инсулинорезистентности вследствие изменения (снижения общей и жировой

массы) и, соответственно, снижения потребления энергии.

Эксперты отметили, что на сегодняшний день, несмотря на широкий спектр терапевтических опций и активный поиск альтернативных молекул, ощущается дефицит препаратов, влияющих непосредственно на инсулинорезистентность<sup>9</sup>.

### Заключение

Инсулинорезистентность является основой патогенеза многих метаболических нарушений и состояний. Кроме того, она усугубляет течение хронических заболеваний и ускоряет развитие их осложнений. Поэтому инсулинорезистентность может представлять потенциальную мишень для терапевтических вмешательств. Истинные инсулинорезистенттеры на территории РФ не применяются, а основной механизм действия метформина направлен на ингибирование продукции глюкозы печенью.

В связи со сказанным научный интерес может представлять новый сахароснижающий препарат Субетта. Он способен влиять на инсулиновый рецептор и повышать чувствительность тканей к инсулину (на 43%), что сопровождается активацией метаболизма инсулин-зависимой глюкозы<sup>10</sup>. При использовании в качестве второго компонента комплексной сахароснижающей терапии Субетта обеспечивает дополнительное снижение гликированного гемоглобина на 0,6%<sup>11</sup>. ❁

<sup>6</sup> Jornayvaz F.R., Birkenfeld A.L., Jurczak M.J. et al. Hepatic insulin resistance in mice with hepatic overexpression of diacylglycerol acyltransferase 2 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. Vol. 108. № 14. P. 5748–5752.

<sup>7</sup> Kurek K., Piotrowska D.M., Wiesiolek-Kurek P. et al. Inhibition of ceramide de novo synthesis reduces liver lipid accumulation in rats with nonalcoholic fatty liver disease // Liver Int. 2014. Vol. 34. № 7. P. 1074–1083.

<sup>8</sup> Schneider D., Taddei-Allen P., Dougherty T. The importance of patient-reported outcomes in type 2 diabetes: insight from the PIONEER program with oral semaglutide // Am. J. Manag. Care. 2020. Vol. 26. № 16. Suppl. P. S356–S367.

<sup>9</sup> Бойцов С.А., Стражеско И.Д., Акашева Д.У. и др. Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. Т. 12. № 4. С. 91–97.

<sup>10</sup> Горбунов Е.А., Nicoll J., Мысливец А.А. и др. Субетта повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159. № 4. С. 454–456.

<sup>11</sup> Мкртумян А.М. Наблюдательная программа ВИТА: оценка эффективности и безопасности препарата Субетта в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа у амбулаторных пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 2. С. 12–17.





## В терапии сахарного диабета с **Субеттой** возможно больше!



Реклама

Добавление Субетты в комбинированную терапию сахарного диабета 2 типа способствует:

- повышению чувствительности тканей к инсулину (активирует рецептор инсулина, увеличивает захват глюкозы миоцитами) [1,2]
- дополнительному снижению HbA1c от 0,4% до 1,1 % в зависимости от исходного уровня гликемии [2]
- улучшению контроля гликемии: доля пациентов, достигших ответа на терапию по международным критериям, составляет 71,37%\* [2]

**Субетта – комбинированный лекарственный препарат гипогликемического действия с эндотелиопротективными свойствами [1]**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата – ЛП-Н (000028) – (РГ – RU) – от 18.12.2019

2. Мкртумян А.М. Наблюдательная программа ВИТА: оценка эффективности и безопасности препарата Субетта в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа у амбулаторных пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. No 2. С. 12–17. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-2-12-17

\*Доля пациентов, у которых уровень HbA1c снизился на 0,3% и более через три месяца комплексной терапии (с добавлением препарата Субетта), составила 71,37%. Согласно международным данным, снижение HbA1c на 0,3% и более свидетельствует о положительном ответе на терапию. Исследования: 1)Kim H.J., Jung T.S., Jung J.H. et al. Improvement of glycemic control after re-emphasis of lifestyle modification in type 2 diabetic patients reluctant to additional medication // Yonsei Med. J. 2013. Vol. 54. No 2. P. 345–351. 2)Bloomgarden Z. Beyond HbA1c // J. Diabetes. 2017. Vol. 9. No 12. P. 1052–1053. 3)Chehregosha H., Khamseh M.E., Malek M. et al. A view beyond HbA1c: role of continuous glucose monitoring // Diabetes Ther. 2019. Vol. 10. No 3. P. 853–863

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»  
127473, Россия, Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9 | Тел./факс: 8 (495) 684 43 33  
Информация для специалистов здравоохранения



[www.materiamedica.ru](http://www.materiamedica.ru)