

# ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

УДК: 616-021.1

DOI 10.52575/2687-0940-2022-45-1-5-19

## Инсулинорезистентность как предиктор полиморбидности. Патогенетическая терапия (обзор литературы)

Голивец Т.П.<sup>1</sup>, Ликризон С.В.<sup>1</sup>, Дубоносова Д.Г.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

<sup>2</sup> Городская поликлиника города Белгорода,  
Россия, 308600, г. Белгород, Белгородский проспект, д. 99  
E-mail: golivets@ya.ru; ya.diana-art@yandex.ru; likrizonendo@mail.ru

**Аннотация.** В литературе все чаще обсуждается феномен инсулинорезистентности как фактор полиморбидности. Накоплена доказательная база о патогенетической роли инсулинорезистентности для формирования ряда социально значимых заболеваний, снижающих качество и продолжительность жизни пациентов. Обсуждается роль клеточных белков-транспортёров в регуляции обмена глюкозы как одно из звеньев терапевтического воздействия. Акцентировано внимание на влияние инсулина на процессы нейрогенеза, его ангио- и нейропротективные свойства. Рассмотрены уровни развития инсулинорезистентности, определяющие оптимизацию фармакотерапевтического воздействия, выбор наиболее доступного для клинико-амбулаторных условий метода определения инсулинорезистентности, оценка результатов которого позволит оценивать эффективность проводимого лечения. Предложены различные способы определения данной патологии и осуществляется поиск новых подходов к ее лечению. В данной статье представлен обзор существующей информации об известных на данный момент патогенетических механизмах инсулинорезистентности, а также используемых в клинической практике способах ее диагностики и терапевтической коррекции. Приведен обзор наиболее современных и перспективных пероральных сахароснижающих препаратов и их плеотропных эффектов.

**Ключевые слова:** инсулинорезистентность, рецепторы инсулина, транспортеры глюкозы GLUT-4, гиперинсулинемия, гипергликемия, индекс НОМА, индекс Саго, индекс Matsuda, полиморбидность

**Для цитирования.** Голивец Т.П., Ликризон С.В., Дубоносова Д.Г. 2022. Инсулинорезистентность как предиктор полиморбидности. Патогенетическая терапия (обзор литературы). Актуальные проблемы медицины. 45 (1): 5–19. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-5-19

## Insulin resistance as a predictor of polymorbidity. Pathogenetic therapy (review)

Tatyana P. Golivets, Sergey V. Likrizon, Diana G. Dubonosova

<sup>1</sup> Belgorod National Research University,  
85 Pobedy St., Belgorod 308015, Russia

<sup>2</sup> Polyclinic of the city of Belgorod,  
99 Belgorod Ave., Belgorod 3080600, Russia  
E-mail: golivets@ya.ru; ya.diana-art@yandex.ru; likrizonendo@mail.ru

**Abstract.** The phenomenon of insulin resistance as a factor of polymorbidity is increasingly discussed in the literature. The evidence base on the pathogenetic role of insulin resistance for the formation of a number of



socially significant diseases that reduce the quality and life expectancy of patients has been accumulated. The role of cellular transporter proteins in the regulation of glucose metabolism as one of the links of therapeutic action is discussed. Attention is focused on the effect of insulin on the processes of neurogenesis, its angio- and neuroprotective properties. The levels of insulin resistance development that determine the optimization of pharmacotherapeutic effects, the choice of the most accessible method for determining insulin resistance for clinical and outpatient conditions, the evaluation of the results of which will allow evaluating the effectiveness of the treatment. Various methods of determining this pathology are proposed and new approaches to its treatment are being sought. This article provides an overview of the existing information about the currently known pathogenetic mechanisms of insulin resistance, as well as the methods used in clinical practice for its diagnosis and therapeutic correction. An overview of the most modern and promising oral hypoglycemic drugs and their pleotropic effects is given.

**Keywords:** insulin resistance, insulin receptors, glucose transporters GLUT-4, hyperinsulinemia, hyperglycemia, NOMA index, Caro index, Matsuda index, polymorbidity

**For citation:** Golivets T.P., Likrizon S.V., Dubonosova D.G. 2022. Insulin resistance as a predictor of polymorbidity (review). Pathogenetic therapy. Challenges in Modern Medicine. 45 (1): 5–19 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-5-19

### Патогенетические основы инсулинорезистентности

С точки зрения патофизиологии инсулинорезистентность (ИР) рассматривается как состояние, сопровождающееся снижением ответной реакции клеток-мишеней периферических тканей к биологическому действию гормона инсулина [Демидова, Зенина, 2019; Gutiérrez-Rodelo et al., 2017].

К основным биологическим эффектам инсулина на уровне клеток относят: обеспечение мембранного транспорта глюкозы и ионов, регуляцию ферментативной активности, обеспечивающей преобладание анаболических процессов (гликогенеза, липогенеза и синтеза белка) и торможение катаболических процессов. Инсулину также принадлежит роль в поддержании в крови оптимальной концентрации свободных жирных кислот (СЖК).

Наиболее изученным является механизм действия инсулина на уровне клеток инсулинозависимых тканей (поперечнополосатых мышц, жировой и печеночной тканей). Известно, что инсулин повышает потребление глюкозы мышечной и жировой тканями, способствует образованию в печени и в мышцах гликогена, при этом препятствует образованию глюкозы из неуглеводных продуктов, т. е. уменьшает глюконеогенез и, подавляя активность ферментов, расщепляющих гликоген, тормозит гликогенолиз.

В литературе описан механизм поступления глюкозы в клетки, который зависит от участия белков – переносчиков, действие которых регулируется инсулином. Так, основной переносчик глюкозы в мышечной и жировой тканях транспортер глюкозы 4 типа – GLUT-4, при отсутствии инсулина находится в цитозольных везикулах, но под влиянием инсулина происходит переход его молекул в плазматическую мембрану, где осуществляется перенос глюкозы в клетку, а при снижении уровня инсулина транспортер глюкозы возвращается в цитозоль и, соответственно, транспорт глюкозы прекращается [Haddad et al., 2020]. В жировой клетчатке, наделенной высокой плотностью рецепторов инсулина, в качестве наиболее важных биологических эффектов можно выделить усиление под его влиянием образование жировой ткани – липогенез и снижение распада жировой ткани – липолиз.

Жизненно важные анаболические эффекты реализуется при его влиянии на белковый обмен. Так, благодаря влиянию инсулина усиливается поглощение аминокислот тканями, тем самым усиливается синтез белка [Дедов и др., 2017].

Важно отметить, что биологическая роль инсулина не ограничиваются только его влиянием на основные метаболические процессы, известно его участие в делении и размножении клеток, описаны нейромодуляторные механизмы влияния инсулина на процес-

сы нейрогенеза, изучены его нейропротективные свойства и роль в регуляции когнитивных процессов и пищевого поведения [Spinelli et al., 2019; Sposato et al., 2019].

