

Избранные лекции XVIII Всемирного конгресса по инсулинорезистентности «Диабет и сердечно-сосудистые заболевания»



**Аметов А.С.¹,
Пьяных О.П.^{1, 2},
Голодников И.И.¹**

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

² Клиника Hadassah Medical Moscow – официальный филиал израильского госпиталя Hadassah, 121205, г. Москва, Российская Федерация

COVID-19 внес существенные изменения в организацию множества мероприятий. С учетом всех ограничений в 2020 г. Всемирный конгресс по инсулинорезистентности «Диабет и сердечно-сосудистые заболевания» прошел в дистанционном формате, однако в приветственном видео председатель конгресса Иегуда Хандельсман выразил большую надежду, что в 2021 г. это мероприятие пройдет в очном формате. Всего было чуть больше 20 сессий, некоторые из них посвящены взаимосвязи COVID-19 с диабетом и ожирением, однако особое внимание было уделено патологии сердечно-сосудистой системы, почек и печени в аспекте нарушений углеводного обмена. В данной статье приведены 4 лекции, которые охватывают как экспериментальные методы – клиренс инсулина и оценку уровня диацилглицерола, так и более клинически применимые темы в виде патологии почек и сердца.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Аметов А.С., Пьяных О.П., Голодников И.И. Избранные лекции XVIII Всемирного конгресса по инсулинорезистентности «Диабет и сердечно-сосудистые заболевания» // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 1. С. 8–13. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-8-13>

Статья поступила в редакцию 21.01.2021. **Принята в печать** 19.03.2021.

Ключевые слова:

инсулин, инсулинорезистентность, диабет, клиренс инсулина, патология почек, диацилглицерол

Selected lectures from the XVIII World Congress Insulin Resistance «Diabetes & Cardiovascular Disease»

*Ametov A.S.¹,
Pyanykh O.P.^{1, 2},
Golodnikov I.I.¹*

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 125993, Moscow, Russian Federation

² Hadassah Medical Moscow Clinic – the official branch of the Israeli Hadassah Hospital, 121205, Moscow, Russian Federation

COVID-19 made significant changes in the organization of many events, taking into account all the restrictions in 2020, the World Congress on Insulin Resistance «Diabetes & Cardiovascular Disease» was held remotely, but in the welcome video, Congress Chairman Yehuda Handelsman expressed great hope that in 2021 this event will be held in person. There were a little more than 20 sessions in total, some of them were enlightened about the relationship of COVID-19 with diabetes and obesity, but special attention was paid to the pathology of the cardiovascular system, kidneys and liver in terms of disorders of carbohydrate metabolism. This article contains 4 lectures, which cover both experimental

Keywords:

insulin, insulin resistance, diabetes, insulin clearance, renal pathology, diacylglycerol

methods – insulin clearance and assessment of diacylglycerol levels, and more clinically applicable topics in the form of kidney and heart disease.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Ametov A.S., Pyanykh O.P., Golodnikov I.I. Selected lectures from the XVIII World Congress Insulin Resistance «Diabetes & Cardiovascular Disease». *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2021; 10 (1): 8–13. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-8-13> (in Russian)

Received 21.01.2021. **Accepted** 19.03.2021.

С 3 по 6 декабря 2020 г. в Лос-Анджелесе прошел традиционный XVIII Всемирный конгресс по инсулинорезистентности «Диабет и сердечно-сосудистые заболевания». Его ключевой особенностью стало дистанционное проведение, но организаторы постарались максимально приблизиться к очному формату. На сайте конгресса было несколько интерактивных разделов, включающих как лекционный зал, так и карту стран мира со всеми слушателями.

Из более чем 20 сессий за все дни мы отобрали 4 наиболее интересные и актуальные лекции, посвященные патологии почек, сердца, клиренсу инсулина и такому важному веществу метаболизма, как диацилглицерол, оказывающему существенное влияние на ряд осложнений, развивающихся при сахарном диабете.

