

**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ СИСТЕМНОГО  
ВОСПАЛЕНИЯ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТОСТИ У БОЛЬНЫХ  
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И  
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

М.С. Расин, З. А. Шаенко

Украинская медицинская стоматологическая академия, г.Полтава

**Введение.** Сахарный диабет 2 типа (СД2) и атеросклероз (АС), являющийся морфофункциональной основой ишемической болезни сердца (ИБС), имеют общие патогенетические корни. В основе их патогенеза, по современным данным, лежит хроническое вялотекущее системное воспаление (ХВВ) и инсулинорезистентность (ИР). СД2 является «конечной точкой» развития ИР, которая начинается с гиперинсулинемии. Через много лет, по мере усиления ИР и ослабления компенсаторных возможностей инсулярного аппарата, возникает нарушение толерантности к углеводам и, только затем, гипергликемия натощак, СД2. АС прогрессирует пропорционально ХВВ и ИР задолго до манифестации СД2, являющегося лишь верхушкой айсберга воспалительно-метаболических нарушений [3]. Некомпенсированный СД2 лишь ускоряет развитие АС и ИБС, свидетельствуя о высоком уровне СВВ и ИР и внося новые элементы в патогенез микро - и макрососудистой патологии. Клинические исследования ACCORD [17], ADVANCE [25] и VADT [16] показали, что жесткий контроль гликемии с помощью инсулина (ИН) и препаратов сульфонилмочевины (СМ) не приводит к снижению общей и сердечно-сосудистой смертности, частоты инфарктов миокарда и инсультов у больных СД2. Оптимизацию лечения ИБС у больных СД2 связывают не столько с прогрессом гипогликемизирующей терапии, сколько с мероприятиями, направленными на снижение СВВ и ИР [1, 27].

**Роль диеты и физических упражнений.** Показано, что постпрандиальное повышение уровня свободных насыщенных жирных

кислот (СЖК) в крови немедленно вызывает ИР и ХВВ, длительность и степень которых пропорциональна уровню СЖК в крови. Избыточная масса тела и внутриабдоминальное ожирение сопровождаются ИР, связанной с повышением уровня СЖК и маркеров СВВ [10]. Традиционная «средиземноморская» диета, содержащая повышенное соотношение ненасыщенных к насыщенным СЖК и  $\omega$ -3 к  $\omega$ -6 полиненасыщенных СЖК, много фруктов, овощей, орехов и натуральных зерен, по сравнению с типичной североамериканской и европейской диетой (мало отличающейся от обычной украинской диеты), оказывает выраженное противовоспалительное действие и снижает уровень ИР [18]. Большое количество исследований, проанализированных в обзоре Teixeira de LE и соавторов [29], однозначно свидетельствуют о том, что регулярная физическая тренировка снижает уровень СВВ и ИР. Таким образом, рациональное питание и регулярные физические упражнения в любом возрасте были и остаются надежным средством профилактики и лечения ИБС у больных с ИР, МС и СД2 [28].

### **Сахароснижающие средства**

**Инсулин.** Известно, что СД2 во многих случаях впервые диагностируется на фоне острых интеркурентных заболеваний: инфекционных, хирургических, острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда или инсульта. В этом случае эндокринолог, согласно существующей доктрине, назначает больным инсулин (ИН). Показано, что ИН оказывает противовоспалительное действие, в частности, уменьшает уровень С-реактивного белка в крови больных инфарктом миокарда на 40% [12]. Традиционно, небольшие дозы ИН (4-6 ЕД) применяются в смеси с глюкозой и калием в/в, как противоаритмическая терапия у больных острым инфарктом миокарда. Однако систематическая монотерапия ИН после завершения острой патологии у больных СД2 имеет противоположные результаты. В работах И.П. Кайдашева [1] и известного американского эндокринолога R. DeFronzo [15] показано, что ИН в больших дозах (а ИР при СД2 требует назначения больших доз ИН) ускоряет развитие АС [21]. Гиперинсулинемия усиливает ИР [26], способствует образованию

триглицеридов (ТГ) и липопротеидов низкой и очень низкой плотности и транспорта их в гладкомышечные клетки сосудов (ГМКС) [22], а также образованию коллагена и пролиферации ГМКС и активации ХВВ [13]. Кроме того, инсулин стимулирует аппетит и приводит к увеличению массы тела. Таким образом, терапия ИН больных СД2 не только не оказывает профилактического и лечебного действия в отношении АС и ИБС, но и ухудшает их состояние. В экспериментах и упомянутых выше клинических исследованиях было четко показано ухудшение прогноза больных ИБС при попытках достичь компенсации гликемии с помощью ИН [15].

### **Препараты сульфонилмочевины**

Механизм действия производных сульфонилмочевины (СМ) заключается в стимуляции выделения бета-клетками ИН. Следовательно, речь идет, как и при введении экзогенного ИН, об увеличении концентрации ИН в крови больных СД2. В этом случае, гиперинсулинемия менее выражена, так как ИН поступает естественным путем в печень, где оказывает основной эффект, однако, влияния на ИР и СВВ не наблюдается [8]. Поэтому результаты сравнительных исследований кардиопротективного эффекта СМ и метформина или глитазонов свидетельствуют не в пользу первых [28]. Кроме того, широко идут научные споры про кардиотоксический эффект СМ. Он связан с молекулярными процессами, индуцируемыми СМ. Присоединения СМ к протеину мембраны бета-клеток закрывает калиевые каналы, что способствует поступлению кальция внутрь клетки и секреции ИН. К сожалению, эффект неспецифичен для бета-клеток и наблюдается в отношении миоцитов миокарда, что, в некоторых случаях, приводит к развитию фатальных аритмий [8]. Таким образом, препараты СМ не могут считаться предметом выбора в коррекции СВВ и ИР.

### **Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (глиптины)**

Глюкагоноподобные пептиды (ГПП-1), их рецепторы (ГПП-1Р) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) представляют

глюкозозависимую инсулиотропную систему, оказывающую прямое и опосредованное влияние на сердечно-сосудистую систему. Два класса медикаментов: агонисты ГПП-1 и ингибиторы ДПП оказывают множественное кардиопротективное действие, в том числе, снижают системное воспаление [30]. Ингибиторы ДПП-4 повышают эндогенную концентрацию ГПП-1 путем предохранения его от деструкции, то есть наиболее физиологическим путем [20]. Таким образом, они устраняют риски, связанные с гипергликемией и не создают новых рисков, связанных с гиперинсулинемией. Они вошли в клиническую практику относительно недавно, но противовоспалительный эффект их установлен [32]. ДПП-4 являются сериновыми протеазами, которые расщепляют многие регуляторные факторы, включая хемокины и фактор роста. ДПП-4 ингибируют Т-клетки и продукцию цитокинов, показали эффективность в преклинических исследованиях на моделях воспалительных заболеваний: артритов, рассеянного склероза, колита.

### **Метформин**

Метформин (МФ) назначается всем больным СД2, у которых диета и физическая нагрузка не дает достаточного эффекта. МФ – подавляет неогликогенез в печени и увеличивает поглощение глюкозы мышечной тканью (снижает ИР). В исследовании, проведенном у 250 тысяч пациентов госпиталей для ветеранов в США было установлено, что назначение метформина или диеты предупреждало на 2 случая смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 1000 пациентов в год, чем прием препаратов СМ[14]. В механизме действия МФ важное место занимает подавление транскрипционной активности ядерного транскрипционного фактора каппа В (ЯТФ каппа В, NFκB), являющегося основным провоспалительным ЯТФ каппа В (NFκB). Повышенная активность NFκB развивается параллельно ИР задолго до развития СД2. Это явление названо И.П. Кайдашевым «прекондиционированием» NFκB [1]. Противовоспалительная активность МФ изучена во многих клинических исследованиях. Результаты их

неоднозначны. Во многих случаях они оказались меньше, чем при применении диеты и физических упражнений, розиглитазона [23] и инсулина[5]. В других исследованиях частичная противовоспалительная активность МФ подтверждена [11]. Расхождения в данных клинических исследований связаны, по мнению некоторых авторов, с различиями в контингентах больных, сроках наблюдения и сопутствующей терапией [7]. Все авторы едины во мнении о высокой профилактической и лечебной ценности метформина у больных СД2 на доклинической и клинической стадии развития ИБС [7].

### **Глитазоны (тиазолидиноны, ТЗД)**

ТЗД являются мощными лигандами-активаторами рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом-гамма (PPAR $\gamma$ ). Они являются наиболее активными препаратами для снижения ИР и СВВ. PPAR $\gamma$  являются ключевыми регуляторами адипогенеза. Они снижают уровень СЖК в крови, направляя липиды во вновь образованные адипоциты, что восстанавливает чувствительность мышечной ткани к инсулину. Они снижают уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и повышают липопротеины высокой плотности (ЛПВП). ТЗД также оказывают противовоспалительное действие. Это связано с их ингибирующим влиянием на макрофаги и другие клетки иммунной системы, а также подавлением транскрипционной активности NF $\kappa$ B путем трансрепрессии.

