

Ожирение, кишечная микробиота и инсулинорезистентность



Олег ШВЕЦ,
Президент Ассоциации диетологов Украины, кандидат медицинских наук, доцент, главный внештатный специалист по диетологии Министерства здравоохранения Украины

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

В настоящее время спектр причин ИР представляется достаточно обширным. Наследственность, этническая принадлежность, возраст являются важными немодифицируемыми факторами, которые часто оказывают синергичное влияние вместе с избыточным весом, накоплением жира, низкой физической активностью и даже недостаточным сном.

Существует несколько весьма точных определений инсулинорезистентности (ИР). Наиболее общепринятым из них можно назвать следующее:

ИР — патологическое состояние, при котором наблюдается нарушение физиологической реакции клеток организма на нормальную концентрацию гормона инсулина.

В клинической практике ИР представляется как неоптимальное изменение концентрации глюкозы при определенном количестве эндогенного или экзогенного инсулина [1].

Распространенность этой патологии давно демонстрирует масштабы пандемии. К примеру, в США ИР наблюдается у каждого третьего взрослого и у половины населения старше 60 лет [2]. ИР значительно увеличивает риск сахарного диабета 2 типа (СД2Т) и ассоциированных сердечно-сосудистых осложнений.

Впервые концепция ИР как основного механизма развития СД2Т была предложена проф. Вильгельмом Фальта в его публикации, датированной 1931 годом [3]. Ее поддержал сэр Гарольд Химсворт из Университетского госпиталя Лондона в 1936 году, предложив классификацию сахарного диабета на инсулинчувствительный и инсулинрезистентный типы [4].

Причины первичной и вторичной ИР, а также их общие последствия приведены на рис. 1.

При развитии резистентности к инсулину поджелудочная железа начинает производить его в большем количестве. Спустя годы функциональный резерв бета-клеток начинает истощаться, и они не в состоянии компенсировать гиперпродукцией устойчивость к выработанному инсулину. На этом этапе появляется нарушение толерантности к глюкозе, развивается предиабет, ко-

торый во многих случаях в дальнейшем трансформируется в СД2Т.

Механизмы клинической манифестации ИР продолжают изучаться. Вероятнее всего, изначальный рост концентрации инсулина в крови является ответом на высокий уровень гликемии. Гиперстимуляция секреции инсулина остается основным компенсаторным механизмом при нарушениях транспорта глюкозы. Стимуляция рецепторов инсулиноподобного фактора роста — 1 (IGF-1) или гибридных рецепторов с включением IGF-1 обеспечивает значительную гиперпродукцию гормона.

Инсулинорезистентность может иметь разнообразные клинические проявления в зависимости от этиологии и выраженности (таблица 1).

Манифестация ИР при ожирении и других вторичных причинах имеет сходные особенности. Генетически обусловленные формы сопровождаются значительной резистентностью и выраженными симптомами. Такие случаи могут развиваться вследствие сокращения возможностей депонирования жира, поэтому наблюдается его патологическое распределение с накоплением



Рис. 1. Ключевые причины и последствия ИР.

Таблица 1. Клинические проявления ИР

Нарушение гомеостаза глюкозы	Жировая ткань
Вариабельные, от гипогликемии, нормального уровня гликемии до нарушения толерантности к глюкозе и клинически выраженного СД2Т	Вариабельные, включая норму, липоатрофию, липогипертрофию, ожирение
Кожные	Мышечно-скелетные
Acantosis nigricans, папилломатоз, алопеция	Вариабельные, включая норму, судороги, мышечную гипертрофию, псевдоакромегалию
Репродуктивные	Обмен жиров
Аменорея, гирсутизм, бесплодие у женщин, маскулинизация	Норма или гипертриглицеридемия
Рост у детей и подростков	Аутоиммунные
Вариабельный, включая нормальный, замедленный и ускоренный	Нарушение толерантности В-лимфоцитов с разнообразным фенотипом

ем в мышцах и печени. У пациентов с ИР типа А (мутации инсулиновых рецепторов) и типа В (при выработке антител к инсулиновым рецепторам) количество и распределение жировой ткани могут быть нормальными.

АССОЦИИРОВАННАЯ С ОЖИРЕНИЕМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Является наиболее распространенной формой ИР, приводящей к ряду тяжелых хронических заболеваний, включая СД2 Т, увеличение потребности в инсулине при сахарном диабете первого типа, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), метаболический синдром, ИБС, синдром поликистозных яичников, злокачественные новообразования.

