

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Обзорная статья

УДК 616.379-008.64

doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-34-49

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА

**Д.В. Куркин¹, Е.И. Морковин¹, Д.А. Бакулин¹, Ю.В. Горбунова¹, А.В. Стрыгин¹, А.И. Робертус^{2,4},
И.Е. Макаренко^{2,3}, В.Б. Сапарова^{2,3}, Р.В. Драй³, В.И. Петров¹**

¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

²Московский медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

³Фарм-Холдинг, Санкт-Петербург, Россия

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Денис Владимирович Куркин, Strannik986@mail.ru

Резюме. В России сахарным диабетом 2-го типа страдают более 5 % населения. Диабет 2-го типа составляет до 95 % всех случаев заболевания сахарным диабетом, однако его патогенетические механизмы до сих пор окончательно не установлены.

Цель. Обобщить и проанализировать литературные данные о патогенетических звеньях сахарного диабета 2-го типа.

Материалы и методы. При поиске материала для написания обзорной статьи использовали реферативные базы данных PubMed, Google Scholar, e-Library и др. Поиск осуществляли по публикациям за период 1960–2022 гг. Параметрами для отбора литературы были выбраны следующие слова и словосочетания: патогенез сахарного диабета 2-го типа; инсулинорезистентность; эндотелиальная дисфункция; β -клетки в диабете 2-го типа; воспаление и диабет, утилизация глюкозы.

Результаты. В статье представлены концепция нормального метаболизма глюкозы, роль потери функциональной массы β -клеток, аспекты синтеза и метаболизма глюкозы печенью, роли мышечной ткани в потреблении глюкозы, а также почек в развитии порочного круга диабетической гипергликемии. Рассмотрены роли сосудистой и миокардиальной резистентности к инсулину, адипозного воспаления, «зловещего октета». Определено место инсулинорезистентности при развитии ожирения, затронуты вопросы инкретиновых эффектов и ассоциированных с диабетом заболеваний печени.

Заключение. Обобщенная информация позволит расширить и углубить знания о патогенезе сахарного диабета 2-го типа, что, в свою очередь, послужит потенциальной основой для новых подходов в терапии одного из наиболее распространенных заболеваний XXI века.

Ключевые слова: СД 2-го типа, инсулинорезистентность, β -клетки, метаболизм глюкозы, утилизация глюкозы

Благодарности: работа поддержана РНФ (проект № 20-75-10013).

REVIEW ARTICLES

Review article

MODERN CONCEPTS OF THE PATHOGENESIS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**D.V. Kurkin¹, E.I. Morkovin¹, D.A. Bakulin¹, Yu.V. Gorbunova¹, A.V. Strygin¹, A.I. Robertus^{2,4},
I.E. Makarenko^{2,3}, V.B. Saparova^{2,3}, R.V. Drai³, V.I. Petrov¹**

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

³Pharm-Holding, St. Petersburg, Russia

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Denis V. Kurkin, strannik986@mail.ru

Resume. In Russia, type 2 diabetes affects more than 5 % of the population. Type 2 diabetes accounts for up to 95 % of all cases of diabetes mellitus, but its pathogenetic mechanisms have not yet been fully established.

Aim. To summarize and analyze the literature data on the pathogenetic links of type 2 diabetes mellitus.

© Куркин Д.В., Морковин Е.И., Бакулин Д.А., Горбунова Ю.В., Стрыгин А.В.,
Робертус А.И., Макаренко И.Е., Сапарова В.Б., Драй Р.В., Петров В.И., 2022

Materials and methods. When searching for material for writing a review article, abstract databases PubMed, Google Scholar, e-Library, etc. were used. The search was carried out by publications for the period 1960–2022. The following words and phrases were chosen as parameters for literature selection: pathogenesis of type 2 diabetes mellitus; insulin resistance; endothelial dysfunction; β -cells in type 2 diabetes; inflammation and diabetes, glucose utilization.

Results. The article presents the concept of normal glucose metabolism, the role of the loss of functional mass of β -cells, aspects of the synthesis and metabolism of glucose by the liver, the role of muscle tissue in the consumption of glucose, as well as the role of the kidneys in the development of a vicious circle of diabetic hyperglycemia. The role of vascular and myocardial resistance to insulin, adipose inflammation, the "ominous octet" is considered. The place of insulin resistance in the development of obesity was determined, the issues of incretin effects and liver diseases associated with diabetes were raised.

Conclusion. The generalized information will expand and deepen knowledge about the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus, which, in turn, will serve as a potential basis for new approaches in the treatment of one of the most common diseases of the 21st century.

Keywords: type 2 diabetes, insulin resistance, β -cells; glucose metabolism, glucose utilization

Acknowledgements: the work was supported by the RNF (project No. 20-75-10013).

Основной чертой сахарного диабета (СД) является повышенная гликемия вследствие инсулинорезистентности (ИР), недостаточной инсулиносекреции либо сочетания данных факторов. Наиболее распространенные классификации включают СД 1-го типа (СД1), СД 2-го типа (СД2) и гестационный СД. СД2 характеризуется наличием ИР и относительным дефицитом инсулиносекреции в начале заболевания. В абсолютном выражении концентрация инсулина в плазме крови обычно повышена, и в то же время она недостаточна для поддержания нормального гомеостаза глюкозы. Со временем наблюдается прогрессирующая недостаточность β -клеток, а дефицит инсулина прогрессирует. Исследования показали, что у большинства субъектов с риском развития СД2 – с комбинированным нарушением уровня глюкозы натощак и нарушением толерантности к глюкозе – уже наблюдается значительная потеря общего инсулина (до 80 % секреторной способности поджелудочной железы) [1, 2]. У меньшей части пациентов с СД2 на момент постановки диагноза присутствует тяжелая инсулинопения, а чувствительность к инсулину находится в пределах нормы. При этом у большинства людей с СД2 наблюдается ожирение по висцеральному типу, так называемого эктопического жира, наличие которого тесно связано с наличием ИР. Кроме того, у этих людей часто присутствуют артериальная гипертензия, дислипидемия (высокий уровень триглицеридов и низкий уровень ЛПВП, а также постпрандиальная гиперлипидемия), дисфункция эндотелия сосудов [3] и повышенный уровень ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). Эти симптомы объединены в синдром резистентности к инсулину или «метаболический синдром». Из-за этих нарушений у пациентов с СД2 повышен риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний с макрососудистыми осложнениями (инфаркт миокарда и инсульт) [4, 5]. Генетические факторы

распространенности СД2 точно не определены. С СД2 связано большое количество генов, но они объясняют низкий процент наследуемости заболевания. Таким образом, существует определенный дефицит знаний о том, какие предпосылки ведут к развитию этого заболевания и какие патогенетические звенья являются определяющими. В представленной статье описана лишь часть теорий и факторов, лежащих в основе патогенеза СД2.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обобщить и проанализировать литературные данные о патогенетических звеньях сахарного диабета 2-го типа.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

При поиске материала для написания обзорной статьи использовали реферативные базы данных PubMed, Google Scholar, e-Library и др. Поиск осуществлялся по публикациям за период с 1960 по 2022 гг. Параметрами для отбора литературы были выбраны следующие слова и словосочетания: патогенез сахарного диабета 2-го типа; инсулинорезистентность; эндотелиальная дисфункция; β -клетки в диабете 2-го типа; воспаление и диабет, утилизация глюкозы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нормальный гомеостаз глюкозы. В течение 10–12-часового голодания в течение ночи, называемого постабсорбционным состоянием, большая часть общей утилизации глюкозы в организме происходит в инсулиннезависимых тканях. В норме примерно 50–60 % всей утилизации глюкозы происходит в головном мозге, при этом ее поглощение происходит и при низком уровне гликемии (до 2,2 ммоль/л). Еще 25 % независимого от инсулина поглощения глюкозы происходит

в области внутренних органов (печень, ЖКТ). Остальные 25 % метаболизма глюкозы в постабсорбционном состоянии происходят в инсулинозависимых тканях, прежде всего в мышцах. Базальная утилизация глюкозы составляет в среднем 2 мг/кг/мин и соответствует скорости производства эндогенной глюкозы [6, 7]. Приблизительно 85 % эндогенной глюкозы вырабатывается печенью, остальное – почками. Базальная продукция глюкозы в печени основана на гликогенолизе и глюконеогенезе в равной степени [1, 8].