В настоящее время единственным препаратом этой группы, активно используемым для профилактики и лечения ИБС, остается пиоглитазон.

Другие представители ТЗД: троглитазон, розиглитазон, сиглитазон и другие, полностью или частично сняты с рынка по соображениям безопасности [19]. Преимущества пиоглитазона перед другими представителями группы ТЗД также связывают с частичной активацией PPAR $\alpha$  [24].

## **Фибраты**

Фибраты являются агонистами PPAR $\alpha$ . PPAR $\alpha$  управляет транскрипцией генов ключевых ферментов бета-окисления СЖК в печени и мышцах. Их активация способствует снижению уровня триглицеридов (ТГ) в крови и ИР. PPAR $\alpha$ , как и PPAR $\gamma$ , снижает СВВ. Благодаря этому фибраты используются для профилактики и лечения ИБС [3]. В настоящее время активно изучается действие двойных агонистов PPAR $\gamma/\alpha$ , что может привести к появлению новых средств профилактики и лечения ИБС у больных СД2 и МС [19].

### **Агонисты PPAR $\beta/\delta$**

PPAR $\beta/\delta$  начали изучать значительно позже первых двух изомеров этой группы ЯТФ. В настоящее время, благодаря появлению высокоселективных агонистов и антагонистов PPAR $\beta/\delta$ , известно, что эти рецепторы широко распространены в организме человека. Наиболее важными местами их действия являются мышцы, кожа и мозг. Агонисты PPAR $\beta/\delta$  снижают ИР, имеют высокую противовоспалительную активность и коррелируют дислипидемию. Один из агонистов - GW501516, находится во второй фазе клинических испытаний, как средство профилактики и лечения АС [9].

### **Новые направления в использовании агонистов PPAR**

Помимо изучения двойных агонистов PPAR $\gamma/\alpha$ , ведутся поиски тройных агонистов. Предполагается, что некоторые парадоксы в лиганд-активации PPAR $\gamma$  связаны с наличием оптимального диапазона силы такой активации [31]. Некоторые авторы считают, что ТЗД являются чересчур мощными активаторами. Предлагается использовать «парциальные» активаторы, в частности, тельмисартан, основным эффектом которого до настоящего времени (как и у всех сартанов) считалась блокада рецепторов ангиотензина II первого типа [6]. Установлено, что подобным действием обладают статины. В частности, в одном из экспериментов в лаборатории И.П. Кайдашева показано, что аторвастатин снижает воспалительную активацию и увеличивает апоптоз макрофагов крови людей [2]. Это

заставляет по новому оценить профилактический и лечебный эффект статинов при ИБС.

### **Заключение и перспективы дальнейших исследований**

Системное вялотекущее воспаление и инсулинорезистентность являются движущими силами развития АС, ИБС и СД2. Снижение ИР и СВВ – необходимые условия профилактики и лечения этих заболеваний и их сочетаний. Из рассмотренных в данном обзоре методов коррекции ИР и СВВ на первом месте стоят диетические мероприятия и физическая активность, остающиеся пока единственными средствами первичной профилактики. При их недостаточной эффективности у больных СД2, метформин, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида (иксенатид, лираглутид), ингибиторы ДПП-4 (глиптины) и активаторы PPAR, как полные: ТЗД, фибраты, так и парциальные: тельмисартан, статины, могут быть использованы с целью коррекции ИР и СВВ [4].

Это, ни в коей мере, не означает, что инсулин и препараты СМ не должны использоваться у больных СД2. Известно, что каждый процент НВА1с сверх 5% увеличивает риск макро-, и особенно, микрососудистых осложнений СД2 на 20%, а названными выше ингибиторами СВВ и ИР далеко не всегда удается добиться коррекции гликемии. Необходимо лишь воздерживаться от монотерапии ИН и СМ или только их сочетанием.

Следует также помнить, что естественными активаторами всех трех изомеров PPAR являются насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты и уровень активности этих рецепторов прямо связан с характером питания [18]. Также установлено, что физическая активность значительно влияет на транскрипционную активность этих и других ЯТФ [29]. Это возвращает нас к началу нашего изложения проблемы, но уже на новом уровне, и дальнейшие исследования этих взаимодействий и взаимовлияний могут привести к новым достижениям на пути профилактики АС и ИБС у здоровых лиц с начальными формами ИР, а также у больных СД2 и МС.

