

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Коллектив авторов . . . . .	6
Список сокращений и условных обозначений . . . . .	9
Предисловие . . . . .	12
Введение . . . . .	14
Вступительное слово (Ю.Н. Саямов) . . . . .	23
<b>Глава 1. Концепция метаболического здоровья (А.С. Аметов) . . . . .</b>	<b>27</b>
1.1. Эволюция концепции метаболического здоровья . . . . .	29
1.2. Новое определение метаболического здоровья . . . . .	32
1.3. Патофизиология метаболически здорового и метаболически нездорового ожирения . . . . .	33
1.4. Метаболически здоровый фенотип ожирения: атипичная норма или прогрессирующее расстройство? . . . . .	37
1.5. Роль белка в рационе для метаболического здоровья . . . . .	41
1.6. Метаболическое здоровье снижает риск смерти и тяжесть коронавирусной инфекции . . . . .	47
1.7. Потребление клетчатки и метаболическое здоровье . . . . .	48
1.8. Факторы риска, связанные с репродуктивной функцией, и метаболическое здоровье женщин . . . . .	50
1.9. Связь физической активности с метаболическим здоровьем . . . . .	52
1.10. Факторы, влияющие на качество жизни пациентов с метаболическим синдромом . . . . .	53
1.11. Метаболические факторы риска у молодых мужчин с нормальной массой тела, но разным уровнем физической активности . . . . .	58
1.12. Уровень прямого билирубина можно использовать в качестве прогностического маркера старения . . . . .	59
1.13. Заключение . . . . .	61
Список литературы . . . . .	61
<b>Глава 2. Жировая ткань: гетерогенность, пластичность, роль в обеспечении метаболического здоровья (Т.И. Романцова) . . . . .</b>	<b>63</b>
2.1. Введение . . . . .	63
2.2. Белая жировая ткань . . . . .	64
2.3. Термогенные (бурые и бежевые) адипоциты . . . . .	80
2.4. Желтая (костномозговая) жировая ткань . . . . .	93
2.5. Жировая ткань молочной железы. Розовые адипоциты . . . . .	101
2.6. Заключение . . . . .	107
Список литературы . . . . .	108
<b>Глава 3. Глюкозо-, инсулино- и липотоксичность — три вектора проблемы метаболического нездоровья (А.С. Аметов) . . . . .</b>	<b>121</b>
3.1. С чего начинается метаболическое нездоровье . . . . .	121
3.2. Роль глюкозы в обменных процессах . . . . .	123

3.3. Инсулинорезистентность — предпосылки и последствия . . . . .	126
3.4. Способы коррекции инсулинорезистентности. . . . .	132
Список литературы . . . . .	136
<b>Глава 4. Влияние ожирения на клиническое течение и терапию сахарного диабета 1-го типа (Ю.Ш. Халимов, М.Е. Черная, А.В. Лискер) . . . . .</b>	<b>138</b>
4.1. Введение. . . . .	138
4.2. Эпидемиология ожирения среди пациентов с сахарным диабетом 1-го типа . . . . .	139
4.3. Факторы риска развития ожирения у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа . . . . .	141
4.4. Патогенез ожирения у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа . . . . .	143
4.5. Клинические последствия ожирения у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа . . . . .	146
4.6. Особенности терапии пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и ожирением . . . . .	148
4.7. Бариатрическая хирургия при сахарном диабете 1-го типа . . . . .	155
4.8. Профилактика ожирения при сахарном диабете 1-го типа. . . . .	157
4.9. Перспективы лечения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и ожирением . . . . .	157
4.10. Заключение . . . . .	158
Список литературы . . . . .	158
<b>Глава 5. Внутриутробное программирование кардиометаболических нарушений: единственный способ победить — предотвратить (А.С. Аметов, К.А. Амикишиева). . . . .</b>	<b>165</b>
5.1. Ожирение и факторы риска развития кардиометаболической дисфункции . . . . .	167
5.2. Пути перепрограммирования. . . . .	193
Список литературы . . . . .	197
<b>Глава 6. Междисциплинарный подход к управлению метаболическими исходами у пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктоми (А.С. Аметов, А.В. Шабунин, Е.Ю. Пашкова, К.А. Амикишиева, А.А. Карпов, М.М. Тавобилов, А.В. Ланцынова) . . . . .</b>	<b>205</b>
6.1. Введение. . . . .	205
6.2. Особенности углеводного обмена после тотальной панкреатэктоми. . . . .	208
6.3. Управление сахарным диабетом в исходе тотальной дуоденопанкреатэктоми. . . . .	216
6.4. Эзокринная недостаточность и нутритивная поддержка после тотальной дуоденопанкреатэктоми . . . . .	222
6.5. Терапевтическое обучение . . . . .	223
6.6. Заключение . . . . .	224
Список литературы . . . . .	225

