



# Сахарный диабет 2 типа и ожирение. Как бороться с инсулинорезистентностью?

**Голодников И.И.**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

За последние 50 лет существенно расширились знания об углеводном обмене, появилось множество сахароснижающих препаратов и теорий происхождения сахарного диабета 2-го типа. Однако лишь в XXI в. началось активное обсуждение вклада инсулинорезистентности после взрывного роста числа больных с ожирением. В данной статье приведен клинический случай пациентки с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и инсулинорезистентностью с подробным объяснением подобранной лекарственной терапии. В заключение рассказано, как можно улучшить терапию и с какими ограничениями сталкивается врач-эндокринолог.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Голодников И.И. Сахарный диабет 2 типа и ожирение. Как бороться с инсулинорезистентностью? // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 3. С. 82–86. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-3-82-86>

**Статья поступила в редакцию** 16.08.2021. **Принята в печать** 31.08.2021.

## Ключевые слова:

сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, ожирение

## Type 2 diabetes and obesity. How to fight insulin resistance?

*Golodnikov I.I.*

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 125993, Moscow, Russian Federation

Over the past 50 years, the knowledge of carbohydrate metabolism has expanded significantly, many anti-diabetic drugs and theories of the origin of type 2 diabetes mellitus have appeared. However, active discussion on the contribution of insulin resistance began only in the 21<sup>st</sup> century after the explosive growth in the number of obese people. In this article, we presented a clinical case of a patient with type 2 diabetes mellitus, obesity and insulin resistance with a detailed explanation of the selected therapy. In the conclusion we analyzed how it is possible to improve the therapy and what limitations an endocrinologist can confront.

**Funding.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**For citation:** Golodnikov I.I. Type 2 diabetes and obesity. How to fight insulin resistance? *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2021; 10 (3): 82–6. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-3-82-86> (in Russian)

**Received** 16.08.2021. **Accepted** 31.08.2021.

## Keywords:

type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, obesity

В конце XX – начале XXI в. система здравоохранения большинства развитых стран мира столкнулась с новой проблемой – ожирением. По официальным данным Всемирной организации здравоохранения, с 1975 по 2016 г. число людей, страдающих ожирением, увеличилось втрое [1]. Единой причины такой статистики нет, дело в совокупности

факторов: от малоподвижного образа жизни до доступности высококалорийной пищи, особенно на основе фруктозы [2]. Длительное время считалось, что избыточная масса тела или ожирение – это только эстетический дефект, однако после открытия лептина и связи жировой ткани с нарушением углеводного обмена парадигма поменялась [3, 4].

Первым и одновременно ведущим патогенетическим звеном развития нарушений углеводного обмена у пациентов с ожирением считают инсулинорезистентность (ИР). Ее связь с повышенным риском основных кардиальных событий (Major Adverse Cardiovascular Event, MACE), артериальной гипертензией, нарушением циркадных ритмов и липидного спектра, не вызывает сомнений [5–8]. Более того, наличие ИР строго связано с развитием сахарного диабета 2-го типа (СД2) впоследствии [9, 10].

Зная о перечисленных выше рисках, первичная задача врача – профилактика ИР/ожирения или их коррекция. Для этого используют как изменение образа жизни (гипокалорийное питание и/или повышение физической активности), так и медикаментозную коррекцию. В 2020 г. в России по показанию «ожирение» официально зарегистрированы 3 лекарственных препарата: сибутрамин, орлистат и лираглутид. В то же время ИР – это не заболевание, а симптом, поэтому конкретных лекарственных средств нет. Необходимо отметить, что ряд гипогликемических препаратов обладает выраженным влиянием на ИР: класс бигуанидов (метформин), активаторы рецепторов инсулина (Субетта®) и тиазолидиндионы [11, 12]. Метформин уменьшает ИР в ткани печени, что приводит к торможению процессов глюконеогенеза и гликогенолиза в печени. Тиазолидиндионы оказывают основной эффект в клетках жировой и мышечной ткани путем действия на рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR $\gamma$ ) через ряд посредников и генов, усиливая активность рецепторов инсулина и снижая ИР впоследствии [11]. Субетта® – препарат нового класса, действующее вещество которого представлено технологически обработанными (высокие разведения) антителами к  $\beta$ -субъединице рецептора инсулина и к эндотелиальной NO-синтазе. Субетта® также оказывает эффект на ИР. Субетту можно использовать при СД2 в составе комплексной терапии. В данном клиническом случае представлена пациентка с СД2, ожирением и ИР, дано обоснование, как была подобрана эффективная терапия, предложены варианты, как ее можно улучшить.