После приема пищи баланс между эндогенной продукцией глюкозы и поглощением глюкозы тканями нарушается. Рост гликемии стимулирует высвобождение инсулина β -клетками поджелудочной железы, а возникающие в результате гиперинсулинемия и гипергликемия служат стимуляции захвата глюкозы внутренними (печенью и кишечником) и периферическими (прежде всего мышцами) тканями, а также подавлению эндогенной продукции глюкозы [6, 7]. Гипергликемия в отсутствие гиперинсулинемии производит свой собственный эффект, стимулируя поглощение глюкозы мышцами и подавляя продукцию эндогенной глюкозы дозозависимым образом. До 85 % глюкозы, поглощаемой периферическими тканями, утилизируется в мышцах, и лишь около 5 % метаболизируется в адипоцитах. Несмотря на то, что жировая ткань ответственна лишь за часть утилизации глюкозы в организме, она играет очень важную роль в поддержании общего гомеостаза глюкозы. Инсулин является мощным ингибитором липолиза, и даже небольшое увеличение концентрации инсулина в плазме оказывает сильное антилиполитическое действие, приводя к заметному снижению уровня свободных жирных кислот (СЖК) в плазме. Снижение концентрации СЖК в плазме приводит к повышенному поглощению глюкозы мышцами и способствует ингибированию продукции эндогенной глюкозы. Таким образом, изменения концентрации СЖК в плазме в ответ на повышение уровня инсулина и глюкозы в плазме играют важную роль в поддержании нормального гомеостаза глюкозы [1].

Поддержание гомеостаза глюкозы в организме зависит от нормальной секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и нормальной чувствительности тканей к независимым эффектам гиперинсулинемии и гипергликемии. В свою очередь, комбинированные эффекты инсулина и гипергликемии, способствующие утилизации глюкозы, зависят от трех тесно связанных механизмов:

1) подавление эндогенной (преимущественно печеночной) продукции глюкозы;

2) стимуляция поглощения глюкозы внутренними (печеночными и желудочно-кишечными) тканями;

3) стимуляция поглощения глюкозы периферическими тканями, прежде всего мышцами [7]. Поглощение глюкозы мышцами регулируется двумя основными метаболическими путями – гликолизом (около 90 % которого приходится на окисление глюкозы) и гликогеногенезом.

Убыль функциональной массы β -клеток. В патогенез β -клетки вовлечены не только СД1, но и СД2, который при этом характеризуется первичной ИР. При обсуждении данного вопроса прежде всего интересует именно функциональная масса β -клеток, то есть та их часть, которая активно синтезирует инсулин, накапливает его в гранулах и секретирует в ответ на повышение уровня гликемии. Выявлено несколько факторов потери функциональной массы, среди которых истощение β -клеток ввиду интенсивного метаболизма глюкозы и синтеза инсулина и гибель β -клеток путем апоптоза ввиду глюको-/липотоксичности [9]. Существует явная взаимосвязь между потерей функциональной массы β -клеток и манифестацией СД. Снижение секреции инсулина может произойти по ряду причин: из-за гибели β -клеток, их дедифференцировки или дегрануляции [10].

Гипергликемия, возникающая при СД1 и СД2, является следствием неспособности β -клеток обеспечить достаточное количество инсулина. При СД1 β -клетки истощаются путем аутоиммунной деструкции, тогда как при СД2 наблюдается комбинация недостаточной массы и функции β -клеток для компенсации растущей ИР. Масса β -клеток пациента с СД2 может находиться в нормальном диапазоне, но все же быть недостаточной, что приводит к увеличению концентрации глюкозы в крови и неблагоприятному воздействию на β -клетки – глюкотоксичности [11].

Результаты исследований на иммортализованных клеточных линиях и мышечных моделях диабета свидетельствуют об увеличении окислительного стресса β -клеток и эндоплазматического ретикула в условиях гипергликемии и ИР, связанных с повышенным метаболизмом глюкозы и синтезом инсулина. Иммуногистохимическое исследование образцов поджелудочной железы, полученных у пациента с СД2 и здорового человека, подтвердило снижение функциональной массы β -клеток и большее число клеток в состоянии апоптоза при патологии [10]. В то же время апоптоз не может быть единственным объяснением уменьшения числа инсулин-положительных клеток в условиях диабета. Поскольку продолжительный мониторинг

массы β -клеток индивидуума с использованием методов визуализации невозможен, неясно, снижается ли масса β -клеток при прогрессировании СД2 или это индивидуальная особенность, заключающаяся в изначально низкой массе клеток, делающая организм более восприимчивым к развитию метаболических нарушений [12, 13].

Несколько групп исследователей предположили, что потеря идентичности β -клеток или определяющих транскрипционных факторов дедифференцировки β -клеток играет важную роль в развитии СД2 [14]. Weir и др. [15] определяют дедифференцировку как измененный фенотип, который может привести к потере ключевых компонентов функционирования β -клеток, ИР, неспецифическому воспалению, нарушению толерантности к глюкозе, СД2, глюको-/липотоксичности, стрессу и дефициту здоровых β -клеток. Впервые дедифференцировка β -клеток была изучена на крысах, у которых длительное воздействие гипергликемии коррелировало с прогрессирующей потерей дифференцировки β -клеток, что определяется измененной экспрессией нескольких ключевых островковых транскрипционных факторов и других островковых генов, важных для нормальной стимулированной глюкозой секреции инсулина. Дальнейшие исследования на грызунах и людях показали, что дедифференцировка β -клеток проявляется как снижение экспрессии генов, ответственных за развитие β -клеток, постепенная потеря специфичных транскрипционных факторов, включая PDX1, MAFA и FOXO1 [16] и повторное появление маркеров эндокринных предшественников.

На начальных этапах компенсация ИР происходит путем увеличения синтеза и секреции инсулина, а также усиления пролиферации β -клеток. Длительная ИР и воспаление могут привести к стрессу и декомпенсации β -клеток, что приводит к нарушению толерантности к глюкозе либо преддиабету. Устойчивая гипергликемия и гиперлипидемия приводят к глюको-/липотоксичности и недостаточности β -клеток. Функциональная масса β -клеток снижается из-за дедифференцировки и/или гибели β -клеток, что, в конечном счете, приводит к СД2 [15]. Это широкое определение охватывает множество изменений в β -клетках, которые могут привести к нарушению функций, таких как изменения в экспрессии транскрипционных факторов и GSIS. Однако термин «дедифференцировка» лучше всего использовать в ситуациях, когда β -клетки возвращаются в более незрелое состояние или состояние предшественника, подобное более ранней стадии их нормальной программы развития, а не новое состояние клетки, обычно не обнаруживаемое в развитии.

В последнем случае может быть более целесообразно использовать термин «потеря идентичности β -клеток» [17].

Синтез глюкозы в печени. В состоянии голодания в течение ночи печень здоровых людей вырабатывает глюкозу со скоростью около 2 мг/кг/мин [18]. Этот поток глюкозы необходим для удовлетворения потребностей мозга и других нервных тканей, которые используют глюкозу с постоянной скоростью 1–1,2 мг/кг/мин. Поглощение глюкозы мозгом составляет около 50–60 % утилизации глюкозы в постабсорбционном состоянии, и это поглощение не зависит от инсулина. Следовательно, поглощение глюкозы мозгом происходит с одинаковой скоростью во время абсорбционного и постабсорбционного периодов и не изменяется при СД2 [19]. После приема глюкозы инсулин секретируется в воротную вену, а высвобождение глюкагона и секреция глюкозы печенью подавляется. Если печень не воспринимает сигнал инсулина и продолжает секрецию, глюкоза будет поступать одновременно из печени и из ЖКТ, что приведет к выраженной гипергликемии.

У пациентов с СД2 и гипергликемией натощак от легкой до умеренной степени (7,8–11,1 ммоль/л) базальная эндогенная продукция глюкозы (ЭПГ) увеличивается примерно на 0,5 мг/кг/мин. Следовательно, в часы ночного сна (22:00–08:00) печень 90-килограммового человека с диабетом и умеренной гипергликемией натощак добавляет в системный кровоток дополнительно 27 г глюкозы. Увеличение базальной ЭПГ тесно коррелирует с тяжестью гипергликемии натощак. Таким образом, при СД2 с выраженной гипергликемией натощак ($>7,8$ ммоль/л) чрезмерная скорость ЭПГ и выброса глюкозы является основной аномалией, ответственной за повышение концентрации глюкозы в плазме. Взаимосвязь между концентрацией глюкозы в плазме натощак и ЭПГ была продемонстрирована в многочисленных исследованиях [20].

В постабсорбционном состоянии концентрация инсулина в плазме натощак у лиц с СД2 в 2–4 раза выше, чем у лиц без сахарного диабета. Поскольку гиперинсулинемия является мощным ингибитором ЭПГ, резистентность печени к действию инсулина должна присутствовать в постабсорбционном состоянии, чтобы объяснить избыточный выход глюкозы. Гипергликемия сама по себе также оказывает мощное подавляющее действие на ЭПГ [21, 22]. Следовательно, печень также должна быть устойчива в отношении ингибирующего действия гипергликемии на подавление продукции глюкозы [5, 23].