Увеличение массы тела сопровождается прогрессивным снижением чувствительности к инсулину, особен-

но у генетически предрасположенных субъектов (рис. 2).

При ожирении, особенно при наличии его абдоминальной формы, наблюдается увеличение концентрации циркулирующих жирных кислот и/или избыточное накопление жира в печени и мышцах. Макрофаги мобилизуются в места дистопического депонирования липидов для фагоцитоза адипоцитов, что вызывает хроническое воспаление с низкой активностью.

Дальнейшее высвобождение адипоцитокинов, в том числе фактора некроза опухолей альфа — TNF- α , вместе со снижением продукции протективных адипоцитокинов, таких как адипонектин, вероятно способствует развитию ИР, метаболического синдрома и СД2 Т [6]. Снижение количества адипонектина ассоциировано с высоким уровнем циркулирующего инсули-

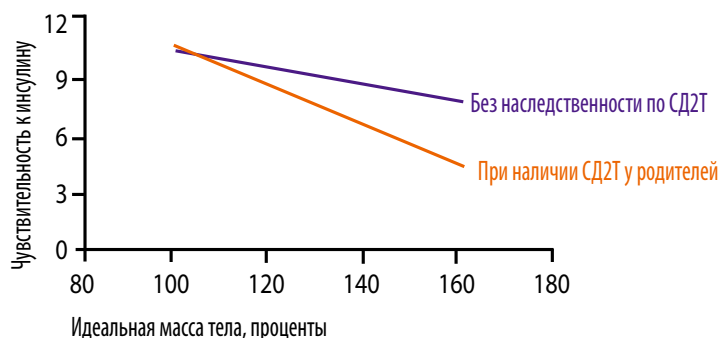


Рис. 2. Снижение чувствительности к инсулину при увеличении массы тела [5].

на, IGF-1, провоспалительных цитокинов, что вероятно приводит к манифестации проявлений, связанных с ожирением и ИР.

Адипонектин, по-видимому, является одним из ключевых биологически активных веществ, происходящих из жировой ткани. Его уровень прогрессивно уменьшается при накоплении висцерального жира, обратная динамика наблюдается при приверженности здоровой диете и регулярной физической активности [7].

Адипонектин и его рецепторы становятся важной мишенью в лечении ИР и СД2 Т. В двух исследованиях показано, что регулярное употребление злаковых пищевых волокон и снижение гликемической нагрузки способствует увеличению продукции адипонектина у мужчин и женщин с СД2 Т [8, 9].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Пациенты с ожирением, преимущественно с его висцеральной формой, ИР с ассоциированной гиперинсулинемией и гипергликемией вследствие продукции цитокинов адипоцитами (адипокинов) имеют высокий риск развития эндотелиальной дисфункции, дислипидемии, гипертензии, а также сосудистыми воспалительными изменениями с последующей манифестацией атеросклеротической кардиоваскулярной патологией (КВП).

Такая комбинация патогенетических механизмов и метаболических факторов риска носит название метаболический синдром (МС). Его часто называют синдромом инсулинорезистентности, который часто одновременно предшествует СД2 Т и КВП.

Неалкогольная жировая болезнь печени является еще одним частым спутником МС и ИР. Выраженные морфологические изменения в печени (стеатогепатит и фиброз) сочетаются с присутствием МС у большинства пациентов. В одном из исследований МС отмечался у 53% пациентов, не проходивших биопсию, у 67% больных с жировой дистрофией печени и у 88% с установленным морфологически неалкогольным стеатогепатитом. После корректировки по возрасту, полу ИМТ

была установлена ассоциация (увеличение относительного риска в 3,5 раза) МС с выраженным фиброзом печени [10].

Выраженная НАЖБП с высоким индексом фиброза (NFS) ассоциирована с увеличением риска диабета у мужчин и женщин. Такая ассоциация наблюдается и у пациентов с нормальной гликемией и даже при отсутствии инсулинорезистентности, что доказывает роль НАЖБП как состояния, участвующего в патогенезе инсулинорезистентности и диабета [11].

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА, ОЖИРЕНИЕ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Двенадцать лет назад Väckhed et al. обнаружили, что у лабораторных мышей со стерильным кишечником не развивается алиментарное ожирение [12]. Два независимых механизма, ускоряющие метаболизм жирных кислот, приводят к невозможности развития ожирения в отсутствие кишечной микробиоты (AMP-активируемая протеинкиназа и Angptl4). Более того, было установлено, что присутствие микробиоты в кишечнике стимулирует прием пищи и оказывает влияние на ЦНС, в т.ч. обуславливая поведенческие реакции.

