

УДК 616.12-008.1

**МЕХАНИЗМЫ ДВУХСТОРОННЕЙ ВЗАИМОСВЯЗИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ
И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
(ОБЗОР)**

М.Т. Дуйшеналиева, Г.Э. Османкулова, С.Ш. Мамасаидова, А.М. Норузбаева

Рассматриваются клиническая взаимосвязь между инсулинорезистентностью и сердечной недостаточностью и возможные патофизиологические механизмы.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; инсулинорезистентность; сахарный диабет; предиабет.

**THE MECHANISMS OF THE BILATERAL RELATIONSHIP
OF INSULIN RESISTANCE AND CHRONIC HEART FAILURE
(REVIEW)**

M. T. Duishenalieva, G. E. Osmankulova, S. Sh. Mamasaidova, A. M. Noruzbaeva

The article discusses the clinical association between insulin resistance and heart failure, and its proposed pathophysiologic mechanisms.

Keywords: chronic heart failure; insulin resistance; diabetes mellitus; prediabetes.

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из ведущих причин смерти и инвалидизации населения во всем мире. Согласно последним данным, в мире с данной патологией живут около 26 млн взрослого населения [1].

Другой, не менее важной проблемой мирового масштаба является сахарный диабет (СД). Согласно данным, опубликованным ВОЗ, около 347 млн человек в мире страдают диабетом, причем СД 2 типа встречается гораздо чаще, чем СД 1 типа. Так, 90 % больных приходится на СД 2 типа и к 2030 г. диабет станет седьмой ведущей причиной смерти в мире. По оценкам, в 2012 г. СД стал прямой причиной смерти 1,5 млн человек.

Параллельно, с увеличением числа больных СД 2 типа, растет и распространенность предшествующих состояний – это гипергликемия натощак (ПГТ) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). НТГ диагностируется на основании перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). Согласно данным Центра контроля и профилактики заболеваний (CDC) [2], в США в 2009–2012 гг. примерно у трети пациентов в возрасте старше 18 лет и более чем у половины в возрасте старше 65 лет

имел место предиабет (ПГТ и/или НТГ). Это означает, что только в США проживает более 85 млн человек с предиабетом. Распространенность НТГ в мире составляет примерно 350 млн, а к 2035 г., согласно оценкам экспертов International Diabetes Federation (IDF), может достигнуть 470 млн.

Предиабет характеризуется очень высоким ежегодным коэффициентом конверсии в СД (5–10 %). В 2007 г. канадскими учеными были проведены систематический обзор и мета-анализ проспективных когортных исследований за период с 1979 по 2004 г., показавшие, что риск развития СД 2 типа у лиц с ПГТ по сравнению с общей популяцией повышен в среднем в 4,66 раза, у пациентов с НТГ – в 6,35 раза, а при наличии ПГТ и НТГ – в 12,13 раза [3].

Также известно, что ХСН является фактором риска развития предиабета, а в последующем и СД, и наоборот. У пациентов с ИР и СД, независимо от наличия коронарной болезни сердца (КБС) или артериальной гипертензии (АГ), развивается диабетическая кардиомиопатия (КМП). Первым большим исследованием, наглядно продемонстрировавшим взаимосвязь между СН и диабетом, было Фрамингемское исследование. У больных диабетом муж-

чин, в возрастной категории от 45 до 74 лет риск развития СН удваивался, а у женщин увеличивался в 5 раз (по сравнению с лицами того же возраста и пола, не страдающими СД). Примечательно также неблагоприятное влияние диабета на риск развития СН в более молодом возрасте: у мужчин с диабетом моложе 65 лет риск развития СН увеличивался в 4 раза, у женщин той же возрастной группы – в 8 раз (в сравнении с пациентами без диабета того же пола и возраста) [4]. Таким образом, СД не только увеличивает распространенность ХСН, но и “омолаживает” популяцию лиц с СН.