Ярким примером многогранности эффектов инсулина является эндотелий сосудов, где его действие направлено на снижение тонуса сосудов и уменьшение ишемии тканей. Известно, что инсулин в клетках эндотелия стимулирует активность ряда ферментов, которые увеличивают синтез оксида азота (NO). При участии NO в гладкомышечных клетках (ГМК), расположенных в самой стенке сосуда, включается механизм работы вторичных посредников: активируется фермент гуанилатциклаза, стимулирующий синтез цГМФ, который последовательно запускает механизм фосфолирования белков и способствует снижению уровня кальция в клетках. Изменение уровня кальция в цитоплазме ГМК сосудов ведет к релаксации гладких мышц, торможению склонности тромбоцитов к их агрегации. В итоге происходит расширение просвета сосудов и снижение общего периферического давления, то есть реализуется вазодилатирующий эффект, а также за счет снижения агрегации форменных элементов в просвете сосуда – антиагрегантный [Brozovich, 2016]. Соответственно, при нарушении чувствительности к инсулину в самих сосудах за счет спазма будет повышаться общее периферическое сопротивление, а в просвете сосудов – усиливаться агрегация тромбоцитов, что будет способствовать повышению АД, нарушению микроциркуляции и ишемизации тканей, увеличению риска тромбообразования.

В кардиомиоцитах действие инсулина можно разделить на энергетическое и анаболическое. Энергетическая функция реализуется через GLUT-4, который обеспечивает перенос глюкозы в кардиомиоциты. Анаболическая функция определяется такими процессами, как синтез гликогена, метаболизм липидов, синтез белка, рост, сократимость и апоптоз [Gutiérrez-Rodelo et al., 2017].

Таким образом, даже краткий обзор основных действий инсулина в различных органах и тканях указывает на важность поддержания хорошей чувствительности тканей к данному гормону для нормального функционирования отдельных клеток, тканей и органов в целом. Как известно, инсулин является пептидным гормоном и в своей химической структуре содержит 51 аминокислоту. Ген, кодирующий первичную структуру предшественника инсулина, находится на коротком плече 11 хромосомы. В структуре инсулина выделяют цепь А, содержащую 21 аминокислоту и цепь В, состоящую из 30 аминокислот. Хорошо изучен механизм синтеза инсулина в  $\beta$ -клетках островков поджелудочной железы, который происходит по определенным этапам: вначале синтезируется препроинсулин, который трансформируется в проинсулин, и эти два метаболита инсулина не активны. В дальнейшем происходит трансформация в активный гормон, способный оказывать действие на органы и ткани. Необходимо отметить тот факт, что синтез инсулина и секреция не являются сопряженными процессами, так как образование инсулина зависит от уровня глюкозы в крови, а именно стимулируется глюкозой [Zhu et al., 2017]. При этом секреция инсулина зависит от ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ), точнее, стимулируется ионами  $\text{Ca}^{2+}$ . Поэтому даже при высоком уровне глюкозы в случае низкого уровня  $\text{Ca}^{2+}$  секреция инсулина будет также низкой [Hyeon-Jeong et al., 2018].

Инсулиновые рецепторы, расположенные в клетках инсулинзависимых тканей, состоят из 4 субъединиц, соединенных дисульфидными контактами. Практически снаружи мембраны расположены 2 альфа-субъединицы, а 2 бета-субъединицы проникают через мембрану и продолжают в цитоплазму. Инсулин с высокой специфичностью связывается и взаимодействует с 2 наружными альфа-субъединицами, но благодаря установленным собственным энзимным связям субъединиц между собой внутренние бета-субъединицы при этом аутофосфорилируются. Таким образом, инсулиновый рецептор является структурным образцом энзим-связанного рецептора с внутренней тирозинкиназной активностью. Фосфорилирование  $\beta$ -субъединицы рецептора приводит к местной активации тирозинкиназы и вызывает фосфорилирование других внутриклеточных белков, включая



группу, названную субстратами инсулинового рецептора (СИР) 1 и 2. Активированный СИР-1 при участии фермента фосфатидилинозитол-3-киназы включает сигнальный путь, стимулирующий транслокацию глюкозного транспортера GLUT-4 из цитозоля в плазматическую мембрану, выполняя при этом трансмембранный перенос глюкозы в клетки жировой и мышечной ткани.

Располагая знаниями о возможных нарушениях процессов синтеза самого инсулина, нарушениях его химической структуры, поломках в строении рецепторов, либо нарушениях действия внутриклеточных посредников инсулина, выделяют уровни развития ИР: до-рецепторный, рецепторный и пострецепторный [Демидова, Зенина, 2019].

Дорецепторный уровень предполагает все нарушения до момента воздействия инсулина на саму клетку. Такие нарушения могут быть обусловлены мутацией кодирующего гена, нарушением синтеза предшественников инсулина  $\beta$ -клетками островков Лангерганса, а также нарушением химической структуры самого активного инсулина, который в таком случае не может быть распознан рецептом. Соответственно, при рецепторном механизме формирования ИР происходят изменения на уровне рецепторов инсулина, расположенных на самой клетке инсулинозависимых тканей. Это может быть связано как с уменьшением общего числа рецепторов к инсулину на таких клетках, так и с дефектом строения самих рецепторов, не позволяющим воспринимать им инсулин нормального строения. Однако большая часть нарушений в действии инсулина встречается на пострецепторном уровне, что связано со структурными либо функциональными изменениями внутриклеточных белков, играющих роль вторичных посредников. Например, при изучении механизмов нарушения чувствительности тканей к инсулину отдельно на уровне мышечной жировой и печеночных тканей установлено, что ИР мышечной ткани обусловлена нарушениями на уровне внутриклеточных переносчиков глюкозы GLUT-4 с дефицитом поступления и потребления глюкозы миоцитами [Sushko et al., 2019]. В то же время мышечную ИР связывают с накоплением избыточного количества СЖК, которые являются субстратом для избыточного синтеза триглицеридов (ТГ). Этот факт установлен при исследовании биоптатов мышц *in vitro*, позволяя заключить, что именно гипертриглицеридемия приводят к нарушению функций и уменьшению количества внутриклеточных транспортеров глюкозы GLUT-4, а ТГ в таком случае являются негормональными антагонистами инсулина [Пашенцева и др., 2017].

В механизмах формирования печеночной ИР можно выделить несколько патологических моментов. Во-первых, на фоне снижения чувствительности тканей к инсулину, несмотря на компенсаторную гиперинсулинемию (ГИ), инсулин не оказывает подавляющее влияние на глюконеогенез в печени и происходит неконтролируемое повышение продукции глюкозы печенью. Во-вторых, из-за избыточного синтеза и поступления в кровь СЖК блокируются процессы фосфолирирования глюкозы и это приводит к активации глюконеогенеза, усугубляющего ИР. В результате этих патологических процессов в крови происходит повышение уровня глюкозы и, как следствие, усиление выработки инсулина  $\beta$ -клетками с формированием «патологического круга». При этом на фоне постоянной ГИ в результате изменения активности таких ферментов, как липопротеинлипаза и печеночная триглицеридлипаза, происходят патологические изменения в липидном профиле вследствие увеличения синтеза и секреции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), повышения концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижения уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Установлено, что степень выраженности ИР связана с накоплением жиров внутри клеток, поскольку внутриклеточные липиды нарушают передачу сигнала от рецептора инсулина и снижают инсулинзависимый захват глюкозы в клетках инсулинзависимых тканей, усугубляя состояние ИР, ведущее к развитию сахарного диабета 2 типа (СД2). За счет повышения в крови СЖК происходит их отложение в островках поджелудочной железы с оказанием липотоксичного действия на  $\beta$ -клетки, что в итоге приводит к нарушению сек-

реции инсулина [Пашенцева и др., 2017]. Накопление в организме СЖК и глицерина является следствием утраты антилиполитического действия инсулина по причине ИР жировой ткани.