<b>Глава 7. Роль дефицита витамина D в формировании метаболического синдрома (Т.Л. Каронова, А.Т. Черникова, А.А. Михайлова, Е.В. Шлякто) . . . . .</b>	<b>228</b>
7.1. Введение . . . . .	228
7.2. Особенности метаболизма витамина D . . . . .	229
7.3. Витамин D и метаболический синдром: есть ли взаимосвязь? . . . . .	230
7.4. Место препаратов витамина D в профилактике и лечении метаболических нарушений . . . . .	238
7.5. Заключение . . . . .	242
Список литературы . . . . .	242
<b>Глава 8. Гипертриглицеридемия как проблема и таргет терапии с позиций метаболического здоровья (О.В. Цыганкова, Н.Е. Апарцева, А.С. Аметов) . . . . .</b>	<b>249</b>
8.1. Введение . . . . .	249
8.2. Метаболизм триглицеридбогатых частиц и их роль в процессах атерогенеза . . . . .	250
8.3. Классификация гипертриглицеридемии . . . . .	252
8.4. Измерение концентрации триглицеридов . . . . .	254
8.5. Эпидемиологические аспекты гипертриглицеридемии . . . . .	256
8.6. Первичная гипертриглицеридемия . . . . .	258
8.7. Синдром семейной гиперхиломикронемии . . . . .	261
8.8. Синдром многофакторной гиперхиломикронемии . . . . .	262
8.9. Семейные парциальные липодистрофии . . . . .	263
8.10. Вторичная гипертриглицеридемия . . . . .	264
8.11. Ожирение и сахарный диабет . . . . .	264
8.12. Употребление алкоголя . . . . .	265
8.13. Заболевания почек . . . . .	266
8.14. Гипертриглицеридемия, ассоциированная с приемом лекарственных препаратов . . . . .	266
8.15. Беременность . . . . .	268
8.16. Эндокринологические заболевания . . . . .	269
8.17. Панкреатит, ассоциированный с гипертриглицеридемией . . . . .	270
8.18. Нефармакологические методы коррекции гипертриглицеридемии . . . . .	271
8.19. Фармакологические методы коррекции гипертриглицеридемии . . . . .	272
8.20. Гипертриглицеридемия в особых клинических ситуациях . . . . .	280
8.21. Заключение . . . . .	290
Список литературы . . . . .	290
<b>Предметный указатель . . . . .</b>	<b>307</b>

# ПРЕДИСЛОВИЕ

## **Уважаемые коллеги! Дорогие друзья!**

Ожирение обозначено экспертами ВОЗ как «вторая неинфекционная эпидемия нашего времени».

Следует отметить, что ни одна из тканей нашего организма не очернялась в течение столь длительного времени, как жировая ткань.

Необходимо подчеркнуть, что жировая клетка-адипоцит производит и секретирует более 600 биологически активных соединений, принимающих активное участие в регулировании всех видов обмена в организме человека.

В настоящее время известно, что жировая ткань играет важнейшую ключевую роль в управлении метаболическим гомеостазом и гомеостазом энергии в целом!

Все это диктует крайнюю необходимость кардинально изменить парадигму отношения к проблеме ожирения, перейдя от громких слов «борьба с ожирением» на «управление метаболизмом жира».

А на самом деле — на «управление метаболическим здоровьем».

Не всем это нравится, легче измерять проблему потерянными килограммами и сантиметрами. Отсюда столь незначительны наши успехи!

Впереди много работы, требующей максимального объединения усилий на мультидисциплинарном уровне!

Когда начинать?

Начинать надо на этапе планирования семьи! Потому что именно во внутриутробном периоде происходит «метаболическое программирование всех функций органов и систем!».

Дефицит или избыток внутриутробного питания одинаково опасны и могут способствовать развитию инсулинорезистентности с последующим нарушением метаболического программирования.

В связи с этим назрела необходимость разработки и создания Федеральной программы «Метаболическое Здоровье Нации», включая разработку и внедрение электронного паспорта метаболического здоровья нации!

В добрый путь!

*С уважением,  
заслуженный деятель науки РФ,  
заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская  
медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
Минздрава РФ.*

*Руководитель сетевой кафедры ЮНЕСКО  
«Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема»,  
доктор медицинских наук, профессор  
Аметов Александр Сергеевич*



## Глава 3

# **ГЛЮКОЗО-, ИНСУЛИНО- И ЛИПОТОКСИЧНОСТЬ — ТРИ ВЕКТОРА ПРОБЛЕМЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО НЕЗДОРОВЬЯ**

*А.С. Аметов*

### **3.1. С ЧЕГО НАЧИНАЕТСЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ НЕЗДОРОВЬЕ**

Метаболическое здоровье предполагает отсутствие отрицательного влияния избыточной массы тела и висцерального ожирения на качество жизни.

Следует отметить, что в настоящее время общепринятой однозначной дефиниции метаболического здоровья не существует. При решении вопроса — метаболическое здоровье или нездоровье, — как правило, оценивают комплекс проявлений, входящих в состав МС. Предложен ряд расчетных формул для количественной оценки состояния метаболического здоровья; одни учитывают распределение висцерального жира, другие — кардиометаболический риск. Следует подчеркнуть, что всегда существует ряд факторов, неучтенных или неустановленных, при описании метаболического здоровья [1]. В этой связи следует отметить, что СД2 можно назвать великолепной моделью метаболического нездоровья! Что же такое СД2? Ответ — это долгое путешествие в поисках истины. Несмотря на колоссальные интеллектуальные и финансовые усилия, остается очень много вопросов, ответы на которые еще неизвестны.

Говоря о патогенезе СД2, наиболее удачным следует признать определение, высказанное профессором Ральфом де Фронзо: «Патофизио-

логия сахарного диабета — это кульминация двух одновременно происходящих процессов — ИР и дисфункция  $\beta$ -клеток ПЖ. В результате развивается гипергликемия» [2]. Как правило, в этом случае речь идет о СД2 в сочетании с ожирением. На фоне центрального, абдоминального, висцерального ожирения развивается ИР в сочетании с относительным дефицитом секреции инсулина.

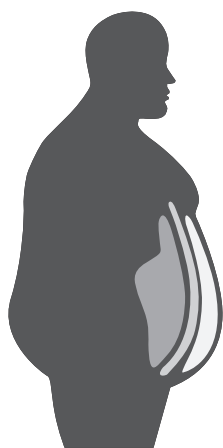
Вследствие ИР ухудшаются захват и утилизация глюкозы на уровне клеток мишени, что создает условия для формирования гипергликемии. За счет усиленного биосинтеза ТГ печенью развивается дислипидемия. На фоне ИР, висцерального ожирения повышается уровень СЖК. Фактически у формально здорового человека без СД уже есть глюкозотоксичность, дислипидемия и липотоксичность. Начинается поражение сосудов, развивается эндотелиальная дисфункция, которая лежит в основе микро- и макрососудистых осложнений при СД2.

