

Сорокина Ю.А.¹, Занозина О.В.^{1,2}, Постникова А.Д.¹

ИНДЕКСЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ: ВОЗМОЖНОСТЬ И НЕОБХОДИМОСТЬ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, 603005, Нижний Новгород, Россия

²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», 603126, Нижний Новгород, Россия

В статье представлен обзор литературных данных о возможностях применения различных индексов инсулинорезистентности при лечении сахарного диабета 2-го типа. Проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы. Изложены основные механизмы инсулинорезистентности и ее роль в формировании сахарного диабета 2-го типа и других метаболических нарушений. Рассмотрены основные индексы инсулинорезистентности, которые применяются на сегодняшний день в реальной клинической практике, приведены методики их расчета. Описано влияние метформина и препаратов с инкретиновой активностью на инсулинорезистентность. Показано, что комбинация данных препаратов улучшает чувствительность тканей к инсулину у больных сахарным диабетом 2-го типа. Стандартные показатели для оценки гликемического контроля, такие как уровень глюкозы натощак и гликозилированный гемоглобин (HbA1c), не отражают состояние липидного обмена пациента, тогда как на сегодняшний день известно, что значительный вклад в прогрессирование заболевания вносит глюколипотоксичность. Применение индексов оценки инсулинорезистентности у больных с СД2 позволит не только осуществить гликемический контроль, но и оценить в совокупности метаболические расстройства. С помощью индексов инсулинорезистентности возможно подобрать оптимальную схему лечения для конкретного больного, спрогнозировать и оценить эффективность лечения в динамике. Для расчета индексов инсулинорезистентности используются общедоступные лабораторные показатели и антропометрические данные, в связи с этим применение индексов инсулинорезистентности возможно в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; индекс инсулинорезистентности; метформин; инкретины; обзор.

Для цитирования: Сорокина Ю.А., Занозина О.В., Постникова А.Д. Индексы инсулинорезистентности: возможность и необходимость их применения для оптимизации ведения больных сахарным диабетом 2-го типа. *Клиническая медицина*. 2020;98(7):529–535. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-7-529-535>

Для корреспонденции: Занозина Ольга Владимировна — д-р мед. наук, зав. отделением эндокринологии НОКБ им. Н.А. Семашко, проф. кафедры госпитальной терапии ПИМУ; e-mail: zwx2@mail.ru

Sorokina Yu.A.¹, Zanozina O.V.^{1,2}, Postnikova A.D.¹

THE INSULIN RESISTANCE INDICES: NECESSITY AND OPPORTUNITIES IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS MANAGEMENT

¹Privolzhsky Research Medical University MH RF 603005, Nizhny Novgorod, Russia

²Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after Semashko N.A., 603126, Nizhny Novgorod, Russia

The article provides a review of the literature on the possibilities of using various indices of insulin resistance in type 2 diabetes (T2DM) treatment. The main mechanisms of insulin resistance and its role in the formation of type 2 diabetes mellitus and other metabolic disorders are described. The main indices of insulin resistance, used in real clinical practice nowadays, are considered. Methods of their calculation are given. The effect of metformin and incretin active medications on insulin resistance is described. It was shown that the combination of these medications improves tissue sensitivity to insulin in patients with T2DM. Standard indicators for assessing glycemic control, such as fasting glucose and glycosylated hemoglobin (HbA1c), do not reflect the patient's lipid metabolism. The use of insulin resistance assessment indices in patients with type 2 diabetes mellitus allows both, exercising glycemic control, and the metabolic disorders, often associated with carbohydrate metabolism disorders, monitoring. Using insulin resistance indices, it is possible to select the optimal treatment regimen for type 2 diabetes mellitus for a particular patient, to predict and evaluate the effectiveness of treatment in dynamics. Simple, generally available laboratory indicators and anthropometric data are used to calculate the indices of insulin resistance, and they are easy to measure. In this regard, the use of insulin resistance indices is possible in routine clinical practice.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; insulin resistance index; metformin; incretins; overview.

For citation: Sorokina Yu.A., Zanozina O.V., Postnikova A.D. The insulin resistance indices: necessity and opportunities in type 2 diabetes mellitus management. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(7):529–535. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-7-529-535>

For correspondence: Olga V. Zanozina — MD, PhD, DSc, prof., head of the Department of endocrinology of the N.A. Semashko NSC, prof. Department of hospital therapy, PIMU; e-mail: zwx2@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Sorokina Yu.A., ORCID: 0000-0001-8430-237X

Zanozina O.V., ORCID: 0000-0003-1830-3600

Postnikova A.D., ORCID:0000-0001-8264-8895

По данным Международной федерации диабета (IDF), сахарным диабетом (СД) болеют около 463 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет во всем мире и по прогнозам к 2030 г. будет 578 млн взрослых с диабетом, а к 2045 г. это число достигнет 700 млн человек. При этом 1 из 5 человек старше 65 лет болен диабетом, и доля именно сахарного диабета 2-го типа (СД2) неуклонно растет: 374 млн человек находятся в зоне повышенного риска данного заболевания [1].