## Клинический случай

Пациентка Г.О.Ю., 57 лет, в плановом порядке госпитализирована в отделение эндокринологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ в октябре 2020 г. с жалобами на повышенный уровень гликемии >10 ммоль/л натощак, сухость во рту, снижение зрения, онемение и парестезии нижних конечностей.

СД2 диагностирован в 2017 г. в возрасте 54 лет, когда впервые на амбулаторном этапе выявили гликемию натощак в капиллярной крови 6,7 ммоль/л, HbA1c – 7%. Рекомендованная низкоуглеводная диетотерапия в течение 1 мес оказалась неэффективной, поэтому инициировали терапию метформином 850 мг на ночь. В 2018 г. в связи с декомпенсацией углеводного обмена (гликемия натощак >9 ммоль/л) к терапии добавлен гликлазид 60 мг, на фоне чего удалось достичь целевых значений гликемии. Спустя 2 года (в сентябре 2020 г.) вновь произошло повышение гликемии натощак (аналогично тому, что было ранее), поэтому дозу метформина

увеличили до 1000 мг утром и вечером, добавили 100 мг ситаглиптина утром, а гликлазид 60 мг утром оставили без изменений, однако достичь компенсации углеводного обмена не удалось.

Самоконтроль гликемии пациентка проводит 1 раз в день, преимущественно натощак, диетические рекомендации соблюдает не в полной мере. Отмечает эпизоды снижения гликемии <4,0 ммоль/л, которые сопровождаются тремором рук. На наличие поздних осложнений сахарного диабета не обследовалась.

**Anamnesis vitae.** Длительное время отмечает артериальную гипертензию с максимальным повышением артериального давления до 160/110 мм рт.ст., которая в настоящий момент медикаментозно компенсирована, однако эпизоды подъема артериального давления до 150/80 мм рт.ст. происходят 2–3 раза в неделю. Инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, отеки, снижение толерантности к физической нагрузке отрицает.

Из других сопутствующих заболеваний известно, что ранее диагностирован полиартрит с поражением голеностопных и коленных суставов с двух сторон. С целью купирования болевого синдрома летом 2020 г. проведена терапия в виде инъекций бетаметазона и гиалуроновой кислоты в полость суставов с положительным эффектом.

Постоянная терапия представлена бисопрололом 2,5 мг 2 раза в день.

**Социальный анамнез.** Пациентка родилась и проживает в Москве. Этническая принадлежность – русская. Семейное положение – замужем. Бытовые условия хорошие.

**Объективные данные.** Телосложение гиперстеническое. Рост – 162 см, масса тела – 79 кг, индекс массы тела – 30,1 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии – 86 см, окружность бедер – 94 см.

## Данные лабораторной диагностики

У пациентки определили содержание HbA1c в крови – 7,3%, что подтвердило отсутствие достижения целевого уровня, а также С-пептида – 4,17 нг/мл (норма 1,1–6 нг/мл), что свидетельствует о сохранной собственной секреции инсулина поджелудочной железой.

В рамках оценки *поздних осложнений сахарного диабета*:

1. Определили уровень креатинина в крови – 91 мкмоль/л [скорость клубочковой фильтрации по формуле расчета CKD-EPI (англ. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – 60,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>], микроальбуминурию – 64 мг/сут (0–30 мг/сут). Данные изменения соответствовали диабетической нефропатии, хронической болезни почек С2А2.

2. При оценке состояния глазного дна врачом-офтальмологом признаки диабетической ретинопатии не выявлены.

3. При осмотре стоп пациентки врачом-неврологом выявлена дистальная диабетическая полиневропатия сенсорной формы, симметричного типа.

Данные биохимического анализа за рамками референсных значений представлены в табл. 1. Учитывая наличие множественных осложнений сахарного диабета, перечисленных выше, у пациентки очень высокий сердечно-сосудистый риск, при этом показатели липидного спектра не в пределах целевых значений (триглицериды <1,7 ммоль/л, липопротеины низкой

плотности <1,4 ммоль/л, общий холестерин <4,5 ммоль/л), выявлена дислипидемия IIb по Фредриксону.

Сочетание в анамнезе полиартрита и выявленной гиперурикемии в биохимическом анализе крови (612 мкмоль/л) с высокой степенью вероятности свидетельствовало о подагрическом характере артрита.

По данным ультразвуковой доплерографии артерий нижних конечностей диагностирован нестенозирующий атеросклероз. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены диффузные изменения печени и поджелудочной железы, которые в совокупности с нарушением липидного спектра были трактованы как проявления неалкогольной жировой болезни печени.

С учетом проведенного обследования установлен следующий диагноз.

**Диагноз основной:** «Е 11.7 СД2. Целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) <7%».

**Осложнения основного:** «Диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек С2А2. Дистальная диабетическая полиневропатия сенсорной формы, симметричного типа. Диабетическая макроангиопатия: нестенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей».

**Сопутствующие заболевания:** Экзогенно-конституциональное ожирение I степени (индекс массы тела – 30,1 кг/м<sup>2</sup>). Артериальная гипертензия II стадии, риск 4. Дислипидемия IIb по Фредриксону. Неалкогольная жировая болезнь печени: стадия стеатоза».

## Выбор терапии

У данной пациентки собственная секреция инсулина полностью сохранена, уровень С-пептида довольно хороший, дополнительная стимуляция секреции инсулина представителем сульфонилмочевины гликлазидом не имела смысла, более того, наличие эпизодов гипогликемии <4 ммоль/л также было в пользу его отмены.

Наличие ожирения I степени, в том числе абдоминального, свидетельствовало о присутствии выраженной ИР, кроме того, повышение гликемии преимущественно натощак сделало метформин препаратом выбора и способствовало перераспределению суточной дозы – 500 мг утром и 1500 мг на ночь.

С учетом жалоб пациентки на эпизодическое повышение артериального давления и наличие диабетической нефропатии назначен представитель группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 с доказанными кардио- и нефропротективными свойствами – Эмпаглифлозин 25 мг утром. Ситаглиптин 100 мг утром оставили без изменений.

Еще одним эффективным кандидатом для коррекции ИР мог быть препарат группы тиазолидиндионов, но данный класс в настоящий момент не представлен в России. С целью повышения чувствительности тканей к инсулину пациентке добавлена Субетта® по схеме 1 таблетка 4 раза в день за полчаса до приема пищи.

На фоне подобранной пероральной терапии в сочетании с низкоуглеводной диетой удалось достичь гликемии на уровне индивидуальных целевых значений (табл. 2).

**Таблица 1.** Данные биохимического анализа за рамками референсных значений

Название	Значение	Референсные значения*
Общий холестерин, ммоль/л	5,82	3–5,2
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	3,87	0–3,3
Триглицериды, ммоль/л	2,49	0–1,7
Мочевая кислота, ммоль/л	612	208,3–428,4

\* – на основе референсных значений отделения лабораторной диагностики ГБУЗ ГKB им. С.П. Боткина ДЗМ.

**Таблица 2.** Дневник гликемии в первый и предпоследний день госпитализации

Дневник гликемии	07.10.2020	12.10.2020
Натощак	8,6	6,2
Через 2 ч после завтрака	×	7,2
Перед обедом	×	5,4
Через 2 ч после обеда	5,3	8,2
Перед ужином	7,8	6,0
Через 2 ч после ужина	14,4	6,2
В 22:00	5,4	6,5

## Заключение

Клиническая картина сахарного диабета у всех пациентов имеет общие черты, однако «поведение» гликемии, состав тела и образ жизни у каждого пациента всегда уникальны. Универсальная сахароснижающая медикаментозная терапия, которую мог бы назначить врач без детального изучения анамнеза и лабораторной диагностики, отсутствует.

Плавное снижение массы тела и последующее понижение ИР, как правило, способствуют улучшению гликемии. Помочь в уменьшении ИР медикаментозно может лишь несколько групп препаратов, представленных на российском рынке. В данном клиническом случае у пациентки отсутствовали противопоказания к метформину, например почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), а также к препарату Субетта®, комбинация которых разумна и эффективно улучшает чувствительность тканей к инсулину. Отсутствие мочевой инфекции, наличие диабетической нефропатии, гиперурикемии и эпизодических подъемов артериального давления обоснованно позволили назначить лекарственный препарат из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 и достичь на фоне подобранной пероральной сахароснижающей терапии целевых значений гликемии.

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) – (РГ – 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](http://www.materiamedica.ru)

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

**Голодников Иван Иванович (Ivan I. Golodnikov)** – врач-ординатор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: [golodnikov@fbm.msu.ru](mailto:golodnikov@fbm.msu.ru)

<https://orcid.org/0000-0003-0935-9004>

## ЛИТЕРАТУРА

1. Официальные данные ВОЗ. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 20.08.21)
2. Павлова З.Ш., Голодников И.И. и Камалов А.А. Биохимические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени под воздействием фруктозы // Технологии живых систем. 2018. Т. 15, № 4. С. 18–27.
3. Zhang Y., Proenca R., Maffei M. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue // Nature. 1994. Vol. 372, N 6505. P. 425–432.
4. Singla P., Bardoloi A., Parkash A.A. Metabolic effects of obesity: a review // World J. Diabetes. 2010. Vol. 1, N 3. P. 76–88.
5. Stenvers D.J., Scheer F., Schrauwen P. et al. Circadian clocks and insulin resistance // Nat. Rev. Endocrinol. 2019. Vol. 15, N 2. P. 75–89.
6. Liao H.-W., Saver J.L., Wu Y.-L. et al. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // BMJ Open. 2017. Vol. 7, N 1. Article ID e013927.
7. Laichuthai N. Abnormal glucose tolerance in prediabetes patients with acute myocardial infarction: implications for therapy // J. Endocrinol. Sci. 2021. Vol. 3, N 1. P. 16–21.
8. Yazıcı D., Sezer H. Insulin resistance, obesity and lipotoxicity // Adv. Exp. Med. Biol. 2017. Vol. 960. P. 277–304.
9. DeFronzo R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009 // Diabetologia. 2010. Vol. 53, N 7. P. 1270–1287.
10. Taylor R. Insulin resistance and type 2 diabetes // Diabetes. 2012. Vol. 61, N 4. P. 778–779.
11. Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике // Ожирение и метаболизм. 2017. Т. 12, № 2. С. 9–17.
12. Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Субетта – новый активатор рецептора инсулина // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15, № 12. С. 12–17.

## REFERENCES

1. Official data of WHO. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (date of access August 20, 2021)
2. Pavlova Z.H., Golodnikov I.I., and Kamalov A.A. Biochemical mechanisms of development of non-alcoholic fatty liver disease under the influence of fructose. *Tekhnologii zhivikh sistem* [Living Systems Technologies]. 2018; 15 (4): 18–27. DOI: <https://doi.org/10.18127/j20700997-20804-02> (in Russian)
3. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372 (6505): 425–32. DOI: <https://doi.org/10.1038/372425a0>
4. Singla P., Bardoloi A., Parkash A.A. Metabolic effects of obesity: a review. *World J Diabetes*. 2010; 1 (3): 76–88. DOI: <https://doi.org/10.4239/wjd.v1.i3.76>
5. Stenvers D.J., Scheer F., Schrauwen P., et al. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15 (2): 75–89. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0122-1>
6. Liao H.-W., Saver J.L., Wu Y.-L., et al. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017; 7 (1): e013927. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013927>
7. Laichuthai N. Abnormal glucose tolerance in prediabetes patients with acute myocardial infarction: implications for therapy. *J Endocrinol Sci*. 2021; 3 (1): 16–21.
8. Yazıcı D., Sezer H. Insulin resistance, obesity and lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 960: 277–304. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_12)
9. DeFronzo R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010; 53 (7): 1270–87. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1684-1>
10. Taylor R. Insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2012; 61 (4): 778–9. DOI: <https://doi.org/10.2337/db12-0073>
11. Pashentseva A.V., Verbovoy A.F., Sharonova L.A. Insulin resistance in therapeutic clinic. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity and Metabolism]. 2017; 14 (2): 9–17. (in Russian)
12. Mkrtyumyan A.M., Egshatyan L.V. Subetta – a new insulin receptor activator. *Effektivnaya farmakoterapiya* [Effective Pharmacotherapy] 2019; 15 (12): 12–7. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-12-12-17> (in Russian)