Глюкоза, высвобождаемая печенью в постабсорбционном состоянии, может быть получена либо

в результате гликогенолиза, либо в результате глюконеогенеза. Механизмы, ответственные за усиление печеночного глюконеогенеза, включают гипергликемию, повышенный уровень циркулирующих субстратов глюконеогенеза (лактат, аланин, глицерин), повышенное окисление СЖК, повышенную чувствительность к глюкагону [24] и снижение чувствительности к инсулину [7]. Хотя большинство данных указывает на то, что повышенный глюконеогенез является основной причиной увеличения ЭПГ у пациентов с СД2, вполне вероятно, что ускоренный гликогенолиз также способствует этому. Наличие как прямого, так и непрямого действия инсулина на подавление ЭПГ и высвобождение в кровоток было продемонстрировано на животных моделях внутрипортальных и системных инфузий инсулина [25]. Полученные результаты свидетельствуют, что помимо прямого действия инсулина на печеночные ферменты, ингибирование липолиза в адипоцитах представляет собой важный механизм, с помощью которого инсулин регулирует скорость глюконеогенеза.

С другой стороны, исследования на животных, где инсулин вводили непосредственно в воротную вену, имитируя нормальную схему секреции инсулина, показали полное и быстрое ингибирование ЭПГ. Эти наблюдения были подтверждены, когда уровни глюкагона и СЖК в плазме были ограничены базальными значениями и в условиях, когда действие инсулина в головном мозге было заблокировано. Авторы заключают, что прямой печеночный эффект инсулина в регуляции ЭПГ более важен, а не прямой эффект является избыточным в физиологических условиях [26]. Острое инсулиновое подавление эндогенного глюконеогенеза в значительной степени является косвенным эффектом, опосредованным ингибированием липолиза жировой ткани, что снижает доставку незатерифицированных жирных кислот (НЭЖК) и глицерина в печень.

У человека трудно оценить роль ключевых ферментов, участвующих в регуляции глюконеогенеза в печени (пируваткарбоксилаза, фосфоенолпируваткарбоксикиназа), гликогенолиза (гликогенфосфорилаза) и чистого выхода глюкозы печенью (глюкокиназа, глюкозо-6-фосфатаза). Тем не менее, многочисленные данные, полученные на животных моделях СД2, и некоторые данные, полученные на людях, свидетельствуют о том, что повышенная активность PEPCK и G-6-Pase также связана с повышенной скоростью выработки глюкозы в печени [27].

Роль почек в патогенезе СД2. Почки вносят свой вклад в гомеостаз глюкозы путем фильтрации и реабсорбции от 160 до 180 граммов глюкозы ежедневно

[28]. Транспорт глюкозы опосредован транспортерами в 2 семействах генов: облегчающими переносчиками глюкозы GLUT и натрий-зависимыми переносчиками SGLT. 90 % реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах опосредовано натрий-глюкозным котранспортером 2-го типа (SGLT2), мембраносвязанным белком, активно транспортирующим глюкозу против градиента ее концентрации с помощью энергии потенциала ионов натрия [28, 29]. Остальные 10 % глюкозы удаляются в дистальном прямом сегменте нефрона с помощью SGLT1, родственного SGLT2 высокоаффинного транспортера с низкой емкостью. SGLT1 существует в основном в ЖКТ, где он опосредует основной механизм поглощения глюкозы и галактозы [30]. GLUT2 способствует пассивной диффузии глюкозы по градиенту ее концентрации из клеток в проксимальных извитых канальцах обратно в кровоток. Оценки почечного вклада в общее ЭПГ находятся в диапазоне 5–20 % в зависимости от методологии измерения. Важным аспектом роли почек в нарушении регуляции гомеостаза глюкозы при диабете является поддержание гипергликемии, возникающей вследствие повышения порога канальцевого транспорта глюкозы. Было высказано предположение, что в ответ на повышенную нагрузку глюкозой, поступающей в просвет проксимальных канальцев, система натрий-глюкозного котранспортера увеличивает свою реабсорбционную способность за счет усиления экспрессии и кинетики SGLT-2. Однако более поздние исследования, проведенные на людях, перенесших одностороннюю нефрэктомию, не смогли подтвердить сверхэкспрессию белков SGLT-2 или SGLT-1 в проксимальных почечных канальцах у пациентов с СД2 по сравнению с контрольной группой без диабета [31]. Усиленный канальцевый транспорт глюкозы, описанный у пациентов с СД1 и СД2, может быть результатом функционального усиления активности этих котранспортеров.

Таким образом, повышенный почечный порог экскреции глюкозы с мочой у этих пациентов до значений в плазме 12–14 ммоль/л может быть вторичным по отношению к устойчивой гипергликемии.

В любом случае, вклад почек в гипергликемию у пациентов с диабетом представляет собой дополнительный патогенетический механизм развития данного заболевания [32, 33].

Периферическое (мышечное) поглощение глюкозы. Мышцы являются основным периферическим органом-потребителем глюкозы в организме человека. Инсулин и физические упражнения стимулируют транслокацию GLUT4 посредством различных сигнальных механизмов. Передача сигналов инсулина

включает быстрое фосфорилирование инсулинового рецептора, субстрата инсулинового рецептора-1/2 на остатках тирозина и активацию фосфатидилинозитол-3-киназы. Физические упражнения, однако, не влияют на фосфорилирование инсулинового рецептора и субстрата инсулинового рецептора-1/2 тирозина или на активность фосфатидилинозитол-3-киназы. Мыши с нокаутом мышечно-специфических рецепторов инсулина имеют нормальное поглощение глюкозы, стимулированное физической нагрузкой. Приведенные данные демонстрируют, что инсулин и физические упражнения опосредуют транслокацию GLUT4 в скелетных мышцах посредством проксимальных сигнальных механизмов.

В ответ на физиологическое увеличение концентрации инсулина в плазме до 80–100 мкЕд/мл поглощение глюкозы в мышцах ног увеличивается линейно, достигая значения плато на 10 мг/кг массы ног в минуту. У худощавых пациентов с СД2 начало действия инсулина задерживается примерно на 40 минут, а способность гормона стимулировать захват глюкозы в тканях ног заметно притупляется, даже если исследование проводится в течение дополнительных 60 минут в группе с СД2, чтобы позволить инсулину более полно проявить свои биологические эффекты [18]. Следовательно, основной участок ИР во время проведения эугликемического инсулинового клэмп у субъектов с СД2 находится в мышечной ткани. Использование позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для количественной оценки поглощения глюкозы в тканях ног у пациентов с СД2 предоставило дополнительную информацию о наличии тяжелой мышечной ИР у пациентов с диабетом [34, 35].

Сосудистая и миокардиальная резистентность к инсулину. Ряд клинических исследований рассматривал взаимосвязь между жестким гликемическим контролем и сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО). Согласно результатам исследования ADVANCE, интенсивный контроль уровня глюкозы, снизивший уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) до 6,5 % у больных СД2, не показал признаков уменьшения макрососудистых осложнений без увеличения смертности. Напротив, в испытании ACCORD, целью которого было снижение уровня HbA1c до 6 % в группе интенсивной терапии, смертность увеличилась на 22 %, что свидетельствует о потенциально неожиданном повышенном риске интенсивного снижения уровня глюкозы у пациентов с высоким риском СД2. Обнаружение более высокой смертности привело к тому, что эта группа исследования была прекращена. Британское

проспективное исследование диабета UKPDS успешно снизило HbA1c на 11 % в течение 10 лет наблюдения, но существенно не снизилась смертность, связанная с диабетом или инфарктом миокарда. В совокупности эти исследования показали, что, несмотря на эффективность терапии диабета, связанной со снижением уровня HbA1c, эти подходы не всегда были безопасны для сердечно-сосудистой системы (ССС), а некоторые исследования даже показали увеличение ССО. Эти результаты подчеркивают важный тезис о том, что жесткая нормализация гликемии не снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) до исходного уровня здоровых добровольцев. Хотя ССО сначала не были в фокусе этих исследований, апостериорный анализ также показал, что интенсивное снижение уровня глюкозы не снижало, а в некоторых случаях увеличивало риск сердечной недостаточности или госпитализации по указанному поводу [36].

Резистентность миокарда к инсулину приводит к аномальной внутриклеточной передаче сигналов и снижению скорости окисления глюкозы, что было продемонстрировано на животных моделях ожирения. Считается, что ИР миокарда с типичными дефектами транспорта и окисления глюкозы развивается отчасти из-за избыточного поступления СЖК. В дополнение к прямой конкуренции с утилизацией глюкозы есть доказательства того, что накопление внутриклеточных интермедиатов липидов препятствует передаче сигналов инсулина. Молекулярные дефекты, ответственные за ИР в кардиомиоцитах, аналогичны скелетным мышцам. Локальная генерация активных форм кислорода (АФК) и других элементов также участвует в блокировании действия инсулина. Хотя клеточные и метаболические проявления могут быть сходными, последствия ИР в сердечной мышце имеют тенденцию выражаться в более низкой толерантности к ишемии и плохой механической функции [37, 38]. Следовательно, пациенты с ИР подвержены более ранним и тяжелым ССО.