По современным представлениям ключевую роль в управлении СД2 играет персонифицированный подход к каждому больному. Как известно, основой СД2 является инсулинорезистентность (ИР). В настоящее время имеется большое количество сахароснижающих средств, внедрены новые классы препаратов, однако по-прежнему велика доля пациентов с неудовлетворительным гликемическим контролем [2]. Недостаточные успехи в лечении СД2 стимулируют поиск не только эффективных схем лечения, но и новых подходов к оценке компенсации углеводного обмена в реальной клинической практике.

Целью данной работы было изучение возможностей применения различных индексов ИР для выбора схемы фармакотерапии СД2, прогнозирования и оценки ее эффективности.

Проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме на базе научных электронных библиотек РИНЦ, CyberLeninka, Scopus, MedLine.

Основные механизмы ИР и ее роль в развитии метаболических нарушений

При развитии ИР клетки метаболических тканей (печени и мышц) перестают реагировать на инсулин. В результате β -клетки поджелудочной железы продуцируют больше инсулина и развивается компенсаторная гиперинсулинемия. Нередко происходит истощение β -клеток, что ведет к гипергликемии, отдаленными эффектами которой являются дислипидемия, артериальная гипертензия и атеросклероз.

На молекулярном уровне ИР является следствием мутаций или посттрансляционных модификаций рецепторов и внутриклеточных эффекторных белков. Внутриклеточные механизмы повреждения включают митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс и стресс ретикулоэндотелиальной системы. Внешние механизмы развития ИР обусловлены изменением уровня адипокина, жирных кислот, а также воспалением в метаболически активных тканях [1].

С понятием ИР тесно связана концепция метаболического синдрома, который включает комбинацию нарушений углеводного обмена, центрального ожирения, дислипидемии и артериальной гипертензии [3]. Наличие метаболического синдрома обуславливает повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Метаболический синдром и ИР наиболее часто встречаются у генетически предрасположенных

людей, хотя не исключается и влияние экологических факторов [4, 5]. Из-за тесной связи углеводного и жирового обмена некоторые генетические нарушения могут приводить к значительным метаболическим расстройствам. Так, изменения в экспрессии гена *IRS1* связаны с развитием ИР, повышением уровня триглицеридов (ТГ), снижением холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), повышенным риском развития СД2 и сердечно-сосудистой патологии [6].

Любые нарушения, связанные с рецепторами и сигнальными путями, приводят к снижению клеточной чувствительности к действию инсулина. На указанные процессы могут влиять провоспалительные цитокины, насыщенные жирные кислоты, ангиотензин II, состояние гиперинсулинемии. В частности, ожирение приводит к хронической воспалительной реакции в организме и способствует развитию резистентности к инсулину и метаболической дисфункции: меняется секреция адипокинов, провоспалительных цитокинов, высвобождаются свободные жирные кислоты, развиваются механизмы липидной резистентности и метаболический синдром, в тканях накапливаются макрофаги. Кроме того, ИР способствует так называемый стресс эндоплазматического ретикулума: снижение функции насоса ионов кальция в саркоэндоплазматической сети связано с развитием резистентности к инсулину [7]. Митохондриальная дисфункция также может снижать чувствительность к инсулину. В этом случае происходит накопление свободных жирных кислот и липидов, способствующих развитию устойчивости к инсулину. В основе нарушения чувствительности к инсулину в клетках печени и скелетных мышц лежат дефекты окисления митохондриальных жирных кислот, избыточное накопление липидных метаболитов, включая керамиды и диацилглицерин [8].

Вместе с тем существует концепция, согласно которой резистентность к инсулину является следствием избытка энергии внутри клеток. Сигнал избытка энергии опосредуется аденозинтрифосфатом (АТФ) и реализуется сигнальным путем аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМФК). В перспективе снижение внутриклеточной концентрации АТФ может стать основой для разработки лекарств, направленных на лечение ИР [7].

Таким образом, ИР лежит в основе каскада метаболических расстройств, совокупность которых значимо повышает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

Клинико-лабораторные маркеры ИР

ИР соответствует снижению метаболической гибкости, которая отражает способность организма реагировать или адаптироваться в соответствии с изменениями энергетических потребностей, например при переходе от сытости к голоду и наоборот. При этом наблюдаются дефекты в метаболизме как глюкозы, так и жирных кислот [8].