Следует отметить, что заболевание имеет почти 100% генетическую основу, но мы до сих пор не знаем, где расположен первичный генетический дефект, до конца не понимаем механизмы его реализации, соответственно, у нас отсутствуют специфические маркеры для СД2. В связи с этим в настоящее время активно изучают эпигенетические модификации, митохондриальные дисфункции (маркеры оксидативного стресса) (**рис. 3.1, см. цв. вклейку**).

Принципиально важно отметить, что два одновременно протекающих процесса — ИР и дисфункция  $\beta$ -клеток — развиваются на самых ранних этапах, задолго до установления диагноза. Причем ИР играет роль «отрицательного метаболического фундамента». Старение рассматривают как один из факторов риска СД2. С одной стороны, старение организма, с другой — долгожительство! Необходимо подчеркнуть, что это два абсолютно разных процесса. По мере старения организма происходит усиление процессов апоптоза — запрограммированной гибели клеток, в том числе и  $\beta$ -клеток, а также угасание всех функций органов и систем.

Следует обратить внимание, что более 85% больных СД2 имеют ожирение и нарушения углеводного обмена. Липотоксичность, наряду с глюкозотоксичностью, играет важную роль в развитии СД2 и его прогрессировании.

История начинается с висцерального ожирения, при котором ИР — ключевой феномен. На ее фоне развиваются глюкозотоксичность и липотоксичность. И, как показано на **рис. 3.2**, эти процессы характеризуются снижением уровня высокомолекулярного адипонектина, что



**ВИСЦЕРАЛЬНОЕ  
ОЖИРЕНИЕ**

**Инсулинорезистентность**

Глюкозотоксичность  
Липотоксичность  
↓ Адипонектина

**СД-2 и нарушение гликемии**

Дислипидемия

- ↓ ЛПВП
- ↑ ЛПНП/ЛПОНП
- ↑ ТГ

Артериальная гипертензия

Эндотелиальная  
дисфункция/воспаление  
↑ (СРБ)

Протромбическое  
состояние

↑ PAI-1 (ингибитора  
активатора  
плазминогена)

**Рис. 3.2.** Ожирение — главный фактор риска развития сахарного диабета 2-го типа (СД2), сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированных с ними коморбидных состояний. ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ТГ — триглицериды; СРБ — С-реактивный белок; PAI (от англ. plasminogen activator inhibitor) — ингибитор активатора плазминогена

с высокой долей информативности уже свидетельствует о «метаболическом нездоровье».

А далее возникает все то, что характеризует клиническую симптоматику заболевания: гипергликемия, дислипидемия, АГ, эндотелиальная дисфункция, хроническое вялотекущее воспаление, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), нарушения свертывающей системы крови и т.д. Все вышеперечисленные нарушения становятся фундаментом для формирования атеросклеротических и цереброваскулярных заболеваний.

## **3.2. РОЛЬ ГЛЮКОЗЫ В ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССАХ**

В последнее время мы часто обсуждаем предиабет, долго дискутируя про цифры (уровень глюкозы в крови  $>6,1$  ммоль/л или приближается к  $7,0$  ммоль/л). К сожалению, эти цифры не работают и не способ-

ствуют мотивации для выработки государственных решений и создания федеральных программ по раннему выявлению и разработке комплекса лечебных мероприятий в отношении прекардиоренального цереброваскулярного МС. Основанием для такого заключения служит тот факт, что в момент диагностики СД2 40–45% пациентов уже имеют поздние осложнения. Мы уже катастрофически опоздали!

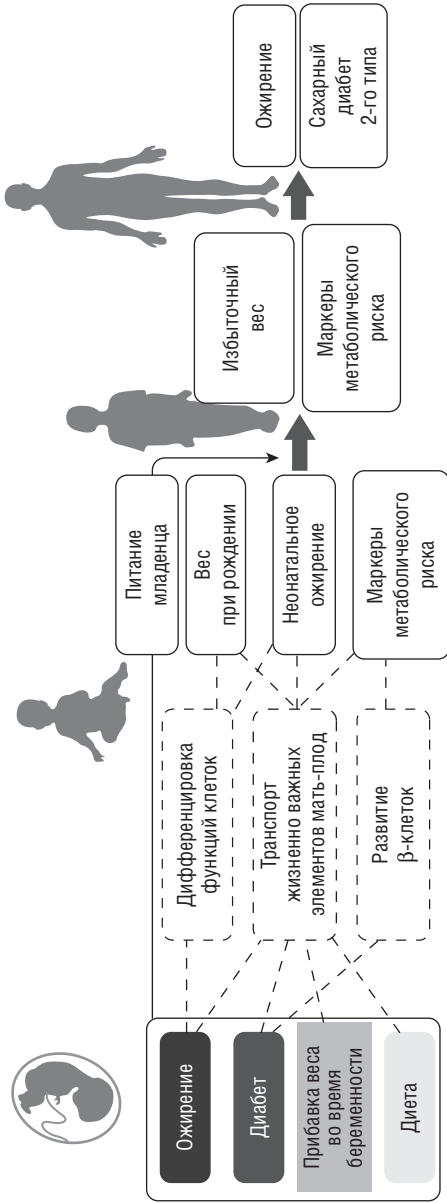
Итак, установлен диагноз «СД2». В это время часто звучат слова: надо снижать сахар, чем больше, тем лучше! Придумали очень современное, красивое название «глюкозоцентрический подход». В то же время забываем, что гомеостаз глюкозы — это способность открытой системы сохранять постоянство своего внутреннего состояния посредством скоординированных реакций, направленных на поддержание динамического равновесия! В этой связи необходимо подчеркнуть, что глюкоза — энергия, без которой не происходит развития ни одного движения и ни одной мысли. Следует помнить, что в организме человека существует постоянный, системный запрос энергии, а глюкоза служит одной из важных энергетических субстанций (**рис. 3.3, см. цв. вклейку**)!

