

Инсулинорезистентность: фокус на патогенез кардиомиопатии

В.Н. Шишкова^{✉1,2}, А.И. Мартынов²

¹ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]veronika-1306@mail.ru

Аннотация

Состояние инсулинорезистентности (ИР) является ключевым звеном патогенеза большого числа болезней, в том числе и сердечно-сосудистых, занимающих лидирующие позиции по показателям заболеваемости и смертности в современном мире. Состояния, объединенные ИР, такие как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия и гипертриглицеридемия, составляют патологическую композицию метаболического синдрома. Рост числа пациентов, имеющих метаболический синдром, обусловлен преобладающими в современном мире нездоровым образом жизни и нерациональным питанием, а также частично ассоциирован с тенденцией глобального старения населения большинства развитых стран. В этой связи необходимо подчеркнуть актуальность связи ИР с развитием специфического осложнения – метаболической кардиомиопатии. Учитывая, что в патогенезе данной кардиомиопатии триггерным событием являются нарушение субстратного равновесия и дальнейшее накопление токсических метаболитов липидов в кардиомиоцитах, предложен термин «липотоксическая кардиомиопатия». Развитие данной кардиомиодистрофии связано с появлением гипертрофии и диастолической дисфункции миокарда, в дальнейшем трансформирующихся в хроническую сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса. Несмотря на то, что связь между развитием липотоксической кардиомиодистрофии и состояниями, ассоциированными с ИР достаточно тесная, до настоящего времени все терапевтические стратегии, основанные только на комплексной терапии с применением антидиабетических и гиполипидемических препаратов, не привели к уменьшению риска развития кардиомиопатии. Существует потребность в поиске эффективных терапевтических стратегий для снижения частоты развития как липотоксической кардиомиодистрофии, так и сопряженной с ней хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Шишкова В.Н., Мартынов А.И. Инсулинорезистентность: фокус на патогенез кардиомиопатии. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 52–54. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200341

Review

Insulin resistance: focus on the pathogenesis of cardiomyopathy

Veronika N. Shishkova^{✉1,2}, Anatolii I. Martynov²

¹Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

[✉]veronika-1306@mail.ru

Abstract

Insulin resistance is the main link of pathogenesis of a lot of diseases, including cardiovascular diseases which are the leading cause of morbidity and mortality worldwide. The combination of insulin resistance – associated disorders, such as obesity, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension and hypertriglyceridemia, refers to metabolic syndrome. The increase in the number of patients with metabolic syndrome is due to a prevalence of unhealthy lifestyle and inappropriate dietary pattern in the modern world, and is also partially associated with the trend of population aging in most developed countries. In this regard, it is necessary to emphasize the relevance of the link between insulin resistance and the development of a specific complication – metabolic cardiomyopathy. Given that the triggering event in pathogenesis of this cardiomyopathy is alterations in substrate balance with following accumulation of lipotoxic metabolites in cardiomyocytes, the term “lipotoxic cardiomyopathy” has been proposed. This cardiomyodystrophy is associated with myocardial hypertrophy and diastolic dysfunction, which thereafter result into chronic heart failure with a preserved ejection fraction. Although the link between the lipotoxic cardiomyodystrophy and insulin resistance-associated disorders is quite close, till now all therapeutic strategies involving only complex therapy with antidiabetic and lipid-lowering drugs have not led to a decrease in the risk for cardiomyopathy. There is a need in searching for effective therapeutic strategies to reduce the incidence of both lipotoxic cardiomyodystrophy and associated chronic heart failure.

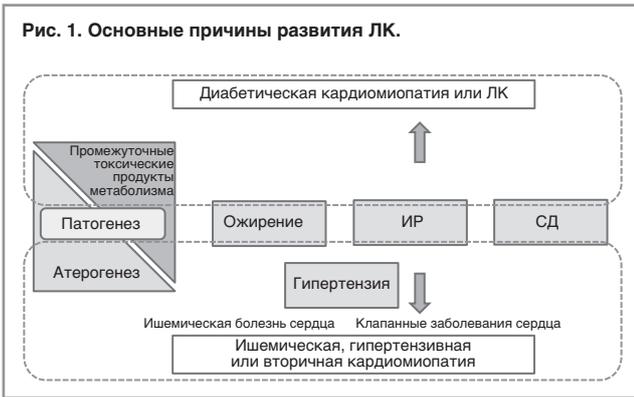
Key words: insulin resistance, cardiomyopathy, chronic heart failure.