Клинико-лабораторные проявления ИР включают нарушение углеводного обмена (повышение содержания глюкозы натощак, уменьшение толерантности к глюкозе), центральное ожирение с дислипидемией (повышение уровня ТГ, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижение уровня ЛПВП), артериальную гипертензию, увеличение концентрации компонентов свертывающей системы крови, а также тенденцию к ускоренному развитию атеросклеротического процесса и связанной с ним сердечно-сосудистой патологии [9].

Нарушение чувствительности к инсулину требует лабораторной оценки и в настоящее время разработан целый ряд тестов, позволяющих осуществить эту задачу. Различают прямые (клэмп-тест, инсулиновый тест толерантности и др.) и непрямые тесты (минимальная модель). Прямые тесты оценивают влияние введенного инсулина на усвоение глюкозы. Однако подобные тесты инвазивны, трудоемки и отличаются высокой стоимостью [10].

«Золотым стандартом» в определении резистентности к инсулину считается эугликемический гиперинсулинемический клэмп, который был предложен в 1966 г. R. Andres и соавт. Метод базируется на одновременной инфузии инсулина (рассчитанной на килограмм массы тела для достижения гиперинсулинемии) и 20% раствора глюкозы для сохранения нормогликемии. Исследование длится от 2 до 4 ч, затем на последних 30 минутах рассчитывают скорость инфузии глюкозы после достижения стабильного уровня гликемии — коэффициент GDR (glucose disposal rate). Коэффициент GDR (скорость захвата глюкозы тканями) $\geq 7,0 \pm 0,5$ мг/кг/мин соответствует нормальной чувствительности тканей к действию инсулина. $GDR \leq 4,0$ мг/кг/мин указывает на выраженную инсулинорезистентность. $4,0 < GDR < 7,5$ мг/кг/мин сигнализируют о ранних проявлениях инсулинорезистентности [11]. В целом тест переносится хорошо, поскольку при его выполнении не допускаются резкие перепады концентрации глюкозы в крови и сопутствующие осложнения. В то же время это дорогостоящий метод, требующий значительных временных затрат и сложного оборудования.

В качестве альтернативного маркера чувствительности к инсулину F.N. Funicane и соавт. [12] предложили определять отношение лептин/адипонектин (leptin/adiponectin ratio, LAR). Как известно, ожирение у взрослых людей является основной причиной ИР и характеризуется гипертрофией адипоцитов, которые секретируют больше лептина и меньше адипонектина. Поэтому метод определения LAR натощак был предложен в качестве косвенного маркера ИР и сосудистого риска у людей без сахарного диабета.

Для эпидемиологических исследований часто используют так называемую минимальную модель — тест, длящийся 3 ч, при котором рассчитывают индекс чувствительности к инсулину и острый инсулиновый ответ. Метод подразумевает использование компью-

терной программы для анализа динамики инсулина и глюкозы после ее инъекции. У здоровых людей отмечается высокая корреляция результатов минимальной модели с клэмп-тестом, однако у больных СД вариабельность результатов сильно возрастает: из-за изначальной гипергликемии и выраженной ИР значения индексов приближаются к нулевым. Авторы теста отмечали обратную корреляцию между индексом чувствительности к инсулину и уровнем ожирения. Тест подходит для научных исследований, однако не нашел большого применения в клинической практике. По мнению самих разработчиков теста, минимальная модель и клэмп-метод эквивалентны для оценки общей чувствительности к инсулину у здоровых людей и у лиц, резистентных к инсулину без наличия СД [13].

Наиболее широкое применение в клинической практике получили оценка глюкозы и инсулина натощак (НОМА — homeostasis model assessment) с расчетом коэффициента ИР и секреции инсулина. Данный тест был разработан D.R. Matthews и соавт. и основывается на сравнении значений глюкозы и инсулина в крови пациента натощак с прогнозируемыми в компьютерной модели гомеостатическими концентрациями этих показателей [14]. Сравнение данных показателей позволяет оценить вклад ИР и недостаточности β -клеток в полученные значения гипергликемии натощак. Тест НОМА хорошо коррелирует с эугликемическим клэмпом ($R = 0,81$; $p < 0,0001$). Расчет индекса осуществляется по формуле:

$$\text{ИР} = 20 \times \text{ИРИ} (\text{мкЕд/мл}) / (\text{ГПН} (\text{моль/л}) - 3,5),$$

где ИРИ — концентрация иммунореактивного инсулина, ГПН — глюкоза плазмы натощак.

В случае ИР показатель индекса превышает значение 2,5–2,7.