Некоторые виды кишечных бактерий могут вызывать минимальные воспалительные изменения, активировать рецепторы TLR4 в макрофагах, вызывая снижение чувствительности к инсулину [13]. Лабораторные мыши со стерильным кишечником имеют лучшую чувствительность тканей к инсулину в сравнении с обычными животными [12].

С другой стороны, у мышей с генетически обусловленным ожирением наблюдается композиция микробиоты, отличная от их сородичей с нормальной массой тела. В частности, снижение на 50% Bacteroidetes и увеличение количества Firmicutes [14]. Такие отличия влияют на метаболический потенциал микробиоты, вследствие чего лабораторные животные с ожирением имеют больший потенциал для утилизации энергии из употребляемой пищи.

Интересно, что применение антибиотиков у мышей с ожирением приводит к снижению количества эндотоксинов в плазме крови, уменьшает воспалитель-

ные изменения жировой ткани, накопление жира и триглицеридов в печени, улучшает метаболизм глюкозы [15]. Таким образом, кишечная микробиота прямо влияет на метаболизм в организме хозяина, определяя накопление энергии, полученной с пищей и регулируя обмен через про/противовоспалительные механизмы.

Известно множество факторов, влияющих на кишечный микробиом, начиная с рождения и ранних лет жизни человека, грудного или искусственного вскармливания, особенностей введения прикорма [16]. Стабилизация композиции микробиоты отмечается, начиная с третьего года жизни ребенка. Во взрослом возрасте на микробиом способны влиять ряд факторов — экология, особенности питания [17], применение различных медикаментов, не только антибактериальных средств [18], но и метформина [19], а также ингибиторов протонной помпы [20].

Интересно, что индивидуальные особенности микробного состава только на 18,7% вероятно связаны с характеристиками организма хозяина. В большом популяционном исследовании с применением глубокого секвенирования к таким харак-

теристикам были отнесены перенесенные заболевания, применявшиеся медикаменты, курение и особенности диеты [21].

Сложные взаимодействия между внешними факторами (наследственными, экологическими, пищевыми, медикаментозными) с гормон-продуцирующими структурами в кишечнике и кишечной микробиотой влияют на ключевые функции поджелудочной железы, печени и жировой ткани (рис. 3).

Возможным путем, связывающим кишечную микробиоту и ИР, является так называемая энтеро-инсулиновая ось. Ее участие приводит к нарушению синтеза грелина, глюкагонподобного пептида, оксинтомодулина и протеина YY. GLP1, OXM и PYY синтезируются в энтероэндокринных L-клетках, имеют анорексигенные свойства (ослабляют голод, уменьшают употребление пищи, замедляют скорость опорожнения желудка), а также участвуют в регуляции чувствительности/резистентности к инсулину.

В зависимости от присутствия в просвете кишечника определенных метаболитов пищи (аминокислоты, жиры, углеводы, железо и др.) микроорганизмы синтезируют из них специфические