Роль жировой ткани в патогенезе СД2. Более 80 % больных СД2 в США имеют избыточный вес. Как для худощавых, так и, в особенности, для тучных людей с СД2 характерно повышение концентрации СЖК в плазме в течение дня, которое обычно не подавляется после приема смешанной пищи или пероральной нагрузкой глюкозой. СЖК депонируются в виде триглицеридов (ТГ) в адипоцитах и служат важным источником энергии во время голодания. Инсулин является мощным ингибитором липолиза и сдерживает высвобождение СЖК из адипоцитов путем

ингибирования чувствительной к гормону фермента липазы. У пациентов с СД2 заметно снижена способность инсулина ингибировать липолиз, о чем свидетельствует нарушение подавления метаболизма радиоактивного пальмитата, и снижать концентрацию СЖК в плазме. В настоящее время признано, что хронически повышенные концентрации СЖК в плазме могут приводить к ИР в мышцах и печени и нарушать секрецию инсулина. Таким образом, повышенный уровень СЖК в плазме может усугублять три основных патогенетических звена, ответственных за нарушение гомеостаза глюкозы у лиц с СД2. Тогда к «триумвирату» (мышцы, печень, β -клетки) присоединяется «четвертый мушкетер», и они образуют «дисгармоничную четверку». В дополнение к СЖК, которые циркулируют в плазме в повышенных количествах, у лиц с СД2 и лиц с ожирением без СД2 повышены запасы ТГ в мышцах и печени, а повышенное содержание жира в этих тканях тесно коррелирует с наличием ИР. ТГ в печени и мышцах находятся в состоянии постоянного обмена, и было показано, что метаболиты (например, ацил-КоА) внутриклеточных СЖК нарушают действие инсулина как в печени, так и в мышцах [7]. Эта последовательность событий была названа липотоксичностью. Существуют также доказательства того, что липотоксичность является важной причиной дисфункции β -клеток [39].

Дисгармоничный квартет. Имеются свидетельства важной роли нарушения метаболизма адипоцитов и измененной топографии жировой ткани в патогенезе непереносимости глюкозы при СД2:

1. Жировые клетки устойчивы к антилиполитическому действию инсулина, что приводит к повышению концентрации СЖК в плазме в течение дня.

2. Хронически повышенные уровни СЖК в плазме стимулируют глюконеогенез, вызывают ИР печени/мышечной ткани и нарушают секрецию инсулина (липотоксичность).

3. Дисфункциональные жировые клетки продуцируют избыточное количество инсулинорезистентных, воспалительных и провоцирующих атеросклероз адипоцитокинов и не могут секретировать нормальное количество инсулин-сенситизирующих адипоцитокинов, таких как адипонектин [5, 40, 41].

4. Увеличенные адипоциты устойчивы к инсулину и имеют пониженную способность накапливать жир. Когда запасающая способность адипоцитов превышена, липиды «перетекают» в мышцы, печень и β -клетки, вызывая мышечную либо печеночную ИР и нарушение секреции инсулина. Липиды также могут перетекать

в гладкие клетки артериальных сосудов, что приводит к ускорению атеросклероза.

Таким образом, к «триумвирату» – мышце, печени и β -клетке – добавляется адипоцит, образуя «дисгармоничный квартет» [7].

Типичный квинтет. Пероральное введение глюкозы приводит к большей стимуляции секреции инсулина, чем внутривенное введение, несмотря на соответствующее повышение концентрации глюкозы в плазме. Это явление называется инкретиновым эффектом, и считается, что оно вызвано высвобождением инкретиновых гормонов (ГПП-1 и ГИП) энтероэндокринными клетками кишечника после взаимодействия компонентов пищи (глюкоза, коротко- и среднецепочечные жирные кислоты) с определенными рецепторами: GPR40, GPR41, GPR43, GPR119, GPR120 и др. [42,43] с дальнейшим инсулинотропным действием инкретинов на β -клетки поджелудочной железы. У людей с СД2 также снижен инкретиновый эффект. Инкретиновые гормоны – глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) – отвечают за 90 % инкретинового эффекта и играют ключевую роль в поддержании нормального гомеостаза глюкозы. Как ГПП-1, так и ГИП усиливают секрецию инсулина, а ГПП-1 также ингибирует секрецию глюкагона, задерживает опорожнение желудка и подавляет аппетит. ГПП-1 также является мощным ингибитором секреции глюкагона, а недостаточная функция ГПП-1 способствует парадоксальному повышению секреции глюкагона в плазме и нарушению подавления печеночной продукции глюкозы (ППГ), что происходит после приема смешанной пищи [44]. Таким образом, кишечник является одним из основных эндокринных органов и вносит вклад в патогенез СД2.

Сетчатый секстет. Шестой компонент, образующий сетчатый секстет, представляет собой α -клетку поджелудочной железы. Многие группы ученых, начиная с 1970-х годов, продемонстрировали, что базальная концентрация глюкагона в плазме повышена у лиц с СД2. Повышенная секреция глюкагона α -клетками и повышенная чувствительность печени к глюкагону также играют ключевую роль в патофизиологии СД2. Глюкагон важен для поддержания повышенного базального уровня ППГ у людей с СД2. Концентрация глюкагона повышена у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и СД2 по сравнению с лицами с НТГ без СД2, несмотря на их гипергликемию и гиперинсулинемию, которые должны подавлять секрецию глюкагона. Повышенные концентрации глюкагона стимулируют ППГ и противодействуют эффекту инсулина по подавлению ППГ.

Также отмечается повышенная чувствительность к стимулирующему действию глюкагона на ППГ. Таким образом, препараты, которые ингибируют секрецию глюкагона или блокируют рецептор глюкагона, вероятно, будут эффективны при лечении пациентов с СД2. Одним из таких примеров является эксенатид, однако прямые антагонисты рецепторов глюкагона также показали свою эффективность [44].

Септический септет. При нормальной скорости клубочковой фильтрации около 180 л/день и средней концентрации глюкозы в плазме крови в течение дня 5,5 ммоль/л почки здоровых людей фильтруют около 180 г глюкозы в день. У здоровых людей 90 % отфильтрованной глюкозы реабсорбируется высокомогущим низкоаффинным котранспортером глюкозы натрия 2-го типа SGLT-2 в проксимальных извитых почечных канальцах, а оставшиеся 10 % реабсорбируются высокоаффинным маломощным SGLT-1 в прямом сегменте нисходящего проксимального канальца. В результате у здоровых людей глюкоза в моче не появляется [2]. У лиц, не страдающих диабетом, глюкоза не появляется в моче до тех пор, пока концентрация глюкозы в плазме не превысит 10–11,1 ммоль/л: при этом уровне выводится вся избыточная отфильтрованная глюкоза. У людей с плохо контролируемым СД1 или СД2 указанное пороговое значение для глюкозурии, а также максимальная реабсорбционная способность почечных канальцев к глюкозе (ТmG) заметно повышены, тем самым способствуя поддержанию гипергликемии. Культивируемые клетки проксимальных отделов почечных канальцев пациентов с СД2 демонстрируют повышенные концентрации матричной РНК и белка SGLT-2 с четырехкратным увеличением поглощения неметаболизируемого аналога глюкозы α -метил-D-глюкопираноза (AMG). В попытке восстановить нормогликемию почки могли бы выводить избыточную глюкозу, однако диабетическая почка реагирует на окружающую гипергликемию усилением реабсорбции глюкозы, тем самым запуская порочный круг глюкозотоксичности [32, 33, 45].

Зловещий октет. Последним и, возможно, самым важным участником патогенеза СД2 является мозг, который вместе со своими семью спутниками образует зловещий октет. Совершенно очевидно, что нынешняя эпидемия диабета вызвана эпидемией ожирения. В нормальных условиях инсулин дает сигнал мозгу прекратить прием пищи и снизить потребление энергии. Porte и его коллеги были одними из первых, кто продемонстрировал, что у грызунов инсулин является мощным средством подавления аппетита. Для лиц

с ожирением, вне зависимости от наличия СД2, характерны ИР и компенсаторная гиперинсулинемия. Тем не менее, несмотря на наличие гиперинсулинемии, потребление пищи увеличивается у лиц с ожирением, и можно предположить, что ИР в периферических тканях также распространяется на головной мозг. Низкий уровень дофамина в гипоталамусе и повышенный уровень других катехоламинов в ЦНС также способствуют нарушению регуляции аппетита и может непосредственно вызывать ИР в печени и периферических тканях, в первую очередь в мышцах [2].