Функциональная активность (ФА) β -клеток рассчитывается по формуле:

$$\text{ФА} = \text{ИРИ} \times \text{ГПН} / 22,5.$$

По мнению ряда исследователей, критерии ИР должны разрабатываться с учетом региональных и этнических особенностей, так как ИР регистрируется при значениях индекса, относящихся к четвертому квартилю [10]. Следует отметить, что чем выше индекс НОМА-ИР, тем ниже чувствительность к инсулину и, следовательно, выше ИР. Метод широко применяется в клинической практике, однако вследствие высокой вариабельности данных не рекомендуется для использования с целью обычного скрининга.

Помимо НОМА в клинической практике широко используют внутривенный тест на толерантность к глюкозе, тесты QUIKI и Matsuda.

Индекс QUIKI является модифицированным тестом НОМА и представляет собой эмпирически полученное математическое преобразование концентрации глюкозы в крови и инсулина в плазме натощак, которое обеспечивает расчет точного индекса чувствительно-

сти к инсулину с наилучшей положительной прогностической силой [15]. Расчет индекса QUIKI проводят по формуле:

$$\text{QUIKI} = 1/\log \text{ИРИ0} + \log \text{ГПН},$$

где ИРИ — иммунореактивный инсулин, ГП — глюкоза плазмы, ГПН — глюкоза плазмы натощак.

Нормальные значения индекса QUIKI составляют 0,382 для взрослых (небеременных женщин), 0,331 — для беременных женщин, 0,302 и ниже — для больных СД [16].

Индекс Matsuda позволяет рассчитать индекс чувствительности к инсулину, который корректирует данные орального теста на толерантность к глюкозе. Показатель рассчитывается на основе концентрации глюкозы в плазме (мг/дл) и инсулина (мМЕ/л) натощак во время орального теста на толерантность к глюкозе (ОТТГ) [17]. Формула расчета следующая:

$$\text{ISI}_{(\text{Matsuda})} = 1000 / (G_0 I_0 G_{\text{mean}} I_{\text{mean}})^{0,5},$$

где I_0 — концентрация инсулина в плазме натощак (мМЕ/л), G_0 — концентрация глюкозы в плазме натощак (мг/дл), G_{mean} — средняя концентрация глюкозы в плазме при ОТТГ (мг/дл), I_{mean} — средняя концентрация инсулина в плазме при ОТТГ (мЕд/л).

В многочисленных исследованиях показано, что ИР является фактором риска, ухудшающим прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях. Таким образом, определение ИР важно не только при СД, но и при метаболических нарушениях и сердечно-сосудистой патологии. Г.Е. Ройтберг и соавт. для клинического использования был предложен так называемый метаболический индекс (МИ), который рассчитывали по формуле:

$$\text{МИ} = (\text{ТГ натощак (моль/л)} \times \text{ГЛ натощак (моль/л)}) / \text{ХС ЛПВП}^2 \text{ натощак (моль/л)},$$

где ТГ — триглицериды, ГЛ — глюкоза, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

Преимуществом МИ является чувствительность к начальным изменениям липидного спектра. Кроме того, значения МИ увеличиваются у людей с сохраненным липидным спектром, но с нарушением регуляции уровня глюкозы. МИ повышается при изолированных нарушениях липидного и углеводного обмена. В том случае, если значение МИ < 7,0, вероятность отсутствия ИР составляет 93,6%. Авторы подчеркивают, что высокая прогностическая ценность МИ и применение для его расчета простых лабораторных показателей позволяет рекомендовать использование МИ для скрининга ИР в рутинной клинической практике.

Ряд индексов ИР рассчитывается на основе данных об уровне глюкозы и/или ТГ в плазме крови, а также с учетом антропометрических параметров. К примеру, индекс TyG рассчитывается на основе данных об уровне глюкозы и ТГ в плазме крови, достоверно коррелирует с феноменом глюкозотоксичности и последую-

ющими метаболическими нарушениями в органах-мишенях.

Расчет индекса производится следующим образом:

$$\text{TyG} = \ln [\text{уровень ТГ в плазме крови натощак} \times \text{уровень глюкозы в плазме крови натощак}] / 2$$

Значения индекса 4,49 и выше указывают на резистентность к инсулину.

В литературе также описаны индексы TyG-WC — произведение TyG и окружности талии, TyG-BMI — произведение TyG и индекса массы тела [18].

Индекс LAP (lipid accumulation product, показатель аккумуляции липидов) рассчитывается на основании двух переменных — обхвата талии (см) и уровня ТГ (ммоль/л), измеренного натощак. Индекс LAP широко используется в качестве маркера метаболических нарушений, включая ИР. Формулы для расчета индекса LAP выглядят следующим образом:

$$\text{LAP для мужчин} = (\text{ОТ} - 65) \times \text{ТГ},$$

$$\text{LAP для женщин} = (\text{ОТ} - 58) \times \text{ТГ},$$

где ОТ — обхват талии (см), ТГ — уровень триглицеридов (ммоль/л), 65 и 58 — минимальные обхваты талии у мужчин и женщин, полученные в популяционном исследовании [19].