Для того чтобы обеспечить системный запрос глюкозы на уровне коры головного мозга, днем глюкоза поступает в организм с пищей, ночью это «домашнее производство» в печени и почках за счет глюконеогенеза [3].

Известно, что головной мозг играет первостепенную роль в контроле гомеостаза энергии, включая уровень глюкозы. Головной мозг служит центром интеграции входящих пищевых, гормональных и нейронных сигналов, передающих эту информацию в виде соответствующих сигналов к периферии с целью контроля обмена энергии и потребления пищи.

Когда все начинается? Начинается все в утробе матери (**рис. 3.4**)! Именно в этот период происходит важнейший процесс — «метаболическое программирование» всех функций органов и систем. По мере старения организма и приближения к возрасту 60 лет и старше в 7–10 раз усиливается риск развития любых метаболических заболеваний. Большое значение имеет масса тела ребенка при рождении. С одинаковой степенью риска при <2,0–2,5 кг дети с массой тела >4,0–4,5 кг уже рождаются с ИР.

ИР — отрицательный метаболический фундамент (**рис. 3.5, см. цв. вклейку**).



**Рис. 3.4.** Патогенетические пути во время беременности влияют на развитие ожирения и сахарного диабета 2-го типа. Адаптировано из: [4]

### 3.3. ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ — ПРЕДПОСЫЛКИ И ПОСЛЕДСТВИЯ

У людей с ожирением в большинстве случаев есть генетическая предрасположенность к развитию ИР, реализующаяся под действием внешних факторов в результате эпигенетических трансформаций. В условиях ИР развивается прогрессирующая дисфункция  $\beta$ -клеток, приводящая к гипергликемии на фоне относительного дефицита секреции инсулина. Происходит снижение захвата глюкозы инсулиночувствительными клетками, развивается гипергликемия, приводящая к глюкозотоксичности, что, в свою очередь, приводит к нарушениям липидного обмена: усиливается синтез ТГ в печени, повышается уровень СЖК в плазме крови, развивается дислипидемия. В дальнейшем появляется липотоксичность, сопровождающаяся эктопическим перераспределением ЖТ, ее прогрессирующей дисфункцией со снижением синтеза адипонектина и нарастанием синтеза провоспалительных адипокинов. Все эти процессы способствуют формированию отрицательного метаболического фундамента, лежащего в основе патогенеза кардиоренального МС, кульминацией которого становится развитие СД2 с развитием его микро- и макрососудистых осложнений.

Таким образом, прекардиоренальный МС включает следующие нарушения:

- ▶ центральное ожирение с ИР, АГ, дислипидемией;
- ▶ дисфункцию ЖТ с развитием хронического воспаления, снижением синтеза адипонектина, повышением синтеза провоспалительных адипокинов;
- ▶ эндотелиальную дисфункцию с окислительным стрессом, воспалением, уменьшением биодоступности оксида азота (NO), нарушением вазодилатации;
- ▶ гиперурикемию, активацию симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, окислительный стресс и воспаление;
- ▶ нарушение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) с будущей потерей систолической функции и развитием хронической сердечной недостаточности;
- ▶ гиперфильтрацию почек, приводящую к микроальбуминурии и развитию ХБП/хронической почечной недостаточности в дальнейшем.

**На фоне ИР в ЖТ** повышается уровень неэстерифицированных ЖК, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , **снижается уровень адипонектина**, в мышцах уменьшается утилизация глюкозы и откладывается гликоген. С дисфункцией печени

также ассоциируется нарушение липидного профиля и свертывающей системы крови.

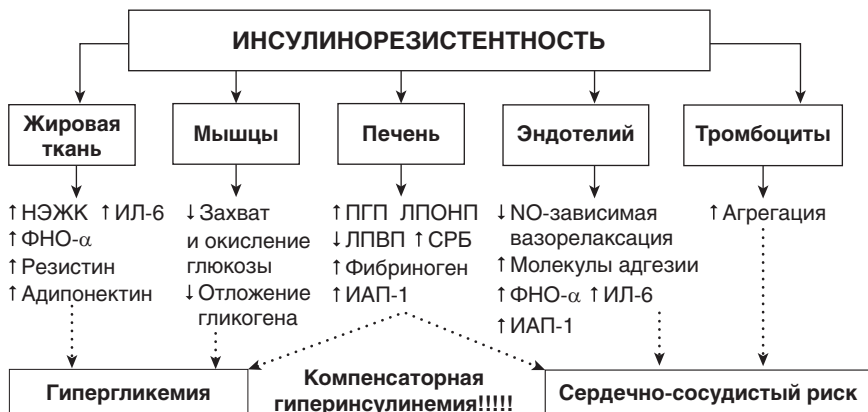
**При ИР в эндотелии происходят подавление NO-зависимой вазорелаксации, усиление синтеза молекул адгезии, повышение агрегации тромбоцитов.**

Развивающаяся на фоне ИР гипергликемия вызывает компенсаторную гиперинсулинемию, что в совокупности повышает сердечно-сосудистый риск. ИР, гипергликемия и гиперинсулинемия обуславливают развитие хронического системного воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, снижение эластичности миокарда, что приводит к диастолической и систолической дисфункции сердца, сердечной недостаточности и ХБП.

Таким образом, **ИР (рис. 3.6) лежит в основе таких патологических состояний, как СД, АГ, абдоминальное ожирение, дислипидемия, гиперкоагуляция, эндотелиальная дисфункция. Данные факторы способствуют развитию атеросклероза и его осложнений.**

На сегодняшний день различают острую и хроническую ИР. В активации воспалительных факторов и развитии острой ИР важное место отводят иммунной системе.

В зависимости от того, на уровне каких органов и тканей развивается ИР, возникают абсолютно различные последствия.