Жировая болезнь печени при СД2. Наряду с ожирением и СД2 неалкогольная жировая дистрофия печени (НЖДП) является наиболее распространенным заболеванием печени и наблюдается примерно у 30 % населения. По мере распространения эпидемии ожирения во всем мире в связи с СД2 происходит параллельный и пропорциональный рост распространенности НЖДП. НЖДП характеризуется накоплением ТГ в печени и ИР. Это печеночное проявление метаболического синдрома представляет собой спектр состояний от доброкачественного стеатоза печени до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). НАСГ, более агрессивная форма НЖДП, может перерасти в прогрессирующий фиброз, и поэтому он напрямую связан с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы, которая является одной из основных причин заболеваемости и смертности от печеночной недостаточности. Несмотря на это, мы только начинаем понимать патогенез и вклад экологических и генетических факторов в риск развития прогрессирующего течения жировой болезни печени. Интересно, что, хотя риск смертности повышен у пациентов с НЖДП, ведущей причиной смерти являются ССЗ. Существует предположение, что прогрессирование от простого, неосложненного стеатоза к НАСГ и продвинутому фиброзу является результатом ИР с дальнейшим накоплением жира в гепатоцитах и образования АФК в ходе перекисного окисления липидов с продукцией цитокинов и индукцией лиганда Fas. Кроме того, эта последовательность событий отражает сходные системные процессы, которые ухудшают резистентность тканей к инсулину с нарушением секреции инсулина и ускоряют атерогенез, связанный, в первую очередь, с провоспалительным состоянием [5, 40, 41].

Воспаление адипоцитов и ИР. Ожирение, особенно висцеральное, тесно связано с развитием метаболического синдрома, СД2 и атеросклеротических ССЗ. Предполагается, что активация врожденных иммунных путей в жировой ткани связывает ожирение с ИР и атеросклерозом. Привлечение и инфильтрация макрофагов жировой ткани приводит к воспалению

адипоцитов. В этой среде множество эндогенных и экзогенных антигенов врожденных Toll-подобных рецепторов могут способствовать локальной метаболической эндотоксемии и поддерживать дисфункцию адипоцитов и ИР. Воспаленная жировая ткань также играет важную роль в системной ИР благодаря секреции различных адипоцитокинов и СЖК, которые регулируют работу печени, скелетных мышц и сосудистый инсулиновый сигнал. Наконец, несколько хемокинов, цитокинов, киназ и факторов транскрипции участвуют в воспалении жировой ткани, системной ИР и хроническом воспалительном атерогенном состоянии, которое способствует развитию СД2 и атеросклероза [46].

Пищевые СЖК модулируют воспалительную реакцию, особенно через активность NFκB, и способствуют ИР. Более того, воспалительная модуляция дифференцировки адипоцитов увеличивает высвобождение СЖК. Механизмы ИР, связанные с СЖК, включают активацию протеинкиназы C (ПКС), стресс эндоплазматического ретикулума и повышенную окислительную нагрузку. СЖК ингибируют субстраты рецепторов инсулина и индуцируют ИР в скелетных мышцах и печени. Увеличение потока СЖК из жировой ткани в печень вызывает печеночную ИР за счет усиления глюконеогенеза, гликогенолиза, экспрессии и активности глюкозо-6-фосфатазы, а также за счет усиления липогенеза и синтеза ТГ, связанных с активацией белка, связывающего регуляторный элемент фактора транскрипции стерол-КоА. Наконец, СЖК вызывают повреждение эндотелия и их ИР, нарушая работу инсулина и сигнальный путь, связанный с оксидом азота, способствуя повреждению сосудов и развитию эндотелиальной дисфункции, что наблюдается при ожирении [40, 47].

Концентрация TNF-α увеличивается в жировой ткани и в системном кровотоке при ожирении, ИР и атерогенных состояниях. В адипоцитах и скелетных мышцах TNF-α ингибирует фосфорилирование тирозина IRS-1, что снижает передачу сигналов инсулина. Дефицит рецептора TNF-α защищает от ИР. У людей инфузия TNF-α снижает чувствительность к инсулину и увеличивает фосфорилирование внеклеточной киназы-1/2 (ERK-1/2), c-Jun N-концевой киназы (JNK) и серина 312 на IRS-1. Интерлейкины (ИЛ) также связаны с ожирением и ИР. Уровень ИЛ-6 повышается при ожирении и увеличивается в портальной циркуляции, тем самым стимулируя выработку печенью острофазовых продуктов, таких как С-реактивный белок. ИЛ-18 является воспалительным цитокином в семействе ИЛ-1, уровень которого повышается при ожирении и является независимым предиктором ССЗ.

Некоторые факторы, секретируемые жировой тканью, не только связаны с воспалением, но также способствуют гиперкоагуляции и тромбозу. Ингибитор активатора плазминогена-1 PAI-1 является регуляторным ингибитором сериновой протеазы, который снижает фибринолиз и хорошо коррелирует с наличием висцерального ожирения и гиперинсулинемии. Мыши с нокаутом PAI-1 защищены от ожирения и ИР, что, вероятно, является вторичным по отношению к поддержанию пролиферации пероксисом, активированного рецептора-γ (PPAR-γ) и экспрессии адипонектина. Активация ренин-ангиотензиновой системы (РААС) в адипоцитах повышает экспрессию PAI-1 через рецептор ангиотензина I типа, и, следовательно, блокада РААС может способствовать уменьшению ожирения и ИР, связанных с PAI-1 [41].

Утилизация глюкозы и цикл Рэндла. Три десятилетия назад Рэндл и соавт. представили концепцию, согласно которой СЖК мешают утилизации глюкозы. Он предположил, что повышенная продукция ацетил-КоА в митохондриях ингибирует пируватдегидрогеназу, которая ограничивает скорость окисления глюкозы. Предполагается, что возникающее в результате этого увеличение цитрата в цитоплазме подавляет фосфофруктокиназу и гликолитический поток, и, кроме того, повышенный уровень глюкозо-6-фосфата ингибирует гексокиназу и фосфорилирование глюкозы. У людей СЖК действительно мешают утилизации глюкозы, что согласуется с концепцией Рэндла. В Европейском исследовании ИР с участием 541 человека с нормогликемией была выявлена сильная отрицательная корреляция между уровнем СЖК и усвоением глюкозы, измеренным с помощью глюкозных клэмпов. Исследователи также предположили, что повышенное окисление СЖК сдерживает окисление глюкозы в мышцах за счет изменения окислительно-восстановительного потенциала клетки и ингибирования ключевых гликолитических ферментов. Чрезмерное окисление СЖК приводит к внутриклеточному накоплению ацетил-КоА, мощного ингибитора пируватдегидрогеназы (ПДГ), увеличивает соотношение НАДН/НАД, вызывая замедление цикла Кребса, и приводит к накоплению цитрата, мощного ингибитора фосфофруктокиназы (ФФК). Ингибирование ФФК приводит к накоплению глюкозо-6-фосфата, который, в свою очередь, ингибирует гексокиназу II. Блокирование фосфорилирования глюкозы вызывает накопление внутриклеточной свободной глюкозы, которая ограничивает транспорт глюкозы в клетку через GLUT4. Полученное в результате снижение транспорта глюкозы было объяснено нарушением синтеза гликогена,

хотя также было продемонстрировано прямое ингибирующее действие ацил-Ко-Ас на гликогенсинтазу. Эта последовательность событий, посредством которой ускоренное окисление СЖК в плазме ингибирует транспорт глюкозы в мышцы, окисление глюкозы и синтез гликогена, была названа циклом Рэндла. Ингибирующий эффект резкого повышения концентрации СЖК в плазме на метаболизм глюкозы в мышцах зависит от времени. Таким образом, через 2 часа наблюдается дефект окисления глюкозы, что можно было бы предсказать по циклу Рэндла, затем между 2 и 3 часами следуют дефекты транспорта и фосфорилирования глюкозы, и, в конечном итоге, нарушение синтеза гликогена через 3–4 часа [48, 49].

Глюкоза, СЖК и половые различия. Распространено мнение, что избыточный липидный обмен достигается либо высокожировой диетой, либо внутривенным вливанием липидной эмульсии для повышения уровня циркулирующих СЖК, что приводит к снижению стимулированного инсулином поглощения глюкозы. Это индуцированное липидами снижение стимулированной инсулином утилизации глюкозы связано со снижением активности фосфатидилинозитол-3-киназы, связанной с рецептором инсулинового субстрата-1 в скелетных мышцах, и эти данные *in vivo* и *in vitro* имеют большое значение. Почти все исследования, сообщающие об индуцированной липидами ИР у людей или грызунов, проводились на мужчинах или самцах животных. Поскольку преобладает представление о том, что вызванное липидами нарушение утилизации глюкозы является основным фактором риска развития ИР и СД2, а также, так как СД2 одинаково распространен среди мужчин и женщин, важно определить, одинаково ли вреден повышенный метаболизм жиров для пациентов разного пола. Хотя у женщин масса скелетных мышц ниже, чем у мужчин, обзор литературы указывает на улучшенную толерантность к глюкозе и повышенную чувствительность скелетных мышц к инсулину у здоровых женщин по сравнению с мужчинами. Так, Fernandez-Real и соавт. [50] показали, что женщины в пременопаузе более чувствительны к инсулину, чем мужчины, когда группы были сопоставимы по жировым отложениям, а Yki-Jarvinen продемонстрировал повышенную чувствительность к инсулину у женщин по сравнению с мужчинами, когда стимулированное инсулином удаление глюкозы опосредовано функцией мышечной массы. В дополнение к повышенной чувствительности к инсулину большинство исследований показало, что самки грызунов менее восприимчивы к ИР, вызванной диетой с высоким содержанием жиров. Скелетные мышцы ответственны за 85 % стимулируемого

инсулином удаления глюкозы в организме и основного компонента поглощения НЭЖК, что количественно демонстрирует важность этой ткани в понимании взаимодействия между метаболизмом глюкозы и жиров. Одним из основных переносчиков жирных кислот в мышцы является транслоказа жирных кислот (FAT/CD36). Есть данные о 50 % снижении экспрессии белка FAT/CD36 скелетных мышц после инфузии липосина самцам крыс, тогда как информация о регуляции FAT/CD36 у самок отсутствует.

