



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-39-48>
УДК 616.379-008.61: 612.349.8

Инсулинорезистентность: нерешенные вопросы вреда и пользы

Е.В. Белик¹, О.В. Груздева^{1, 2}

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

² Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 650056, Российская Федерация, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Аннотация

Развитие инсулинорезистентности (ИР), диагностируемой более чем у половины пациентов кардиологического профиля, принято считать негативным фактором, способствующим дальнейшему усугублению имеющихся метаболических нарушений и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако в последнее время появляются немногочисленные данные, свидетельствующие о том, что около четверти лиц с ожирением имеют благоприятный прогноз ССЗ. Эти данные позволили предположить, что для пациентов высокого риска ИР является своеобразным защитным механизмом, препятствующим повреждению органов и тканей сердечно-сосудистой системы. В настоящем обзоре отражены потенциальные защитные механизмы ИР и возможности их клинического применения при выборе тактики лечения пациентов с ожирением, сахарным диабетом (СД) 2-го типа и трудно контролируемой гипергликемией.

Ключевые слова:	инсулинорезистентность, ожирение, сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Белик Е.В., Груздева О.В. Инсулинорезистентность: нерешенные вопросы вреда и пользы. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(4):39–48. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-39-48 .

Insulin resistance: Unsolved issues of harm and use

Ekaterina V. Belik¹, Olga V. Gruzdeva^{1, 2}

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation

² Kemerovo State Medical University, 22A, Voroshilov str., Kemerovo, 650056, Russian Federation

Abstract

Insulin resistance, diagnosed in more than half of cardiac patients, is considered to be a negative factor contributing to further exacerbation of existing metabolic disorders and the progression of cardiovascular diseases (CVD). However, recently, scarce data emerged suggesting that about a quarter of obese people have a favorable prognosis of CVD. These data allowed us to make an assumption that insulin resistance in high-risk patients may represent some kind of a protective mechanism that prevents damage to the organs and tissues of the cardiovascular system. This review discusses the potential protective mechanisms of insulin resistance and the possibilities of their clinical use in choosing the treatment tactics in patients with obesity, type 2 diabetes mellitus, and poorly controlled glycemia.

Белик Екатерина Владимировна, e-mail: sionina.ev@mail.ru.

Keywords:	insulin resistance, obesity, type 2 diabetes mellitus.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Belik E.V., Gruzdeva O.V. Insulin resistance: Unsolved issues of harm and use. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(4):39–48. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-39-48 .

Введение

Инсулинорезистентность (ИР) традиционно рассматривается как фактор, увеличивающий вероятность возникновения и дальнейшего прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, по данным ряда авторов, частота ее выявления у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в госпитальном периоде заболевания колеблется от 68 до 77% [1–3], при этом факт наличия у пациента ИР ассоциирован с риском возникновения осложнений как на раннем госпитальном этапе, так и в отдаленном периоде наблюдения. ИР тесно связана с сердечной недостаточностью (СН), наиболее частой причиной летальности пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, а диабет, в свою очередь, является основным сопутствующим заболеванием у больных с СН [4–8]. При выборе тактики ведения кардиологических пациентов с ИР необходимо учитывать множество факторов, таких как стадия, длительность заболевания, сопутствующие патологии, а также индивидуальные особенности фенотипа. Так, по данным литературы, около 25% лиц с ожирением не являются инсулинорезистентными и считаются метаболически здоровыми [9–12], и, несмотря на высокий индекс массы тела (ИМТ), у них нормальные липидные профили и, в целом, благоприятный прогноз ССЗ [13].

Особо пристального внимания требуют пациенты с ИР, имеющие избыточный вес или страдающие ожирением с рефрактерной гипергликемией из-за невозможности коррекции образа жизни для нормализации энергетического метаболизма. Для данной категории больных все чаще ставится под сомнение устоявшееся суждение о том, что ИР, вследствие оказываемых неблагоприятных эффектов, необходимо нивелировать всеми доступными способами. Напротив, в последнее время появляются предположения о том, что именно у таких пациентов высокого риска ИР является физиологическим защитным механизмом, препятствующим повреждению тканей сердечно-сосудистой системы. Поэтому преодоление ИР для снижения гипергликемии, вероятно, влечет за собой возникновение неблагоприятных исходов.

Таким образом, необходимо изучение потенциальных механизмов, лежащих в основе возможных протективных эффектов ИР, их клинического значения для выбора тактики лечения и стратификации риска, особенно у пациентов с избыточной массой тела, ожирением и рефрактерной гипергликемией.

Механизмы негативного влияния инсулинорезистентности

Регуляция чувствительности к инсулину является эволюционно обусловленным механизмом нормального

функционирования организма, поскольку циркадные ритмы, а также возрастные, сезонные и другие особенности энергетического метаболизма требуют возможности варьирования чувствительности к инсулину для обеспечения оптимального распределения питательных веществ между органами и тканями. Например, при кратковременном избыточном питании скелетные и сердечные мышцы демонстрируют проявление временной ИР в качестве физиологической адаптации для перенаправления избыточного количества питательных веществ для хранения в жировой ткани [14].

В то же время ИР считается одним из ключевых факторов риска развития и прогрессирования ССЗ, включая артериальную гипертензию (АГ), дисфункцию левого желудочка и СН, которая считается причиной ИР и ассоциирована с повышенным риском развития СД 2-го типа. Предполагается, что у пациентов с ССЗ и ИР, обусловленной нарушениями сигналинга инсулина, в основе развития СН лежит множество факторов. К ним относят малоподвижный сидячий образ жизни, симпатическую гиперактивность, эндотелиальную дисфункцию, сниженную мышечную массу скелетной мускулатуры, а также потенциальное влияние циркулирующих провоспалительных цитокинов на периферическую чувствительность к инсулину.

При наличии у пациента с СД 2-го типа таких эффектов инсулина, как повышение реабсорбции Na^+ и накопление Na^+ и Ca^{2+} и жидкости в почечных канальцах, активация пролиферации гладкомышечных клеток сосудов ускоряет прогрессирование атеросклероза и усложняет клиническую картину СН. Тем не менее, СД 2-го типа был признан основной причиной СН более века назад, когда она считалась «частым и примечательным осложнением сахарного диабета», и уже тогда было высказано предположение, что «по болезни сердца при сахарном диабете можно проследить аномалии в метаболизме» [15]. При сочетании вышеперечисленных факторов замыкается порочный круг, в котором СН, ИР и СД 2-го типа, оказывая одновременное влияние, ухудшают течение и прогноз заболеваний. При этом терапия инсулином или тиазолидинонами, самостоятельно либо в комбинации, способна привести к ухудшению функционирования органов сердечно-сосудистой системы. Известно, что тиазолидиндионы могут взаимодействовать с инсулином и увеличивают поступление глюкозы в кардиомиоциты, приводя к метаболической кардиомиопатии. Поэтому комбинация инсулина с тиазолидиндионами у лиц с положительным энергетическим балансом должна применяться с осторожностью, поскольку существует риск прогрессирования застойной СН вследствие эффекта задержки жидкости у обоих препаратов.

ИР способна оказывать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему посредством нескольких механизмов, среди которых обсуждаются модуляция активности симпатической нервной системы (СНС), нарушение эндотелиального гомеостаза, прямое влияние на проксимальные каналцы нефронов и функционирование гепатоцитов.

Предполагается, что инсулин проникает через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса. В дальнейшем происходит его взаимодействие с инсулиновыми рецепторами (ИР), расположенными на поверхности нейронов, что вызывает угнетение парасимпатической нервной системы (ПНС) и стимуляцию СНС [16]. При этом прямое воздействие инсулина на фоне гипергликемии может способствовать гиперактивации СНС, что приводит к возрастанию сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов и формированию либо дальнейшему прогрессированию АГ. Кроме того, известно о способности инсулина повышать плазменные уровни норадреналина, вызывая дезактивацию ПНС, увеличение значений АД и частоты сердечных сокращений.

Поскольку эндотелиальные клетки считаются ответственными за возникновение как микро-, так и макрососудистых осложнений диабета, особый интерес вызывает изучение их потенциальной роли в развитии повреждений органов. Эндотелиоциты отделяют циркулирующую кровь от прилегающих тканей и координируют поступление растворенных веществ и лекарственных препаратов из крови в ткани [17]. При ИР вазодилатация, обусловленная эндотелиальным синтезом NO, снижена на 40-50%.

Немаловажную роль ИР играет в развитии ССЗ у пациентов с заболеваниями почек [18], поскольку инсулин вызывает увеличение внутриклеточной концентрации Na^+ и Ca^{2+} . Данное свойство объясняется ингибированием мембранных Ca^{2+} - Mg^{2+} -АТФ-азы и Na^+ - K^+ -АТФ-азы с последующей аккумуляцией этих ионов в сосудистой стенке, что приводит к усилению чувствительности рецепторов сосудов к местному влиянию вазоконстрикторов. Кроме увеличенной реабсорбции ионов Na^+ и воды в почечных канальцах, инсулин вызывает угнетение калий-уреза и глюкозурии, что повышает объем циркулирующей крови (ОЦК) и сердечный выброс.

ИР также вызывает нарушение функционирования печени: повышается синтез и секреция глюкозы в кровь, распад гликогена, а его образование и накопление, напротив, угнетаются [19]. При этом ожирение, часто сопутствующее ИР, приводит к усилению поступления СЖК в кровь, в результате чего в системе портальной вены образуются токсичные радикалы, что ведет к воспалительным процессам в печени. Для ингибирования липолиза / активации липогенеза, глюконеогенеза в печени и поглощения глюкозы в чувствительных к инсулину клетках через активацию транспортера глюкозы GLUT4 требуются различные уровни инсулина для эффективной передачи сигналов через их рецепторы. В настоящее

время наиболее вероятным объяснением является активация различных сигнальных путей инсулина в разных тканях, таких как путь PI3K-Akt, по сравнению с путем MAP-киназы [20]. Инсулин стимулирует транспорт глюкозы по каноническому пути PI3K-Akt, тогда как липолиз подавляется посредством Akt-независимого подавления протеинкиназы A [21]. Еще одна концепция заключается в селективной резистентности к инсулину. Действительно, ИР влияет на поглощение глюкозы, но не влияет на ChREBP- β -зависимый липогенез *de novo* [22].

Теория инсулин-индуцированного метаболического стресса

Преодоление ИР и СД 2-го типа с применением высоких доз инсулина у лиц с гипергликемией и ожирением в ряде случаев не оказывает ожидаемых положительных эффектов. Напротив, данная тактика способна привести к повышению риска перегрузки питательными веществами миокарда и развитию глюколипотоксичности, которая, в свою очередь, может вызывать повреждение клеток и их гибель. Наблюдаемая ситуация вызывает особый клинический интерес, в связи с чем было предположено существование так называемого инсулин-опосредованного метаболического стресса.

Известно, что в физиологических условиях взаимосвязь между свободными жирными кислотами (СЖК) и уровнем глюкозы в крови четко отрегулирована: натощак уровень глюкозы низкий, а СЖК повышены из-за их высвобождения из жировой ткани.

После приема пищи уровни глюкозы и инсулина в крови повышаются, а уровни СЖК снижаются вследствие подавления инсулином липолиза. Миокард способен адаптироваться к преобладающему источнику питательных веществ, регулируя метаболизм глюкозы и СЖК: высокие уровни СЖК во время голодания подавляют поглощение и окисление глюкозы миокардом, сохраняя ее для мозга [23]. При СД 2-го типа эта взаимосвязь нарушается, уровни глюкозы и СЖК одновременно повышаются, приводя к глюколипотоксичности, способствующей повреждению клеток [24].

Повышение уровней СЖК в крови – наиболее ранний маркер ИР, появляющийся задолго до развития СД 2-го типа, поскольку снижение чувствительности к инсулину ведет к накоплению циркулирующих СЖК. Избыточные уровни СЖК, в свою очередь, стимулируют перекисное окисление липидов в мембранах клеток, повышают экспрессию медиаторов воспаления, способствуют угнетению β -окисления ЖК, что приводит к аккумуляции ацил-КоА и ацилкарнитина; блокированию Na^+ , K^+ -АТФазы и увеличению содержания Na^+ и Ca^{2+} внутри клеток; а также уменьшению опосредованного инсулином транспорта глюкозы внутри клетки.

Проведенные ранее исследования продемонстрировали снижение активности GLUT-4 в кардиомиоцитах и, напротив, повышение активности разобщающих протеинов UCP-2 и UCP-3. Повышенный уровень СЖК угнетает окисление и утилизацию глюкозы мышцами [25], особенно на уровне пируватдегидрогеназы, усиливая

глюконеогенез и способствуя развитию гипергликемии [26, 27].

В клетках печени из СЖК образуются атерогенные липопротеины, что нарушает инсулин-рецепторное взаимодействие, конкурируя на уровне субстратов и ингибируя пострецепторную передачу инсулинового сигнала, потенцируя развитие ИР. В β -клетках поджелудочной железы при повышенном содержании СЖК происходит разобщение окислительного фосфорилирования, а также запуск апоптоза [28]. Известно, что β -клетки наиболее чувствительны к глюколипотоксичности, так как экспрессируют инсулин-независимый GLUT2, который быстро восстанавливает гомеостаз глюкозы [29]. В ситуациях, когда ИР, защищая от поступления избытка питательных веществ в клетки, перекрывается высокими дозами инсулина, говорят об инсулин-опосредованном метаболическом стрессе. Сердце и скелетная мускулатура, экспрессирующие инсулин-зависимый GLUT4, способны защищать себя от глюколипотоксичности посредством ИР, ограничивающей поступление глюкозы в клетки [30], таким образом, индукция ИР в условиях постоянного избытка питательных веществ может защищать жизненно важные органы и ткани от повреждений [31–33].

В последнее время возрос интерес к роли воспаления при кардиомиопатии и ишемии/реперфузии [34]. Показано, что в связи с инсулин-индуцированным метаболическим стрессом за счет увеличения метаболизма глюкозы, СЖК, церамидов и повышения выработки АФК, цитозольный ацетил-КоА и малонил-КоА активируются воспалительные процессы, приводя к стрессу эндоплазматического ретикулума и стеатозу, клетки переходят в энергосберегающее состояние, аккумулируя липиды и гликоген [35]. В итоге, перегрузка питательными веществами приводит к метаболическому стрессу, вызывающему повреждение клеток либо их гибель, а также активацию воспалительных процессов.

Большинство пациентов с СД 2-го типа с рефрактерной гипергликемией страдают избыточным весом или ожирением, не обладают достаточной мотивацией для изменения образа жизни. Преодоление ИР посредством снижения содержания глюкозы в совокупности с избыточным поступлением нутриентов в уже и так перегруженные ткани у данной категории больных может способствовать усугублению повреждающего воздействия инсулин-опосредованного метаболического стресса. Так, применение умеренных доз инсулина у таких лиц привело к резкому увеличению содержания триглицеридов миокарда [36].

Показано, что преодоление ИР негативно влияет на инсулин-чувствительные печень [37] и жировую ткань. Так, гипергликемия может усиливать экспрессию провоспалительных цитокинов и адипокинов висцеральной жировой ткани у лиц с ожирением [38], а значит, инсулин-индуцированный метаболический стресс наблюдается и в этой ткани. Повреждение жировой ткани, в свою очередь, способно повреждать сердце и сосуды за счет усиленной секреции медиаторов воспаления [39]. Получается, что ИР защищает от метаболического стресса,

вызванного чрезмерной нагрузкой питательными веществами. Необходим поиск альтернативных методов снижения гликемии посредством разгрузки миокарда и эндотелия от питательных веществ для улучшения сердечно-сосудистых исходов, поскольку будет уменьшена потребность в защите от ИР, однако преодоление ИР без снижения питательной нагрузки лишь усугубит метаболический стресс.

Инсулинорезистентность как защитный механизм

По мнению ряда авторов, ИР является физиологически значимым эволюционным механизмом, способствующим выживанию в определенных условиях, таких как голодание, травма, воспалительные и онкологические процессы, посредством сохранения глюкозы для различных биосинтетических процессов, в частности, продуцирования NADPH, нуклеотидов в пентозофосфатном пути и оксалоацетата для анаплероза. При данных процессах общее окисление глюкозы с помощью цикла трикарбоновых кислот снижено, а энергетические потребности обеспечиваются за счет окисления жирных кислот и кетонных тел. Однако при ожирении употребление пищи, содержащей большое количество липидов, может приводить к развитию воспалительного и окислительного ответа и пролиферации/росту адипоцитов. Данные процессы частично обратимы лишь до определенной степени, в дальнейшем хроническая воспалительная реактивность в сочетании с ИР ведет к постоянным изменениям и повреждениям, что вызывает развитие и прогрессирование СД 2-го типа.

Существуют данные относительно благоприятной роли ИР при воспалительных процессах, запускающих реакции «респираторного взрыва», резко повышающих поглощение глюкозы и кислорода активированными фагоцитами для реализации ими своей антибактериальной активности в течение 50–120 с от начала процесса фагоцитоза. Считается, что наблюдаемое усиленное поступление глюкозы к нейтрофилам и макрофагам обусловлено физиологическим механизмом ИР, который кратковременно ограничивает поступление глюкозы к миоцитам и адипоцитам [40].

Кроме того, имеются данные относительно неоднородного поступления питательных веществ в различные ткани в зависимости от их чувствительности к инсулину. Так, например, показано, что развитие ИР легче предугадать в миокарде, чем в скелетных мышцах [41, 42]. Эти различия могут быть обусловлены различиями путей передачи сигналов, посредством которых происходит развитие ИР в данных тканях [43, 44]. Понимание различий этих механизмов имеет принципиальное значение при назначении инсулина с целью коррекции ИР у пациентов с СД 2-го типа, поскольку необходимо учитывать, что ткани с наименьшей ИР будут в большей степени подвержены инсулин-индуцированному метаболическому стрессу. Больные СД 2-го типа в проведенных D. Jagasia et al. и T. Utriainen et al. исследованиях, вероятно, демонстрировали хорошую инсулин-чувствительность миокарда при применении высоких доз экзоген-

ного инсулина [41, 42], однако в одном из исследований экзогенный инсулин приводил к усилению поглощения глюкозы миокардом в три раза на фоне отсутствия компенсаторного снижения поглощения СЖК. Это может свидетельствовать о возможности преодоления ИР посредством высокой дозы экзогенного инсулина для усиленного поступления избыточного количества питательных веществ в сердце, что повышает риск повреждения кардиомиоцитов питательными веществами [41].

Считается, что миокард пациентов с СД 2-го типа резистентен к кардиопротекции ишемического прекондиционирования, поскольку нарушена передача сигнала инсулина фосфатидилинозитол 3-киназы (PI3K) и протеинкиназы В (PKB или Akt). Однако исследования на людях и животных показали, что миокард способен продемонстрировать повышенную передачу сигналов посредством PI3K-Akt, но все же устойчив к кардиопротекции с помощью ишемического прекондиционирования или посткондиционирования. T.M. Fullmer et al. с использованием препарата Langendorff перфузировали *ex vivo* сердца мышей дикого типа и мышей, у которых отсутствуют рецепторы инсулина (IR) в кардиомиоцитах (CIRKO) или во всех клетках сердца (TIRKO). Их подвергали кардиозащите с помощью ишемического прекондиционирования (3 цикла с 5-минутной ишемией с последующим 5-минутным перерывом перед 30-минутным периодом без ишемии, а затем реперфузия через 45 мин) в присутствии или в отсутствии 1 нмоль/л инсулина. Авторами было получено, что инсулин полностью отменял кардиозащиту с помощью ишемического прекондиционирования в сердцах мышей дикого типа, но не мышей с отсутствием рецепторов инсулина. Полученные данные позволили предположить, что применение инсулина во время предварительного кондиционирования у мышей приводило к потере кардиозащиты от ишемии/реперфузии, вызванной предварительным кондиционированием. Кроме того, наблюдаемые эффекты могут быть связаны с повышением содержания гликогена в сердце до ишемического события, что говорит о влиянии избытка инсулина на усугубление миокардиального повреждения посредством механизма токсичности питательных веществ [45].

Также существует мнение, что ИР способна ускорять снижение массы тела благодаря активации β -окисления СЖК на фоне сниженного поступления глюкозы в клетку для поддержания необходимого уровня энергии инсулинозависимых клеток, что приводит к снижению жировой массы [46].

Кроме того, показано, что введение глюкозы в окислительные пути с помощью либерального применения инсулина лишает организм глюкозы для синтетических и антиоксидантных путей, что подтверждается полученными M.P. Casaer et al. результатами исследования, согласно которым поздняя инициация парентерального питания у тяжелобольных пациентов была взаимосвязана с более низкими показателями инфузии инсулина, более быстрым восстановлением и меньшим количеством осложнений по сравнению с ранним началом парентерального питания [47].

Таким образом, несмотря на перечисленные неблагоприятные эффекты, следует принимать во внимание и защитные механизмы ИР. В то же время необходимо учитывать возможность реализации негативного влияния ИР, приводящего к развитию АГ, дислипидемии и СД 2-го типа, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения тонких механизмов воздействия на ИР для снижения вероятности отмены протективного влияния ИР.

Инсулинорезистентность и безопасность инсулинотерапии

Однозначного мнения относительно вреда или пользы заместительной инсулиновой терапии в настоящее время нет, поскольку у пациентов с поздним естественным течением заболевания, с тяжелым дефицитом эндогенной секреции инсулина применение инсулина необходимо в качестве единственного эффективного подхода для снижения уровня гликемии. Также для пациентов с нормальным весом, скрытым аутоиммунным диабетом и лиц, способных достичь нормального энергетического баланса, инсулиновая терапия считается безопасным вариантом. Кроме того, короткий курс инсулина может быть полезен для достижения быстрого гликемического контроля и улучшения функции β -клеток у пациентов с впервые возникшим СД 2-го типа [48]. Однако у лиц с избыточной массой тела или ожирением и СД 2-го типа с рефрактерной гипергликемией преодоление ИР не следует сочетать с очень агрессивными гликемическими мишенями. Инсулин следует применять в сочетании с другими агентами, которые имеют механизмы действия, снижающие нагрузку питательных веществ.

Недавно проведенные популяционные исследования демонстрируют, что даже после коррекции нескольких факторов риска у пациентов с СД 2-го типа, получавших инсулин, по-прежнему наблюдался повышенный риск смертности [49–51]. Исследование DIGAMI 2 с использованием общей когорты в качестве эпидемиологической базы данных также показало, что инсулиновая терапия с момента выписки из больницы была связана со значительно повышенным риском сочетания смертности, повторного ИМ или инсульта (ОР 1,78 [95% ДИ 1,14–2,40]) [52].

Таким образом, преодоление ИР у пациентов с СД 2-го типа с помощью гипогликемических препаратов, таких как инсулин, может приводить к нивелированию действия защитного механизма, поскольку ткани больше не будут защищены от избыточного поступления питательных веществ. Относительно сердца это может вызывать так называемую диабетическую кардиомиопатию с повышенным риском СН, аритмий и сердечной смерти, в том числе снижение выживаемости после перенесенного ИМ. Соответственно, предполагается, что миокард «защищен» от глюколипотоксичности с помощью ИР, а лечение пациентов с плохо контролируемым СД 2-го типа большим количеством экзогенного инсулина может нивелировать этот защитный механизм против

проникновения глюкозы, обеспечивая все условия для глюколипотоксичности.

Это подтвердилось результатами лечения пациентов с СД 2-го типа с помощью экзогенного инсулина в течение 10 дней, что увеличило содержание липидов миокарда на 80%, уровень которых был положительно связан с начальной концентрацией глюкозы [53]. Кроме того, кратковременная гиперинсулинемия и гипергликемия у здоровых лиц вызывали увеличение содержания липидов в миокарде, таким образом, гиперинсулинемия вместе с гипергликемией могут способствовать накоплению липидов в сердце [54].

Альтернативные методы снижения гипергликемии при СД 2-го типа с ожирением и трудно контролируемой гипергликемией

Помимо рекомендаций по изменению образа жизни и пищевых привычек, широко обсуждается безопасность применения сенситизаторов инсулина у пациентов высокого риска с СД 2-го типа, поскольку их эффекты могут оказывать благоприятное либо негативное влияние в зависимости от механизма их действия и взаимодействий с другими агентами, такими как инсулин. Наиболее эффективными сенситизаторами инсулина с известным механизмом действия являются тиазолидиндионы (TZD), которые должны защищать сердце и скелетные мышцы от глюколипотоксичности. Они увеличивают распределение избытка питательных для «инертных» запасов триглицеридов в жировой ткани и должны также способствовать внутриклеточной детоксикации питательных веществ путем активации AMP-киназы (AMPK) и, следовательно, окислению питательных веществ [36, 55, 56]. Помимо контроля гликемии, эти эффекты способствуют уменьшению метаболического повреждения тканей сердечно-сосудистой системы [57]. Однако в исследовании ACCORD большинство пациентов принимали TZD, а пациенты, продемонстрировавшие плохие результаты и трудно контролируемую гликемию, с высокой долей вероятности, принимали инсулин [58]. Предполагается, что TZD у этих пациентов высокого риска могут взаимодействовать с инсулином, увеличивая поступление глюкозы в кардиомиоциты, что приводит к усилению инсулин-индуцированного метаболического стресса в сердце (метаболическая кардиомиопатия). Очевидно, что комбинация TZD и инсулина должна использоваться с осторожностью у пациентов высокого риска из-за возможности прогрессирования застойной СН.

Метформин оказывает гипогликемический эффект посредством снижения выработки глюкозы в печени [59], что должно помочь снижать гликемическую питательную нагрузку на периферические ткани и оказывать по-

ложительное влияние. Однако вызывает ряд вопросов неожиданное увеличение смертности от всех причин в исследовании UKPDS, когда метформин комбинировали с сульфонилмочевинной у лиц с гипергликемией, плохо контролируемой терапией только сульфонилмочевинной [60].

Вероятно, разработка новых препаратов, повышающих чувствительность к инсулину, механизм действия которых не включает разгрузку от питательных веществ, представляется нецелесообразной. Важна тканевая специфичность препаратов, улучшающих действие инсулина посредством стимулирования выведения питательных веществ с помощью их окислительного метаболизма. Так, например, агент, который переводит дифференцировку жировой ткани в сторону бурой, увеличивая его окислительную способность, вероятно, будет более безопасен, чем агент, который работает в критических тканях, таких как сердце и скелетные мышцы посредством утилизации избыточной энергии [61].

Кроме того, ожидается проведение клинических испытаний новых гипогликемических препаратов, снижающих проявления метаболического стресса, например, агонистов рецептора GLP-1, уменьшающих потребление пищи, а также ингибиторов котранспортера 2 натрия-глюкозы (SGLT2), способствующих гликозурии и отрицательному энергетическому балансу [62].

Заключение

Таким образом, однозначного ответа на вопрос, какое влияние оказывает ИР на протекание и исходы ССЗ у пациентов с ожирением и СД 2-го типа, не найдено. Теория инсулин-индуцированного метаболического стресса нуждается в дальнейшем изучении с помощью исследований инсулинотерапии у пациентов с СД 2-го типа с ожирением с различными уровнями метаболического контроля. Особый интерес будет представлять влияние инсулина на метаболизм питательных веществ, а также на функцию тканей в миокарде, скелетных мышцах, эндотелии, жировой ткани и печени у пациентов с рефрактерной гипергликемией. Необходимо обратить внимание на возможные механизмы взаимодействия инсулина и других гипогликемических препаратов, а также на то, как влияет инсулин-индуцированный метаболический стресс на скелетную мускулатуру пациентов и способность выполнения физических упражнений из-за вероятности развития кардиометаболической миопатии. Кроме того, требуется проведение дальнейших клинических исследований в патофизиологически хорошо определенных подгруппах пациентов с СД 2-го типа с частотой сердечно-сосудистых осложнений при входе в исследование для получения результатов об отдаленных результатах для оценки безопасности интенсивной терапии инсулином.

Литература

1. Альмухамбетова Р.К., Жангелова Ш.Б., Токсанбаева Г.Т., Мусавев А.А., Кодасбаев А.Т., Мусаев А.Т. и др. Синдром инсулинорезистентности у больных кардиологического профиля. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;3. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24413> (21.06.2019).
2. Квиткова Л.В., Еленская Т.С., Благовещенская О.П., Зинчук С.Ф., Зинчук В.Г., Барбараш О.Л. Влияние инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена на течение острого периода инфаркта миокарда. *Проблемы эндокринологии*. 2011;2:9–13.
3. Груздева О.В., Каретникова В.Н., Акбашева О.Е., Федорова Т.С., Белик Е.В., Паличева Е.И. и др. Содержание липидов, адипокинов и грелина при развитии инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;68(7):13–19. DOI: 10.15690/vramn.v68i7.706.
4. Cabré J.-J., Martín F., Costa B., Piñol J.L., Llor J.L., Ortega Y. et al. Metabolic syndrome as a cardiovascular disease risk factor: patients evaluated in primary care. *BMC Public Health*. 2008;8(1):251. DOI: 10.1186/1471-2458-8-251.
5. Груздева О.В., Барбараш О.Л., Акбашева О.Е., Паличева Е.И., Кашталап В.В., Дылева Ю. А. и др. Маркеры инсулинорезистентности у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2011;6:9–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2011-6-41-45.
6. Lazzeri C., Sori A., Chiostri M., Gensini G.F., Valente S. Prognostic role of insulin resistance as assessed by homeostatic model assessment index in the acute phase of myocardial infarction in nondiabetic patients submitted to percutaneous coronary intervention. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2009;26(10):856–862. DOI: 10.1097/eja.0b013e32832a235c.
7. Груздева О.В., Барбараш О.Л., Акбашева О.Е., Федорова Т.С., Паличева Е.И., Кашталап В.В. и др. Взаимосвязь ингибитора активатора плазминогена и свободных жирных кислот с инсулинорезистентностью у больных инфарктом миокарда. *Сахарный диабет*. 2011;4:18–23.
8. Груздева О.В., Каретникова В.Н., Учасова Е.Г., Кузьмина А.А., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Инсулинорезистентность и риск неблагоприятного исхода через 1 год после перенесенного инфаркта миокарда. *Врач*. 2015;12:30–34.
9. Karelis A.D., Brochu M., Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes & Metabolism*. 2004;30:569–572. DOI: 10.1016/s1262-3636(07)70156-8.
10. Brochu M., Tchernof A., Dionne I.J., Sites C.K., Eltabbakh G.H., Sims E.A.H. et al. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86(3):1020–1025. DOI: 10.1210/jcem.86.3.7365.
11. Wildman R.P., Muntner P., Reynolds K., McGinn A.P., Rajpathak S., Wyllie-Rosett J. et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: Prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch. Intern. Med.* 2008;168(15):1617–1624. DOI: 10.1001/archinte.168.15.1617.
12. Ruderman N.B., Schneider S.H., Berchtold P. The “metabolically-obese” normal-weight individual. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981;34(8):1617–1621. DOI: 10.1093/ajcn/34.8.1617.
13. Succurro E., Marini M.A., Frontoni S., Hribal M.L., Andreozzi F., Lauro R. et al. Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(8):1881–1886. DOI: 10.1038/oby.2008.308.
14. Schenk S., Saberi M., Olefsky J.M. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J. Clin. Invest.* 2008;118(9):2992–3002. DOI: 10.1172/jci34260.
15. Nolan C.J., Ruderman N.B., Kahn S.E., Pedersen O., Prentki M. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress. *Diabetes*. 2015;64(3):673–686. DOI: 10.2337/db14-0694.
16. Люсов В.А., Евсиков Е.М., Байкова О.А., Шапарова Ж.Б., Соболева В.Н. Основные причины развития гипертонической болезни. *Актуальные вопросы клинической медицины*. 2001;100–116 (In Russ.).
17. Bowden Davies K.A., Sprung V.S., Norman J.A., Thompson A., Mitchell K.L., Halford J.C.G. et al. Short-term decreased physical activity with increased sedentary behaviour causes metabolic derangements and altered body composition: effects in individuals with and without a first-degree relative with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2018;61(6):1282–1294. DOI: 10.1007/s00125-018-4603-5.
18. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Эндокринология по Вильямсу. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена; пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Рид Элсивер; 2010:448.
19. Willner I., Waters B., Raj Patil S., Reuben A., Morelli J., Riely C.A. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency and severity of disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2001;96(10):2957–2961. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04667.x.
20. Williams K.J., Wu X. Imbalanced insulin action in chronic over nutrition: Clinical harm, molecular mechanisms, and a way forward. *Atherosclerosis*. 2016;247:225–282. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.004.
21. Choi S.M., Tucker D.F., Gross D.N., Easton R.M., DiPilato L.M., Dean A.S. et al. Insulin regulates adipocyte lipolysis via an Akt-independent signaling pathway. *Mol. Cell Biol.* 2010;30:5009–5020. DOI: 10.1128/mcb.00797-10.
22. Eissing L., Scherer T., Todter K., Knippschild U., Greve J.W., Buurman W.A. et al. De novo lipogenesis in human fat and liver is linked to ChREBP-beta and metabolic health. *Nat. Commun.* 2013;4:15–28. DOI: 10.1038/ncomms2537.
23. Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol. Rev.* 2005;85(3):1093–1129. DOI: 10.1152/physrev.00006.2004.
24. Labbé S.M., Grenier-Larouche T., Noll C., Phoenix S., Guérin B., Turcotte E.E. et al. Increased myocardial uptake of dietary fatty acids linked to cardiac dysfunction in glucose-intolerant humans. *Diabetes*. 2012;61(1):2701–2710. DOI: 10.2337/db11-1805.
25. Lee P., Smith S., Linderman J., Courville A.B., Brychta R.J., Dieckmann W. et al. Temperature-acclimated brown adipose tissue modulates insulin sensitivity in humans. *Diabetes*. 2014;63(11):3686–3698. DOI: 10.2337/db14-0513.
26. Chess D.J., Stanley W.C. Role of diet and fuel overabundance in the development and progression of heart failure. *Cardiovasc. Res.* 2008;79(2):269–278. DOI: 10.1093/cvr/cvn074.
27. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615–1625. DOI: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
28. Leclercq I.A., Da Silva Morais A., Schroyen B., Van Hul N., Geerts A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences. *J. Hepatol.* 2007;47(1):142–156. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.04.002.
29. Nolan C.J., Prentki M. The islet beta-cell: fuel responsive and vulnerable. *Trends Endocrinol. Metab.* 2008;19(8):285–291. DOI: 10.1016/j.tem.2008.07.006.
30. Wright J.J., Kim J., Buchanan J., Boudina S., Sena S., Bakirtzi K. et al. Mechanisms for increased myocardial fatty acid utilization following short-term high-fat feeding. *Cardiovasc. Res.* 2009;82(2):351–360. DOI: 10.1093/cvr/cvp017.
31. Unger R.H. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.* 2003;14:398–403. DOI: 10.1016/j.tem.2003.09.008.
32. Hoehn K.L., Salmon A.B., Hohnen-Behrens C., Turner N., Hoy A.J., Maghazal G.J. et al. Insulin resistance is a cellular antioxidant defense mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009;106(42):17787–17792. DOI: 10.1073/pnas.0902380106.
33. Nolan C.J., Ruderman N.B., Prentki M. Intensive insulin for type 2 diabetes: the risk of causing harm. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(1):9–10. DOI: 10.1016/s2213-8587(13)70027-5.
34. Singh L.P. The NLRP3 inflammasome and diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2014;28(1):5–6. DOI: 10.1007/s10557-013-6501-x.
35. Stienstra R., Tack C.J., Kanneganti T.D., Joosten L.A., Netea M.G. The inflammasome puts obesity in the danger zone. *Cell Metab.* 2012;15(1):10–18. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.10.011.
36. Zib I., Jacob A.N., Lingvay I., Salinas K., McGavock J.M., Raskin P. et al. Effect of pioglitazone therapy on myocardial and hepatic steatosis in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *J. Investig. Med.* 2007;55(5):230–236. DOI: 10.2310/6650.2007.00003.

37. Williams K.H., Shackel N.A., Gorrell M.D., McLennan S.V., Twigg S.M. Diabetes and nonalcoholic Fatty liver disease: a pathogenic duo. *Endocr. Rev.* 2013;34(1):84–129. DOI: 10.1210/er.2012-1009.
38. Samaras K., Botelho N.K., Chisholm D.J., Lord R.V. Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(5):884–889. DOI: 10.1038/oby.2009.443.
39. Donath M.Y., Shoelson S.E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2011;11(2):98–107. DOI: 10.1038/nri2925.
40. Шварцбург П.М. Разные лица инсулиновой резистентности. *Химия и жизнь*. 2013;7:2–8.
41. Jagasia D., Whiting J.M., Concato J., Pfau S., McNulty P.H. Effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus on myocardial insulin responsiveness in patients with ischemic heart disease. *Circulation*. 2001;103:1734–1739. DOI: 10.1161/01.cir.103.13.1734.
42. Utriainen T., Takala T., Luotolahti M., Rönnemaa T., Laine H., Ruotsalainen U. et al. Insulin resistance characterizes glucose uptake in skeletal muscle but not in the heart in NIDDM. *Diabetologia*. 1998;41(5):555–559. DOI: 10.1007/s001250050946.
43. Wright J.J., Kim J., Buchanan J., Buchanan J., Boudina S., Sena S. et al. Mechanisms for increased myocardial fatty acid utilization following short-term high-fat feeding. *Cardiovasc. Res.* 2009;82(2):351–360. DOI: 10.1093/cvr/cvp017.
44. Cook S.A., Varela-Carver A., Mongillo M., Kleinert C., Khan M.T., Lecicott L. et al. Abnormal myocardial insulin signalling in type 2 diabetes and left-ventricular dysfunction. *Eur. Heart J.* 2010;31(1):100–111. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp396.
45. Fullmer T.M., Pei S., Zhu Y., Sloan C., Manzanera R., Henrie B. et al. Insulin suppresses ischemic preconditioning mediated cardioprotection through Akt-dependent mechanisms. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2013;64:20–29. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.08.005.
46. Гурьев Т.Д. Синдром поликистозных яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2010;4(2):10–15.
47. Casaer M.P., Mesotten D., Hermans G., Wouters P.J., Schetz M., Meyfroidt G., et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N. Eng. J. Med.* 2011;365(6):506–517. DOI: 10.1056/nejmoa1102662.
48. Weng J., Li Y., Xu W., Shi L., Zhang Q., Zhu D. et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet*. 2008;371(9626):1753–1760. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60762-x.
49. Currie C.J., Poole C.D., Evans M., Peters J.R., Morgan C.L. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(2):668–677. DOI: 10.1210/jc.2012-3042.
50. Saleh N., Petursson P., Lagerqvist B., Skúladóttir H., Svensson A., Eliasson B. et al. Long-term mortality in patients with type 2 diabetes undergoing coronary angiography: the impact of glucoselowering treatment. *Diabetologia*. 2012;55(8):2109–2117. DOI: 10.1007/s00125-012-2565-6.
51. Gamble J.M., Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R., Johnson J.A. Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Obes. Metab.* 2010;12(1):47–53. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2009.01125.x.
52. Mellbin L.G., Malmberg K., Norhammar A., Wedel H., Rydén L., DIGAMI 2 Investigators. Prognostic implications of glucose-lowering treatment in patients with acute myocardial infarction and diabetes: experiences from an extended follow-up of the Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) 2 Study. *Diabetologia*. 2011;54(6):1308–1317. DOI: 10.1007/s00125-011-2084-x.
53. Jankovic D., Winhofer Y., Promintzer-Schifferl M., Wohlschläger-Krenn E., Anderwald C.H., Wolf P. et al. Effects of insulin therapy on myocardial lipid content and cardiac geometry in patients with type-2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2012;7(12):e50077. DOI: 10.1371/journal.pone.0050077.
54. Winhofer Y., Krssák M., Jankovic D., Anderwald C.-H., Reiter G., Hofer A. et al. Short-term hyperinsulinemia and hyperglycemia increase myocardial lipid content in normal subjects. *Diabetes*. 2012;61(5):1210–1216. DOI: 10.2337/db11-1275.
55. Ye J.M., Dzamko N., Cleasby M.E., Hegarty B.D., Furler S.M., Cooney G.J. et al. Direct demonstration of lipid sequestration as a mechanism by which rosiglitazone prevents fatty-acid-induced insulin resistance in the rat: comparison with metformin. *Diabetologia*. 2004;47(7):1306–1313. DOI: 10.1007/s00125-004-1436-1.
56. Le Brasseur N.K., Kelly M., Tsao T.S., Farmer S.R., Saha A.K., Ruderman N.B. et al. Thiazolidinediones can rapidly activate AMP-activated protein kinase in mammalian tissues. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006;291(1):E175–E181. DOI: 10.1152/ajpendo.00453.2005.
57. Van der Meer R.W., Rijzewijk L.J., de Jong H.W., Lamb H.J., Lubberink M., Romijn J.A. et al. Pioglitazone improves cardiac function and alters myocardial substrate metabolism without affecting cardiac triglyceride accumulation and high-energy phosphate metabolism in patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2009;119(15):2069–2077. DOI: 10.1161/circulationaha.108.803916.
58. Riddle M.C., Ambrosius W.T., Brillon D.J., Buse J.B., Byington R.P., Cohen R.M. et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Investigators. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2010;33(5):983–990. DOI: 10.2337/dc09-1278.
59. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364–1379. DOI: 10.2337/dc12-0413.
60. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854–865. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8.
61. Carobbio S., Rosen B., Vidal-Puig A. Adipogenesis: new insights into brown adipose tissue differentiation. *J. Mol. Endocrinol.* 2013;51(3):T75–T85. DOI: 10.1530/jme-13-0158.
62. Kahn S.E., Cooper M.E., Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014;383(9922):1068–1083. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62154-6.

References

1. Almukhambetova R.K., Zhangelova Sh.B., Toksanbaeva G.T., Musaev A.A., Kodasbaev A.T., Musaev A.T. et al. Insulin resistance syndrome in patients with a cardiological profile. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;3 (In Russ.). <http://www.science-education.ru/article/view?id=24413> (21.06.2019).
2. Kvitkova L.V., Yelenskaya T.S., Blagoveshchenskaya O.P., Zinchuk S.F., Zinchuk V.G., Barbarash O.L. The effect of insulin resistance and disorders of carbohydrate metabolism during the acute period of myocardial infarction. *Problems of Endocrinology*. 2011; 2: 9–13 (In Russ.).
3. Gruzdeva O.V., Karetnikova V.N., Akbasheva O.E., Fedorova T.S., Belik E.V., Palicheva E.I. et al. The content of lipids, adipokines and ghrelin during the development of insulin resistance in patients with myocardial infarction. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;68(7):13–19 (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v68i7.706.
4. Cabré J.-J., Martín F., Costa B., Piñol J.L., Llor J.L., Ortega Y. et al. Metabolic syndrome as a cardiovascular disease risk factor: patients evaluated in primary care. *BMC Public Health*. 2008;8(1):251. DOI: 10.1186/1471-2458-8-251.
5. Gruzdeva O.V., Barbarash O.L., Akbasheva O.E., Palicheva E.I., Kashtalap V.V., Dyleva Y.A., Silonova A.A., Tavluva E.V. Insulin resistance markers in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2011;(6):9–13 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2011-6-41-45.
6. Lazzeri C., Sori A., Chiostrì M., Gensini G.F., Valente S. Prognostic role of insulin resistance as assessed by homeostatic model assessment index in the acute phase of myocardial infarction in nondiabetic patients submitted to percutaneous coronary intervention. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2009;26(10):856–862. DOI: 10.1097/eja.0b013e32832a235c.
7. Gruzdeva O.V., Barbarash O.L., Akbasheva O.E., Fedorova T.S., Palicheva E.I., Kashtalap V.V. et al. Interrelation of plasminogen activator

- inhibitor and free fatty acids with insulin resistance in patients with myocardial infarction. *Diabetes*. 2011;4:18–23 (In Russ.).
8. Gruzdeva O.V., Karetnikova V.N., Uchasova E.G., Kuzmina A.A., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. Insulin resistance and risk of adverse outcome 1 year after myocardial infarction. *Doctor*. 2015;12:30–34 (In Russ.).
 9. Karelis A.D., Brochu M., Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes & Metabolism*. 2004;30:569–572. DOI: 10.1016/s1262-3636(07)70156-8.
 10. Brochu M., Tchernof A., Dionne I.J., Sites C.K., Eltabbakh G.H., Sims E.A.H. et al. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86(3):1020–1025. DOI: 10.1210/jcem.86.3.7365.
 11. Wildman R.P., Muntner P., Reynolds K., McGinn A.P., Rajpathak S., Wyllie-Rosett J. et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: Prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch. Intern. Med.* 2008;168(15):1617–1624. DOI: 10.1001/archinte.168.15.1617.
 12. Ruderman N.B., Schneider S.H., Berchtold P. The “metabolically-obese” normal-weight individual. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981;34(8):1617–1621. DOI: /10.1093/ajcn/34.8.1617.
 13. Succurro E., Marini M.A., Frontoni S., Hribal M.L., Andreozzi F., Lauro R. et al. Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(8):1881–1886. DOI: 10.1038/oby.2008.308.
 14. Schenk S., Saberi M., Olefsky J.M. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J. Clin. Invest.* 2008;118(9):2992–3002. DOI: 10.1172/jci34260.
 15. Nolan C.J., Ruderman N.B., Kahn S.E., Pedersen O., Prentki M. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress. *Diabetes*. 2015;64(3):673–686. DOI: 10.2337/db14-0694
 16. Lyusov V.A., Evsikov E.M., Baykova O.A., Shaparova Zh.B., Soboleva V.N. The main causes of the development of hypertension. *Actual Issues of Clinical Medicine*. 2001;100–116.
 17. Bowden Davies K.A., Sprung V.S., Norman J.A., Thompson A., Mitchell K.L., Halford J.C.G. et al. Short-term decreased physical activity with increased sedentary behaviour causes metabolic derangements and altered body composition: effects in individuals with and without a first-degree relative with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2018;61(6):1282–1294. DOI: 10.1007/s00125-018-4603-5.
 18. Kronenberg G.M., Melmed S., Polonski K.S., Larsen P.R. Williams endocrinology. Diabetes mellitus and disorders of carbohydrate metabolism; per. from English under the editorship of I.I. Dedova, G.A. Melnichenko. Moscow: Reed Elsevier; 2010:448 (In Russ.).
 19. Willner I., Waters B., Raj Patil S., Reuben A., Morelli J., Riely C.A. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency and severity of disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2001;96(10):2957–2961. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04667.x.
 20. Williams K.J., Wu X. Imbalanced insulin action in chronic over nutrition: Clinical harm, molecular mechanisms, and a way forward. *Atherosclerosis*. 2016;247:225–282. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.004.
 21. Choi S.M., Tucker D.F., Gross D.N., Easton R.M., DiPilato L.M., Dean A.S. et al. Insulin regulates adipocyte lipolysis via an Akt-independent signaling pathway. *Mol. Cell Biol.* 2010;30:5009–5020. DOI: 10.1128/mcb.00797-10.
 22. Eissing L., Scherer T., Todter K., Knippschild U., Greve J.W., Buurman W.A. et al. De novo lipogenesis in human fat and liver is linked to ChREBP-beta and metabolic health. *Nat. Commun.* 2013;4:1528. DOI: 10.1038/ncomms2537.
 23. Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol. Rev.* 2005;85(3):1093–1129. DOI: 10.1152/physrev.00006.2004.
 24. Labbé S.M., Grenier-Larouche T., Noll C., Phoenix S., Guérin B., Turcotte E.E. et al. Increased myocardial uptake of dietary fatty acids linked to cardiac dysfunction in glucose-intolerant humans. *Diabetes*. 2012;61(1):2701–2710. DOI: 10.2337/db11-1805.
 25. Lee P., Smith S., Linderman J., Courville A.B., Brychta R.J., Dieckmann W. et al. Temperature-acclimated brown adipose tissue modulates insulin sensitivity in humans. *Diabetes*. 2014;63(11):3686–3698. DOI: 10.2337/db14-0513.
 26. Chess D.J., Stanley W.C. Role of diet and fuel overabundance in the development and progression of heart failure. *Cardiovasc. Res.* 2008;79(2):269–278. DOI: 10.1093/cvr/cvn074.
 27. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615–1625. DOI: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
 28. Leclercq I.A., Da Silva Morais A., Schroyen B., Van Hul N., Geerts A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences. *J. Hepatol.* 2007;47(1):142–156. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.04.002.
 29. Nolan C.J., Prentki M. The islet beta-cell: fuel responsive and vulnerable. *Trends Endocrinol. Metab.* 2008;19(8):285–291. DOI: 10.1016/j.tem.2008.07.006.
 30. Wright J.J., Kim J., Buchanan J., Boudina S., Sena S., Bakirtzi K. et al. Mechanisms for increased myocardial fatty acid utilization following short-term high-fat feeding. *Cardiovasc. Res.* 2009;82(2):351–360. DOI: 10.1093/cvr/cvp017.
 31. Unger R.H. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.* 2003;14:398–403. DOI: 10.1016/j.tem.2003.09.008.
 32. Hoehn K.L., Salmon A.B., Hohnen-Behrens C., Turner N., Hoy A.J., Maghazal G.J. et al. Insulin resistance is a cellular antioxidant defense mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009;106(42):17787–17792. DOI: 10.1073/pnas.0902380106.
 33. Nolan C.J., Ruderman N.B., Prentki M. Intensive insulin for type 2 diabetes: the risk of causing harm. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(1):9–10. DOI: 10.1016/s2213-8587(13)70027-5.
 34. Singh L.P. The NLRP3 inflammasome and diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2014;28(1):5–6. DOI: 10.1007/s10557-013-6501-x.
 35. Stienstra R., Tack C.J., Kanneganti T.D., Joosten L.A., Netea M.G. The inflammasome puts obesity in the danger zone. *Cell Metab.* 2012;15(1):10–18. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.10.011.
 36. Zib I., Jacob A.N., Lingvay I., Salinas K., McGavock J.M., Raskin P. et al. Effect of pioglitazone therapy on myocardial and hepatic steatosis in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *J. Investig. Med.* 2007;55(5):230–236. DOI: 10.2310/6650.2007.00003.
 37. Williams K.H., Shackel N.A., Gorrell M.D., McLennan S.V., Twigg S.M. Diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a pathogenic duo. *Endocr. Rev.* 2013;34(1):84–129. DOI: 10.1210/er.2012-1009.
 38. Samaras K., Botelho N.K., Chisholm D.J., Lord R.V. Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(5):884–889. DOI: 10.1038/oby.2009.443.
 39. Donath M.Y., Shoelson S.E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2011;11(2):98–107. DOI: 10.1038/nri2925.
 40. Schwarzburd P.M. Different faces of insulin resistance. *Chemistry and Life*. 2013;7:2–8 (In Russ.).
 41. Jagasia D., Whiting J.M., Concato J., Pfau S., McNulty P.H. Effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus on myocardial insulin responsiveness in patients with ischemic heart disease. *Circulation*. 2001;103:1734–1739. DOI: 10.1161/01.cir.103.13.1734.
 42. Utriainen T., Takala T., Luotolahti M., Rönnemaa T., Laine H., Ruotsalainen U. et al. Insulin resistance characterizes glucose uptake in skeletal muscle but not in the heart in NIDDM. *Diabetologia*. 1998;41(5):555–559. DOI: 10.1007/s001250050946.
 43. Wright J.J., Kim J., Buchanan J., Buchanan J., Boudina S., Sena S. et al. Mechanisms for increased myocardial fatty acid utilization following short-term high-fat feeding. *Cardiovasc. Res.* 2009;82(2):351–360. DOI: 10.1093/cvr/cvp017.
 44. Cook S.A., Varela-Carver A., Mongillo M., Kleinert C., Khan M.T., Lecicisotti L. et al. Abnormal myocardial insulin signalling in type 2 diabetes and left-ventricular dysfunction. *Eur. Heart J.* 2010;31(1):100–111. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp396.
 45. Fullmer T.M., Pei S., Zhu Y., Sloan C., Manzanara R., Henrie B. et al. Insulin suppresses ischemic preconditioning mediated cardioprotection through Akt-dependent mechanisms. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2013;64:20–29. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.08.005.
 46. Guriev T.D. Polycystic ovarian syndrome. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2010;4(2):10–15 (In Russ.).
 47. Casaer M.P., Mesotten D., Hermans G., Wouters P.J., Schetz M.,

- Meyfroidt G., et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N. Eng. J. Med.* 2011;365(6):506–517. DOI: 10.1056/nejmoa1102662.
48. Weng J., Li Y., Xu W., Shi L., Zhang Q., Zhu D. et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet.* 2008;371(9626):1753–1760. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60762-x.
49. Currie C.J., Poole C.D., Evans M., Peters J.R., Morgan C.L. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other anti-hyperglycemic therapies in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(2):668–677. DOI: 10.1210/jc.2012-3042.
50. Saleh N., Petursson P., Lagerqvist B., Skúladóttir H., Svensson A., Eliasson B. et al. Long-term mortality in patients with type 2 diabetes undergoing coronary angiography: the impact of glucoselowering treatment. *Diabetologia.* 2012;55(8):2109–2117. DOI: 10.1007/s00125-012-2565-6.
51. Gamble J.M., Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R., Johnson J.A. Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Obes. Metab.* 2010;12(1):47–53. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2009.01125.x.
52. Mellbin L.G., Malmberg K., Norhammar A., Wedel H., Rydén L., DIGAMI 2 Investigators. Prognostic implications of glucose-lowering treatment in patients with acute myocardial infarction and diabetes: experiences from an extended follow-up of the Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) 2 Study. *Diabetologia.* 2011;54(6):1308–1317. DOI: 10.1007/s00125-011-2084-x.
53. Jankovic D., Winhofer Y., Promintzer-Schifferl M., Wohlschläger-Krenn E., Anderwald C.H., Wolf P. et al. Effects of insulin therapy on myocardial lipid content and cardiac geometry in patients with type-2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2012;7(12):e50077. DOI: 10.1371/journal.pone.0050077.
54. Winhofer Y., Krssák M., Jankovic D., Anderwald C.-H., Reiter G., Hofer A. et al. Short-term hyperinsulinemia and hyperglycemia increase myocardial lipid content in normal subjects. *Diabetes.* 2012;61(5):1210–1216. DOI: 10.2337/db11-1275.
55. Ye J.M., Dzamko N., Cleasby M.E., Hegarty B.D., Furler S.M., Cooney G.J. et al. Direct demonstration of lipid sequestration as a mechanism by which rosiglitazone prevents fatty-acid-induced insulin resistance in the rat: comparison with metformin. *Diabetologia.* 2004;47(7):1306–1313. DOI: 10.1007/s00125-004-1436-1.
56. Le Brasseur N.K., Kelly M., Tsao T.S., Farmer S.R., Saha A.K., Ruderman N.B. et al. Thiazolidinediones can rapidly activate AMP-activated protein kinase in mammalian tissues. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006;291(1):E175–E181. DOI: 10.1152/ajpendo.00453.2005.
57. Van der Meer R.W., Rijzewijk L.J., de Jong H.W., Lamb H.J., Lubberink M., Romijn J.A. et al. Pioglitazone improves cardiac function and alters myocardial substrate metabolism without affecting cardiac triglyceride accumulation and high-energy phosphate metabolism in patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2009;119(15):2069–2077. DOI: 10.1161/circulationaha.108.803916.
58. Riddle M.C., Ambrosius W.T., Brillon D.J., Buse J.B., Byington R.P., Cohen R.M. et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Investigators. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care.* 2010;33(5):983–990. DOI: 10.2337/dc09-1278.
59. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012;35(6):1364–1379. DOI: 10.2337/dc12-0413.
60. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352(9131):854–865. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8.
61. Carobbio S., Rosen B., Vidal-Puig A. Adipogenesis: new insights into brown adipose tissue differentiation. *J. Mol. Endocrinol.* 2013;51(3):T75–T85. DOI: 10.1530/jme-13-0158.
62. Kahn S.E., Cooper M.E., Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014;383(9922):1068–1083. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62154-6.

Информация о вкладе авторов

Белик Е.В. – поиск литературы, перевод зарубежной литературы, написание статьи, редакция текста.

Груздева О.В. – разработка концепции и дизайна статьи, поиск литературы, редакция текста.

Сведения об авторах

Белик Екатерина Владимировна, младший научный сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0003-3996-3325.

E-mail: sionina.ev@mail.ru.

Груздева Ольга Викторовна, д-р мед. наук, заведующий лабораторией исследований гомеостаза, отдел диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; доцент кафедры патологической физиологии, медицинской и клинической биохимии, Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7780-829X.

E-mail: o_gruzdeva@mail.ru.

Белик Екатерина Владимировна, e-mail: sionina.ev@mail.ru.

Information on author contributions

Belik E.V. – literature search, translation of foreign literature, writing the article, and text editing.

Gruzdeva O.V. – development of the concept and design of the article, literature search, and text editing.

Information about the authors

Ekaterina V. Belik, Junior Research Scientist, Homeostasis Research Laboratory, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0003-3996-3325.

E-mail: sionina.ev@mail.ru.

Olga V. Gruzdeva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Homeostasis Research Laboratory, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Associate Professor, Department of Pathophysiology, Kemerovo State Medical University. ORCID 0000-0002-7780-829X.

E-mail: o_gruzdeva@mail.ru.

Ekaterina V. Belik, e-mail: sionina.ev@mail.ru.

Поступила 01.07.2019
Received July 01, 2019