For citation: Shishkova V.N., Martynov A.I. Insulin resistance: focus on the pathogenesis of cardiomyopathy. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 52–54. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200341

Состояние инсулинорезистентности (ИР) сопровождается развитием большого количества заболеваний, являющихся плацдармом для развития сердечно-сосудистой патологии [1]. Висцеральное ожирение, представляющее собой морфологический субстрат ИР, сахарный диабет (СД) 2-го типа, артериальная гипертензия и гипертриглицеридемия – компоненты патогенеза метаболического синдрома (МС) и его осложнений [2, 3]. Рост числа пациентов, имеющих полный МС, обусловлен преобладающим в современном мире нездоровым образом жизни и питания, а также частично ассоциирован с тенденцией к глобальному постарению населения большинства развитых стран [3].

Из проведенных исследований известно, что развитие МС многократно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3, 4]. В конце XX в. в исследованиях подтвержден факт развития гипертрофии миокарда левого желудочка в сочетании с его сократительной дисфункцией у пациентов с ИР и СД 2-го типа и не имеющих других факторов риска [5]. Так, описана «диабетиче-

ская кардиомиопатия», развивающаяся независимо от наличия артериальной гипертензии или другой сердечной патологии. Сегодня диагноз диабетической кардиомиопатии можно поставить, исключая при этом первичные и вторичные причины развития кардиомиопатии у пациента [6]. Следует отметить, что у лиц с ИР, но без СД 2-го типа развитие подобной кардиомиопатии также возможно, поскольку данный вид кардиомиопатии связан прежде всего с состоянием ИР, однако в таком случае диагноз диабетической кардиомиопатии поставить нельзя ввиду отсутствия СД. Принимая во внимание, что в патогенезе развития диабетической кардиомиопатии ключевым звеном являются нарушение субстратного равновесия и токсическое накопление липидов в кардиомиоцитах, а также факт возможного сочетания у пациентов состояния ИР не только с СД, но и с ожирением, атерогенной дислипидемией или артериальной гипертензией, в иностранной литературе предложен термин «липотоксическая кардиомиопатия» (ЛК) [7]. На рис. 1 показаны основные причины развития ЛК.

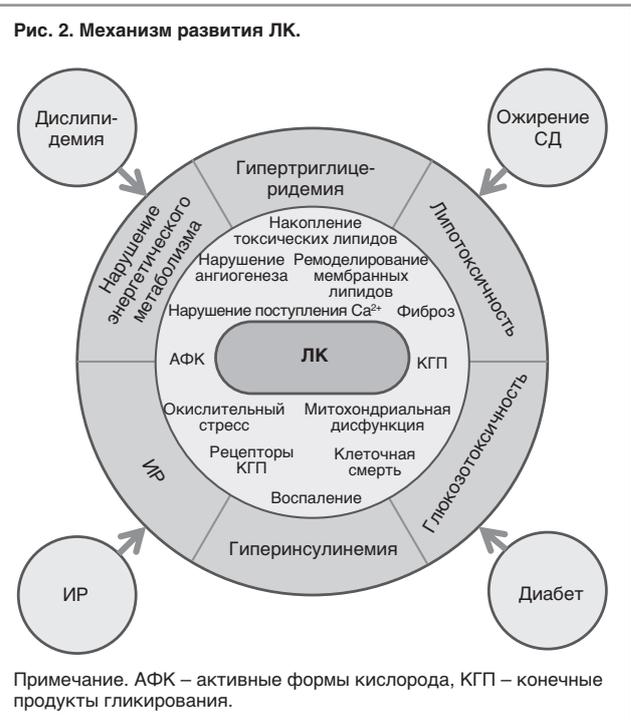


Клиника и патогенез ЛК

Самые ранние этапы развития ЛК ассоциированы с появлением гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и диастолической дисфункции, в дальнейшем трансформирующихся в ХСН с сохраненной фракцией выброса. Появление систолической дисфункции возможно на поздних стадиях развития ЛК [3]. Согласно данным исследований у большинства пациентов с ХСН есть по крайней мере одно из заболеваний, связанных с состоянием ИР – висцеральное ожирение, атерогенная дислипидемия или СД 2-го типа, что позволяет предположить участие ЛК в развитии ХСН [3, 7].