Метаболизм глюкозы и СЖК в печени. Печень играет ключевую роль в регуляции метаболизма глюкозы. После приема углеводов печень подавляет базальную скорость производства глюкозы и поглощает примерно одну треть глюкозы из принятой пищи [51]. В совокупности подавление продукции глюкозы и увеличение поглощения глюкозы печенью объясняет поддержание концентрации глюкозы в плазме крови после приема углеводистой пищи. Производство глюкозы в печени регулируется рядом факторов, наиболее важными из которых являются инсулин, глюкагон и СЖК. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что СЖК плазмы являются мощными стимуляторами эндогенной продукции глюкозы и делают это за счет повышения активности пируваткарбоксилазы и фосфоенолпируваткарбоксикиназы, ферментов, ограничивающих скорость глюконеогенеза. СЖК также повышает активность глюкозо-6-фосфатазы, фермента, который, в конечном счете, контролирует высвобождение глюкозы печенью. У здоровых людей повышение уровня СЖК в плазме стимулирует глюконеогенез, тогда как снижение концентрации СЖК в плазме снижает глюконеогенез. Было показано, что значительная часть подавляющего действия инсулина на выработку глюкозы в печени опосредована ингибированием липолиза и снижением концентраций СЖК в циркулирующей плазме. Кроме того, инфузия СЖК у здоровых людей в условиях, имитирующих диабетическое состояние, и у тучных людей с ИР увеличивает глюконеогенез в печени. У пациентов с СД2 концентрация СЖК в плазме натощак и скорость окисления липидов повышены и сильно коррелируют как с повышенной концентрацией глюкозы в плазме натощак, так и с базальной скоростью выработки глюкозы печенью. Взаимосвязь между повышенной концентрацией СЖК в плазме, окислением СЖК и продукцией глюкозы в печени при ожирении и СД2 объясняется следующим образом. Повышение уровня СЖК в плазме под действием ожирения увеличивает поглощение СЖК гепатоцитами, что приводит к ускоренному окислению липидов и накоплению ацетил-КоА, а повышенная концентрация ацетил-КоА стимулирует

пируваткарбоксилазу, а также глюкозо-6-фосфатазу. Увеличенная скорость окисления СЖК обеспечивает постоянный источник энергии (АТФ) и восстановленных нуклеотидов (НАДН) для запуска глюконеогенеза, повышенный уровень СЖК в плазме вызывает ИР печени путем ингибирования системы передачи сигнала инсулина. У пациентов с СД2 эти пагубные эффекты повышенных концентраций СЖК в плазме проявляются в сочетании с повышенными уровнями глюкогона в плазме [52, 53], повышенной чувствительностью печени к глюкогону и повышенным поглощением печенью циркулирующих глюконеогенных предшественников.

Ожирение и секреция инсулина. Наиболее важным фактором возникновения метаболических заболеваний является ожирение, что привлекло внимание исследователей всего мира. Лица с селективным внутрибрюшным или висцеральным ожирением подвержены значительно более высокому риску ИР и метаболического синдрома, но наличие висцерального ожирения остается спорным в качестве причины либо биомаркера метаболического заболевания и, следовательно, требует дополнительных исследований, поскольку не каждый пациент с ожирением инсулинорезистентен или подвержен высокому риску диабета и ССЗ. Таким образом, традиционные концепции глюкотоксичности и липотоксичности, которые определяют процесс разрушения β -клеток в ответ на хроническое повышение уровня глюкозы и липидов в перикаллярной среде, в настоящее время расширены, чтобы охватить все питательные вещества – нутритоксичность. В условиях легкого или умеренного нутритивного стресса, например, при избыточной массе тела либо ожирении, наблюдается повышенная базальная и стимулированная питательными веществами секреция инсулина.

Известно, что жировая ткань является источником ряда метаболических гормонов, цитокинов и других медиаторов, таких как НЭЖК, глицерин, лептин и адипонектин, а также различных провоспалительных цитокинов [40, 41]. Повышенные уровни НЭЖК наблюдаются при ожирении и СД2, а также связаны с ИР. Увеличение внутриклеточных НЭЖК конкурирует с глюкозой за окисление субстрата, что приводит к последовательному ингибированию активности пируватдегидрогеназы, фосфофруктокиназы и гексокиназы II. Было высказано предположение, что усиление окисления СЖК в плазме приводит к увеличению в уровне ацетилкоэнзима А в митохондриях, а также в соотношении восстановленный/окисленный никотинамидадениндинуклеотид (НАДН/НАД⁺), и, следовательно, ослабляя активность пируватдегидрогеназы.

Это увеличивает внутриклеточную концентрацию цитрата, который, в свою очередь, ингибирует фосфофруктокиназу, что приводит к повышению уровня глюкозо-6-фосфата. Высокие уровни глюкозо-6-фосфата впоследствии ингибируют активность гексокиназы II и затем приводят к снижению поглощения глюкозы. Таким образом, повышение уровня СЖК в плазме у людей вызывает ИР за счет начального ингибирования транспорта глюкозы и/или активности фосфорилирования. Было высказано предположение, что увеличение доставки НЭЖК или снижение внутриклеточного метаболизма жирных кислот приводит к увеличению внутриклеточного содержания жирных кислот и их кислых метаболитов, таких как диацилглицерин, ацил-коэнзим А и церамиды, которые, в свою очередь, активируют серин/треонинкиназный каскад, приводя к серин/треониновому фосфорилированию IRS-1 и IRS-2, и сниженной способности этих молекул к активации. Пути, включающие индукцию подавления передачи сигналов цитокинов и секрецию провоспалительных белков, таких как TNF- α , ИЛ-6 или MCP-1, адипоцитами, эндотелиальными клетками и моноцитами, увеличивают привлечение макрофагов и, следовательно, способствуют процессу прямой связи [40, 41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У лиц с ожирением и у большинства пациентов с СД2 наблюдается увеличение массы адипоцитов, устойчивых к антилиполитическим эффектам инсулина. Для большинства людей с ожирением или СД2 характерно висцеральное ожирение, которые имеют высокую скорость липолиза, особенно резистентной к инсулину. У пациентов с СД2 наибольшая часть нарушений инсулин-опосредованного усвоения глюкозы объясняется дефектом утилизации глюкозы мышцами. Даже если жировая ткань субъектов с СД2 абсолютно не поглощала глюкозу, это могло бы в лучшем случае объяснить лишь небольшую часть дефекта метаболизма глюкозы в организме. ИР является характерным признаком непереносимости глюкозы у лиц с СД2. Современные представления о патогенезе СД2 заключены в «зловещем октете» – сниженной секреции инсулина, уменьшенном инкретиновом эффекте, ускорении липолиза, увеличении реабсорбции глюкозы почками, уменьшенном поглощении глюкозы мышцами, дисфункции нейротрансмиттеров ЦНС, увеличении печеночной продукции глюкозы, а также увеличенной секреции глюкогона поджелудочной железой (рис.). Перечень патогенетических звеньев будет расширен и дополнен в последующих исследованиях.