В основе развития диабетической КМП лежат нарушения углеводного и липидного обменов, которые приводят к повышению жесткости стенки левого желудочка (ЛЖ) за счет накопления соединительной ткани и нерастворимого коллагена, нарушению регуляции автономной нервной системы, дисфункции эндотелия и нарушению продукции белков-переносчиков кальция [5]. В норме 60–90 % аденозинтрифосфата (АТФ) образуются при окислении жирных кислот (ЖК), остальные 10–40 % приходится на гликолиз. Причем окисление ЖК требует больших затрат кислорода, чем окисление глюкозы. Следовательно, в условиях гипоксии, что характерно для больных ХСН, гликолиз является более выгодным, поскольку требует меньших затрат кислорода [6]. При патологических состояниях (таких, как ишемия миокарда или СН) потребление кислорода миокардом увеличивается, и сердце для увеличения энергетической эффективности окисляет преимущественно глюкозу [7]. Эти изменения метаболизма были обнаружены в сердцах пациентов с неишемической КМП, у которых отмечался повышенный коэффициент использования глюкозы по отношению к ЖК, в сравнении с группой пациентов с нормальной систолической функцией [8]. При ИР и СД повышается доставка ЖК к миокарду и блокируется гликолиз [9], при этом идет аккумуляция недоокисленных продуктов (диацилглицерол, ЖК-ацил-КоА, церамид) и активных форм кислорода (АФК), обладающих липотоксическим действием на миокард. Недоокисленные продукты приводят к апоптозу, а АФК, в конечном итоге, к митохондриальной дисфункции и снижению синтеза АТФ, что в сочетании с липотоксичностью способствуют развитию дисбаланса кальция в кардиомиоцитах и, соответственно, и приводит к нарушению процессов расслабления и сокращения. Высокие уровни глюкозы в крови вносят дополнительный вклад в развитие и прогрессирование фиброза миокарда путем откладывания коллагена в интерстиции [10].

В 1997 г. Л. Амато с коллегами в популяционном исследовании также показали, что наличие СН

является фактором риска развития СД [11]. Так, наличие застойной СН у 1339 пожилых больных обуславливало возрастание частоты регистрации новых случаев СД с 18,3 до 28,8 % (в течение 3 лет наблюдения), причем чем тяжелее СН, тем чаще развивался СД 2 типа. Также во время проведения нескольких крупных клинических испытаний по применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) у больных с ХСН, параллельно была выявлена значительная доля больных с наличием СД: в исследовании CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) у 23 % пациентов был СД [12]; в исследовании SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) – 25 % [13]; 20 % – в V-HeFT II (Vasodilator Heart Failure Trial II) [14]; 20 % – в исследовании ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) [15]. В исследовании NETWORK, где все пациенты также имели ХСН, у 10 % пациентов был СД [16]. В 2000 г. Suskin и др. исследовали уровни глюкозы натощак и инсулина у 663 больных с ХСН, у 43 % больных были выявлены повышенные уровни глюкозы [17]. В другом исследовании, за 7,7 года наблюдения 2616 больных с ХСН [18], диабет развился у 13 % больных с СН функциональный класс (ФК) I (NYHA), у 15 % с СН ФК II (NYHA) и у 20 % с СН ФК III (NYHA). Таким образом, была выяснена прямая зависимость выраженности нарушения углеводного обмена от ФК СН, т. е., чем выше класс СН по NYHA, тем больше вероятность развития углеводных нарушений. В 2011 г. в ретроспективном исследовании у больных с тяжелой СН в сочетании с СД в результате восстановления нормального сердечного выброса после имплантации искусственного ЛЖ отмечалось улучшение чувствительности к инсулину [19]. Уменьшение ИР подтверждалось снижением уровней глюкозы натощак и гликированного гемоглобина. При этом средний вес пациентов после имплантации искусственного ЛЖ несколько увеличивался, что говорит в пользу улучшения чувствительности к инсулину независимо от веса – типичного компонента развития ИР.

Все эти наблюдения предполагают негативное влияние СН на углеводный обмен и наоборот. Однако характер подобного влияния изучен не до конца. Высказываются различные гипотезы и возможные механизмы, объясняющие столь высокую распространенность нарушений углеводного обмена у больных ХСН. Чаще всего взаимосвязь между нарушениями углеводного обмена и СН ассоциируются с гиперактивацией нейроморальной системы, включающей в себя симпатическую нервную систему (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) [20, 21]; возрастанием провоспалительных биологически активных

веществ (фактор некроза опухоли-альфа (ФНО) и др.) [22]; дисфункцией процессов катаболизма скелетных мышц; эндотелиальной дисфункцией; увеличением адипокинов, таких как адипонектин и лептин [23]; ятрогенным воздействием на ИР (диуретики, бета-блокаторы).

В ответ на хроническое снижение сердечного выброса идет постоянная активация СНС и РААС [24]. Гиперактивация СНС проявляется увеличением содержания в крови катехоламинов, которые способствует сужению коронарных сосудов и увеличению уровня свободных жирных кислот (СЖК) в плазме [25], которые в последующем способствуют гипоксии [26]. Повышенный уровень СЖК в крови тормозит поглощение глюкозы мышцами и повреждает поджелудочную железу (липотоксический эффект). Глюкоза плазмы возрастает и вызывает инсулиновый ответ, которого, однако, не достаточно, чтобы преодолеть гипергликемию из-за повреждения поджелудочной железы цитокинами (ФНО), ангиотензином II (АТ II) и СЖК. Это ведет к нарушенному метаболизму и ИР. Увеличение в плазме уровня СЖК и глюкозы приводит к увеличению печеночного синтеза триглицеридов и повышенному уровню в крови АТ II, которые, в свою очередь, способствуют повреждению рецептора инсулина-субстрат 1 (РИ-С1), тем самым усугубляя ИР. АТ II также способствует сужению сосудов и увеличивает синтез альдостерона, что ухудшает течение СН, возникает “порочный круг” [21].

АТ II через ангиотензиновые рецепторы I типа (АТ1-R) стимулирует выработку альдостерона клубочковой зоной надпочечников. Кроме того, существуют механизмы, способствующие гиперальдостеронемии и, соответственно, развитию ИР за счет высвобождения альдостерона из надпочечников цитокинами (ФНО, интерлейкин-6). Как альдостерон, так и АТ II могут активировать мембрано-связанный ферментный комплекс НАДФ-Н-оксидазу в гладкомышечных клетках сосудов, сердце и ткани скелетных мышц, что приводит к образованию АФК. АТ II в сочетании с альдостероном приводят к потенцирующему воздействию на продукцию АФК. Это ведет к активации окислительно-восстановительных чувствительных киназ, таких как протеин-S6-киназа, изофермента протеинкиназы-C, митоген-активированных протеинкиназ (МАРК), в результате чего фосфорилирование серина РИ-С1 приводит к ИР.

Важную роль играет взаимосвязь между ИР и скелетной мускулатурой. Последние метаболизуют приблизительно 80 % глюкозы. Захват глюкозы в клетки происходит через специальный транспортный белок GLUT4. Активация

рецептора к инсулину запускает серию реакций фосфорилирования, которая в конечном итоге приводит к транслокации GLUT4 из цитозоля в клеточную мембрану и позволяет глюкозе войти в клетку. ИР вызывается снижением уровня транслокации GLUT4 и проявляется снижением захвата и использования глюкозы клетками. Таким образом, снижение мышечной массы, характерное для ХСН, вносит свой вклад в развитие ИР.

Потеря бета-клетками поджелудочной железы способности к гиперсекреции инсулина способствует переходу от ИР с гиперинсулинемией к НТГ, а затем к клиническому СД и гипергликемии. А к этому времени у многих пациентов уже развиваются микро- и макроваскулярные осложнения, поэтому крайне важно определять ранние нарушения углеводного обмена.

В крупных исследованиях использование иАПФ или блокаторов рецепторов АТ II (БРА) при ХСН, помимо снижения смертности и улучшения прогноза, значительно снижает риск развития СД 2 типа у больных ХСН. В то же время, иАПФ и БРА в отношении улучшения инсулинорезистентного состояния эффективны не полностью, поскольку выделение альдостерона препятствует их эффекту. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) в сочетании с иАПФ/БРА и бета-блокаторами также улучшают функцию ЛЖ и клинические исходы. Тем не менее, некоторые клинические исследования связывали АМКР с ненормальным гомеостазом глюкозы, что наводит на мысль о сложности процессов сигнала минералокортикоидных рецепторов [27–29].

В 2010 г. голландскими учеными [30] для изучения взаимной связи нейрогормонального статуса у больных ХСН с диабетом и без него были обследованы 371 пациент с определением уровней 10 нейрогормонов – норадреналина, адреналина, дофамина, альдостерона, ренина, эндотелина, предсердного натрийуретического пептида (НУП), N-терминального предсердного НУП, мозгового НУП и N-терминального мозгового НУП. Исходно пациенты были сопоставимы по возрасту, фракции выброса (ФВ) ЛЖ, тяжести и этиологии СН. По результатам исследования статистически значимые различия в активации нейрогуморальных систем у больных ХСН с СД и без него были выявлены лишь для мозгового НУП, в то время как уровни остальных гормонов достоверно не различались. Однако такие результаты, по мнению авторов, могут быть связаны с нестандартизованным подходом к терапии, а также с использованием различных по свойствам гипогликемических средств в группе с СД. Также в течение почти пятилетнего наблюдения, в группе с СД умерли 63 % (51 из 81)

пациентов, в группе без диабета смертность составила 50 % (144 из 290). Таким образом, мозговой НУП является не только важным свидетельством развития и выраженности СН, но также и прогностическим маркером у больных с СД 2 типа в сочетании с ХСН.

Таким образом, в основе двухсторонней взаимосвязи между развитием ИР и ХСН лежат гиперактивация РААС и СНС и высокие уровни провоспалительных цитокинов. Есть данные, что симпатикотония на 25 % увеличивает мышечную ИР и, ко всему прочему, приводит к распаду жировой ткани и увеличению уровня СЖК в крови, и, следовательно, к усугублению ИР и повышенному глюконеогенезу [20, 25]. Важна и роль изменений в метаболизме сердечной мышцы, что встречается в условиях гипоксии. Блокирование гликолиза в конечном итоге проявляется накоплением в миокарде недоокисленных продуктов и приводит к фиброзу миокарда.

Следовательно, выявление больных с ранними нарушениями углеводного обмена и проведение профилактических вмешательств имеет большое медицинское и социальное значение. Есть данные, свидетельствующие об обратимости предиабета путем модификации образа жизни и медикаментозных вмешательств [31, 32]. Так, при правильной организации скрининга в группах пациентов, у которых высока вероятность раннего выявления нарушений углеводного обмена, своевременное лечение на этапе предиабета может способствовать значительному снижению развития СД у больных с ХСН и снижению экономического бремени на здравоохранение.

Литература

1. Ponikowski P., Anker S.D., AlHabib K.F. et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Failure Volume 1, Issue 1, pages 4–25, September 2014.
2. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States, 2014. Atlanta, GA; 2014. Accessed Feb. 25, 2015.
3. Gerstein H.C., Santaguida P., Raina P., Morrison K.M., Balion C., Hunt D., Yazdi H., Booker L. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies // *Diabetes Res Clin Pract.*, 2007; 78(3):305–312.
4. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study // *J Am Med Assoc.* 1979; 214: 2035–8.
5. An D., Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 291:H1489–H1506.
6. Katz A.M. Physiology of the heart. Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins Health; Philadelphia, PA: 2011.
7. Huss J.M., Kelly D.P. Mitochondrial energy metabolism in heart failure: a question of balance // *The Journal of clinical investigation.* 2005; 115:547–555.
8. Davila-Roman V.G., Vedala G., Herrero P., de las Fuentes L., Rogers J.G., Kelly D.P., Gropler R.J. Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy // *Journal of the American College of Cardiology.* 2002; 40:271–277.
9. Peterson L.R., Herrero P., Schechtman K.B., Racette S.B., Waggoner A.D., Kisrieva-Ware Z., Dence C., Klein S., Marsala J., Meyer T., Gropler R.J. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women // *Circulation.* 2004; 109:2191–2196.
10. Boubina S., Abel E.D. Diabetic cardiomyopathy revisited // *Circulation.* 2007; 115:3213–3223.
11. Amato L., Paolisso G., Cacciatore F., Ferrara N., Ferrara P., Canonico S., Varricchio M., Rengo F. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group // *Diabetes Metab (1997)* 23:213–218.
12. The CONSENSUS trial study group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure // *N Engl J Med.* 1987; 316: 1429–35.
13. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure // *N Engl J Med.* 1991; 325: 293–302.
14. Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S. et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure // *N Engl J Med.* 1991; 325: 303–10.
15. Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al. On behalf of the ATLAS Study Group. Comparative effects of low doses and high doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor Lisinopril on morbidity and mortality in chronic heart failure. Submitted, 1998.
16. The NETWORK investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison // *Eur Heart J.* 1998; 19: 481–9.
17. Suskin N., McKelvie R.S., Burns R.J., Latini R., Pericak D., Probstfield J., Rouleau J.L., Sigouin C., Solymoss C.B., Tsuyuki R., White M., Yusuf S. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure // *Eur Heart J.* 2000; 21:1368–1375.

18. Tenenbaum A., Motro M., Fisman E.Z., Leor J., Freimark D., Boyko V., Mandelzweig L., Adler Y., Sherer Y., Behar S. Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes // *Am J Med.* 2003; 114:271–275.
19. Uriel N., Naka Y., Colombo P.C., Farr M., Pak S.W., Cotarlan V., Albu J.B., Gallagher D., Mancini D., Ginsberg H.N., Jorde U.P. Improved diabetic control in advanced heart failure patients treated with left ventricular assist devices // *European journal of heart failure.* 2011; 13:195–199.
20. Kostis J.B., Sanders M. The association of heart failure with insulin resistance and the development of type 2 diabetes // *Am J Hypertens.* 2005; 18:731–737.
21. Opie L.H. The metabolic syndrome, does it exist? // In Opie L.H., Kasuga M., Yellon D.M., eds. *Diabetes at the Limits.* Vol. 2. Cape Town, South Africa: University of Cape Town Press; 2006:95–110.
22. Wisniacki N., Taylor W., Lye M., Wilding J.P.H. Insulin resistance and inflammatory activation in older patients with systolic and diastolic heart failure // *Heart.* 2005; 91:32–37.
23. Doehner W., Rauchhaus M., Godsland I.F., Egerer K., Niebauer J., Sharma R., Ciccoira M., Florea V.G., Coats A.J.S., Anker S.D. Insulin resistance in moderate chronic heart failure is related to hyperleptinaemia, but not to norepinephrine or TNF-alpha // *Int J Cardiol.* 2002; 83:73–81.
24. Zucker I.H. Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure // *Hypertension.* 2006; 48:1005–1011.
25. Paolisso G., De Riu S., Marrazzo G., Verza M., Varicchio M., D'Onofrio F. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with chronic congestive heart failure // *Metabolism.* 1991; 40:972–977.
26. Sasaoka T., Wada T., Tsuneki H. Lipid phosphatases as a possible therapeutic target in cases of type 2 diabetes and obesity // *Pharmacol Ther.* 2006; 112:799–809.
27. Lastra G., Dhuper S., Johnson M.S. et al. Salt, aldosterone, and insulin resistance: impact on the cardiovascular system // *Nat Rev Cardiol.* 2010; 7:577–84.
28. Tamargo J., Lypez-Sendyn J. Novel therapeutic targets for the treatment of heart failure // *Nat Rev Drug Discov.* 2011; 10:536–55.
29. Messaoudi S., Azibani F., Delcayre C. et al. Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure // *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 350:266–72.
30. I.C.C. van der Horst, R.A. de Boer, H.L. Hillege, F. Broomma, A.A. Voors, D.J. van Veldhuisen. Neurohormonal profile of patients with heart failure and diabetes // *Netherlands Heart Journal.* Vol. 18–4, 2010, 190–196.
31. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A., Nathan D.M.; *Diabetes prevention program research group.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N Engl J Med.* 2002; 346: 393–403.
32. Tuomilehto J., Lindström J., Eriksson J.G., Valle T.T., Hämäläinen H., Ilanne-Parikka P., Keinänen-Kiukkaanniemi S., Laakso M., Louheranta A., Rastas M., Salminen V., Uusitupa M.; *Finnish Diabetes Prevention Study Group.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // *N Engl J Med.* 2001; 344: 1343–1350.