Также в литературе представлены факты, указывающие на взаимосвязь между ИР и воспалением жировой клетчатки. Так, при ожирении в клетках жировой ткани отмечены следующие морфологические изменения: клеточная инфильтрация, нарастающая гипертрофия адипоцитов, их фиброз, изменения микроциркуляции. Имеет значение повышение в крови уровня неспецифических маркеров воспаления (С-реактивного белка, фибриногена, лейкоцитов). Также отмечены изменение синтетической функции жировых клеток, которые приобретают способность к синтезу иммунных комплексов и цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6), запускающих процесс воспаления [Пашенцева и др., 2017; Herold., Kalucka, 2021].

Необходимо коснуться и генетической предрасположенности к ИР. Об этом говорят результаты обследования пациентов с СД2, у которых выявлены точечные мутации в кодирующем гене СИР-1. Результаты проведенных исследований позволили определить пять классов таких мутаций: 1) приводящие к снижению скорости биосинтеза рецепторов инсулина; 2) ухудшающие внутриклеточный транспорт и посттрансляционный процессинг; 3) приводящие к дефектам связывания инсулина; 4) сопровождающиеся снижением рецепторной активности тирозинкиназы; 5) ускоряющие деградацию рецептора инсулина [Gutiérrez-Rodelo et al., 2017].

В последнее время в литературе указывается на связь дефицита витамина D с риском снижения чувствительности к инсулину, что может прогнозировать развитие метаболического синдрома (МС), нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и развитие СД2 [Егшатын, 2018].

Из всего сказанного выше можно сделать вывод о многофакторности и сложности патогенеза ИР, привлекающей внимание клиницистов вследствие многочисленного количества ассоциированных с ней заболеваний и патологических состояний, – в первую очередь это абдоминальное ожирение (АО), МС и СД2 [Демидова и др., 2020]. Сам факт присутствия ИР у таких пациентов может повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [Munwar., Pango, 2020], так как ИР патогенетически связана с гипергликемией, гиперинсулинемией, дислипидемией, АГ, эндотелиальной дисфункцией, хроническим воспалением, повышенной реактивностью тромбоцитов и гиперкоагуляцией. Нарушение действия инсулина рассматривается как основной патофизиологический дефект у пациентов с СД2 [Артымук, Тачкова, 2021].

Внимание практикующих специалистов к проблеме ИР обусловлено необходимостью раннего ее распознавания для предупреждения развития многих патологических состояний, связанных с нарушением физиологических механизмов влияния инсулина на основные метаболические процессы в организме. Проблема ИР требует комплексного подхода и нуждается во взаимодействии представителей различных медицинских специальностей. В частности, в гинекологической практике ИР рассматривают как ключевой фактор в патогенезе синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), наблюдаемый одновременно с повышенным содержанием СЖК и АО [Чжоу и др., 2017; Древаль, 2018]. ИР может быть следствием и патогенетической составляющей ряда эндокринных болезней, таких как эректильная дисфункция у мужчин, тиреотоксикоз, гипотиреоз, синдром Иценко – Кушинга, акромегалия, феохромоцитомы, т. е. заболеваний, где своевременная диагностика ИР и ее адекватное лечение позволят в полной мере избежать нежелательных последствий. Среди неэндокринных заболеваний, ассоциированных с ИР, рассматривают ишемическую болезнь сердца (ИБС), АГ, сочетающиеся с нарушением жирового, углеводного и пуринового обменов, хроническую болезнь почек (ХБП), цирроз печени, ревматоидный артрит, подагру, хроническую сердечную недостаточность (ХСН), сепсис, болезнь Альцгеймера [Ormazabal et al., 2018]. Ранняя диагностика ИР у пациентов является очень актуальной в связи с возможностью своевременной терапевтической коррекции этого состоя-



ния и первичной профилактики нарушений углеводного обмена, предотвращения развития и прогрессирования атеросклероза и формирования сердечно-сосудистой патологии и других упомянутых заболеваний и патологических состояний.

### Методы диагностики инсулинорезистентности в клинико-амбулаторных условиях

Как известно, в клинической практике среди рутинных критериев, которые указывают на высокую вероятность присутствия ИР, рассматривают АО, гипертриглицеридемию и АГ. Судить о снижении чувствительности клеток органов-мишеней к действию инсулина также позволяют результаты при проведении орального глюкозо-толерантного теста (ОГТТ): нарушенная гликемия натощак (НГТ) и повышенный уровень глюкозы через 2 часа после углеводной нагрузки (постпрандиальная гипергликемия – ПГ). Эти показатели, как правило, сочетаются с лабораторной компенсаторной ГИ, существенно превышающей нормативные значения уровня инсулина плазмы натощак (ИПН), или так называемой базальной ГИ.

В многочисленных популяционных исследованиях, проведенных в США, европейских странах, а также в России была показана патологическая роль базальной ГИ в развитии ССЗ, связанных с атеросклерозом. Базальная ГИ является компонентом патофизиологических механизмов, определяющих связь ожирения с этими заболеваниями. Значение уровня ИПН больше 18 мкЕД/мл расценивается как базальная ГИ и может служить в качестве самостоятельного маркера ИР. Поскольку время полужизни С-пептида в крови в 8 раз больше чем у инсулина, для подтверждения полученного результата в отношении ГИ рекомендуется одновременное определение и этого показателя.

Для практикующего врача важен выбор наиболее доступного для клинико-амбулаторных условий метода определения ИР, оценка результатов которого позволит оценивать эффективность проводимого лечения. В настоящее время в литературе предложен ряд способов лабораторной диагностики ИР, хотя данные способы являются относительными, тем не менее позволяют судить об ИР. Так, для количественной оценки резистентности к инсулину в 1985 году ученым Matthews D.R. и соавт. был предложен индекс ИР - НОМА-IR, разработанный на основе математической гомеостатической модели (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Для определения ИР с помощью этой модели необходимо определение концентрации иммунореактивного инсулина (ИРИ) в мкЕД/мл и глюкозы плазмы в ммоль/л натощак (ГПН), затем вычисляется показатель НОМА-IR по формуле:  $[\text{ИПН (мкЕД/мл)} \times \text{ГПН (ммоль/л)}] \div 22,5$ . Полученное значение более чем 2,27 может рассматриваться как присутствие ИР.

К методам непрямой оценки ИР относится также и индекс QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index) – индекс количественной оценки инсулиновой чувствительности, который рассчитывается с использованием обратной суммы логарифмов инсулина натощак и глюкозы натощак и определяется по формуле:  $1/\log(\text{уровень ГПН мг/дл}) + \log(\text{ИПН мкЕД/мл})$ ; в норме – более 0,332, более низкие числа отражают более высокую ИР.