## Литература

1. Кайдашев И.П. NF-κB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза /И.П. Кайдашев// Международный эндокринологический журнал 2011; 3(35): 35-40.
2. Кайдашев И.П., Расін О.М., Микитюк М.В., Расін М.С. Аторвастатин та розиглітазон індують апоптоз моноцитів/макрофагів крові: роль поліморфізму гена PPARγ. Ліки 2007; 4: 55-58.
3. Расин А.М., Кайдашев И.П., Расин М.С. Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом обструктивном заболевании легких (обзор литературы). Український терапевтичний журнал 2006; 2: 100-108.
4. Патент 83145 Україна. МПК А61К31/00. Спосіб раціональної комплексної терапії хворих з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу / З.О.Шаєнко, М.С.Расін, І.П.Кайдашев, О.В.Лігоненко, І.І.Дігтяр (Україна).- Заявл. 18.03.13; Опубл. 27.08.13 // Бюл. №16.
5. Aruna D. et al. Effects of Initiating Insulin and Metformin on Glycemic Control and Inflammatory Biomarkers Among Patients With Type 2 Diabetes/ The LANCET Randomized Trial. JAMA, 2009, - v. 302, -N. 11.-P. 343-356.
6. Balakuma P., Sonam Kathuria. Submaximal PPARγ activation and endothelial dysfunction: new perspectives for the management of cardiovascular disorders. BJP 2012 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01938
7. Besterman W. Metformin, Asymmetric Dimethylarginine, and Cancer : The Keys to the Kingdom or a Tool to Pick the Lock? Care and Cost. Posted on December 14, 2010 by joelklepper.
8. Bell D.S.H. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? CMAJ.- 2006.-vol. 174 no. 2.-P. 185-186.



9. Bishop-Bailey D., Jonas Bystrom. Emerging roles of peroxisome proliferator-activated receptor- $\beta/\delta$  in inflammation, *Pharmacology & Therapeutics*.-2009.-v. 124.-P. 141–150
10. Boden G. Obesity and FreeFattyAcids (FFA) *Endocrinol Metab Clin North Am*.- 2008.-v. 37(3).-P. 635–ix.
11. Carter AM, Bennett CE, Bostock JA, Grant PJ. Metformin reduces C-reactive protein but not complement factor C3 in overweight patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*.- 2005.-v.22(9).-P.1282-1284.
12. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*.- 2004.-v.109(7).-P. 849-854.
13. Coletta D, Balas B, Chavez AO, et al. Effect of acute physiological hyperinsulinemia on gene expression in human skeletal muscle in vivo. *Am J Physiol Endo Metab*.- 2008.-v.294.-P. E910–E917.
14. Christianne L. Roumie et al. Comparative Effectiveness of Sulfonylurea and Metformin Monotherapy on Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes Mellitus: A Cohort Study. *Ann Intern Med*.-2012.-v.157(9).-P. 601-610.
15. DeFronzo R. A.. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*.- 2010.- v 53(7).-P. 1270–1287.
16. Duckworth W, Abraira C, Mortiz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*.- 2009.-v. 360.-P.129–139.
17. Gerstein HC al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*.-2008.-v.358.-P. 2345–2359.
18. Greer A. An anti-inflammatory diet: The next frontier in preventive medicine. *JAPPA*. Review article 02. 2012.

19. Janice V. PPAR- $\gamma$  as a Therapeutic Target in Cardiovascular Disease: Evidence and Uncertainty. *JLR*.-2012.-024505-Version 2.
20. Jose T, Inzucchi SE *Diab Vasc Dis Res*.- 2012.- v.9(2).-P. 109-16.
21. Kashyap SR, DeFronzo RA. The insulin resistance syndrome: physiologic considerations. *Diab Vasc Dis Res*.-2007.-v.4.-P. 13–19.
22. Koopmans SJ, Kushwaha RS, DeFronzo RA. Chronic physiologic hyperinsulinemia impairs suppression of plasma free fatty acids and increases de novo lipogenesis in conscious normal rats. *Metabolism*.- 1999.-v.48.- P. 330–337.
23. Onder F. et al. The effects of rosiglitazone and metformin on inflammation and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2011 .-v.48(4).-P. 297-302..
24. Orasanu G et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist pioglitazone represses inflammation in a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-dependent manner in vitro and in vivo in mice. *J Am Coll Cardiol*.-2008.-v. 52(10):869-81.
25. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med*. -2008.-v.358.-P. 2560–2725.
26. Prato S, Leonetti F, Simonson DC, et al. Effect of sustained physiologic hyperinsulinemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. *Diabetologia*.-1994.-P. 37.-P. 1025–1035.
27. Sarah Y. Diet, Inflammation, and Glycemic Control in Type 2 Diabetes: An Integrative Review of the Literature. *Journal of Nutrition and Metabolism*.- 2012.- V. 2012, Article ID 542698. doi:10.1155/2012/542698.
28. Søren S. Lund et al. Impact of metformin versus repaglinide on non-glycaemic cardiovascular risk markers related to inflammation and endothelial

- dysfunction in non-obese patients with type 2 diabetes Eur J Endocrinol .- 2008.- Eur J Endocrinol .- 2008.-158.- P. 35-46.
29. Teixeira L.E. et al. . Regular Physical Exercise as a Strategy to Improve Antioxidant and Anti-Inflammatory Status: Benefits in Type 2 Diabetes Mellitus. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2012,-v. 2012. ArticleID 741545, doi:10.1155/2012/741545.
30. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. Endocr Rev.- 2012.- v.33(2).-P. 187-215.
31. Walczak R and Tontonoz P. PPARadigms and PPARadoxes: expanding roles for PPARg in the control of lipid metabolism. J of lipid Research.-2002.- V. 43.-P. 176-185.
32. Yazbeck R, Howarth GS, Abbott CA Long-Term. Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibition Reduces Atherosclerosis and Inflammation via Effects on Monocyte Recruitment and Chemotaxis. Circulation.-2011.- v.124(21).- P. 2338-49.

## РЕЗЮМЕ

### СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

М.С. Расин, З. А. Шаенко

Украинская медицинская стоматологическая академия

**Ключевые слова:** системное воспаление, инсулинорезистентность, сахароснижающие средства, здоровый образ жизни.

Средиземноморская диета и регулярные физические упражнения остаются лучшими средствами снижения системного вялотекущего воспаления (СВВ) и инсулинорезистентности (ИР). Из препаратов, назначаемых больным сахарным диабетом 2 типа, наибольшим эффектом

обладают агонисты рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR), активаторы системы инкретина и метформин. Ведутся научные споры применение «субмаксимальных», двойных и тройных агонистов PPAR. Препараты сульфонилмочевины оказывают очень слабый противовоспалительный эффект и не снижают ИР, а инсулин в качестве монотерапии увеличивает ИР.

## SUMMARY

### MODERN METHODS OF CORRECTION OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND INSULIN RESISTENS BY PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

MS Rasin, ZA Shaenko

Ukrainian Medical Stomatological Academy

**Keywords:** systemic inflammation, insulin resistance, glucose-lowering preparates

Mediterranean diet and regular exercise are the best means to reduce the systemic smoldering inflammation (SI) and insulin resistance (IR). Of drugs prescribed to patients with diabetes mellitus type 2, have the greatest effect receptor agonists that activate the peroxisome proliferator (PPAR], activators of incretine and metformin. Debate the use of "submaximal" double and triple agonist PPAR. Sulfonylurea drugs have very weak anti-inflammatory effect and is not reduce insulin resistance, and insulin as monotherapy increases IR.

## РЕЗЮМЕ

### Сучасні методи корекції системного запалення та інсулінорезистентності у хворих ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу

М.С. Расін, З. О. Шаєнко

Українська медична стоматологічна академія

**Ключові слова:** системне запалення, інсулінорезистентність, цукрознижувальні засоби, здоровий спосіб життя.

Середземноморська дієта і регулярні фізичні вправи залишаються кращими засобами зниження системного запалення з в'ялим перебігом (СВЗ) та інсулінорезистентності (ІР). З препаратів, що призначаються хворим на цукровий діабет 2 типу, найбільшим ефектом володіють агоністи рецепторів, що активують проліферацію пероксисом (PPAR), активатори системи інкретину і метформін. Ведуться дебати щодо застосування «субмаксимальних», подвійних і потрійних агоністів PPAR. Препарати сульфонілсечовини надають дуже слабкий протизапальний ефект і не знижують ІР, а інсулін в якості монотерапії збільшує ІР.