В случае ИР наблюдаются более высокие показатели индекса LAP. Следует отметить, что средние значения данного индекса широко варьируют в разных популяциях. Согласно результатам, полученным на территории Российской Федерации, средние значения индекса LAP у лиц без ишемической болезни сердца и СД составили $45,5 \pm 0,88$ и $35,4 \pm 0,31$ см × ммоль/л у мужчин и женщин соответственно [20].

В 2010 г. М. Amato и соавт. [21] в качестве нового маркера дисфункции жировой ткани предложили индекс висцерального ожирения (ИВО, VAI). В дальнейшем было доказано, что данный показатель независимо связан с чувствительностью к инсулину. VAI для мужчин и женщин рассчитывался по следующим формулам:

$$\text{мужчины: ИВО (VAI)} = (\text{ОТ}/39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/1,03) \times (1,31/\text{ЛПВП});$$

$$\text{женщины: ИВО (VAI)} = (\text{ОТ}/36,58 + (1,89 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/0,81) \times (1,52/\text{ЛПВП}),$$

где ОТ — окружность талии (см), ИМТ — индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), ТГ — триглицериды (ммоль/л), ЛПВП — липопротеины высокой плотности (ммоль/л). VAI = 1 для здоровых пациентов с нормальными ИМТ, распределением жировой массы, уровнями ЛПВП и ТГ.

Для косвенной оценки ИР также используют соотношение ТГ/ЛПВП, пороговое значение которого составляет 1,37 ммоль/л (3,5 мг/дл) [22].

Таким образом, для оценки ИР в медицинской практике предложены различные индексы, основанные на показателях углеводного и липидного обменов. Однако на сегодняшний день остается открытым вопрос о том,

какой из методов определения ИР более предпочтителен в клинической практике для индивидуального использования и для эпидемиологических исследований.

Бигуаниды и инкретины в лечении СД 2-го типа

На сегодняшний день в качестве первой линии терапии СД 2-го типа рекомендован метформин, который относится у группе бигуанидов. Механизм действия препарата связан с улучшением чувствительности к инсулину на уровне печени и снижением продукции глюкозы печенью [23, 24]. В основе сахароснижающего эффекта метформина лежит высокоспецифичное ингибирование комплекса митохондриальной дыхательной цепи переноса электронов. А в результате активации АМФК (АМФ-активируемая протеинкиназа), что считалось основным сахароснижающим механизмом метформина, проявляются кардиопротективный, антиатерогенный, гиполипидемический эффекты, в результате подавляются синтез глюкозы, липидов, белков и клеточный рост. Эти изменения приводят к восстановлению энергетического баланса в клетке, стимулированию окисления глюкозы и жирных кислот. Комплексное воздействие на обмен углеводов и липидов приводит к снижению инсулинорезистентности, как печеночной, так и мышечной и жировой ткани [25, 26].

Эффективность метформина при лечении СД 2-го типа доказана в многочисленных исследованиях. Однако если в течение 3–6 мес. терапии метформином не удастся достичь целевого уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c), целесообразно назначение второго препарата [27]. Вопрос комбинации различных сахароснижающих препаратов чрезвычайно актуален на сегодняшний день. По современным представлениям сахароснижающие препараты могут использоваться и комбинироваться на основании их фармакологических мишеней [2]. В этой связи следует отметить, что метформин обладает свойством усилителя глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). К примеру, показано, что данный препарат может увеличивать экспрессию гена ГПП-1 в L-клетках кишечника и повышать чувствительность β -клеток к действию ГПП-1 [28]. В организме человека ГПП-1 очень быстро, в течение нескольких минут расщепляется под действием дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) [29]. Основным механизмом действия ингибитора ДПП-4 (иДПП-4) является селективное конкурентное ингибирование фермента ДПП-4 с последующим увеличением концентраций ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, уменьшение концентраций глюкагона и улучшение глюкозозависимой секреторной реакции β -клеток поджелудочной железы [30]. В этой связи логичным представляется назначение в качестве дополнения к метформину группы иДПП-4, которые способны сохранить эндогенный ГПП-1.

Препараты группы иДПП-4, наряду с агонистами рецепторов ГПП-1, обладают инкретиновым эффектом. Данная перспективная группа препаратов воздействует

на один из основных механизмов развития СД 2-го типа — нарушенную секрецию гормонов желудочно-кишечного тракта (инкретинов), основным механизмом действия которых являются глюкозозависимые повышение секреции инсулина и подавление секреции глюкагона. Вместе с тем известно, что у пациентов с СД 2-го типа инкретиновый эффект снижен, что может быть обусловлено нарушением процессов секреции инкретинов, их ускоренным метаболизмом или нечувствительностью клеточных рецепторов к их действию [31]. При этом инкретины не только усиливают секрецию инсулина, но и активируют все этапы его биосинтеза и улучшают функцию β -клеток поджелудочной железы.

Показано, что применение иДПП-4 как в качестве монотерапии, так и в комбинации с метформином может улучшать функционирование β -клеток за счет улучшения их чувствительности [32]. В одном из исследований была показана высокая эффективность иДПП-4 в комбинации с метформином при лечении больных СД 2-го типа в течение 2 лет [33]. Аналогичные результаты продемонстрированы в исследовании S. Del Prato и соавт. [34], которые изучили долгосрочную эффективность комбинации иДПП-4 + метформин. Кроме того, есть данные, что иДПП-4 могут способствовать сохранению микроциркуляции и, соответственно, предотвращать микрососудистые осложнения СД 2-го типа [35]. В современных рекомендациях по лечению СД 2-го типа комбинацию иДПП-4 и метформина предлагается использовать в качестве стартовой терапии при уровне HbA1c 7,6–9,0%, а также в составе 3-компонентной терапии при необходимости дальнейшей интенсификации лечения [25].

Гликемический контроль

Необходимым условием успешного лечения больных СД 2-го типа является контроль компенсации углеводного обмена. С этой целью традиционно используются такие показатели, как глюкоза плазмы натощак (ГПН) и HbA1c. Согласно современным рекомендациям, для большинства взрослых пациентов с СД адекватным является целевой уровень HbA1c менее 7,0% [25]. Однако в реальной клинической практике существует ограничения в применении HbA1c с целью гликемического контроля. Определен ряд состояний, при которых измерение HbA1c может давать ложные результаты как в сторону повышения, так и в сторону понижения [31]. Завышенные значения HbA1c могут быть связаны с уремией, гемодиализом у пациентов с хронической почечной недостаточностью без СД, железодефицитной анемией, гипертриглицеридемией, талассемией, спленэктомией, приемом лекарственных препаратов (индапамида, пропранолола), кроме того, более высокие значения отмечаются в зимние месяцы. Заниженные значения могут быть обусловлены гемолитической анемией, гемотрансфузией, кровотечением. Нельзя исключать и лабораторную и индивидуальную

вариабельность показателей HbA1c [25]. Кроме того, уровень HbA1c не отражает суточную вариабельность уровня гликемии, которая является предвестником тяжелых гипогликемий [36]. По некоторым данным, HbA1c, несомненно, является достоверным маркером гликемического контроля, однако им можно объяснить менее 25% риска развития диабетических микрососудистых осложнений [37]. В связи с вышесказанным, исследование уровня HbA1c в ходе динамического контроля за СД 2-го типа необходимо дополнять другими методами оценки.

Для анализа эффективности сахароснижающей терапии можно использовать индексы оценки ИР. К примеру, при изучении влияния различных сахароснижающих препаратов на чувствительность к инсулину у больных СД 2-го типа с помощью гиперинсулинемического эугликемического клэмп-метода было показано, что через 3 мес. лечения метформином в дозе 850–1700 мг М-индекс, характеризующий степень ИР, достоверно увеличился с $4,10 \pm 1,60$ до $5,82 \pm 2,18$ ($p < 0,01$), что отражает увеличение чувствительности к инсулину [38].

В другом исследовании показано, что у больных СД 2-го типа и избыточной массой тела через 24 недели комбинированной терапии метформином 2000 мг/сут + ситаглиптином 100 мг/сут отмечалось достоверное снижение индекса НОМА IR на 32%, а в группе, получавшей монотерапию метформином, НОМА IR снизился на 11,05% [39]. Авторы исследования отметили, что неоспоримым преимуществом комбинированной терапии ситаглиптином и метформином является снижение массы тела, которое сопровождается улучшением показателей углеводного и липидного обменов, а также отсутствие эпизодов гипогликемии.

Таким образом, для оценки эффективности сахароснижающей терапии не только с позиции устранения и предупреждения гипергликемии, но и комплексного воздействия на звенья патогенеза — глюко- и липотоксичность — наряду со стандартными показателями могут использоваться индексы ИР.

Заключение

ИР является фактором риска возникновения СД 2-го типа, который часто сочетается с другими метаболическими нарушениями и увеличением массы тела. Сочетание различных метаболических расстройств в несколько раз увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Митохондриальная дисфункция и избыток АТФ внутри клеток приводят, с одной стороны, к накоплению липидных метаболитов, а с другой стороны, к развитию ИР, таким образом увязывая воедино дефекты углеводного, жирового и энергетического обмена. Диагностика снижения чувствительности к инсулину в настоящее время не представляет больших трудностей благодаря разработке большого количества прямых и непрямых тестов. Однако большинство из них применимы только

для эпидемиологических исследований на большой популяции.

Патогенез СД 2-го типа многокомпонентен и поэтому лечение этого заболевания требует воздействия на все патогенетические звенья. Учитывая, что резистентность к инсулину сопровождается широким диапазоном метаболических нарушений, существует необходимость в разработке дополнительных методов исследования, которые позволят комплексно определить начальные изменения не только в углеводном, но и жировом обмене. В этой связи индексы оценки ИР представляются наиболее достоверными маркерами метаболических расстройств по сравнению с оценкой индивидуальных отдельных лабораторных показателей углеводного и липидного обменов. Индексы ИР могут позволить подобрать рациональную фармакотерапию СД 2-го типа, спрогнозировать и оценить эффективность лечения в соответствии с современной концепцией пациент-ориентированного подхода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: 2019. [Electronic resource]. URL: <https://www.diabetesatlas.org>.
- del Prato S., Indovina F., Falcetta P. Сахарный диабет 2 типа. Комбинированная терапия на старте заболевания. *Сахарный диабет*. 2018;21(5):386–394. [del Prato S, Indovina F, Falcetta P. Type 2 Diabetes Mellitus. From the start — combination therapy. *Diabetes Mellitus. [Saharnyj diabet]*. 2018;21(5):386–394. (in Russian)]
- Mendrick D.L., Diehl A.M., Topor L.S., Dietert R.R., Will Y., La Merrill M.A. et al. Metabolic Syndrome and Associated Diseases: From the Bench to the Clinic. *Toxicol. Sci.* 2018;162(1):36–42.
- Bellia A., Giardina E., Lauro D., Tesauro M., Di Fede G., Cusumano G. et al. «The Linosa Study»: Epidemiological and Heritability Data of the Metabolic Syndrome in a Caucasian Genetic Isolate. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009;19(7):455–61.
- Lehtovirta M., Kaprio J., Forsblom C., Eriksson J., Tuomilehto J., Groop L. Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in Monozygotic and Dizygotic Twins. *Diabetologia*. 2000;43(3):285–93.
- Brown A.E., Walker M. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Curr. Cardiol. Rep.* 2016;18(8):75.
- Ye J. Mechanisms of Insulin Resistance in Obesity. *Front. Med.* 2013;7(1):14–24.
- Goodpaster B.H., Sparks L.M. Metabolic Flexibility in Health and Disease. *Cell. Metab.* 2017;25(5):1027–1036.
- Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р. Современные представления о методах оценки инсулинорезистентности. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2008;12:8–12. [Mayorov A.Yu., Urbanova K.A., Galstyan G.R. Modern concepts of methods for assessing insulin resistance. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2008;12:8–12. (in Russian)]
- Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Шархун О.О., Ушакова Т.И., Трубино Е.А. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(3):264–274. [Roytberg G.E., Dorosh Zh.V., Sharkhun O.O., Ushakova T.I., Trubino E.A. Possibilities of using the new metabolic index in assessing insulin resistance in clinical practice. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2014;10(3):264–274. (in Russian)]
- De Fronzo R.A., Tobin J.D., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 1979;237(3):214–223.
- Finucane F.M., Luan J., Wareham N.J., Sharp S.J., O'Rahilly S., Balkau B. et al. Correlation of the Leptin: adiponectin Ratio With