Показатели НОМА-IR и QUICKI демонстрируют достаточно высокую корреляцию с результатами экспериментального клэмп-теста и могут использоваться в клинической практике для отражения степени чувствительности к инсулину, однако значения этих индексов существенно зависят от применяемого метода определения концентрации инсулина.

С целью стандартизации в широкомасштабных исследованиях пороговое значение резистентности к инсулину, выраженной в НОМА-IR, определяют как 75 перцентиль его кумулятивного популяционного распределения. Было установлено, что для определения риска развития СД2 в группе пациентов с уровнем глюкозы ниже 7 ммоль/л, НОМА-IR более информативен, чем сами по себе показатели базальной глюкозы или инсулина. Этот довольно простой, хотя и относительный метод оценки резистентности к инсулину по

настоящее время используется в клинической практике эндокринологов и кардиологов. Повышение индекса НОМА-IR наблюдают и при неалкогольном стеатозе печени (НАСГ).

Нарушенную ИР отмечают и при хроническом гепатите С (генотип 1). Имеются сведения, что повышение НОМА-IR среди таких пациентов ассоциировано с худшим ответом на комбинированную противовирусную терапию, чем у пациентов с нормальными значениями этого показателя [Ткаченко, Малеев, 2016]. Коррекцию ИР рассматривают как одну из важных целей в терапии как гепатита С, так и в лечении НАСГ.

Еще одним маркером ИР, метод определения которого предложен в 1991 году французским ученым Саго J. и довольно широко используется в ряде европейских стран, является соотношение глюкозы к инсулину натощак. Для выполнения этого расчета учитывается уровень ГПН (в ммоль/л) и ИПН (в мкМЕ/мл).

Индекс Саго = ГП базальная / ИРИ базальный. Количественным критерием является значение  $> 0,33$ . Значения Саго ниже  $0,33$  свидетельствуют об ИР. Этот показатель можно использовать как для определения ИР, так и оценки эффективности проведенной терапии. Увеличение этого показателя можно рассматривать как улучшение чувствительности к инсулину.

В отдельных случаях имеет значение проведение ОГТТ с определением уровня глюкозы и инсулина не только натощак, но и через 2 часа после нагрузки, и расчет их соотношения может служить хорошим маркером скрытой ИР. В качестве альтернативного метода диагностики ИР используется проведение ОГТТ с определением индекса Matsuda, отражающего общую чувствительность к инсулину во время ОГТТ, так как при его расчете используются показатели гликемии и инсулина как натощак, так и после нагрузки глюкозой.

Индекс Matsuda рассчитывают по формуле:  $M = 10000 / \sqrt{\text{ИПН}} \times \text{ГПН} \times \text{мИП} \times \text{мГП}$ , где: ИПН – инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл); ГПН – глюкоза плазмы натощак (мг/дл), мИПН и мГПН – средние показатели инсулина и глюкозы в ходе ОГТТ [Matsuda, DeFronzo, 1999]. Как показали расчеты, этот маркер имеет высокую чувствительность и может применяться для определения ИР в случае отсутствия явных ее признаков натощак.

Поскольку ГПН в основном зависит от продукции глюкозы печенью, а ИПН является основным регулятором этой продукции, то логично рассматривать индексы НОМА-R и QUICKI как показатели, в большей степени отражающие ИР печеночной ткани. По изменению показателя Matsuda можно судить о чувствительности к инсулину не только печеночной, но и мышечной и жировой ткани в постпрандиальном периоде.

Таким образом, в качестве более доступных маркеров для количественного определения ИР в современных клиничко-амбулаторных условиях можно использовать: 1) определение уровня инсулина в крови натощак (оценка базальной гиперинсулинемии); 2) гомеостатическую модельную оценку (показатель НОМА-IR); 3) соотношение глюкозы (ммоль/л) к инсулину (в мкЕд/мл) натощак – индекс Саго; 4) соотношение глюкозы (в мг/дл) к инсулину (в мкЕд/мл) через 2 часа при проведении ОГТТ.

### **Терапевтическая коррекция инсулинорезистентности**

В связи с важной клинической значимостью для прогноза и качества жизни пациентов, находящихся в группе риска развития ассоциированных с ИР заболеваний, постоянно изучаются и внедряются в клиническую практику всевозможные методы коррекции ИР. Многочисленными исследованиями было показано, что изменение образа жизни пациентов с переходом на рациональный режим питания и расширение физической активности способствуют уменьшению массы тела и снижению ИР. Анализируя статистические данные приведенные в литературе, можно отметить, что эффективность диетотерапии и физических нагрузок в профилактике СД2 весьма значительна. Показано, что только рациональная диета снижает риск развития СД2 на 33 %, но при сочетании диеты и адекватных физических нагрузок риск его развития может быть снижен на 51 % [Кондратьева, Иванова, 2017].



Однако при планировании питания следует учитывать, что снижение массы тела должно быть безопасным для здоровья пациента. Поэтому оптимально для каждого пациента разрабатывать индивидуальные рекомендации по питанию с учетом его национальных и вкусовых привычек [Кондратьева, Иванова, 2017], поскольку строгое ограничение может привести к депрессивному настрою и отказу от диетотерапии. Безопасным для здоровья считается снижение массы тела примерно на 5–10 % в течении 6–12 месяцев. Снижение массы тела на 2–4 кг в месяц (но не более 5 кг) достаточно хорошо переносится самим пациентом, безопасно и вполне выполнимо [Дедов и др., 2019]. У пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена диетотерапия является ключевым методом в лечении ИР.

Важным дополнением к рациональной диетотерапии являются регулярные физические нагрузки, так как именно они значительно повышают чувствительность мышечной ткани к инсулину. Поэтому, учитывая пользу, рациональная физическая нагрузка включена в многие алгоритмы лечения как ранних нарушений углеводного обмена на стадии предиабета, так и лечения самого СД2. В алгоритмах, разработанных American Association of Clinical Endocrinologists (ААСЕ) и российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), указывается на необходимость выполнения умеренной физической нагрузки не менее 30 мин в сутки и не менее 150 мин в неделю [Дедов, Мельниченко, 2018; Diabetes Prevention Program Research Group, 2015]. Отмечено, что после тренировки улучшенная чувствительность к инсулину может сохраняться до 12 часов и более (в целом до 48 часов). Но для увеличения количества переносчиков глюкозы и повышения их активности физические нагрузки должны быть регулярными [Дедов и др., 2019].