Патогенез ЛК сложный и многофакторный, однако измененный сердечный метаболизм является ключевым аспектом, лежащим в основе данного состояния, отличающим его от других видов кардиомиопатий (рис. 2). Известно, что свободные жирные кислоты (СЖК) являются предпочтительным энергетическим субстратом для кардиомиоцитов, в то время как глюкоза может использоваться в качестве запасного варианта при возникновении эпизодического дефицита энергии [8]. В патогенезе ИР принимает участие жировая ткань, которая выходит из-под антилипидолитического контроля инсулина, благодаря чему в кровь поступает большое количество СЖК. Скорость процессов поглощения и окисления СЖК в кардиомиоцитах многократно возрастает, в то время как утилизация глюкозы снижается, что влечет за собой увеличение потребности в кислороде, а из-за развивающегося вследствие данной ситуации дисбаланса между поглощением и окислением СЖК начинается патологическое накопление липидов в сердце [9]. Так развивается кардиальный стеатоз, являющийся отличительной чертой патогенеза ЛК, предшествующий возникновению ХСН и характеризующийся чрезмерным накоплением в везикулах кардиомиоцитов липидов и их токсичных метаболитов [10]. Учитывая описанные особенности ЛК, ее можно было бы классифицировать как болезнь накопления липидов, однако наследственные кардиомиопатии, связанные с накоплением липидов (например, вследствие мутаций в гене жировой триглицеридлипазы – ATGL или в гене ацил-коэнзим А дегидрогеназы – ACADVL), клинически и патогенетически отличаются от кардиомиопатии, индуцированной МС [11].

Липидные метаболиты, которые играют важную роль в формировании кардиостеатоза, представляют собой продукты незавершенных окислительно-восстановительных реакций. К таким метаболитам относят прежде всего ацилкарнитины, диацилглицериды и церамиды. Все они влияют на широкий круг биологических процессов, включая клеточный метаболизм, рост, пролиферацию и функцию митохондрий кардиомиоцитов [12–14]. Церамиды увеличивают продукцию свободных радикалов посредством нарушения митохондриального транспорта электронов, тем самым способствуя апоптозу, а их дальнейшее накопление приводит к прогрессии ГЛЖ и развитию ХСН [12]. Диацилглицериды действуют как вторичные мессенджеры для активации передачи сигналов протеинкиназы С, что, в свою очередь, приводит к развитию ИР и активации воспаления



[13]. Необходимо отметить, что церамиды и диацилглицериды являются продуктами неокислительных реакций ацилкарнитиннов при чрезмерном накоплении последних. Ацилкарнитины представляют собой эфиры карнитина и СЖК, которые образуются с целью переноса активированных жирных кислот внутрь митохондрий. Нарушения, предшествующие возникновению субстратного дисбаланса в кардиомиоцитах, существенно повышают уровень длинноцепочечных ацилкарнитиннов (ДАц). Несмотря на то, что не все патогенетические пути ДАц в метаболизме и функционировании кардиомиоцитов описаны, на сегодняшний день в клинических исследованиях установлено, что накопление ДАц может негативно влиять на электрофизиологическую функцию миокарда, усиливает проницаемость митохондриальной мембраны и приводит к развитию воспалительных реакций [14]. Также негативным метаболическим эффектом накопления ДАц в кардиомиоцитах является усиление процессов ИР за счет уменьшения метаболизма пирувата в митохондриях и снижения поступления глюкозы посредством угнетения ее транспортера GLUT-4 [15, 16]. В исследованиях также продемонстрировано, что высокий уровень циркулирующих ДАц независимо ассоциирован с неблагоприятными клиническими исходами у пациентов с ХСН, ГЛЖ [17].