Оригинальные исследования

- Measures of Insulin Resistance in Non-Diabetic Individuals. *Diabetologia*. 2009;52(11):2345–2349.
13. Bergman R.N., Prager R., Volund A., Olefsky J.M. Equivalence of the insulin sensitivity index in men derived by the minimal model method and the euglycaemic glucose clamp. *J. Clin. Invest.* 1987;79:790–800.
 14. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 1985;28:412–419.
 15. Gutch M., Kumar S., Razi S.M., Gupta K.K., Gupta A. Assessment of Insulin Sensitivity/Resistance. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2015;19(1):160–164.
 16. Katz A., Nambi S.S., Mather K., Baron A.D., Follmann D.A., Sullivan G. et al. Quantitative insulin sensitivity check index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85:2402–2410.
 17. Matsuda M., De Fronzo R.A. Insulin Sensitivity Indices Obtained From Oral Glucose Tolerance Testing: Comparison With the Euglycemic Insulin Clamp. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1462–1470.
 18. Рuyаткина Л.А., Рuyаткин Д.С., Исхакова И.С. Возможности и варианты суррогатной оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(1):27–32. [Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Iskhakova I.S. Opportunities and options for surrogate assessment of insulin resistance. *Obesity and metabolism*. 2019;16(1):27–32. (in Russian)]
 19. Kahn H.S. The «lipid accumulation product» performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2005;5:26.
 20. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Коган М.И. Новый маркер метаболических нарушений у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский вестник Юга России*. 2016;1:84–86. [Khripun I.A., Vorob'ev S.V., Kogan M.I. New marker of metabolic disorders in men with type 2 diabetes. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2016;1:84–86. (in Russian)]
 21. Amato M.C., Giordano C., Galla M., et al. Visceral adiposity index. A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes care*. 2010;33(4):920–922.
 22. Либис Р.А., Исаева Е.Н. Возможность применения индекса висцерального ожирения в диагностике метаболического синдрома и прогнозирования риска его осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2014;9:48–53. [Libis R.A., Isaeva E.N. The possibility of using the visceral obesity index in the diagnosis of metabolic syndrome and predicting the risk of its complications. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2014;9:48–53. (in Russian)]
 23. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015;58(3):429–442.
 24. Natali A., Ferrannini E. Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetologia*. 2006;49(3):434–441.
 25. van Stee M.F., de Graaf A.A., Groen A.K. Actions of metformin and statins on lipid and glucose metabolism and possible benefit of combination therapy. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018;17(1):94. DOI:10.1186/s12933-018-0738-4.
 26. Аметов А.С., Прудникова М.А. Метформин пролонгированного высвобождения — новый стандарт лечения сахарного диабета типа 2. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2015;1:19–26. [Ametov A.S., Prudnikova M.A. Metformin prolonged release — a new standard for the treatment of type 2 diabetes. *Endocrinology: news, opinions, training*. 2015;1:19–26. (in Russian)]
 27. Недосугова Л.В. Двойная терапия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: что добавить к метформину. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;43:30–36. [Nedusugova L.V. Double therapy in patients with type 2 diabetes: what to add to Metformin. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2017;43:30–36. (in Russian)]
 28. Cho Y.M., Kieffer T.J. New aspects of an old drug: metformin as a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) enhancer and sensitiser. *Diabetologia*. 2011;54(2):219–222.
 29. Шестакова М.В. Инкретины в лечении сахарного диабета 2 типа. *Клиническая фармакология и терапия*. 2012;21(2):59–65. [Shestakova M.V. Incretins in the treatment of type 2 diabetes. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2012;21(2):59–65. (in Russian)]
 30. Аметов А.С., Прудникова М.А. Место новых классов сахароснижающих препаратов в современных алгоритмах управления сахарным диабетом типа 2. *Журнал для непрерывного медицинского образования врачей*. 2015;2:35–42. [Ametov A.S., Prudnikova M.A. The place of new classes of hypoglycemic drugs in modern algorithms for managing type 2 diabetes. *Zhurnal dlya nepreryvnogo meditsinskogo obrazovaniya vrachev*. 2015;2:35–42. (in Russian)]
 31. Аметов А.С., Брашенкова А.В. Роль и место инкретинов в достижении всестороннего гликемического контроля. *РМЖ. Эндокринология*. 2011;7:1690–1692. [Ametov A.S., Brashchenkova A.V. Role and place of incretins in achieving comprehensive glycemic control. *RMZh. Endokrinologiya*. 2011;7:1690–1692. (in Russian)]
 32. Muscelli E., Casolaro A., Gastaldelli A., Mari A., Seghieri G., Astiarraga B. et al. Mechanisms for the antihyperglycemic effect of sitagliptin in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(8):2818–2826.
 33. Mishriky B.M., Cummings D.M., Tanenberg R.J. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015;109(2):378–388.
 34. Del Prato S., Camisasca R., Wilson C., Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes Obes. Metab.* 2014;16(12):1239–1246.
 35. Avogaro A., Fadini G.P. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on microvascular diabetes complications. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2884–2894.
 36. Kovatchev B., Cobelli C. Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(4):502–510.
 37. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995;44(8):968–998.
 38. Майоров А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2011;1:35–43. [Mayorov A.Yu. Insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Sakharnyi diabet*. 2011;1:35–43. (in Russian)]
 39. Аметов С., Гусенбекова Д.Г. Роль ингибиторов ДПП-4 в коррекции нарушений жирового обмена у пациентов с СД2 типа и ожирением. *Сахарный диабет*. 2015;18(3):85–92. [Ametov S., Gusenbekova D.G. The role of DPP-4 inhibitors in the correction of fat metabolism disorders in patients with type 2 diabetes and obesity. *Sakharnyi diabet*. 2015;18(3):85–92. (in Russian)]