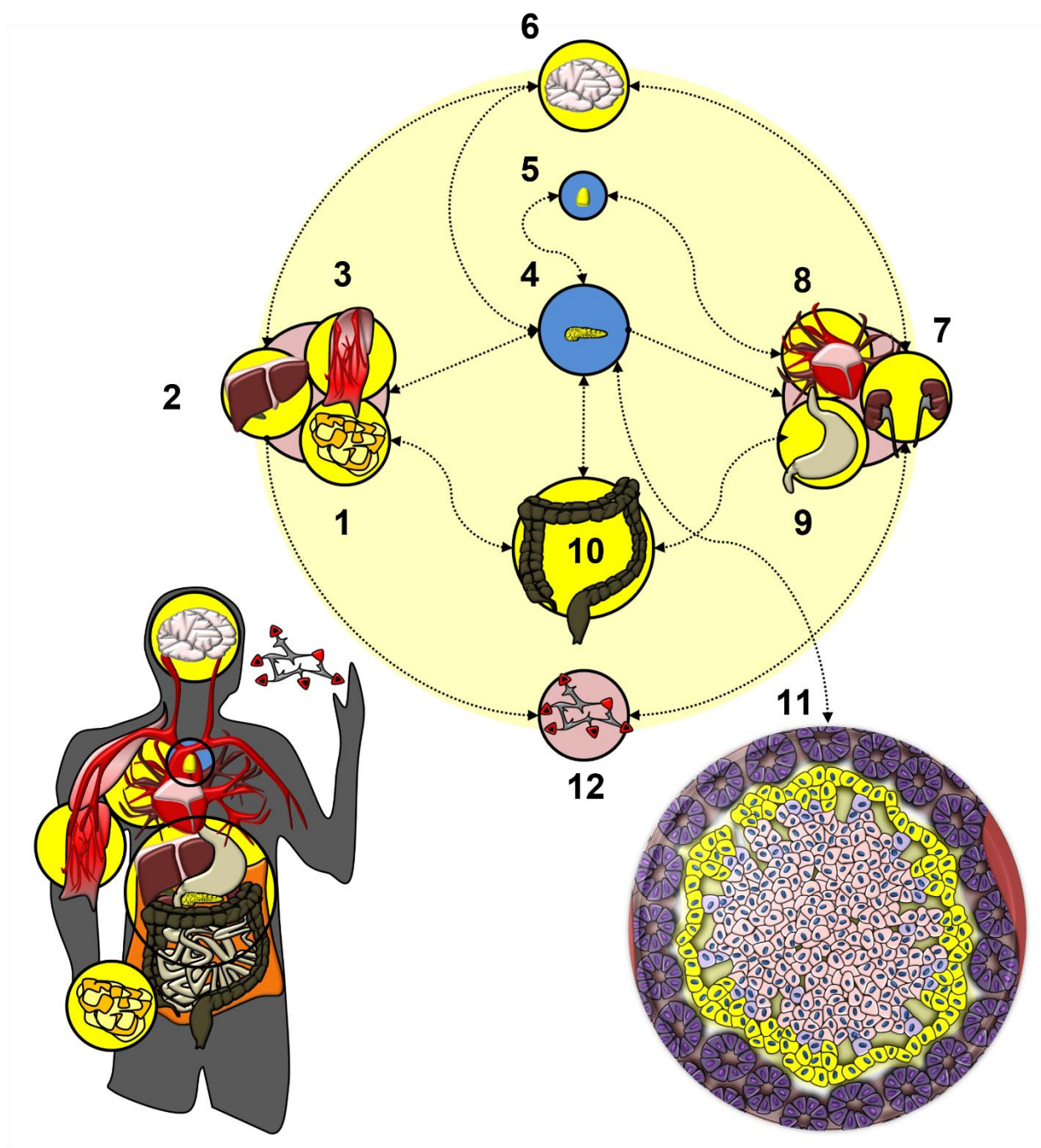


Рис. Обобщенная схема патогенеза СД:

1, 2, 3 – компоненты классического «триумвирата»: повышение липолиза в адипоцитах, повышение глюконеогенеза в гепатоцитах, снижение абсорбции глюкозы в скелетных мышцах; 4 – изменения соотношения «инсулин – глюкагон» из-за нарушений работы поджелудочной железы; 5 – нарушения в работе иммунной системы, в том числе объясняющие воспалительные процессы; 6 – расстройства метаболизма нейромедиаторов в головном мозге, объясняющие повышение аппетита и повышенный тонус симпатической нервной системы; 7 – повышение реабсорбции глюкозы в почках; 8 – изменения в сердечной мышце, приводящие к уменьшению переносимости физических нагрузок; 9 – повышение скорости абсорбции глюкозы в желудочно-кишечном тракте; 10 – изменение секреции инкретинов в кишечнике, которое отчасти может быть связано с изменениями кишечной микробиоты; 11 – изменение клеточного состава поджелудочной железы (снижение массы и/или функциональной активности β -клеток, дефекты работы α -клеток); 12 – общее следствие реализации всех описанных механизмов – повышение уровня глюкозы в крови, способствующее гликированию белков, ухудшению их функций и усугублению патологических процессов

REFERENCES

1. DeFronzo R.A., Ferrannini E., Groop L. et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15019. doi: 10.1038/nrdp.2015.19.
2. DeFronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773–795. doi: 10.2337/db09-9028.
3. Vollenweider P., von Eckardstein A., Widmann C. HDLs, diabetes, and metabolic syndrome. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;224:405–421. doi: 10.1007/978-3-319-09665-0-12.
4. Tune J.D., Goodwill A.G., Sassoon D.J., Mather K.J. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl Res*. 2017;183:57–70. doi: 10.1016/j.trsl.2017.01.001.
5. Lee S.H., Park S.Y., Choi C.S. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes Metab J*. 2022;46(1):15–37. doi: 10.4093/dmj.2021.0280.
6. DeFronzo R.A., Gunnarsson R., Björkman O. et al. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1985;76(1):149–155. doi: 10.1172/JCI111938.
7. DeFronzo R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2004;88(4):787–835. doi: 10.1016/j.mcna.2004.04.013.
8. Previs S.F., Brunengraber D.Z., Brunengraber H. Is there glucose production outside of the liver and kidney? *Annu Rev Nutr*. 2009;29:43–57. doi: 10.1146/annurev-nutr-080508-141134.
9. Halban P.A., Polonsky K.S., Bowden D.W. et al. β -cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1983–1992. doi: 10.1210/jc.2014-1425.
10. Butler A.E., Dhawan S., Hoang J. et al. β -Cell deficit in obese type 2 diabetes, a minor role of β -cell dedifferentiation and degranulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):523–532. doi: 10.1210/jc.2015-3566.
11. Bensellam M., Jonas J.C., Laybutt D.R. Mechanisms of β -cell dedifferentiation in diabetes: recent findings and future research directions. *J Endocrinol*. 2018;236(2):R109–R143. doi: 10.1530/JOE-17-0516.
12. Linnemann A.K., Baan M., Davis D.B. Pancreatic β -cell proliferation in obesity. *Adv Nutr*. 2014;5(3):278–288. doi: 10.3945/an.113.005488.
13. Elsagr J.M., Gannon M. Developmental programming of the pancreatic islet by in utero overnutrition. *Trends Dev Biol*. 2017;10:79–95.
14. Nordmann T.M., Dror E., Schulze F. et al. The Role of Inflammation in β -cell Dedifferentiation. *Sci Rep*. 2017;7(1):6285. doi: 10.1038/s41598-017-06731-w.
15. Weir G.C., Aguayo-Mazzucato C., Bonner-Weir S. β -cell dedifferentiation in diabetes is important, but what is it? *Islets*. 2013;5(5):233–237. doi: 10.4161/isl.27494.
16. Kluth O., Mirhashemi F., Scherneck S. et al. Dissociation of lipotoxicity and glucotoxicity in a mouse model of obesity associated diabetes: role of forkhead box O1 (FOXO1) in glucose-induced beta cell failure. *Diabetologia*. 2011;54(3):605–616. doi: 10.1007/s00125-010-1973-8.
17. Spijker H.S., Ravelli R.B., Mommaas-Kienhuis A.M. et al. Conversion of mature human β -cells into glucagon-producing α -cells. *Diabetes*. 2013;62(7):2471–2480. doi: 10.2337/db12-1001.
18. DeFronzo R.A., Ferrannini E., Simonson D.C. Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism*. 1989;38(4):387–395. doi: 10.1016/0026-0495(89)90129-7.
19. Reaven G.M., Brand R.J., Chen Y.D. et al. Insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals. *Diabetes*. 1993;42(9):1324–1332. doi: 10.2337/diab.42.9.1324.
20. Firth R., Bell P., Rizza R. Insulin action in non-insulin-dependent diabetes mellitus: the relationship between hepatic and extrahepatic insulin resistance and obesity. *Metabolism*. 1987;36(11):1091–1095. doi: 10.1016/0026-0495(87)90031-x.
21. DeFronzo R.A., Ferrannini E., Hendler R. et al. Regulation of splanchnic and peripheral glucose uptake by insulin and hyperglycemia in man. *Diabetes*. 1983;32(1):35–45. doi: 10.2337/diab.32.1.35.
22. Del Prato S., Matsuda M., Simonson D.C. et al. Studies on the mass action effect of glucose in NIDDM and IDDM: evidence for glucose resistance. *Diabetologia*. 1997;40(6):687–697. doi: 10.1007/s001250050735.
23. Ghasemi A., Norouzirad R. Type 2 diabetes: an updated overview. *Crit Rev Oncog*. 2019;24(3):213–222. doi: 10.1615/CritRevOncog.2019030976.
24. Matsuda M., DeFronzo R.A., Glass L. et al. Glucagon dose-response curve for hepatic glucose production and glucose disposal in type 2 diabetic patients and normal individuals. *Metabolism*. 2002;51(9):1111–1119. doi: 10.1053/meta.2002.34700.
25. Bergman R.N., Iyer M.S. Indirect regulation of endogenous glucose production by insulin: the single gateway hypothesis revisited. *Diabetes*. 2017;66(7):1742–1747. doi: 10.2337/db16-1320.
26. Edgerton D.S., Kraft G., Smith M. et al. Insulin's direct hepatic effect explains the inhibition of glucose production caused by insulin secretion. *JCI Insight*. 2017;2(6):e91863. doi: 10.1172/jci.insight.91863.
27. Petersen M.C., Vatner D.F., Shulman G.I. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(10):572–587. doi: 10.1038/nrendo.2017.80.
28. Gerich J.E. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med*. 2010;27(2):136–142. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x.
29. Bakris G.L., Fonseca V.A., Sharma K., Wright E.M. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int*. 2009;75(12):1272–1277. doi: 10.1038/ki.2009.87.
30. Nauck M.A. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:1335–1380. doi: 10.2147/DDDT.S50773.