**Рис. 3.6.** Инсулинорезистентность. НЭЖК — незэтерифицированные жирные кислоты; ИЛ — интерлейкин; ПГП — продукция глюкозы в печени; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; СРБ — С-реактивный белок; ИАП — ингибитор активатора плазминогена

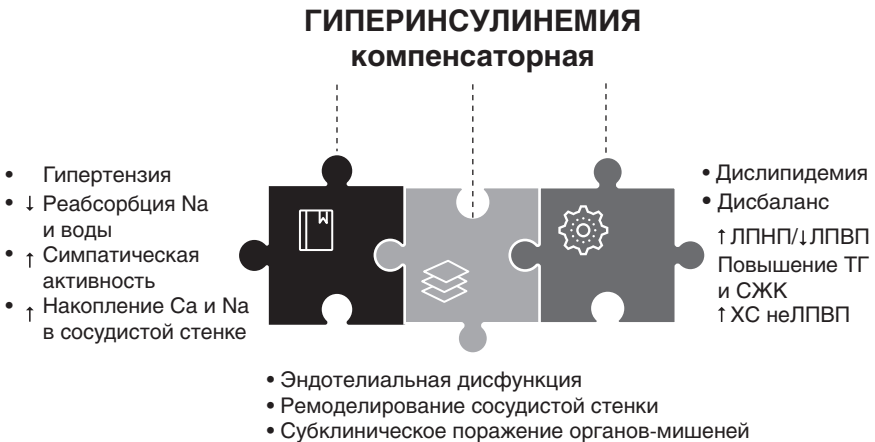
Представляет научный и практический интерес факт, что адипоцит, миоцит и гепатоцит имеют по 200 000 рецепторов к инсулину на одну клетку. В то же время эритроциты, тромбоциты и эндотелиоциты — всего по 40 рецепторов к инсулину на одну клетку.

Наличие ИР на уровне гепатоцита, миоцита и адипоцита характеризуется различными проявлениями, в финале способствующими развитию гипергликемии, которая постоянно прогрессирует и уже трактуется как метаболический стресс! Так или иначе, в ответ на сформировавшуюся гипергликемию формируется компенсаторная гиперинсулинемия (рис. 3.7).

Обратите внимание, что в ответ на глюкозотоксичность развиваются инсулинотоксичность, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, субклиническое воспаление и АГ.

Все вышеперечисленные факторы способствуют усилению сердечно-сосудистого и цереброваскулярного риска. Ведущая причина смертности наших пациентов — именно ССЗ и цереброваскулярные заболевания [6]. Патогенез СД2 в сочетании с ожирением представлен на рис. 3.8 (см. цв. вклейку).

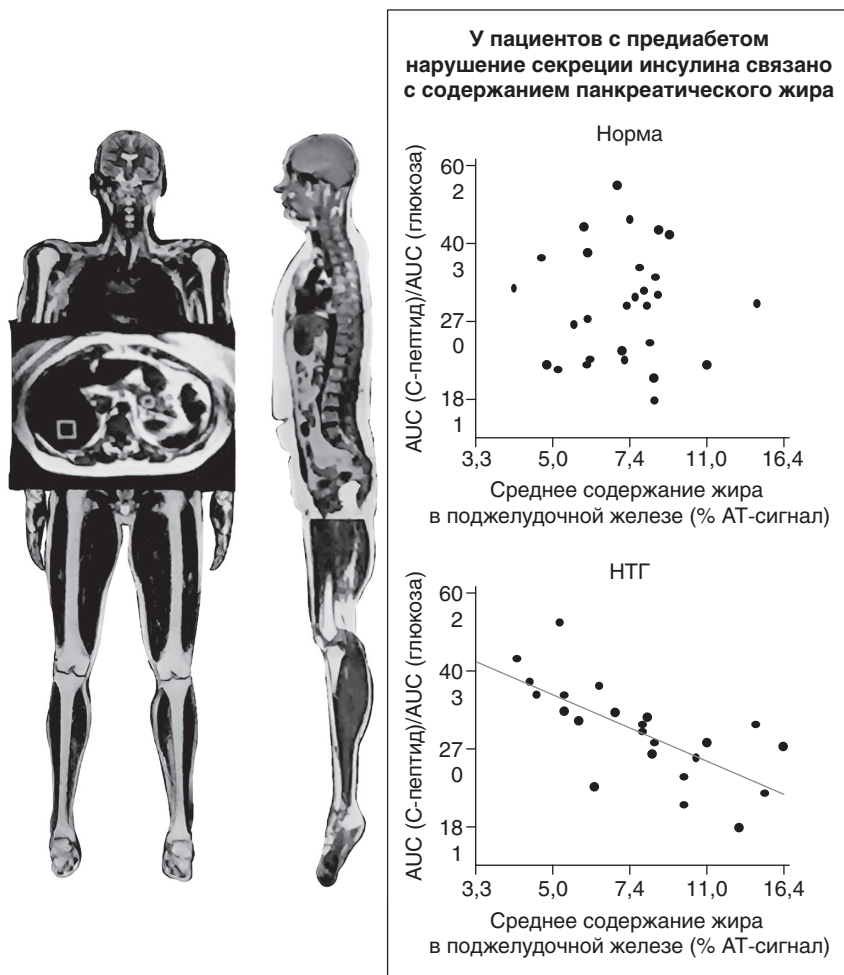
Историю развития СД2 дополняет наличие ожирения, которое способствует развитию ИР и повышению уровня СЖК. Другими словами, формированию феномена липотоксичности.



**Рис. 3.7.** Роль компенсаторной гиперинсулинемии в развитии инсулинотоксичности. ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; СЖК — свободные жирные кислоты; ХС — холестерин; неЛПВП — липопротеины невысокой плотности

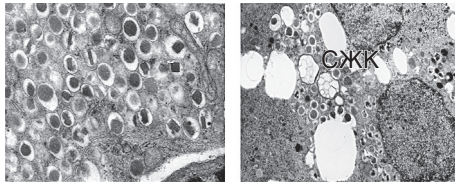
Структурное распределение жира определяют с помощью магнитно-резонансной томографии и спектрографии (рис. 3.9).