В литературе планирование мероприятий по изменению образа жизни [Mokhtari et al., 2022] противопоставляется медикаментозной терапии в профилактике развития СД2. Из проведенных исследований как пример можно привести DPP (Diabetes Prevention Program). В данном исследовании сопоставлялись такие методы профилактики СД2 у предрасположенных людей, как модификация образа жизни и прием метформина. Результаты двух исследовательских программ оценены в динамике 15 лет и представлены в отчете DPPOS (Diabetes Prevention Program Outcomes Study), которое на протяжении 12 лет являлось следующей частью исследования DPP. В исследовании DPP участвовало 3 234 пациента с предиабетом в возрасте старше 25 лет и с ИМТ >25 кг/м<sup>2</sup>. С целью определения эффективности различных методов профилактики развития сахарного диабета всех пациентов разделили на 3 группы: 1-я группа – где пациенты получали плацебо и стандартные рекомендации по модификации образа жизни; 2-я группа пациентов в качестве профилактики получала метформин 1700 мг/сут; 3-я группа пациентов была ориентирована на активные физические нагрузки, которые включали 16 индивидуальных учебных занятий со специалистом, а затем индивидуальные или групповые занятия. Средняя продолжительность наблюдения составила 2,8 года. При оценке результатов отмечено снижение массы тела на 0,1, 2,1 и 5,6 кг в группах плацебо, метформина и активных физических нагрузок соответственно. Максимальное снижение риска развития СД2 отмечено в третьей группе (на 58 % против плацебо и метформина, в то время как в группе метформина снижение составило 31 % против плацебо).

При анализе достигнутых результатов у 2 группы пациентов (группа метформина) наибольшая эффективность выявлена у пациентов с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, а также с уровнем глюкозы плазмы натощак 6,1–6,9 ммоль/л, демонстрируя положительные эффекты бигуанидов в качестве профилактики СД2 у пациентов, имеющих очень высокий риск его развития. Спустя некоторое время в 3-й группе кратность занятий была уменьшена до 6 в год, в то время как в группах плацебо и метформина не было изменений по ведению пациентов. Отмечено, что в группе приема метформина тенденция к снижению веса сохранялась, в то время как у пациентов третьей группы в результате снижения физических нагрузок быстро нивелировалась, что подтверждает ключевую роль физической активности в поддержании нормальной массы тела пациентов [Zhou et al., 2017].



Помимо диетотерапии и изменения образа жизни пациентов в литературе широко обсуждается вопрос о рациональности и выборе медикаментозной терапии ИР как потенциального предиктора развития многих патологий. В свое время основными фармакологическими средствами для снижения ИР были признаны бигуаниды и тиазолидиндионы [Xourgia et al., 2019].

Представитель бигуанидов – метформин активно воздействует на два звена в развитии ИР: на уровне печеночной и мышечной тканей, благодаря следующим фармакологическим свойствам: уменьшение выработки глюкозы в самой печени за счет снижения процессов гликогенолиза и глюконеогенеза, усиление поглощения глюкозы скелетными мышцами, снижение всасывания глюкозы в тонком кишечнике. Бигуаниды положительно влияют и на липидный обмен: снижают количество СЖК и триглицеридов в плазме [Дедов и др., 2019].

Если взять во внимание результаты мультицентрического рандомизированного исследования DPP, в котором проводилось сравнение группы пациентов с НТГ, принимающих метформин в дозировке 850 мг 2 раза в день, с пациентами, у которых также установлено НТГ, но не принимающих медикаментозной терапии, то в группе пациентов, получающих метформин, было зафиксировано снижение риска развития СД2 на 31 %. Не случайно в рекомендациях ADA метформин представлен для профилактики СД2 у пациентов, имеющих очень высокий риск его развития [Кондратьева, Иванова, 2017].

В 2007 г. всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК) обозначило метформин для профилактики СД2 при наличии следующих показаний: ИМТ более 27 кг/м<sup>2</sup> в сочетании с АО, наследственной предрасположенностью к СД2 и наличием дислипидемии, АГ [Кондратьева, Иванова, 2017]. Изучено положительное влияние метформина у лиц с НТГ и ожирением для снижения систолического АД и уменьшения гипертрофии миокарда левого желудочка [Макишева, 2016]. В отдельных работах указано на стимулирующее влияние метформина на уровни инкретинов, в частности обозначена способность метформина значительно повышать уровни глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) [Демидова, 2010].

Как известно, ИР и ассоциированные с ней нарушения углеводного обмена значительно повышают риск сосудистых катастроф, но своевременная ее коррекция априори способна существенно снижать риск развития инсультов и инфарктов. Так, в исследованиях UKPDS было показано снижение риска развития инсультов на 41 %, инфарктов – на 39 %, общей смертности – на 39 % у пациентов СД2, получавших метформин. Кроме того, в динамике десятилетнего контроля у данных пациентов значительно снижался риск макро- и микрососудистых осложнений [Демидова, Кишкович, 2019].

Однако оказалось, что метформин в большей степени эффективен для нормализации метаболических процессов, но при этом малорезультативно использовать его в качестве монотерапии для коррекции веса.

Что касается фармакотерапевтических эффектов тиазолидиндионов, то они участвуют в контроле уровня глюкозы и липидов путем усиления транскрипции генов, усиливающих действие внутриклеточных эффекторов инсулина. Модуляция транскрипции генов осуществляется благодаря агонистическому действию на ядерные гамма-рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR- $\gamma$ ). В исследованиях показано, что эти препараты, усиливая путь метаболический, одновременно ингибируют и путь атерогенный. Основным эффектом тиазолидиндионов связан с уменьшением липотоксичности, что улучшает чувствительность тканей к инсулину. Усиление под влиянием тиазолидиндионов митохондриального окисления жиров в мышцах и печени способствует уменьшению ИР, превосходя в этом метформин [Gutiérrez-Rodelo et al., 2017].

Однако результаты исследования RECORD указали на ряд зафиксированных у пациентов СД, получающих инсулин, при приеме росиглитазона побочных эффектов, ограничивающих их применение: повышение риска переломов, задержку жидкости в организме и прогрессирование ХСН [William et al., 2013].



В последние годы одним из довольно перспективных направлений в коррекции ИР и веса является использование препаратов ГПП-1. Изучены основные эффекты ГПП-1: активация транспорта глюкозы в ГМК, обеспечение инсулинозависимого поглощения глюкозы адипоцитами, супрессия глюконеогенеза на уровне печени. Опосредованное действие ГПП-1 связано со стимуляцией его рецепторов на уровне ядер гипоталамуса, что приводит к устранению аппетита и усилению чувства насыщения. В результате уменьшения потребления пищи снижается масса тела пациентов, сокращается объем висцерального жира, что в итоге способствует улучшению чувствительности к действию инсулина.

В литературе имеется информация о применении в клинической практике комплексного препарата Субетта, терапевтическая активность которого обусловлена его сенситизирующим влиянием на инсулиновые рецепторы. Субетта за счет механизмов аллостерической модуляции синтезирует рецептор к инсулину, существенно повышает чувствительность тканей к инсулину посредством стимулирования переноса глюкозы транспортерами GLUT-4 в миоциты. Такой механизм действия возможен благодаря наличию аффинноочищенных антител к С-концевому фрагменту  $\beta$ -субъединицы инсулинового рецептора и к ферменту – NO-синтазе. При этом происходит повышение чувствительности как к эндогенному, так и к экзогенному инсулину [Mkrtumyan et al., 2018]. Указана роль препарата в снижении эндотелиальной дисфункции за счет наличия антител к эндотелиальной NO-синтазе, приводящих к повышению ее активности и, как следствие, повышению уровня NO, оказывающего эндотелиопротективное действие и влияние на снижение реактивности сосудов, уменьшение сосудистой спазма, нормализацию уровня АД и улучшение периферической микроциркуляции [Суплотова и др., 2021].