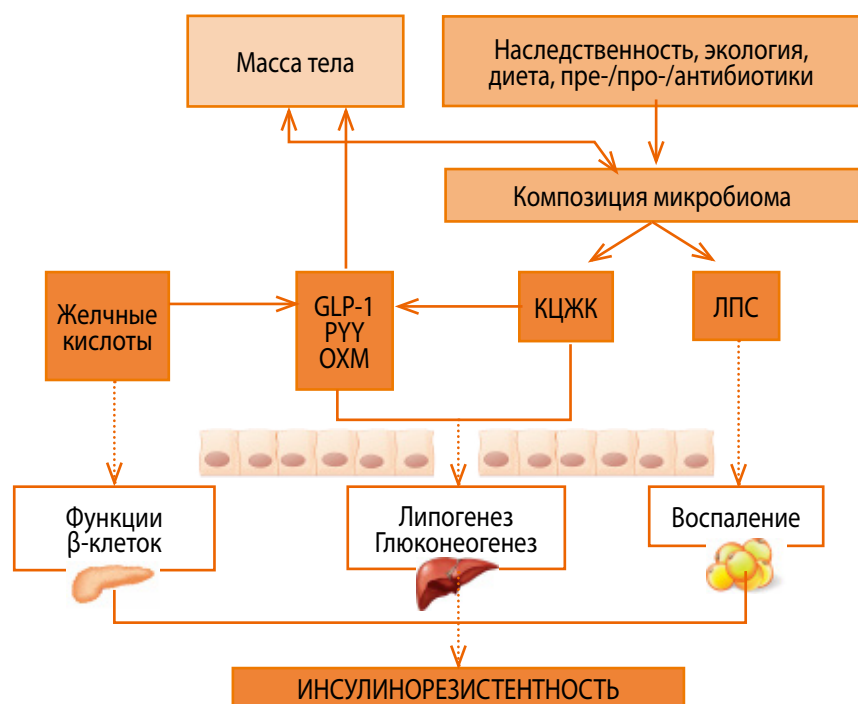


Рис. 3. Влияние кишечной микробиоты на инсулинорезистентность (GLP1 — глюкагоноподобный пептид 1; КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты; ЛПС — липополисахариды; OXM — оксинтомодулин; PYY — протеин YY).

активные метаболиты. В частности, большинство неперевариваемых углеводов ферментируется микробиотой с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Наиболее изученными из них являются ацетат, пропионат, лактат и бутират. Необходимо отметить, что разные КЦЖК имеют свои особые метаболические эффекты [22].

Важную роль в метаболизме КЦЖК играет железо. В экспериментах на лабораторных животных продемонстрировано, что при его дефиците [26] снижается количество пропионата и бутирата. Саплементация железа достоверно увеличивает концентрацию бутирата в просвете слепой кишки [23].

КЦЖК являются существенным источником энергии для организма человека, обеспечивая 5–10% энергетического баланса [24]. Бутират известен в качестве основного энергетического субстрата для колоноцитов и энтероцитов, он играет важную роль в стимуляции митохондриальной функции, увеличивает окисление жирных кислот и расход энергии [25].

Ацетат, в свою очередь, играет важную роль в синтезе холестерина, выступая в качестве субстрата. В целом композиция микробиоты и соотношение концентраций КЦЖК одновременно коррелируют с ожирением. Например, у лабораторных мышей с ожирением обнаруживается увеличение количества пропионата и изменение соотношения *Bacteroidetes/Firmicutes* [26].

Существует перспектива коррекции влияния КЦЖК на утилизацию ключевых нутриентов. Так, пероральный прием бутирата способен улучшать чувствительность клеток к инсулину [25]. Считается, что КЦЖК выступают в виде сигнальных молекул, связываясь с рецепторами Gpr41 (G-протеин-спаренный рецептор — FFAR3) и Gpr43 (G-протеин-спаренный рецептор — FFAR2) с последующей точной регуляцией метаболизма [27].

Отсутствие рецепторов Gpr43 приводит к ожирению, несмотря на нормальное питание лабораторных животных и, наоборот, их гиперэкспрессия оставляет мышей худыми при избыточном кормлении. Также установлено, что КЦЖК-обу-

словленная стимуляция Gpr43 приводит к снижению интенсивности инсулиновых сигналов в жировой ткани у лабораторных мышей с ожирением [28]. Наконец, КЦЖК, активируя Gpr43-рецепторы в кишечных энтероэндокринных клетках, стимулируют высвобождение GLP-1 (глюкагонподобного пептида 1), который улучшает чувствительность к инсулину [29].

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА, ВОСПАЛЕНИЕ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Воспаление представляет собой важное связующее звено между разнообразными причинами и манифестацией ИР. Миграция макрофагов в жировой ткани коррелирует с особенностями экспрессии генов, принимающих участие в контроле воспаления [30].

Воспаление с низкой активностью процесса связывают с увеличением присутствия грамотрицательных бактериальных штаммов в композиции кишечной микробиоты, что также характерно для пациентов с СД2 Т. У лабораторных животных и людей с диабетом отмечается увеличение содержания липополисахаридов (ЛПС) в плазме крови. Вероятно, они представляют собой эндотоксины, происходящие из мембран грамотрицательных бактерий. Этот феномен, известный как метаболическая эндотоксемия, подтверждается увеличением уровня циркулирующих ЛПС у лабораторных мышей с нарушенным метаболизмом глюкозы [31].

Для оценки метаболической эндотоксемии у людей Qin et al. использовали концепцию метагеномно связанных групп (МСГ) и наблюдали за колонизацией *Escherichia coli* при СД2 Т, бактериального штамма, являющегося основным источником ЛПС у людей [32]. ЛПС вместе с другими молекулами, относящимися к кишечным бактериям, — пептидогликанами и флагеллинами, способны активировать рецепторы на поверхности иммунных клеток, такие как TLR (Toll-like receptors). Последние являются триггерами продукции провоспалительных цитокинов [33].

ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ, МИКРОБИОТА И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Желчные кислоты являются одним из ключевых кишечных регуляторов обмена жиров и холестерина, поскольку оказывают непосредственное влияние на абсорбцию и транспорт нутриентов, в т. ч. липидов и жирорастворимых витаминов. Кишечная микробиота отвечает за превращение первичных во вторичные желчные кислоты путем издегидроксилирования. Кроме эффекта коротких курсов антибактериальной терапии на композицию кишечной микробиоты и метаболизм желчных кислот, было обнаружено специфическое влияние на метаболизм глюкозы [34].

Бариатрические операции, в частности, шунтирование желудка по Ру (ШЖР), приводят к значительным изменениям кишечной физиологии, включая энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот. Например, увеличение концентрации первичных желчных кислот в плазме наблюдается только после этой операции, чего не происходит после бандажирования желудка [35]. Через них желчные кислоты способны влиять на бета-клетки [37]. Вероятно, желчные кислоты реализуют длительные метаболические эффекты бариатрической хирургии благодаря стимуляции секреции кишечных гормонов.

В лабораторных экспериментах установлена способность желчных кислот стимулировать выделение GLP-энтероэндокринными клетками, влияя таким образом на секрецию инсулина и чувствительность клеток к нему [36]. Кроме того, недавно обнаружены рецепторы FXR (farnesoid X receptor), расположенные в печени, кишечнике и поджелудочной железе.

ДИЕТА В ЛЕЧЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Несколько подходов к коррекции питания достаточно хорошо изучены в отношении эффективности при ИР

и МС. Большинство пациентов имеют лишний вес, и его снижение является главной целью диетических интервенций. Могут быть рекомендованы следующие подходы с учетом полученных доказательств их результативности:

— Использование модели питания под названием «Средиземноморская диета» может иметь полезные метаболические эффекты [37]. Сам термин может быть встречен без энтузиазма частью пациентов. Поэтому лучше детально объяснить принципы такой модели питания (употребление достаточно большого количества овощей, фруктов, цельных злаков, орехов и оливкового масла) и ее возможные эффекты — снижение веса, артериального давления, улучшение липидного профиля, устранение ИР, снижение уровня маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции.

— Диетический подход для контроля гипертензии (DASH-диета) отличается от модели сбалансированного питания под названием «Средиземноморская диета» большим присутствием молочных продуктов, строгим ограничением соли — менее 6 граммов в день. Соблюдение таких правил приводит к снижению артериального давления, уменьшению количества триглицеридов, глюкозы натощак даже без снижения избыточной массы тела [38].

- Низкий гликемический индекс употребляемых продуктов может способствовать снижению гликемии и улучшению липидного профиля. Отказ от сладких напитков, включая фруктовые соки, замена рафинированных злаков на цельные, большее количество овощей и фруктов в питании улучшает чувствительность тканей к инсулину [39].

- Диета с высоким содержанием пищевых волокон (≥ 30 г/день) продемонстрировала достаточно хорошую эффективность (снижение избыточного веса, систолического и диастолического давления) во время исследования 240 пациентов с метаболическим синдромом (средний ИМТ — 35 кг/м²), продолжавшегося в течение 12 месяцев [40].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕБИОТИКОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ КОМПОЗИЦИИ МИКРОБИОТЫ

Пребиотики представляют собой неперевариваемые пищевые вещества, которые селективно перевариваются в пищеварительном канале с развитием специфических изменений композиции и активности микробиоты, что обеспечивает полезные эффекты для всего организма.

Влияние на микробиоту с помощью пребиотиков предопределяет изменения продукции и уровня ряда гормонов в порտальной вене лабораторных животных, включая GLP-1, что приводит к уменьшению употребления пищи, снижению веса и количества жира. Одновременно наблюдается снижение количества орексигенного гормона грелина в плазме крови [41].

Аналогичный эффект демонстрируется в исследовании применения пребиотиков у людей, где наблюдалось увеличение индекса насыщения и снижение голода на фоне роста уровней GLP-1 и PYY в плазме крови [42].