Лекция 1. Жировая болезнь почек: почечная манифестация метаболического синдрома

Первая лекция посвящена жировой болезни почек как одному из состояний, развитие которого возможно на фоне метаболического синдрома, более того, прогрессирование метаболического синдрома, вплоть до сахарного диабета, может привести к трансформации жировой болезни в хроническую болезнь почек. Поэтому понимание патогенеза на начальных этапах и определение возможных способов коррекции имеют ключевое значение. Докладчиком выступил Ральф де Фронзо (Ralph DeFronzo), руководитель отдела по изучению диабета Научного центра здоровья в Сан-Антонио (Техас, США).

По данным статистики, в США и по всему миру в 50% случаев причиной терминальной почечной недостаточности (ТПН) является сахарный диабет. Более того, с 1990 по 2010 г. наблюдается значительное снижение частоты развития инфаркта миокарда, инсульта и числа ампутаций, однако число случаев ТПН не уменьшается, а остается на одном и том же уровне, и эта тенденция сохранилась до 2020 г. В то же время распространенность диабета за аналогичный период с 1988 по 2010 г. увеличилась с 5,5 до 9,3% среди лиц с индексом массы тела (ИМТ) >30 кг/м². Данный факт Р. де Фронзо объяснил значительным увеличением числа случаев ожирения и развития инсулинорезистентности.

А что же происходит со статистикой ТПН в рамках ожирения? Было показано, что среди групп, разделенных по ИМТ, имеется разница в риске ТПН. Так, для лиц с ИМТ <25 кг/м² риск стремится к 0, у лиц с избыточной массой тела – 1,9; с I степенью ожирения – 2,8, со II степенью – 4,2 и с III степенью ожирения – 7,1. Иначе говоря, с увеличением объема жировой ткани прогрессивно

повышается и риск ТПН. Таким образом, пандемия ожирения идет рука об руку с диабетом и почечной недостаточностью.

Патогенетическая связь диабета и почечной недостаточности связана с развивающейся гломерулопатией, гломерулосклерозом, пролиферацией клеток мезангия и потерей подоцитов с последующей гипертрофией оставшихся. Это приводит к гиперfiltrации и повышению внутривенного давления. Одной из возможных причин данных процессов может быть аномальное отложение липидов в мезангиальных клетках и подоцитах. Показано, что у пациентов с гломерулопатией, ассоциированной с ожирением, на 45% снижена плотность подоцитов, основной функцией которых является задержка альбумина. В то же время у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа (СД2) наблюдается накопление жирных кислот в подоцитах, которые изначально обладают высокой чувствительностью к инсулину. Из-за накопления жирных кислот подоциты становятся резистентными к действию инсулина, более того, жирные кислоты в подоцитах приводят к активации сигнальных путей, ведущих к апоптозу.

Как правило, все вещества в нашем организме имеют положительные и отрицательные свойства. В этом аспекте альбумин не исключение. С учетом того, что альбумин – весьма токсичное вещество, его «утекание» из клубочков вследствие дефекта подоцитов в первичную мочу приводит к гломерулосклерозу, повреждению мезангиальных клеток и активации их пролиферации. А когда альбумин, которого уже не должно быть в моче, снова подвергается адсорбции, возможно еще развитие интерстициального нефрита.

Для устранения липотоксичности в почке не существует специфических препаратов, однако потенциальным эффектом могут обладать ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. Их эффект на снижение массы тела на 2–3 кг в течение 3–6 мес после начала приема, по мнению эксперта, не имеет отношения к снижению липотоксичности в почке, однако доказанный механизм их способности замены субстрата с глюкозы на окисление жирных кислот в печени может аналогично работать и в почках.

Соответственно этому была предложена следующая схема: снижение уровня жирных кислот в клетках почки → снижение уровня внутриклеточных токсичных метаболитов (диацилглицерола, церамидов) → уменьшение окислительного стресса и стресса эндоплазматического ретикулума в подоцитах и мезангиальных клетках. Более того, последние данные свидетельствуют о том, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа способны улучшать функцию митохондрий в клетках почечных канальцев, а для дапаглифлозина даже

характерно увеличение транскрипции генов, ответственных за окислительное фосфорилирование.