Достаточно хорошо изучена терапевтическая эффективность препаратов-ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в повышении чувствительности инсулиновых рецепторов к эндогенному инсулину за счет снижения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАС) и способности к блокированию симпатической активности. Доказана их роль в улучшении показателей углеводного, липидного и пуринового обменов [Vitale et al., 2005]. В экспериментальных исследованиях на животных получены данные о том, что ИАПФ и БРА достоверно снижали ИР и уровень гликемии, активировали захват глюкозы периферическими тканями и увеличивали экспрессию транспортера глюкозы GLUT-4 в жировой ткани, сердечной мышце и скелетной мускулатуре, что определяет показания к использованию данных препаратов в комплексной терапии полиморбидных пациентов.

В последние годы практический интерес клиницистов сосредоточен на изучении относительно нового класса пероральных сахароснижающих препаратов (ПСП) – ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа (SGLT2), эффект которых основан на подавлении почечной реабсорбции глюкозы, независимо от влияния инсулина. Установлено, что стимулированная таким образом глюкозурия сопровождается потерей 200–300 ккал/сут. и в результате создавшегося энергодефицита способствует снижению массы тела за счет расходования жировой ткани как из подкожного, но в большей степени из висцерального депо, что определяет существенное преимущество препаратов этой группы среди широкого спектра ПСП. Таким образом, ингибиторы SGLT2 вследствие устранения фактора глюкозотоксичности и снижения массы жировой ткани преимущественно за счет висцерального жира опосредованно влияют на повышение чувствительности периферических тканей к инсулину и улучшение секреции инсулина  $\beta$ -клетками.

Как оказалось, терапевтический потенциал ингибиторов SGLT2 включает ряд негликемических эффектов. Например, у всех препаратов этого класса была установлена способность снижать АД. Получена интерпретация возможных механизмов гипотензивного эффекта, которые включают осмотический диурез, снижение массы тела, натрийуретический эффект, ведущий к снижению секреции ренина клетками юкстагломерулярного аппарата почек. Также отмечен существенный урикозурический эффект, позволяющий сни-

зять концентрацию мочевой кислоты в плазме крови до 17,8 %, что также актуально с позиции снижения кардиоваскулярных рисков. Устойчивые кардио- и нефропротективные эффекты ингибирования НГЛТ-2 продемонстрированы в нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях: EMPA-REG OUTCOME и не так давно завершившимся DECLARE-TIMI-58. Кроме того, результаты крупного международного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования DAPA-HF с участием пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) позволили сделать экспертное заключение о приоритетном рассмотрении дапаглифлозина в качестве дополнения к стандартной терапии ХСНнФВ независимо от наличия СД2 с целью уменьшения выраженности симптомов, улучшения прогноза выживаемости и снижения числа будущих госпитализаций в связи с ХСН.

В 2019 г. была подана заявка на регистрацию нового показания для назначения дапаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ в РФ, Европе и США. В то же время управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США приняло решение о приоритетном рассмотрении дапаглифлозина для снижения риска сердечно-сосудистой смерти или ухудшения сердечной недостаточности у взрослых пациентов с СНнФВ. В ноябре 2019 г. на совещании Совета российских экспертов по ХСН была принята резолюция о целесообразности назначения дапаглифлозина для профилактики неблагоприятных исходов ХСН у пациентов с СНнФВ в РФ.

Весьма актуальным является новое направление научных исследований о применении препаратов витамина D в коррекции ИР. По результатам экспериментальных и клинических исследований последних лет получены убедительные данные о патогенетической взаимосвязи между ИР и витамином D, которые демонстрируют необходимость поддержания адекватного статуса витамина D с целью уменьшения выраженности метаболических нарушений и снижения риска развития ассоциированных с ИР заболеваний.

### Заключение

Таким образом, на основании проанализированной литературы можно сделать вывод о сложном патогенезе ИР, который определяет высокий риск развития целого ряда заболеваний. Снижение чувствительности к инсулину сопровождается нарушениями как в углеводном, так и белковом, жировом обменных процессах с развитием дисфункции различных органов и тканей, что и приводит к полиморбидности. В настоящее время предложены различные способы определения ИР, а также осуществляется поиск новых, эффективных методов лечения. Однако, несмотря на масштабность представленных в современной литературе материалов по данной проблеме, все еще не определены оптимальные подходы к преодолению патологической направленности ИР. Очевидно то, что для коррекции ИР необходим комплексный патогенетический подход. В настоящее время в арсенале лечения ИР имеются лекарственные препараты с изученной эффективностью, однако ни один из них не может самостоятельно повлиять на все механизмы развития патологических событий, для достижения цели необходима комбинированная терапия в сочетании со сбалансированной диетотерапией и дозированными физическими нагрузками.

### Список литературы

- Артымук Н.В., Тачкова О.А. 2021. Новое о патогенезе и лечении синдрома поликистозных яичников. РМЖ. 1: 17–22.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. 2018. Эндокринология: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа. 1112 с. ил. 1112 с. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446041.html>. (дата обращения: 19.12.2021).
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. 2019. Клинические рекомендации. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. Москва; 22(S1) DOI: 10.14341/DM221S1.



- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. 2017. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 20 (1): 13–41.
- Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. 2019. Роль инсулинорезистентности в развитии сахарного диабета и других состояний. Современные возможности коррекции. РМЖ. 10: 116–122.
- Демидова Т.Ю. 2010. Этиопатогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диабете 2 типа. Фарматека. 16 (210): 18–24.
- Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. 2019. Предиабет: современное состояние проблемы и возможности коррекции. РМЖ. 10 (II): 60–67.
- Демидова Т.Ю., Плахотня В.М., Грицкевич Е.Ю. 2020. Патогенетические подходы к ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Новые потребности и новые возможности. РМЖ. 6: 347–351.
- Древаль А.В. 2018. Диабетологическая практика. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 544 с. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441930.html> (дата обращения: 19.12.2021).
- Егшатын Л.В. 2018. Неклассические эффекты витамина D. Ожирение и метаболизм. 15 (1): 12–18.
- Кондратьева Л.В., Иванова Л.П. 2017. Метформин в терапии метаболических нарушений: гликемические и негликемические эффекты. Эндокринология. 2: 22–27.
- Макишева Р.Т. 2016. Адаптивный смысл инсулинорезистентности. Вестник медицинских технологий. 1: 61–67.
- Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. 2017. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике. Ожирение и метаболизм. 9–17.
- Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Рожинская Л.Я. 2021. К вопросу о патогенетических механизмах влияния ожирения на уровень витамина D. Ожирение и метаболизм. 18 (2): 169–174.
- Ткаченко Л.И., Малеев В.В. 2016. Инсулинорезистентность и хронический гепатит С. Терапевтический архив. 88 (11): 29–36.
- Чжоу Ю., Хэмбли Б.Д., Маклахан К.С. 2017. Связь ФТО с ожирением и длиной теломер. Журнал Биомедицинских наук. 2: 21–28.
- Brozovich F.V., Nicholson C.J., Degen C.V., Yuan Z. Gao, Aggarwal M., Morgan K.G. 2016. Mechanisms of Vascular Smooth Muscle Contraction and the Basis for Pharmacologic Treatment of Smooth Muscle Disorders. *Pharmacol Rev* 68:476–532. doi.org/10.1124/pr.115.010652
- Diabetes Prevention Program Research Group. 2015. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 3(11): 866–875.
- Gutiérrez-Rodelo C., Roura-Guiberna A., Olivares-Reyes A.J. 2017. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: An Update. *Gac. Med. Mex.* 153 (2): 214–228.
- Haddad D., Al Madhoun A., Nizam R., Al-Mulla F. 2020. Role of Caveolin-1 in Diabetes and Its Complications. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 9761539. doi: 10.1155/2020/9761539
- Herold J., Kalucka J. 2021. Angiogenesis in Adipose Tissue: The Interplay Between Adipose and Endothelial Cells. *Front. Physiol.* 11: 624903. doi: 10.3389/fphys.2020.624903
- Hyeon-Jeong Hwang, Kyoung-Su Park, Jang Hyun Choi, Lucio Cocco, Hyun-Jun Jang, Pann-Ghill Suh. 2018. Zafirlukast promotes insulin secretion by increasing calcium influx through L-type calcium channels. *J. Cell. Physiol.* 233 (11): 8701–8710. doi: 10.1002/jcp.26750.
- Kleinridders A., Ferris H.A., Cai W., Kahn C.R. 2014. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes.* 63 (7): 2232–43.
- Kuboki K., Jiang Z.Y., Takahara N. 2000. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin. *Circulation.* 101: 676–681.
- Matsuda M., DeFronzo R.A. 1999. *Diabetes Care.* 22: 1462–1470.
- Mkrtumyan A., Romantsova T., Vorobiev S., Volkova A., Vorokhobina N., Tarasov S., Putilovskiy M., Andrianova E., Epstein O. 2018. Efficacy and safety of Subetta add-on therapy in type 1 diabetes mellitus: The results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 142: 1-9. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.04.044
- Mokhtari E., Teymoori F., Farhadnejad H., Mirmiran P., Azizi F. 2022. Development and validation of dietary and lifestyle insulinemic indices among Iranian adult population. *Nutr Metab (Lond).* 19 (1): 5. doi: 10.1186/s12986-021-00640-6

- Munwar S., Ilango K. 2020. The Journey of Thiazolidinediones as Modulators of PPARs for the Management of Diabetes: A Critical Review. *Med. Chem. (Los Angeles)*. 10: 5. DOI: 10.37421/mccr.2020.10.547.
- Ormazabal V., Nair S., Elfeky O., Claudio A., Carlos S., Felipe A.Z. 2018. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 17, 122. doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4
- Spinelli M., Fusco S. and Grassi C. 2019. Brain Insulin Resistance and Hippocampal Plasticity: Mechanisms and Biomarkers of Cognitive Decline. *Front. Neurosci.* 13: 788. doi: 10.3389/fnins.2019.00788
- Sposato V., Canu N., Fico E., Fusco S., Bolasco G., Ciotti M.T. 2019. The medial septum is insulin resistant in the AD presymptomatic phase: rescue by nerve growth factor-driven IRS1 activation. *Mol. Neurobiol.* 56, 535–552. doi: 10.1007/s12035-018-1038-4
- Sushko O.O., Iskra R.J., & Pankalo L.I. 2019. Influence of chromium citrate on oxidative stress in the tissues of muscle and kidney of rats with experimentally induced diabetes. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 10 (2), 209–214. doi:10.15421/0219231
- Vitale C., Mercurio G., Castiglioni C. 2005. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc. Diabetol.* 4: 6–11.
- William R. Hiatt, Sanjay Kaul, Robert J. Smith. 2013. The Cardiovascular Safety of Diabetes Drugs – Insights from the Rosiglitazone Experience. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1285–1287. DOI: 10.1056/NEJMp1309610
- Xourgia E., Papazafropoulou A., Melidonis A. 2019. Antidiabetic treatment on memory and spatial learning: From the pancreas to the neuron. *World. J. Diabetes.* 10 (3): 169–180. DOI: 10.4239/wjd.v10.i3.169
- Zhou L., Liu H., Wen X. 2017. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients. *J. Hypertens.* 35 (1): 18–26.
- Zhu Y., Liu Q., Zhou Z., Ikeda Y. 2017. PDX1, Neurogenin-3, and MAFA: critical transcription regulators for beta cell development and regeneration. *Stem. Cell. Res. Ther.* 8 (1): 240.

## References

- Artyumuk N.V., Tachkova O.A. 2021. Novoe o patogeneze i lechenii sindroma polikistozyh yaichnikov [New information about the pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome]. *RMZH.* 1: 17–22.
- Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. 2018. Endokrinologiya: nacional'noe rukovodstvo [Endocrinology. National leadership]. 2-e izd., pererab. i dop. – Moskva: GEOTAR-Media. 1112 s. il. 1112 s. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446041.html>. (data obrashcheniya: 19.12.2021).
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Yu. 2019. Klinicheskie rekomendacii. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bol'nym saharnym diabetom [Clinical recommendations. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus]. 9-j vypusk. Moskva; 22(S1) DOI: 10.14341/DM221S1.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. 2017. Epidemiologiya saharnogo diabeta v Rossijskoj Federacii: kliniko-statisticheskij analiz po dannym Federal'nogo registra saharnogo diabeta [Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Register of Diabetes Mellitus]. *Saharnyj diabet.* 20 (1): 13–41.
- Demidova T.Yu., Zenina S.G. 2019. Rol' insulinorezistentnosti v razvitii saharnogo diabeta i drugih sostoyanij. Sovremennye vozmozhnosti korrekcii [The role of insulin resistance in the development of diabetes mellitus and other conditions. Modern correction capabilities]. *RMZH.* 10: 116–122.
- Demidova T.Yu. 2010. Etiopatogeneticheskaya rol' insulinorezistentnosti v razvitii metabolicheskikh i sosudistyh narushenij pri saharnom diabete 2 tipa [Etiopathogenetic role of insulin resistance in the development of metabolic and vascular disorders in type 2 diabetes mellitus]. *Farmateka.* 16 (210): 18–24.
- Demidova T.Yu., Kishkovich Yu.S. 2019. Prediabet: sovremennoe sostoyanie problemy i vozmozhnosti korrekcii [Prediabetes: the current state of the problem and the possibilities of correction]. *RMZH.* 10(II): 60–67.
- Demidova T.Yu., Plahotnyaya V.M., Grickevich E.Yu. 2020. Patogeneticheskie podhody k vedeniyu pacientov s saharnym diabetom 2 tipa. Novye potrebnosti i novye vozmozhnosti [Pathogenetic



