



Ожирение и инсулинорезистентность: механизмы развития и пути коррекции

Ожирение и обусловленная им инсулинорезистентность играют значимую роль в развитии метаболических нарушений, включая сахарный диабет 2 типа. Анализу патогенетических механизмов ожирения и инсулинорезистентности, а также актуальным способам их коррекции было посвящено выступление Александра Сергеевича АМЕТОВА, заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой эндокринологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета», состоявшееся в рамках Всероссийской онлайн-конференции «Жизнь с сахарным диабетом от 0 до 100» 20 ноября 2021 г.



На сегодняшний день связь между ожирением и инсулинорезистентностью уже не вызывает сомнений. У лиц с наследственным или приобретенным ожирением, как правило, имеет место инсулинорезистентность. Генетически детерминированная инсулинорезистентность способствует развитию ожирения. Указанные состояния ассоциируются с рядом патологических событий, приводящих к возникновению сахарного диабета (СД) 2 типа.

Отличительными чертами ожирения и инсулинорезистентности являются повышение уровня свободных жирных кислот, усиление глюкостоксичности за счет уменьшения захвата глюкозы клетками-мишенями, что на фоне относительного дефицита секреции инсулина приводит к гипергликемии. Повышенная продукция глюкозы ассоциируется с усилением биосинтеза триглицеридов в печени, что способствует развитию дислипидемии. В дальнейшем это приводит к липотоксичности. Из этого складывается отрицательный метаболический фундамент.

При нарушении функции β -клеток возникает гипергликемия с относительным дефицитом инсулина. Таким образом, инсулинорезистентность и дисфункция β -клеток – два одномоментно протекающих процес-

са, кульминацией которых является СД 2 типа.

Кардиоренальный метаболический синдром, о котором все чаще упоминают в связи с СД 2 типа, включает в себя:

- центральное ожирение с инсулинорезистентностью, гипертонзией, дислипидемией, протеинурией и/или сниженной функцией почек;
- дисфункцию жировой ткани с хроническим воспалением, редуцией высокомолекулярного адипонектина, повышением уровня адипокинов;
- нарушение диастолы с будущей потерей систолической функции;
- гиперурикемию с активацией симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, окислительным стрессом и воспалением;
- гиперфильтрацию почек с развитием микроальбуминурии;
- дисфункцию эндотелия с окислительным стрессом, воспалением, уменьшением биодоступности оксида азота (NO), нарушением вазодилатации.

Как известно, инсулин необходим для проникновения глюкозы в клетки. Свое действие он реализует с помощью рецепторов, расположенных на поверхности клеток (печеночных, мышечных, жировых). Рецептор инсулина представляет собой тирозиновую протеинкиназу – мембранный гликопротеин,

состоящий из двух α -субъединиц и двух β -субъединиц. Субъединица α находится на наружной поверхности клеточной мембраны, субъединица β расположена трансмембранно. Последняя благодаря наличию в своей структуре аминокислот наделена способностью к аутофосфорилированию.

После взаимодействия инсулина с α -субъединицей происходит изменение ее конформации, что обеспечивает присоединение фосфора к тирозину на β -субъединице.

Количество рецепторов к инсулину на разных типах клеток различно. Например, на эритроците присутствует 40 рецепторов к инсулину на одну клетку, на адипоците, гепатоците, миоците – около 200 000 рецепторов. При СД может отмечаться 16-кратное снижение количества рецепторов к инсулину на тех или иных типах клеток. Для одних клеток это может быть критично, для других – нет, потому что в процессе взаимодействия рецептора с инсулином участвует не более 10%, причем речь идет о так называемом случайном статистическом событии.

Активированный инсулиновый рецептор способен к фосфорилированию других белков, в частности внутриклеточных субстратов инсулиновых рецепторов, которые по тому же механизму активируют адаптерный белок, участвующий в переносе сигнала

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ



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

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) – (ПГ – RU) – 181219

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



от активированных рецепторов факторов роста. Данный белок относится к семейству субстратов инсулинового рецептора. Сигнальные пути представляют собой последовательность вторичных мессенджеров белковой природы, каждый из них, обладая киназной активностью, способен фосфорилировать последующий.

После переноса сигнала в конечную точку (ядерные регуляторные факторы, цитоплазматические ферменты) происходит реализация быстрых и медленных эффектов инсулина, регулирующих рост и метаболические процессы в клетке.

В формировании инсулинорезистентности выделяют три основных этапа: дорецепторный, рецепторный и пострецепторный. На дорецепторном этапе инсулинорезистентность обуславливает генетические дефекты самого инсулина. На рецепторном этапе – структурные изменения инсулиновых рецепторов, сокращение их количества. Пострецепторное нарушение передачи инсулинового сигнала связано со структурно-функциональными изменениями белков – вторичных мессенджеров, снижением количества глюкозного транспортера 4 и т.д.

В качестве пусковых механизмов инсулинорезистентности могут выступать как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. Генетическая предрасположенность соотносится с изменением экспрессии генов, кодирующих метаболические ферменты, которые способствуют развитию инсулинорезистентности в разных органах и тканях. Приобретенная инсулинорезистентность – с факторами окружающей среды: составом

и количеством пищи, малоподвижным образом жизни, возрастом, частично со стрессом, гормонами (гормон роста, глюкокортикостероиды), реактивными кислородными радикалами, хроническими инфекциями, некоторыми болезненными состояниями.

На фоне инсулинорезистентности в жировой ткани повышается уровень неэтерифицированных жирных кислот, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли α , снижается уровень адипонектина, в мышцах уменьшается утилизация глюкозы и откладывается гликоген, в печени повышается уровень ВГП, С-реактивного белка. С функцией печени также ассоциируется нарушение липидного профиля, свертывающей системы крови. При инсулинорезистентности в эндотелии происходит подавление NO-зависимой вазорелаксации, повышение уровня молекул адгезии. Кроме того, наблюдается усиление агрегации тромбоцитов. Вышеперечисленные изменения приводят к развитию гипергликемии, компенсаторной гиперинсулинемии, что в совокупности повышает сердечно-сосудистый риск. Гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия обуславливают развитие хронического системного воспаления, оксидативного стресса, микрососудистой дисфункции, снижение эластичности миокарда, что приводит к диастолической и систолической дисфункции сердца, сердечной недостаточности и хронической болезни почек^{1,2}.

Таким образом, инсулинорезистентность лежит в основе развития таких патологических состояний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, дислипидемия, повышение протром-

ботического статуса и в конечном итоге атеросклероз, а также эндотелиальная дисфункция³.

На сегодняшний день различают острую и хроническую инсулинорезистентность. В активации воспалительных факторов и острого состояния важное место отводится иммунной системе. Однако мозг может блокировать иммунную систему, например изменения иммунной системы, вызванные стрессом⁴.

В качестве современного фармакотерапевтического подхода к управлению СД 2 типа, направленного на снижение инсулинорезистентности, можно рассмотреть назначение препарата Субетта.

Субетта повышает чувствительность тканей к инсулину, активируя метаболизм глюкозы⁵.

Субетта действует на уровне β -субъединицы, запускает сигнальные пути, повышает захват и утилизацию глюкозы на уровне клеток-мишеней.

Субетта рассматривается как один из способов активации рецептора инсулина⁶. Установлено, что Субетта увеличивает количество активированных рецепторов инсулина⁵, усиливает инсулин-индуцированный захват глюкозы через глюкозный транспортер 4⁷. Кроме того, препарат повышает секрецию адипонектина, который обладает целым рядом плейотропных эффектов⁸.

Завершая выступление, профессор А.С. Аметов отметил, что применение препарата Субетта с учетом его положительного влияния на чувствительность клеток к инсулину представляется перспективным подходом к достижению удовлетворительного метаболического контроля. ☺

¹ Jia G., Hill M.A., Sowers J.R. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity // *Circ. Res.* 2018. Vol. 122. № 4. P. 624–638.

² Borghetti 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.

³ Cefalu W.T. Insulin resistance: cellular and clinical concepts // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2001. Vol. 226. № 1. P. 13–26.

⁴ Straub R.H. Rheumatoid arthritis – a neuroendocrine immune disorder: glucocorticoid resistance, relative glucocorticoid deficiency, low-dose glucocorticoid therapy, and insulin resistance // *Arthritis Res. Ther.* 2014. Vol. 16. Suppl. 2. ID 11.

⁵ Gorbunov E.A., Kachaeva E.V., Tarasov S.A. et al. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor β -subunit alone and in the presence of insulin // *Nutr. Diabetes.* 2015. Vol. 5. № 7. P. e169.

⁶ Преимущества, недостатки современных антидиабетических препаратов и возможности лечения сахарного диабета в 2018 году: взгляд эндокринолога // *Эффективная фармакотерапия.* 2018. Выпуск 8. Эндокринология. № 1. С. 6–10.

⁷ 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.

⁸ Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию. Учебное пособие / под ред. А.С. Аметова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.