Ключевые моменты при жировой болезни почек

- Жировая болезнь почек – уже достоверно установленное состояние, развитие которого связано с патогенезом диабетической нефропатии.
- Подоциты высокочувствительны к повреждению на фоне липотоксичности; становятся резистентными к инсулину при высоком уровне свободных жирных кислот; играют ключевую роль в патофизиологии диабетической нефропатии.
- Жировая болезнь почек является клинической манифестацией инсулинорезистентности (метаболического синдрома).

Лекция 2. Важная роль уменьшения клиренса инсулина в патогенезе сахарного диабета 2 типа: гипотеза и экспериментальное подтверждение у людей

Вторая лекция охватила тему клиренса инсулина, оценка которого в клинической практике практически невозможна из-за сложной методики. Однако экспериментальные исследования на животных показывают, что его величина напрямую связана с инсулинорезистентностью и может являться маркером развития СД2 в будущем. Докладчиком выступил Ричард Бергман (Richard Bergman), профессор биомедицинских наук госпиталя Сидар-Синай (Лос-Анджелес, Калифорния, США).

Свой доклад Р. Бергман начал с небольшого исторического экскурса, напомнив, что существует гиперболическая кривая, отражающая взаимоотношение чувствительности (ЧИ) и секреции инсулина (СИ) (рис. 1). Также была объяснена связь ЧИ и СИ с индексом распределения, который рассчитывается как $СИ \times ЧИ$. Высокие значения данного индекса свидетельствуют о низком риске СД2, а низкие значения являются ярким маркером развития СД2 в будущем.

Далее рассматривалась связь гиперинсулинемии и СД2. Уровень инсулина зависит от баланса двух ключевых процессов – его секреции поджелудочной железой и деградации в печени, мышцах, почках и сердце. Хорошо известно, что на долю печени приходится около 50% деградации инсулина (клиренс инсулина), который поступил из поджелудочной железы через портальную систему. Однако при этом возникает логичный вопрос: зачем нужна такая «бесполезная» трата инсулина, который никогда не попадет в системный кровоток? Ответа на этот вопрос нет, однако последние исследования на собаках показали, что 50% является довольно условным показателем, так как имеется очень большая индивидуальная вариация в деградации инсулина печенью. Например, до начала эксперимента, в котором собаки находились на высокожировой диете, деградация инсулина в среднем составила 59,5%, через 6 нед от начала эксперимента – уже 55,6%, а через 12 нед – 43,9%. Иными словами, деградация инсулина печенью не является константой, а может широко варьировать в зависимости от разных физиологических условий и индивидуальных особенностей, например у одной собаки изначальная минимальная

Гиперболическая кривая толерантности к глюкозе

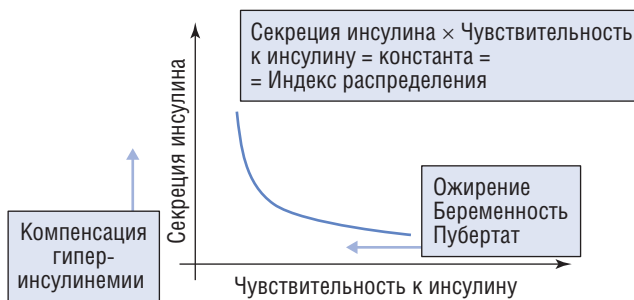


Рис. 1. Гиперболическая кривая, демонстрирующая соотношение секреции инсулина и чувствительности к нему (адаптировано по презентации Р. Бергмана)

деградация зафиксирована на уровне 22,37%, в то время как у другой собаки это значение составило 77,17%.

Может ли уменьшенный клиренс инсулина являться причиной развития СД2? Для ответа на этот вопрос было рассмотрено исследование, в котором изучали разницу в деградации инсулина печенью у евро- и афроамериканцев. У последних, как известно, риск СД2 выше, при этом оказалось, что и клиренс инсулина в среднем у них ниже. Одной из возможных причин развития гиперинсулинемии при наличии ожирения и предиабета как раз может являться снижение клиренса инсулина, который у таких пациентов может уменьшаться до 20%.

Итогом доклада стало формулирование новой гипотезы в патогенезе СД2: внешние/внутренние факторы → снижение клиренса инсулина → гиперинсулинемия → инсулинорезистентность → стресс β-клеток поджелудочной железы → СД2.