Обратите внимание, у пациентов с предиабетом нарушение секреции инсулина связано с наличием жира, эктопией жира в  $\beta$ -клетки ПЖ.



**Рис. 3.9.** Структурное распределение жира, определяемое с помощью магнитно-резонансной томографии и спектрографии. Панкреатический жир. НТГ — нарушение толерантности к глюкозе

Как видно из **рис. 3.10**, при сочетании СД2 с ожирением  $\beta$ -клетки «нафаршированы» жиром и теряют свою способность секретировать инсулин в необходимом количестве и в необходимое время. Таким образом, липотоксичность — это не только история про килограммы и сантиметры!



**Рис. 3.10.** Роль приобретенных факторов: липотоксичность. Снимки электронной микроскопии, созданные P. Marchetti и M. Masini. СЖК — свободные жирные кислоты



**Рис. 3.11.** Метаболические нарушения приводят к прогрессированию сердечной недостаточности и хронической болезни почек. РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СН — сердечная недостаточность [7, 8]

Необходимо подчеркнуть, что вышеперечисленные факторы — глюкозотоксичность, липотоксичность, инсулинотоксичность — способствуют развитию целого ряда метаболических нарушений, приводящих к прогрессированию сердечной недостаточности и ХБП (**рис. 3.11**).

Таким образом, рассматривая СД2 в качестве модели тяжелого, постоянно прогрессирующего метаболического заболевания, необходимо еще раз обратить внимание на высочайшую смертность наших пациентов. Так, только за 2021 г., по данным ВОЗ и IDF, смертность пациентов с СД2 увеличилась почти на 2 млн человек и составила 6,7 млн человек в год!

Следует еще раз напомнить, что ИР практически во всех случаях играет роль метаболического фундамента, который на фоне генетической основы способствовал развитию и прогрессированию заболевания.

Определенный научно-практический интерес представляют данные литературы, свидетельствующие о возможности развития ИР без ожирения. Наоборот, развивается ограниченная емкость адипоцитов с последующей эктопией жира в мышцы и печень, развитием ИР (**рис. 3.12**, **см. цв. вклейку**).

Заболевания и состояния, характеризующиеся ИР, представлены в **табл. 3.1**.

**Таблица 3.1.** Заболевания и состояния, характеризующиеся инсулинорезистентностью (William T. Cefalu, Christopher P. Cannon. Atlas of cardiometabolic risk. 2007. Informa Healthcare USA, Inc.)

Инсулинорезистентность может быть первичной	Инсулинорезистентность может быть вторичной	Инсулинорезистентность связана с генетическими нарушениями
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сахарный диабет 2-го типа.</li> <li>• Синдром инсулинорезистентности (X-синдром).</li> <li>• Гестационный диабет.</li> <li>• Синдром инсулинорезистентности типа А.</li> <li>• Липоатрофический диабет.</li> <li>• Рабсон-Менденхом синдром.</li> <li>• Гипертония.</li> <li>• Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ожирение.</li> <li>• Сахарный диабет 1-го типа.</li> <li>• Синдром инсулинорезистентности типа В.</li> <li>• Гиперлипидемия.</li> <li>• Острое заболевание и стресс.</li> <li>• Заболевание и синдром Кушинга.</li> <li>• Феохромоцитомы.</li> <li>• Акромегалия.</li> <li>• Гипергонадизм.</li> <li>• Цирроз печени.</li> <li>• Почечная недостаточность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прогероидный синдром.</li> <li>• Цитогенетические заболевания (синдром Дауна, Тернера, Клайнфельтера).</li> <li>• Атаксия, телеангиоэктазия.</li> <li>• Мышечная дистрофия.</li> <li>• Семейная атаксия Фридрейха.</li> <li>• Синдром Альстрема.</li> <li>• Другие генетические нейромускульные заболевания</li> </ul>

### 3.4. СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Если говорить о лечении нарушений углеводного обмена, то на сегодняшний день основным подходом была и остается модификация образа жизни. Правильное питание, достаточное количество физических упражнений, отказ от курения помогают справиться с ИР и развернуть пациента в сторону метаболического здоровья.

В исследовании O. Tuomilehto и соавт. оценивали возможность профилактики развития СД2 комплексом мероприятий по изменению образа жизни. Пациентам рекомендовали достижение следующих целей: снижение веса (>5% от исходного), ограничение потребления жиров (<30% калорийности), насыщенных жиров (<10% дневного количества), клетчатки (не менее 15 г/1000 ккал), физическая нагрузка (более 4 ч в неделю, 30 мин в день).

Во время годичного наблюдения каждый испытуемый получил оценку 0 за каждую цель вмешательства, которая не была достигнута, и оценку 1 за каждую цель, которая была достигнута. Оценку успеха рассчитывали как сумму оценок (более высокие баллы указывали на достижение большего количества целей). Была выявлена сильная обратная корреляция между показателями успешности достижения поставленных целей в изменении образа жизни и заболеваемостью СД. Из основной группы 13 пациентов и 48 человек из контрольной группы не достигли ни одной из поставленных целей, СД развился у 38 и 31% соответственно. Он не был диагностирован ни у одного из испытуемых, достигших четырех-пяти целей (49 испытуемых в группе вмешательства и 15 в контрольной группе) [10].

Вместе с тем у пациентов с ожирением и предиабетом достижение всех целей по изменению образа жизни — сложная задача в реальной клинической практике. Как часто пациенты следуют таким рекомендациям? Что ограничивает их приверженность диете и регулярным физическим упражнениям?

В исследовании N. Trujillo-Garrido и соавт. пациентам был задан открытый вопрос: «Какие факторы ограничивают вас в снижении веса?». Ответы были сгруппированы по четырем категориям:

- 1) трудности соблюдения диеты;
- 2) трудности тренировки;
- 3) настроение, из-за которого трудно следовать плану похудения;
- 4) трудности изменения привычек.

Ограничивающими факторами, наиболее часто упоминаемыми пациентами во всех категориях, были отсутствие предписанной диеты

(27,8%), боль в суставах (17,7%), усталость или скука от диеты (14,8%) и лень (11,5%) (**рис. 3.13**, см. **цв. вклейку**).

Согласно самооценке участников исследования с диагнозом ожирения, уровень мотивации к похудению был низким. В общей сложности 20,5% опрошенных пациентов не верили, что им необходимо похудеть, что особенно поразительно, учитывая, что на момент исследования у всех было диагностировано ожирение, а у 90% был МС. В общей сложности 67,5% сообщили, что у них нет достаточной мотивации для соблюдения программы по снижению веса (**см. рис. 3.13**). Более того, участники старшего возраста, как правило, имели меньшую мотивацию [17].

Фармакологическая цель терапии нарушений углеводного обмена — коррекция ИР, бесспорная первопричина развития СД2. Однако где безопасные и эффективные сенситизаторы инсулина, инсулиновых рецепторов, инсулиносенситайзеры? Спрос на них в настоящее время превышает предложение.

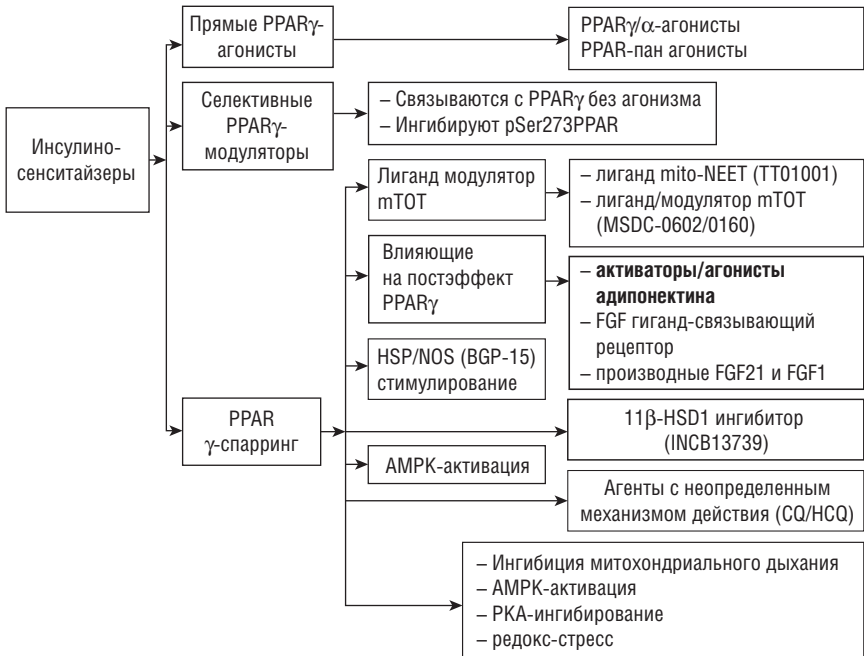
Некоторые тиазолидиндионы, ранее зарегистрированные как инсулиносенситайзеры, были отозваны с рынка из-за проблем безопасности.

Тиазолидиндионы, селективные агонисты PPAR $\gamma$ , снижают нагрузку на  $\beta$ -клетки, сохраняют их способность секретировать инсулин и показали хороший эффект в борьбе с ИР. Однако дальнейшие исследования, в частности росиглитазона, выявили повышенный риск сердечно-сосудистых событий [11]. В 2010 г. Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency) рекомендовало приостановить в Европе продажу росиглитазона. На сегодняшний день в арсенале врача остается пиоглитазон, также эффективный препарат в профилактике СД2 у пациентов с предиабетом. Однако осторожность в плане не до конца исключенного класс-эффекта тиазолидиндионов довлеет над врачом. Определенные ограничения есть в применении пиоглитазона у пациентов пожилого и старческого возраста в связи с риском переломов, развития отеочного синдрома, увеличения массы тела.

Очевидно, эффективные инсулиносенситайзеры (**рис. 3.14**) без побочных эффектов тиазолидиндионов будут бесценны для врача и его пациентов с нарушениями углеводного обмена. В настоящее время разрабатывают новые, перспективные стратегии, влияющие не только на рецепторы PPAR $\gamma$ . Это индукторы белков теплового шока (HSP — от англ. heat shock protein), активаторы 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK — от англ. 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase), селективные ингибиторы

11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы типа 1 (11 $\beta$ -HSD1 — от англ. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1), которые могут быть безопаснее традиционных тиазолидиндионов [12].

Изучают возможность фармакологического влияния на адипонектиновые рецепторы. Пептид P17 распознает рецепторы Adipo R1/R2, экспрессируемые скелетными мышцами, печенью и островками ПЖ. Молекула, влияя на Adipo R1/R2, модулирует сигнальные пути адипонектина и имеет терапевтический потенциал для патологии, связанной с СД2 и ожирением. У мышей пептид P17 способствовал стабилизации массы тела и гликемии, снижал уровень ТГ в плазме крови до уровня здоровых мышей и повышал содержание адипонектина (у мышей, питавшихся жирной пищей) и инсулина (у мышей, питавшихся обычной пищей) [13].



**Рис. 3.14.** Классификация современных инсулиносенситайзеров в зависимости от их механизма действия; PPAR (от англ. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) — рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом; AMPK (от англ. 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase) — аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа; PKA — протеинкиназа A [12]

Однако если не принимать в расчет препараты, находящиеся в стадии разработки, поскольку мы можем только предполагать, какую эффективность и безопасность они покажут в клинических исследованиях, то в арсенале врача остается только два препарата, зарегистрированных на территории Российской Федерации, влияющих на ИР, — метформин и Субетта®.

Метформин служит препаратом выбора для лечения нарушений углеводного обмена. Он относится к группе бигуанидов. Его гипогликемическое действие обусловлено способностью подавлять глюконеогенез в печени. Метформин также повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками. Нужно отметить, что влияние метформина на чувствительность мышечной и ЖТ к инсулину значимо ниже, чем в печени. В некоторых случаях связанные с приемом метформина побочные явления (метформин-ассоциированная диарея, дефицит витамина В<sub>12</sub>) затрудняют его прием у ряда пациентов [14].

Препарат Субетта® — истинный инсулиносенситайзер с принципиально другим механизмом действия. Субетта® воздействует непосредственно на инсулиновый рецептор, изменяя конформацию его  $\beta$ -субъединицы. Это повышает соотношение активированных форм  $\beta$ -субъединиц инсулинового рецептора и общих форм, что стимулирует индуцированный инсулином захват глюкозы клетками мышечной ткани. Также препарат повышает синтез адипонектина адипоцитами, что сопровождается дополнительными позитивными метаболическими эффектами. Одновременно препарат модулирует активность эндотелиальной eNO-синтазы (eNOS), оказывая терапевтическое действие на эндотелиальную дисфункцию [14]. Препарат хорошо изучен. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) в параллельных группах у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе была продемонстрирована эффективность препарата Субетта® в снижении уровня 2-часовой глюкозы при пероральном тесте толерантности к глюкозе на 2,05 ммоль/л. Терапия препаратом Субетта® в течение 3 мес восстанавливала уровень постпрандиальной 2-часовой глюкозы до нормальных значений у большинства пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе. Исследование также подтвердило благоприятный профиль безопасности препарата [15].

ИР— ведущий патогенетический механизм при нарушениях углеводного обмена. Возможность влияния на него выгодно отличает препарат

Субетта® от других инсулиносенситайзеров. Сопоставление эффектов метформина и препарата Субетта® показало большее влияние данного препарата на уровень постпрандиальной глюкозы в плазме крови у пациентов с предиабетом. Это сопровождалось увеличением количества пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, достигших нормогликемии. По этому показателю препарат Субетта® превосходит метформин практически в 2 раза. В то же время метформин при предиабете (нарушенная толерантность к глюкозе и нарушение гликемии натощак) эффективнее снижает концентрацию глюкозы в плазме крови натощак [16]. В первую очередь это обусловлено различиями в механизме действия двух препаратов, их точках приложения. Метформин в большей степени тормозит печеночный глюконеогенез, умеренно действуя на захват глюкозы клетками. Субетта® активирует рецептор инсулина и увеличивает захват глюкозы миоцитами, дополнительно увеличивая секрецию адипонектина. Оба препарата подходят для монотерапии ИР. А с учетом их фармакодинамики их совместное применение может привести к синергии гипогликемических эффектов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Литвиненко В.М. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. Т. II. С. 91–108.
2. DeFronzo R.A. The triumvirate:  $\beta$ -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM // *Diabetes*. 1988. Vol. 37. N. 6. P. 667–687. DOI: <https://doi.org/10.2337/diab.37.6.667>
3. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. Т. 6. С. 13–19.
4. Perng et al. *Diabetologia*. Springer-Verlag, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4914-1>
5. Аметов А.С. Современные аспекты патогенеза сахарного диабета 2-го типа: бета-клетка, что с тобой? // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2022. Т. 11. № 4. С. 2–8.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // *Сахарный диабет*. 2018. Т. 21. № 3. С. 144–159. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM9686>.
7. Jia G., Hill M.A., Sowers J.R. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity // *Circ. Res*. 2018. Vol. 122. N. 4. P. 624–638.

8. Borgetti G., von Lewinski D., Eaton D.M. et al. Diabetic cardiomyopathy: current and future therapies. Beyond glycemic control // *Front. Physiol.* 2018. Vol. 9. P. 1514. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01514>
9. Di Pino A., DeFronzo R.A. Insulin resistance and atherosclerosis: implications for insulin-sensitizing agents // *Endocr. Rev.* 2019. Vol. 40. N. 6. P. 1447–1467. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00141>
10. Tuomilehto O., Lindström J., Eriksson J.G. et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. N. 18. P. 1343–1349.
11. Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. N. 24. P. 2457–2471. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761>
12. Chen Y., Ma H., Zhu D. et al. Discovery of novel insulin sensitizers: promising approaches and targets // *PPAR Res.* 2017. Vol. 2017. Article ID 8360919. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/8360919>
13. Crombez D., Delcambre S., Nonclercq D. et al. Modulation of adiponectin receptors AdipoR1 and AdipoR2 by phage display-derived peptides in *in vitro* and *in vivo* models // *J. Drug Target.* 2020. Vol. 28. N. 7–8. P. 831–851. DOI: <https://doi.org/10.1080/1061186X.2019.1710840>
14. Инструкция по медицинскому применению препарата Субетта от 09.06.2022 ЛП-Н(000028)-(РГ-РУ). Режим доступа: Государственный реестр лекарственных средств ([minzdrav.gov.ru](http://minzdrav.gov.ru)) Ссылка активна на 06.11.2024.
15. Mkrtumyan A., Ametov A., Demidova T. et al. A new approach to overcome insulin resistance in patients with impaired glucose tolerance: the results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety of Subetta // *J. Clin. Med.* 2022. Vol. 11. N. 5. P. 1390. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11051390>
16. Мкртумян А.М. Сравнительный анализ эффективности препаратов для лечения ранних нарушений углеводного обмена (предиабета) // *Терапевтический архив.* 2024. Т. 96. № 4. С. 419–428. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.04.202709>
17. Trujillo-Garrido N., Santi-Cano M.J. Motivation and limiting factors for adherence to weight loss interventions among patients with obesity in primary care // *Nutrients.* 2022. Vol. 14. N. 14. P. 2928.