- approaches to the management of patients with type 2 diabetes mellitus. New needs and new opportunities]. *RMZH*. 6: 347–351.
- Dreval' A.V. 2018. *Diabetologicheskaya praktika [Diabetic practice]*. Moskva: GEOTAR-Media. 544 s. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441930.html> (data obrashcheniya: 19.12.2021).
- Egshatyan L.V. 2018. *Neklassicheskie efekty vitamina D [Non-classical effects of vitamin D]*. *Ozhirenie i metabolizm*. 15 (1): 12–18.
- Kondrat'eva L.V., Ivanova L.P. 2017. *Metformin v terapii metabolicheskikh narushenij: glikemicheskie i neglikemicheskie efekty [Metformin in the treatment of metabolic disorders: glycemic and non-glycemic effects]*. *Endokrinologiya*. 2: 22–27.
- Makisheva R.T. 2016. *Adaptivnyy smysl insulinorezistentnosti [Adaptive meaning of insulin resistance]*. *Vestnik medicinskih tekhnologij*. 1: 61–67.
- Pashenceva A.V., Verbovoj A.F., Sharonova L.A. 2017. *Insulinorezistentnost' v terapevticheskoy klinike [Insulin resistance in a therapeutic clinic]*. *Ozhirenie i metabolizm*. 9–17.
- Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Rozhinskaya L.Ya. 2021. *K voprosu o patogeneticheskikh mekhanizmah vliyaniya ozhireniya na uroven' vitamina D [On the pathogenetic mechanisms of the effect of obesity on vitamin D levels]*. *Ozhirenie i metabolizm*. 18 (2): 169–174.
- Tkachenko L.I., Maleev V.V. 2016. *Insulinorezistentnost' i hronicheskij gepatit C [Insulin resistance and chronic hepatitis C]*. *Terapevticheskij arhiv*. 88 (11): 29–36.
- Chzhou Yu., Hembli B.D., Maklahan K.S. 2017. *Svyaz' FTO s ozhireniem i dlinoj telomere [The relationship of FTO with obesity and telomere length]*. *Zhurnal Biomedicinskih nauk*. 2: 21–28.
- Brozovich F.V., Nicholson C.J., Degen C.V., Yuan Z. Gao, Aggarwal M., Morgan K.G. 2016. *Mechanisms of Vascular Smooth Muscle Contraction and the Basis for Pharmacologic Treatment of Smooth Muscle Disorders*. *Pharmacol Rev* 68:476–532. doi.org/10.1124/pr.115.010652
- Diabetes Prevention Program Research Group. 2015. *Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study*. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 3(11): 866–875.
- Gutiérrez-Rodelo C., Roura-Guiberna A., Olivares-Reyes A.J. 2017. *Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: An Update*. *Gac. Med. Mex*. 153 (2): 214–228.
- Haddad D., Al Madhoun A., Nizam R., Al-Mulla F. 2020. *Role of Caveolin-1 in Diabetes and Its Complications*. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 9761539. doi: 10.1155/2020/9761539
- Herold J., Kalucka J. 2021. *Angiogenesis in Adipose Tissue: The Interplay Between Adipose and Endothelial Cells*. *Front. Physiol*. 11: 624903. doi: 10.3389/fphys.2020.624903
- Hyeon-Jeong Hwang, Kyoung-Su Park, Jang Hyun Choi, Lucio Cocco, Hyun-Jun Jang, Pann-Ghill Suh. 2018. *Zafirlukast promotes insulin secretion by increasing calcium influx through L-type calcium channels*. *J. Cell. Physiol*. 233 (11): 8701–8710. doi: 10.1002/jcp.26750.
- Kleinridders A., Ferris H.A., Cai W., Kahn C.R. 2014. *Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function*. *Diabetes*. 63 (7): 2232–43.
- Kuboki K., Jiang Z.Y., Takahara N. 2000. *Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin*. *Circulation*. 101: 676–681.
- Matsuda M., DeFronzo R.A. 1999. *Diabetes Care*. 22: 1462–1470.
- Mkrtumyan A., Romantsova T., Vorobiev S., Volkova A., Vorokhobina N., Tarasov S., Putilovskiy M., Andrianova E., Epstein O. 2018. *Efficacy and safety of Subetta add-on therapy in type 1 diabetes mellitus: The results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial*. *Diabetes Res Clin Pract*. 142: 1-9. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.04.044
- Mokhtari E., Teymoori F., Farhadnejad H., Mirmiran P., Azizi F. 2022. *Development and validation of dietary and lifestyle insulinemic indices among Iranian adult population*. *Nutr Metab (Lond)*. 19 (1): 5. doi: 10.1186/s12986-021-00640-6
- Munwar S., Ilango K. 2020. *The Journey of Thiazolidinediones as Modulators of PPARs for the Management of Diabetes: A Critical Review*. *Med. Chem. (Los Angeles)*. 10: 5. DOI: 10.37421/mccr.2020.10.547.
- Ormazabal V., Nair S., Elfeky O., Claudio A., Carlos S., Felipe A.Z. 2018. *Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease*. *Cardiovasc Diabetol* 17, 122. doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4

- Spinelli M., Fusco S. and Grassi C. 2019. Brain Insulin Resistance and Hippocampal Plasticity: Mechanisms and Biomarkers of Cognitive Decline. *Front. Neurosci.* 13: 788. doi: 10.3389/fnins.2019.00788
- Sposato V., Canu N., Fico E., Fusco S., Bolasco G., Ciotti M.T. 2019. The medial septum is insulin resistant in the AD presymptomatic phase: rescue by nerve growth factor-driven IRS1 activation. *Mol. Neurobiol.* 56, 535–552. doi: 10.1007/s12035-018-1038-4
- Sushko O.O., Iskra R.J., & Ponkalo L.I. 2019. Influence of chromium citrate on oxidative stress in the tissues of muscle and kidney of rats with experimentally induced diabetes. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 10 (2), 209–214. doi:10.15421/0219231
- Vitale C., Mercurio G., Castiglioni C. 2005. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc. Diabetol.* 4: 6–11.
- William R. Hiatt, Sanjay Kaul, Robert J. Smith. 2013. The Cardiovascular Safety of Diabetes Drugs – Insights from the Rosiglitazone Experience. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1285–1287. DOI: 10.1056/NEJMp1309610
- Xourgia E., Papazafiropoulou A., Melidonis A. 2019. Antidiabetic treatment on memory and spatial learning: From the pancreas to the neuron. *World. J. Diabetes.* 10 (3): 169–180 DOI: 10.4239/wjd.v10.i3.169
- Zhou L., Liu H., Wen X. 2017. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients. *J. Hypertens.* 35 (1): 18–26.
- Zhu Y., Liu Q., Zhou Z., Ikeda Y. 2017. PDX1, Neurogenin-3, and MAFA: critical transcription regulators for beta cell development and regeneration. *Stem. Cell. Res. Ther.* 8 (1): 240.

**Конфликт интересов:** о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

**Conflict of interest:** no potential conflict of interest related to this article was reported.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Голивец Татьяна Павловна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии, Медицинский институт НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

**Ликризон Сергей Вячеславович**, аспирант кафедры факультетской терапии, Медицинский институт НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

**Дубоносова Диана Геннадьевна**, заведующая поликлиническим отделением, ОГБУЗ «Городская поликлиника города Белгорода», ассистент кафедры госпитальной терапии, Медицинский институт НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Tatyana P. Golivets**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

**Sergey V. Likrizon**, Postgraduate student, Department of Faculty Therapy, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

**Diana G. Dubonosova**, Head of the Outpatient Department «City Polyclinic of Belgorod», Assistant of the Department of Hospital Therapy, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia