

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

О.М. Драпкина, В.И. Смирин, В.Т. Ивашкин

Клиника пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Рассматривается природа инсулинорезистентности (ИР), лежащей в основе развития сахарного диабета типа 2 и метаболического синдрома, представлены основные клеточно-молекулярные механизмы ее формирования. Указывается на патогенетическую связь между ИР и артериальной гипертензией, обсуждается значение ИР в развитии диабетической кардиомиопатии. Подчеркивается, что оптимальным препаратом, восстанавливающим чувствительность к инсулину и улучшающим прогноз у кардиологических больных, является метформин (Сиофор®). Наличие у метформина разнообразных кардиопротективных эффектов способствует оптимизации терапии больных с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, сахарный диабет типа 2, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, метформин

Клеточно-молекулярные механизмы инсулинорезистентности

Инсулинорезистентность (ИР) – снижение биологического ответа на один или несколько эффектов инсулина при его нормальной концентрации в крови, сопровождающееся неспособностью инсулинзависимых тканей (мышечной и жировой) поглощать глюкозу из циркулирующей крови и нарушением обмена гликогена в печени. ИР сопровождается компенсаторным повышением секреции инсулина и гиперинсулинемией для поддержания нормальной концентрации глюкозы [13].

Инсулин регулирует активность ферментов гликолиза, глюконеогенеза, синтеза гликогена и гликогенолиза, липогенеза и β -окисления жирных кислот (ЖК), а также ферментов, тормозящих мобилизацию жиров и повышающих захват ЖК из крови. Этот гормон стимулирует синтез белков в печени, мышцах, сердце. Он влияет на пролиферацию

клеток, клеточный цикл и апоптоз (табл. 1).

На субклеточном уровне ИР определяется нарушением системы внутриклеточной передачи сигнала от рецептора к конечным субстратам сигнального пути действия гормона [26]. Причинами ИР могут быть как дефекты в системе реализации эффектов инсулина, так и избыток контринсулярных гормонов. Поэтому данное патологическое состояние может встречаться при многих заболеваниях, таких как синдром Кушинга, тиреотоксикоз, акромегалия, артериальная гипертензия (АГ), гиперурикемия, гиперлипидемия, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность, сердечная недостаточность и др. ИР является основным патогенетическим механизмом сахарного диабета (СД) типа 2 и компонентом метаболического синдрома (МС) [18].

Рассмотрим действие инсулина на клетку. Прежде всего следует отметить, что существуют инсулинзависимые ткани – жировая и мышечная (пече-

речнополосатая и сердечная), поступление глюкозы в которые возможно лишь при наличии инсулина. Так как они составляют более 40 % массы тела, именно эти ткани утилизируют большую часть глюкозы крови. Хотя инсулин не влияет на транспорт глюкозы в гепатоциты, он усиливает ее приток косвенным путем, индуцируя синтез фермента глюкокиназы, который фосфорилирует глюкозу и “запирает” ее в клетке (клеточные мембраны непроницаемы для фосфорилированной глюкозы). Снижение чувствительности к инсулину жировой, мышечной ткани и печеночных клеток вносит основной вклад в развитие клинических проявлений ИР: гиперинсулинемии, ожирения, АГ, дислипидемии, которые могут быть объединены в МС. Часто при недостаточности эффектов инсулина наблюдаются гиперфибриногенемия и повышение уровня ингибитора активатора плазминогена-1 [22].

На клеточной мембране инсулин связывается со специфическим рецептором, обладающим свойствами

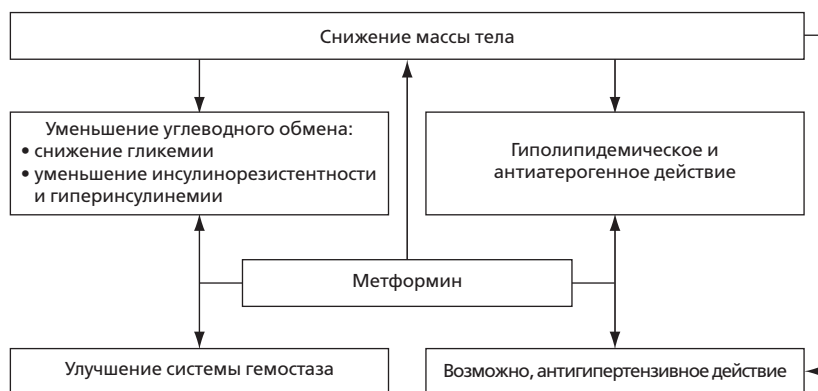
Таблица 1. Физиологические эффекты инсулина на уровне клеток

Инсулин стимулирует	Инсулин подавляет
Захват глюкозы мышцами и жировой тканью (GLUT-4).	Липолиз
Гликолиз (глюкокиназа, фосфофруктокиназа, пируваткиназа)	(триацилглицерин-липаза)
Синтез гликогена (гликогенинтетазы)	Глюконеогенез (фосфоенолпируваткарбоксикиназа)
Захват аминокислот (синтез переносчиков)	Апоптоз
Синтез ДНК	Синтез кетоновых тел
Синтез белка	(снижение поступления ЖК в печень)
Синтез ЖК (липопротеинлипаза, ацетил-КоА-карбоксилаза и др.)	
Транспорт ионов	

Рис. 1. Структура смертности больных СД [27]



Рис. 2. Эффекты метформина у пациентов и с ИР, и с СД



тирозиновой киназы [9]. Молекулы рецепторов аутофосфорилируются и активируют группу белков вторичной передачи сигнала: IRS (insulin receptor substrate) – субстрат инсулинового рецептора, Shc, SIRT, Gab-1, Cbl, APS [20]. Основные эффекты инсулина опосредованы активацией первых двух групп внутриклеточных белков.

Белки IRS-1 стимулируют фосфатидилинозитол-3-киназу (PI-3-киназу), повышающую активность киназы Akt или протеинкиназы B и атипичной протеинкиназы C (аПКС). Протеинкиназа B и аПКС запускают каскад регуляторных ферментов углеводного и липидного обменов и вызывают встраивание в мембраны миоцитов и адипоцитов переносчиков глюкозы GLUT-4, обеспечивают проникновение в них глюкозы. Этот путь в норме также опосредует синтез NO в эндотелиальных клетках сосудов мышечной ткани, ингибирование апоптоза, повышение захвата аминокислот тканями и синтез в них белка. MAP-киназный путь, включающий последовательную активацию белков Shc-, Sos-, Raf-, Ras- и MAP- (митоген-активируемые белки)-киназы, моду-

лирует пролиферативные, митогенные и провоспалительные эффекты инсулина [14].

Молекулярные механизмы возникновения ИР можно классифицировать по уровню нарушения передачи сигнала: мутации и снижение тирозинкиназной активности инсулинового рецептора, снижение активности IRS, снижение и нарушение регуляции активности IP-3-киназы, нарушение встраивания переносчика GLUT-4 в мембрану адипоцитов, кардиомиоцитов и клеток скелетных мышц. Чаще всего блокируется IP-3-киназный путь [8].

Генетические дефекты, приводящие к синтезу неполноценных инсулиновых рецепторов, являются причинами таких наследственных заболеваний, как синдром Рэбсона–Менделюлла, синдром Донохью (лепречаунизм), ИР типа А [25], липоатрофический диабет [20].

Основным механизмом ИР служат модификация и снижение тирозинкиназной активности инсулинового рецептора под действием таких факторов, как белок PC-1, протеинкиназа C и фактор некроза опухоли α [10, 16, 21].

Вторым по важности механизмом ИР является нарушение активности PI-3-киназы при дисбалансе ее субъединиц, которое наблюдается при гиперкортицизме, ожирении и СД, а также беременности (обусловлено действием плацентарного гормона роста), гиперсоматотропинемии, употреблении большого количества жирной пищи [2–4, 7, 12, 15].

Исследования жировой и мышечной тканей при ИР показали, что молекулярной основой данного патологического состояния может быть первичный дефект транслокации переносчика GLUT-4 в плазматическую мембрану. При этом отмечается накопление транспортера в плотных везикулах [11].

ИР подразумевает вышеописанные молекулярные внутриклеточные изменения, приводящие к снижению или полному отсутствию эффектов инсулина как в инсулинзависимых тканях, так и в целом во всем организме.

ИР и АГ как компоненты МС

ИР имеет патогенетическую связь с развитием АГ, включенной в критерии МС: в дополнение к перечис-

Таблица 2. Результаты исследования UKPDS при лечении метформинем и другими сахароснижающими препаратами *

Параметр	Метформин в интенсивном режиме		Препараты сульфонилмочевин/инсулин	
	динамика риска	p	динамика риска	p
Смертность, связанная с СД	-42 %	0,017	-20 %	0,19
Смертность от любой причины	-36 %	0,011	-8 %	0,49
Риск развития любых осложнений	-32 %	0,0023	-7 %	0,46
Риск инфаркта миокарда	-39 %	0,01	-21 %	0,11
Риск инсульта	-41 %	0,13	+14 %	0,60

* В сравнении с традиционной терапией, включающей диету и физические упражнения у пациентов с повышенным индексом массы тела.

ленным выше изменениям метаболизма, характеризующим ИР, снижение чувствительности тканей к инсулину и гиперинсулинемия сопровождаются повышением активности симпатoadреналовой и ангиотензин-рениновой систем, повышенной реабсорбцией натрия из-за подавления синтеза предсердного натрийуретического пептида. МС характеризуется повышенным риском заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты с МС в 3–6 раз чаще заболевают СД. У больных МС до развития АГ могут наблюдаться характерные для этого заболевания поражения органов мишеней – гипертрофия левого желудочка, микроальбуминурия, эндотелиальная дисфункция [17]. Таким образом, терапия ИР является одной из патогенетически обоснованных составляющих лечения пациентов с АГ и МС.

ИР и диабетическая кардиомиопатия

Основными причинами смерти больных СД являются заболевания

сердечно-сосудистой системы, в первую очередь атеросклероз и ИБС, ведущие к сердечной недостаточности (рис. 1). У пациентов с ИР и СД вне зависимости от наличия АГ и ИБС развивается диастолическая и систолическая сердечная недостаточность и диабетическая кардиомиопатия (КМП). В их основе лежат нарушения обмена липидов и углеводов в миокарде, ведущие к повышению жесткости стенки левого желудочка за счет накопления соединительной ткани и нерастворимого коллагена, нарушению регуляции автономной нервной системой, дисфункции эндотелия и нарушению продукции белков-переносчиков кальция [1].

Нарушение энергетического метаболизма в кардиомиоцитах, липотоксичность, глюкозотоксичность и митохондриальная дисфункция – основные компоненты патогенеза КМП при ИР и СД. В норме 70 % АТФ образуется при окислении ЖК, остальные 30 % приходятся на гликолиз. При этом 70–90 % всех ЖК, поступающих в кардиомиоциты,

подвергаются окислению, а остальные депонируются в виде триглицеридов.

При СД и ИР повышается доставка ЖК к сердцу. В кардиомиоцитах интенсифицируется их поглощение и окисление (доля в синтезе АТФ возрастает почти до 100 %) и блокируется гликолиз. Активное окисление избытка ЖК сопровождается повышенным расходом кислорода, накоплением недоокисленных продуктов (диацилглицерола, ЖК-ацил-КоА, церамида) и активных форм кислорода (АФК – супероксидов и пероксидов) – развивается липотоксичность. Первые инициируют апоптоз, вторые вызывают разобщение окисления и фосфорилирования за счет активации разобщающих белков (УКР), стимулируют переносчик адениннуклеотидов. Разобщение окисления и фосфорилирования, активация адениннуклеотидных переносчиков в митохондриях увеличивают потребность миокарда в кислороде и ведут к потере протонов водорода. В результате снижается синтез АТФ и возникает митохондри-

метформин

Сиюфор®

500 · 850 · 1000

**КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

- **Повышает чувствительность тканей к инсулину**
- **Снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний**
- **Снижает продукцию глюкозы печенью**

Простое деление таблетки

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

КПД
курс против диабета

Таблица 3. Кардиопротективные эффекты метформина

Действие метформина	Предполагаемое следствие
Улучшение чувствительности тканей к инсулину	Снижение сердечно-сосудистых рисков, связанных с МС. Снижение гиперинсулинемии и глюкозотоксичности
Улучшение липидного профиля	Ослабление атерогенеза
Снижение массы тела и центрального ожирения	Уменьшение количества висцеральной жировой ткани
Стимуляция фибринолитических процессов	Снижение риска внутрисосудистых тромбозов
Антиоксидантное действие	Торможение апоптоза эндотелиальных клеток. Ослабление повреждения клеточных органелл
Нейтрализация конечных продуктов гликирования	Уменьшение степени повреждения ключевых ферментов и тканей. Ослабление оксидативного стресса и апоптоза
Снижение экспрессии молекул адгезии на эндотелиоцитах	Снижение адгезии лейкоцитов к эндотелию. Ослабление атерогенеза
Торможение процессов дифференцировки клеток воспаления в макрофаги	Ослабление атерогенеза
Снижение поглощения липидов макрофагами	Ослабление атерогенеза
Улучшение микроциркуляции	Повышение кровотока и снабжение тканей питательными субстратами

альная дисфункция. Снижение внутриклеточной концентрации АТФ и липотоксичность ведут к дисбалансу кальция в кардиомиоцитах с нарушением процессов сокращения и ослабления миокарда. Гипергликемия вызывает образование АФК и приводит к гликированию белков, в первую очередь коллагена, который откладывается в интерстиции. Происходит прогрессирование фиброза миокарда [5, 6].

Все вышеперечисленные последствия ИР (тканевая гипоксия, энергетический дефицит, ионный дисбаланс, повреждение клеток) приводят к диабетической КМП и сердечной недостаточности. Лечение, направленное только на снижение веса, артериального давления, коррекцию дислипидотеинемии, и терапии ИБС недостаточно для предупреждения сердечной недостаточности [5]. Становится очевидным обязательное включение инсулиносенситайзеров в комплексную терапию пациентов с СД и МС в качестве препаратов первого ряда в сочетании с увеличением физической активности и коррекцией массы тела.

Оптимальным препаратом, восстанавливающим чувствительность к инсулину и улучшающим прогноз у кардио-

логических больных, является метформин (Сиофор®, Берлин-Хеми АГ).

Механизм действия метформина

Точный механизм действия метформина полностью не установлен. Согласно последним данным, этот препарат ингибирует АМФ-деаминазу (19). В результате повышается уровень АМФ, что ведет к активации АМФ-зависимой протеинкиназы. АМФ-зависимая протеинкиназа – своеобразный энергетический сенсор, чувствительный к изменению соотношения АМФ и АТФ. Она регулирует активность ферментов липидного обмена и глюконеогенеза, активирует гликолиз, обеспечивает встраивание переносчиков глюкозы в мембрану клеток. Таким образом, метформин улучшает чувствительность к инсулину, повышая потребление глюкозы мышцами за счет стимуляции ее захвата из плазмы, активации синтеза гликогена, снижения глюконеогенеза (рис. 2). Он активирует окисление ЖК и подавляет синтез липидов и поглощение ЖК в печени [22]. Так как метформин не снижает уровень глюкозы при ее нормальном содержании в крови, его правильнее назвать антигипергликемическим, а не гипогликемическим препа-

ратом. В сравнении с росиглитазоном метформин более значительно снижает уровень гликозилированного гемоглобина (исследование RECORD).

Метаболические и кардиопротективные эффекты метформина – обоснование его назначения кардиологическим больным

Данные исследования UKPDS свидетельствуют о снижении общей смертности, смертности от СД, развития инфаркта миокарда у пациентов, принимавших метформин (табл. 2).

Многочисленные кардиопротективные эффекты метформина были также подтверждены в исследовании PRESTO [24]. Механизмы этих эффектов представлены в табл. 3.

Таким образом, метформин (Сиофор®) нормализует липидный, углеводный и энергетический обмен в печени, жировой ткани, скелетных мышцах и миокарде, воздействуя на начальное звено патогенеза МС–ИР. В настоящее время механизмы ИР все еще до конца не раскрыты, и можно рассчитывать, что их детальное изучение позволит оптимизировать комплексную терапию больного с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. An D, Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H1489–H1506.
2. Bandyopadhyay GK, Yu JG, Ofrecio J, et al. Increased p85/55/50 expression and decreased phosphatidylinositol 3-kinase activity in insulin-resistant human skeletal muscle. *Diabetes* 2005;54:2351–59.
3. Barbour LA, Rahman SM, Gurevich I, et al. Increased P85alpha is a potent negative regulator of skeletal muscle insulin signaling and induces in vivo insulin resistance associated with growth hormone excess. *J Biol Chem* 2005;280:37489–94.

4. Barbour LA, Shao J, Qiao L, et al. Human placental growth hormone increases expression of p85 regulatory unit of phosphatidylinositol 3-kinase and triggers severe insulin resistance in skeletal muscle. *Endocrinology* 2004;145:1144–50.
5. Boubina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007;115:3213–23.
6. Boubina S, Abel ED. Mitochondrial uncoupling: a key contributor to reduced cardiac efficiency in diabetes. *Physiology* 2006;21:250–58.
7. Cornier M-A, Bessesen DH, Gurevich I, et al. Nutritional up-regulation of p85 α expression is an early molecular manifestation of insulin resistance. *Diabetologia* 2006;49:748–54.
8. Cusi K, Maezono K, Osman A, et al. Insulin resistance differentially affects the PI-3-kinase – and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000;105:31–20.
9. De Meyts P. The insuline receptor: structure and function. *Rev Med Liege* 2005;60(5–6), 286–90.
10. Frittitta L, Youngen JI, Vignery R, et al. PC-1 content in skeletal muscle of non-obese, non-diabetic subjects: relationship to insulin receptor tyrosine kinase and whole body insulin sensitivity. *Diabetologia* 1996;39(10)1190–95.
11. Garvey WT, Maianu L, Zhu Ju-Hong, et al. Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT4 transporters in skeletal muscle as a cause of human insulin resistance. *J Clin Invest* 1998;101:2377–86.
12. Giorgino F, Perini MT, Smith RJ. Specific increase in p85 α expression in response to dexamethazone is associated with inhibition of insulin-like growth factor-1 stimulated phosphatidylinositol 3-kinase activity in cultured muscle cells. *J Biol Chem* 1997;272:7455–63.
13. Hansen BC, Shafir E. Insulin resistance and insulin resistance syndrome. *Frontiers in Animal Diabetes Research*, 2002.
14. Kim J, Montagnani M, Koh K, et al. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006;113:1888–904.
15. Lamia KA, Peroni OD, Kim Y-B, et al. Increased insulin sensitivity and reduced adiposity in phosphatidylinositol 5-phosphate 4-kinase β -/- mice. *Mol Cell Biol* 2004;24:5080–87.
16. Li Y, Soos TJ, Li X, et al. Protein kinase C inhibits insulin signaling by phosphorylation IRS1 at Ser 1101. *J Biol Chem* 2004;279:45304–07.
17. Makaryus AN, Akhrass P, McFarlane SJ. Treatment of hypertension in metabolic syndrome: implications of recent clinical trials. *2009*;9:229–37.
18. Nandi A, Kitamura Y, Kahn R, et al. Mouse Models of insulin resistance. *Physiol Rev* 2004;84:623–47.
19. Parakhi RA, Ouyang J, Ochs RS. A New Mechanism of Action for Metformin. *2009*;23(1):856.
20. Pessini JE, Saltiel A. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest* 2002;106:165–69.
21. Peraldi P, Spiegelman BM. Studies of the mechanism of inhibition of insulin signaling by tumor necrosis factor- α . *J Endocrinol* 1997;155:219–20.
22. Reaven GM, Laws A. *Insulin resistance: The metabolic Syndrome*. Humana Press, 1999.
23. Rhee MK, Umpierrez GE. *Improving Insulin Sensitivity: A Review of New Therapies*. *Clinical Cornerstone* 2008;9(Suppl. 2):S28–S38.
24. Scarpello JHB, Howlett HCS. *Metformin therapy and clinical uses*. *Diabetes Vasc Dis Res* 2008;5(1):57–67.
25. Young J, Mormons-Trabut L, Couzinet B, et al. Type A insulin resistance syndrome revealing a novel lamin. *A Mutation Diabetes* 2005;54:1873–78.
26. Zeitler PS. *Nadeau Insulin resistance: childhood precursors and adult disease*. Humana Press, 2008.
27. Дедов И.И., Шестакова М.В. *Сахарный диабет и артериальная гипертензия*. М., 2006. С. 320–329.

Информация об авторе:

*Драпкина Оксана Михайловна – профессор, руководитель отделения кардиологии клиники пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова.
E-mail: drapkina@bk.ru*