Лекция 3. Диацилглицерол и ацетил-КоА как мишени при терапии сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома

Третья лекция подробно осветила метаболизм диацилглицерола и ацетил-КоА как непосредственных участников жирового и углеводного обмена. Диацилглицерол в основном известен благодаря своей функции вторичного посредника в передаче сигнала от рецептора к эффекторному белку. В данной лекции рассматривалась его связь с инсулиновым рецептором, а также связь ацетил-КоА с липолизом. Докладчиком выступил Геральд Шульман (Gerald Shulman), профессор медицины, клеточной и молекулярной физиологии Йельской университетской школы медицины (Нью-Хейвен, Коннектикут, США).

Доклад начался с патофизиологических основ липид-индуцированной инсулинорезистентности в печени. Ученый напомнил, что свободные жирные кислоты из кровотока попадают в гепатоциты и далее в эндоплазматический ретикулум, где из них образуется sn-1,2-ДАГ (ДАГ – диацилглицерол); sn-1,2-ДАГ перемещается к мембране клетки и взаимодействует с PKCε (протеинкиназа С типа эpsilon). Это приводит к фосфорилированию инсулинового рецептора по остатку треонина 1160 (T1160). В итоге нарушаются аутофосфорилирование инсулинового рецептора и дальнейшая активация сигнального пути, что приводит к растормаживанию глюконогенеза в печени.

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

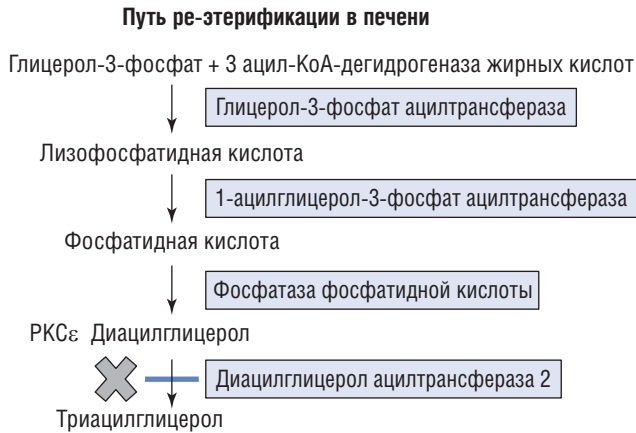


Рис. 2. Схема синтеза диацилглицерола и место блокирования фермента у крыс из исследования (адаптировано по презентации Г. Шульмана)

По результатам исследований на людях, показано, что уровень ДАГ и активность с РКСе коррелируют с инсулинорезистентностью [индексом HOMA (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)] – $r=0,73, p<0,001$ и $r=0,63, p<0,001$ соответственно.

В 2020 г. было проведено крупное исследование, где изучали процессы, которые происходят в гепатоцитах при избыточном повышении ДАГ. Для этого была выведена специальная порода крыс без фермента диацилглицерол ацилтрансферазы 2, ответственного за дальнейшее превращение ДАГ (рис. 2).

У данных крыс базальная эндогенная продукция глюкозы была одинаковой с группой контроля, однако при нагрузке

глюкозой у группы контроля супрессия эндогенной продукции глюкозы превысила 100%, а в основной группе составила только 30%. Для объяснения этого феномена был определен уровень активности каскада инсулинового рецептора. Оказалось, что у основной группы практически в 2 раза снижена активность Akt, FOXO1 (Forkhead box protein 01), GSK3β (Glycogen synthase kinase 3 beta) и киназы инсулинового рецептора; более того, соотношение расположения РКСе мембрана/цитозоль было равно 2, т.е. РКСе в основном была расположена около мембраны, а фосфорилирование остатка T1160 было выше на 70% по сравнению с группой контроля.

После выяснения механизма действия избытка ДАГ – sn-1,2-ДАГ, sn-1,3-ДАГ или sn-2,3-ДАГ – в наибольшей степени ответствен за развитие инсулинорезистентности в печени? Для этого использовали метод жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. Оказалось, что это в первую очередь sn-1,2-ДАГ, уровень которого значительно превосходил количество других изомеров.

Далее несколько менее подробно была рассмотрена роль ацетил-КоА. Уже доказано, что уровень ацетил-КоА коррелирует с уровнем глюконеогенеза в печени, причем тут играет роль не прямой эффект инсулина посредством влияния на инсулиновый рецептор, а непрямой путь – через способность инсулина угнетать липолиз, как предполагалось ранее. Угнетение липолиза приводит к снижению уровня свободных жирных кислот и уровня ацетил-КоА вплоть до 50%. Низкий уровень ацетил-КоА способствует меньшей активации пируваткарбоксилазы, а соответственно, к меньшему образованию глюкозы.

Подводя итог, докладчик заметил, что ДАГ и ацетил-КоА в организме взаимосвязаны, а повышение их уровня связано с усилением липолиза. Более того, оба эти вещества через

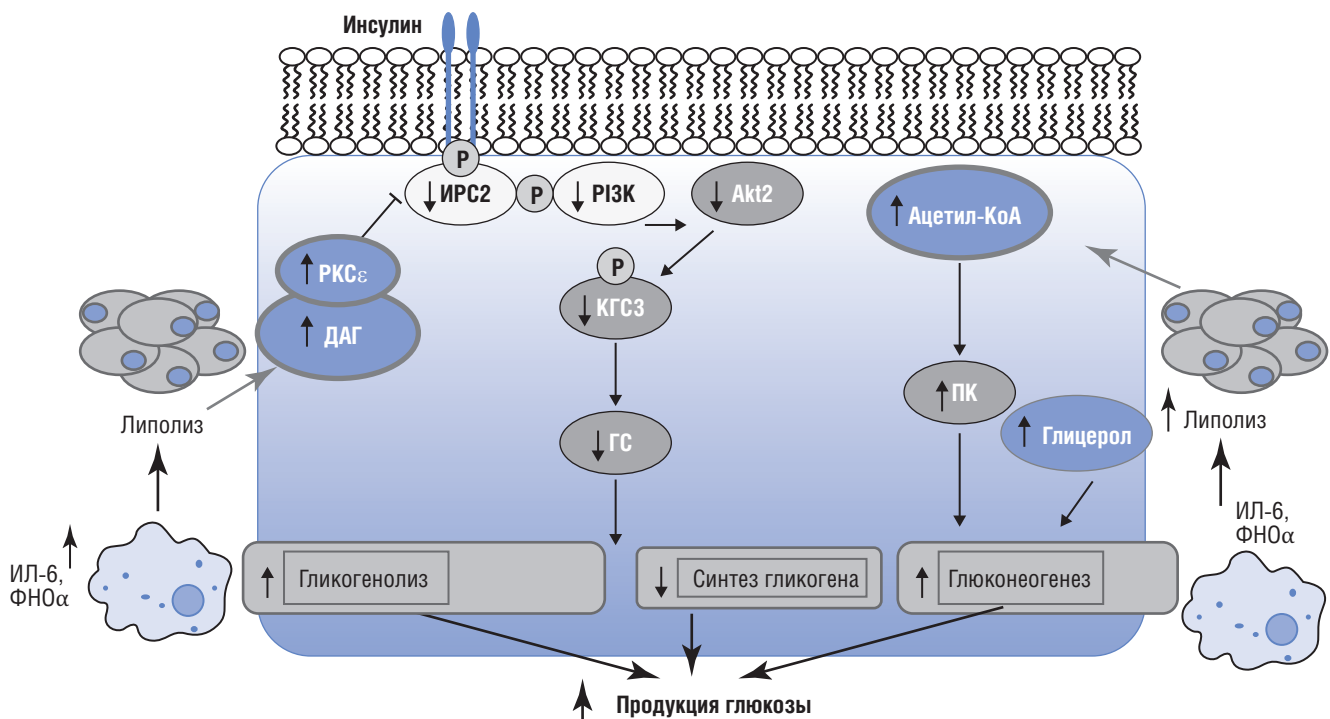


Рис. 3. Связь диацилглицерола (ДАГ) и ацетил-КоА с нарушением метаболизма глюкозы в печени (адаптировано по презентации Г. Шульмана)

ИЛ-6 – интерлейкин-6; ФНОα – фактор некроза опухоли α; ГС – гликоген-синтаза; ИРС2 – субстрат инсулинового рецептора 2-го типа; ПК – пируваткарбоксилаза; КГС-3 – киназа гликоген-синтазы 3; Akt2 – RAC-β серин/треониновая протеинкиназа, PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа.