Среди пребиотических препаратов наиболее полно изучена эффективность инулина. Так, в исследовании, результаты которого опубликованы в журнале GUT в апреле 2019 года, продемонстрировано достоверное улучшение чувствительности тканей к инсулину, снижение уровня провоспалительного IL-8, изменение композиции кишечной микробиоты на уровне классов бактерий при использовании инулина в качестве диетической добавки в течение 42 недель [43]. В двойное слепое, рандомизированное исследование были включены здоровые добровольцы с лишним весом и средним возрастом 60 лет.

В Украине также имеется достаточно продолжительный и успешный опыт применения инулина в дополнение к сбалансированной гипокалорийной диете у пациентов с метаболическим синдромом, которые имеют лишний вес и инсулинорезистентность.

Обоснованным приоритетным выбором является ИНУЛИН-НУТРИМЕД® — натуральный высокомолекулярный инулин. Его применение стабильно обеспечивает изменение композиции микробиоты, стимуляцию синтеза КЦЖК (ацетата, бутирата

и пропионата), стимуляцию продукции гормонов GLP-1 и PYY, оптимизацию энтерогепатической циркуляции желчных кислот.

Вместе с индивидуальными диетическими интервенциями ИНУЛИН-НУТРИМЕД® способствует снижению массы тела, оптимизации углеводного и липидного обмена, устранению инсулинорезистентности и дислипидемии. Курс использования должен быть достаточно длительным — как минимум в течение трех месяцев (по 1–2 капсулы три раза в день).

Еще одним вариантом оптимизации диетотерапии при инсулинорезистентности является растительный комплекс ГЛЮЦЕМЕДИН®. Он особенно заслуживает внимания специалистов, которые ведут пациентов с ИР в сочетании с синдромом поликистозных яичников. Эффективность входящих в комплекс растительных компонентов (экстракты листьев джимнемы, листьев банаба и горькой дыни) подтверждены в доказательных исследованиях [44,45,46].

Комплексная терапия с включением ГЛЮЦЕМЕДИНА® (по одной капсуле три раза в день в течение трех месяцев) способствует восстановлению чувствительности к инсулину, увеличению продукции лептина и адипонектина, снижению массы тела, оптимизации липидного и углеводного обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние на композицию кишечной микробиоты являются одним из наиболее перспективных подходов к устранению инсулинорезистентности, а также эффективным методом профилактики и компонентом комплексного лечения сахарного диабета.

Диетотерапия вместе с использованием пребиотических диетических добавок является основой комплексного лечения инсулинорезистентности и ее клинических последствий.

Актуальным является применение натурального высокомолекулярного инулина как наиболее изученного пребиотического агента с доказанной клинической эффективностью для снижения инсулинорезистентности и предупреждения метаболического синдрома.

Список литературы находится в редакции.

ІНУЛІН-НУТРИМЕД®

ОРИГІНАЛЬНИЙ ПРЕБІОТИК ДЛЯ РЕГУЛЯЦІЇ РОБОТИ
КИШКІВНИКА ТА КОНТРОЛЮ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ

СТАБІЛІЗУЄ КОМПОЗИЦІЮ МІКРОБІОТИ
СТИМУЛУЄ СИНТЕЗ КЛЖК (АЦЕТАТУ, БУТИРАТУ, ПРОПІОНАТУ)



СТИМУЛУЄ ПРОДУКЦІЮ ГОРМОНІВ GLP-1 І PYY
ОПТИМІЗУЄ ЕНТЕРОГЕПАТИЧНУ ЦИРКУЛЯЦІЮ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ



Склад: 1 капсула містить: активний інгредієнт: екстракт цикорію (*Cichorium intybus*) – 500 мг (mg)

ГЛЮЦЕМЕДІН®

ОРИГІНАЛЬНИЙ ФІТОКОМПЛЕКС
ПРИ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНИХ СТАНАХ

ВІДНОВЛЮЄ ЧУТЛИВІСТЬ ДО ІНСУЛІНУ
СПРІЯЄ ПРОДУКЦІЇ ЛЕПТИНУ ТА АДІПОНЕКТИНУ



ЗНИЖУЄ МАСУ ТІЛА
ОПТИМІЗУЄ ЛІПІДНИЙ І ВУГЛЕВОДНИЙ ОБМІНИ



Склад: 1 капсула містить: активні інгредієнти: екстракт листя джимнема (*Gymnema Sylvestre*) – 150 мг (mg),
екстракт листя банаба (*Lagerstroemia speciosa*) – 125 мг (mg), екстракт гіркої діни (*Momordica charantia*) – 100 мг (mg)