Таким образом, поскольку ключевым патофизиологическим моментом ЛК является развитие дисбаланса между поглощением и использованием СЖК в кардиомиоцитах, у пациентов с состоянием ИР эти обстоятельства должны иметь решающее значение для выбора терапевтической стратегии. Учитывая, что ранняя стадия ЛК и все сопутствующие ей функциональные нарушения могут быть обратимы, оптимальным подходом к профилактике и лечению ЛК считается, с одной стороны, целенаправленное и максимально раннее воздействие на все факторы риска, особенно ожирение, а с другой – на ключевое патофизиологическое нарушение – изменения в субстратном метаболизме миокарда.

Традиционно все мероприятия с лечебной или профилактической направленностью делятся на немедикаментозные и медикаментозные. В исследованиях продемонстрировано, что физическая активность и правильные изменения в рационе питания – стандартные вмешательства для контроля за массой тела, которые также способствуют улучшению состояния у пациентов с ССЗ и снижают преждевременную

смертность [18]. Несмотря на то, что связь между развитием ЛК и ИР, ожирением, дислипидемией и СД достаточно тесная, до настоящего времени все терапевтические стратегии, основанные только на применении комплекса антидиабетических и гиполипидемических препаратов, не привели к уменьшению риска развития кардиомиопатии и ХСН [19]. Таким образом, существует потребность в поиске эффективных альтернативных терапевтических стратегий для снижения распространенности и частоты развития как ЛК, так и сопряженной с ней ХСН.

Заключение

Распространенность заболеваний, ассоциированных с состоянием ИР, продолжает стремительно расти во всех странах. Также отмечается увеличение заболеваемости ССЗ, включая и ХСН, одной из причин которой могут являться кардиальный стеатоз и ЛК. Таким образом, лучшее понимание молекулярных механизмов ЛК приобретает все большее значение в современной клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Feigin VL, Roth M, Naghavi GA et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet Neurol* 2016; 15 (9): 913–24.
2. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Media Medica, 2004. [Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolic syndrome. Moscow: Media Medica, 2004 (in Russian).]
3. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar SB et al. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134 (23): e535–e578.
4. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000; 101: 2271–6.
5. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30 (6): 595–602.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: e147–e239.
7. Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat Rev Cardiol* 2018; 15: 387–407.
8. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev* 2010; 90: 207–58.
9. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Diamant M et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1793–9.
10. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Lamb HJ et al. Altered myocardial substrate metabolism and decreased diastolic function in nonischemic human diabetic cardiomyopathy: studies with cardiac positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1524–32.
11. Haemmerle G, Moustafa T, Woelkart G et al. ATGL-mediated fat catabolism regulates cardiac mitochondrial function via PPAR- α and PGC-1. *Nat Med* 2011; 17: 1076–85.
12. Bikman BT, Summers SA. Ceramides as modulators of cellular and whole-body metabolism. *J Clin Invest* 2011; 121: 4222–30.
13. Jornayvaz FR, Shulman GI. Diacylglycerol activation of protein kinase C ϵ and hepatic insulin resistance. *Cell Metab* 2012; 15: 574–84.
14. McCain CS, Knotts TA, Adams SH. Acylcarnitines – old actors auditioning for new roles in metabolic physiology. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 617–25.
15. Schooneman MG, Vaz FM, Houten SM, Soeters MR. Acylcarnitines: reflecting or inflicting insulin resistance. *Diabetes* 2013; 62: 1–8.
16. Makrecka M, Kuka J, Volska K et al. Long-chain acylcarnitine content determines the pattern of energy metabolism in cardiac mitochondria. *Mol Cell Biochem* 2014; 395: 1–10.
17. Ahmad T, Kelly JP, McGarrah RW et al. Prognostic implications of long-chain acylcarnitines in heart failure and reversibility with mechanical circulatory support. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 291–9.
18. Bray GA, Frunbeck G, Ryan DH et al. Management of obesity. *Lancet* 2016; 387: 1947–56.
19. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL et al. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabet Endocrin* 2015; 3: 356–66.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шшикова Вероника Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-эндокринолог ГБУЗ ЦПРИН, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: veronika-1306@mail.ru

Мартынов Анатолий Иванович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней №1 лечебного фак-та с курсом эхокардиографии ФПО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», президент Российского научного медицинского общества терапевтов

Veronika N. Shishkova – Cand. Sci. (Med.), Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: veronika-1306@mail.ru

Anatolii I. Martynov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2020