разные пути могут приводить к повышению уровня глюкозы (рис. 3). Вероятнее всего, в будущем ДАГ и ацетил-КоА станут новыми мишенями в борьбе с СД2.

Лекция 4. Миокард: слишком «толстый», чтобы быть в норме

Последняя лекция, которую мы представим вашему вниманию, посвящена жировой ткани миокарда. Аналогично абдоминальному жиру в ней может протекать хроническое воспаление, сопровождающееся выделением медиаторов воспаления, играющих значительную роль в развитии ожирения. Докладчиком выступил Роберт Чилтон (Robert Chilton), отдел медицины, подразделение кардиологии Научного центра здоровья (Сан-Антонио, Техас, США).

В этом докладе были представлены данные популяционного исследования с участием 55 млн человек, где рассматривали отношения шансов (ОШ) риска развития сердечно-сосудистых событий в зависимости от разных факторов. На 1-м месте расположилась гиперлипидемия (ОШ 8,39), затем идут артериальная гипертензия (ОШ 3,11), курение (ОШ 2,83), а сахарный диабет и ожирение с ОШ 1,89 и 1,78 заняли 4-е и 5-е места соответственно.

Далее рассматривалась роль эпикардиальной жировой ткани (ЭПЖ), которая в избыточных количествах не только увеличивает физическую нагрузку на миокард, но и является мощной цитокин-продуцирующей субстанцией. Показано, что у людей с ишемической болезнью сердца (ИБС) в данной ткани преобладают провоспалительные M_1 -макрофаги, в то время как у лиц без ИБС большую часть пула макрофагов составляют противовоспалительные M_2 -макрофаги.

Почему это важно? Все дело в том, что продукция цитокинов, например интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α и моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1, увеличена у лиц с ожирением, а провоспалительные цитокины способны

нарушать сигнальные пути инсулина ввиду их системного действия, что приводит к повышенному риску развития инсулинорезистентности. Соответственно, если мы хотим успешно контролировать развитие инсулинорезистентности, важно стремиться к уменьшению не только объема жировой ткани, но и активности воспалительного процесса.

Также лектор коснулся темы возможной будущей терапии для уменьшения объема ЭПЖ, и в этом отношении большие надежды возлагаются на агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. Например, семаглутид достоверно снижает количество жировой ткани в печени, а наличие неалкогольного стеатогепатита у пациента увеличивает риск сердечно-сосудистых событий в 1,5 раза. Соответственно, снижение количества жировой ткани в печени уменьшает и риск сердечно-сосудистых событий. Вполне вероятно, что еще имеется дополнительное снижение ЭПЖ, уменьшающее этот риск. Однако данный вопрос еще не изучен.

Заключение

XVIII Всемирный конгресс по инсулинорезистентности «Диабет и сердечно-сосудистые заболевания» получился крайне насыщенным. Несмотря на название ряд докладов был посвящен атеросклерозу, неалкогольной жировой болезни печени и некоторым другим темам, что в совокупности позволило врачам разных специальностей максимально системно подойти к проблеме инсулинорезистентности. Известно, что СД2 предшествует развитию инсулинорезистентности. Понимание этого процесса, точнее его этиологии и патогенеза, сегодня является залогом успешной профилактики развития диабета. Особенно это актуально на государственном уровне, ведь с экономической точки зрения профилактика всегда выгодней, чем лечение заболевания.

В статье использованы материалы с официального сайта конференции: <https://www.wcir.org>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аметов Александр Сергеевич (Alexander S. Ametov) – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: endocrine.nmo@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>

Пьяных Ольга Павловна (Olga P. Pyanykh) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии, ученый секретарь сетевой кафедры ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, эндокринолог-диетолог клиники Hadassah Medical Moscow – официального филиала израильского госпиталя Hadassah, Москва, Российская Федерация

E-mail: doctor.olga.p@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5801-0023>

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

E-mail: golodnikov@yahoo.com

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