31. Solini A., Rossi C., Mazzanti C.M. et al. Sodium-glucose co-transporter (SGLT)2 and SGLT1 renal expression in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(9):1289–1294. doi: 10.1111/dom.12970.
32. DeFronzo R.A., Reeves W.B., Awad A.S. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(5):319–334. doi: 10.1038/s41581-021-00393-8.
33. Oe Y., Vallon V. The pathophysiological basis of diabetic kidney protection by inhibition of SGLT2 and SGLT1. *Kidney and Dialysis.* 2022;2(2):349–368. doi: 10.3390/kidneydial2020032.
34. Ramos P.A., Lytle K.A., Delivanis D. et al. Insulin-stimulated muscle glucose uptake and insulin signaling in lean and obese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(4):e1631–e1646. doi: 10.1210/clinem/dgaa919.
35. Merz K.E., Thurmond D.C. Role of skeletal muscle in insulin resistance and glucose uptake. *Compr Physiol.* 2020; 10(3):785–809. doi: 10.1002/cphy.c190029.
36. Zoungas S., Arima H., Gerstein H.C. et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(6):431–437. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30104-3.
37. Ormazabal V., Nair S., Elfeky O. et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):122. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4.
38. Nakamura M., Sadoshima J. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes. *J Physiol.* 2020;598(14):2977–2993. doi: 10.1113/JP276747.
39. Dilworth L., Facey A., Omoruyi F. Diabetes mellitus and its metabolic complications: the role of adipose tissues. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7644. doi: 10.3390/ijms22147644.
40. Ahmed B., Sultana R., Greene M.W. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother.* 2021; 137:111315. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111315.
41. López-Ortega O., Moreno-Corona N.C., Cruz-Holguin V.J. et al. The immune response in adipocytes and their susceptibility to infection: a possible relationship with infectobesity. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):6154. doi: 10.3390/ijms23116154.
42. Tyurenkov I.N., Ozerov A.A., Kurkin D.V. et al. Structure and biological activity of endogenous and synthetic agonists of GPR119. *Russian Chemical Reviews.* 2018;87(2):151–166. doi: 10.1070/rcr4737.
43. Tyurenkov I.N., Kurkin D.V., Bakulin D.A. et al. Chemistry and Hypoglycemic Activity of GPR119 Agonist ZB-16. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:543. doi: 10.3389/fendo.2018.00543.
44. Gastaldelli A., Gaggini M., DeFronzo R. Glucose kinetics: an update and novel insights into its regulation by glucagon and GLP-1. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017;20(4):300–309. doi: 10.1097/MCO.0000000000000384.
45. Koepsell H. The Na⁺-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 are targets for the treatment of diabetes and cancer. *Pharmacol Ther.* 2017;170:148–165. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.10.017.
46. Kunz H.E., Hart C.R., Gries K.J. et al. Adipose tissue macrophage populations and inflammation are associated with systemic inflammation and insulin resistance in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021;321(1):E105–E121. doi: 10.1152/ajpendo.00070.2021.
47. Kurkin D.V., Abrosimova E.E., Bakulin D.A. et al. Activity modulation of various nitric oxide synthases as an approach to endothelial dysfunction therapy. *Pharmacy & Pharmacology.* 2022;10(2):130–153. doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-130-153.
48. Hue L., Taegtmeyer H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;297(3):E578–E591. doi: 10.1152/ajpendo.00093.2009.
49. Baldeweg S.E., Golay A., Natali A. et al. Insulin resistance, lipid and fatty acid concentrations in 867 healthy Europeans. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Eur J Clin Invest.* 2000;30(1):45–52. doi: 10.1046/j.1365-2362.2000.00597.x.
50. Fernández-Real J.M., Casamitjana R., Ricart-Engel W. Leptin is involved in gender-related differences in insulin sensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49(4):505–511. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00566.x.
51. DeFronzo R.A., Ferrannini E., Hendler R. et al. Influence of hyperinsulinemia, hyperglycemia, and the route of glucose administration on splanchnic glucose exchange. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1978;75(10):5173–5147. doi: 10.1073/pnas.75.10.5173.
52. Rui L. Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol.* 2014;4(1):177–197. doi: 10.1002/cphy.c130024.
53. Lam T.K., Carpentier A., Lewis G.F. et al. Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284(5):E863–E873. doi: 10.1152/ajpendo.00033.2003.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Денис Владимирович Куркин – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии; первый заместитель директора, Научный центр инновационных лекарственных средств, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1116-3425>

Евгений Игоревич Морковин – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией нейropsychотропных средств, Научный центр инновационных лекарственных средств, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7119-3546>, e.i.morkovin@gmail.com

Дмитрий Александрович Бакулин – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств, Научный центр инновационных лекарственных средств, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4694-3066>, mbfdoc@gmail.com

Юлия Васильевна Горбунова – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии и фармации, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6416-0500>, yvgorbunova@yandex.ru

Андрей Валерьевич Стрыгин – кандидат медицинских наук, заместитель директора, Научный центр инновационных лекарственных средств, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6997-1601>, drumsav@mail.ru

Александра Игоревна Робертус – кандидат биологических наук, Московский медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6589-5245>, spirea@mail.ru

Игорь Евгеньевич Макаренко – кандидат медицинских наук, руководитель медицинского департамента, закрытое акционерное общество «Фарм-Холдинг», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2308-0608>, igor.makarenko@geropharm.com

Валерия Бяшимовна Сапарова – руководитель лаборатории фармакологии, закрытое акционерное общество «Фарм-Холдинг», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8445-1129>, Valeriya.Saparova@geropharm.com

Роман Васильевич Драй – кандидат медицинских наук, закрытое акционерное общество «Фарм-Холдинг», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4594-6097>, roman.drai@geropharm.com

Владимир Иванович Петров – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения РФ, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>, brain@sprintnet.ru

Статья поступила в редакцию 10.10.2022; одобрена после рецензирования 28.11.2022; принята к публикации 06.12.2022.

The authors declare no conflicts of interests.

Information about the authors

Denis V. Kurkin – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care; First Deputy Director, Scientific Center for Innovative Medicines, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1116-3425>

Evgeny I. Morkovin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Laboratory of Neuro-psychotropic Drugs, Scientific Center for Innovative Medicines, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7119-3546>, e.i.morkovin@gmail.com

Dmitry A. Bakulin – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Pharmacology of Cardiovascular Drugs, Scientific Center for Innovative Medicines, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4694-3066>, mbfdoc@gmail.com

Yulia V. Gorbunova – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Pharmacy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6416-0500>, yvgorbunova@yandex.ru

Andrey V. Strygin – Candidate of Medical Sciences, Deputy Director, Scientific Center for Innovative Medicines, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6997-1601>, drumsav@mail.ru

Alexandra I. Robertus – Candidate of Biological Sciences, Moscow Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6589-5245>, spirea@mail.ru

Igor E. Makarenko – Candidate of Medical Sciences, Head of the Medical Department, Closed Joint Stock Company "Farm-Holding", St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2308-0608>, igor.makarenko@geropharm.com

Valeria B. Saparova – Head of the Pharmacology Laboratory, Closed Joint Stock Company "Pharm-Holding", St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8445-1129>, Valeriya.Saparova@geropharm.com

Roman V. Dry – Candidate of Medical Sciences, Closed Joint Stock Company "Farm-Holding", St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4594-6097>, roman.drai@geropharm.com

Vladimir I. Petrov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Chief Freelance Specialist – Clinical Pharmacologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>, brain@sprintnet.ru

The article was submitted 10.10.2022; approved after reviewing 28.11.2022; accepted for publication 06.12.2022.