

СТГ и ИФР-I при сахарном диабете: роль в патогенезе микрососудистых осложнений

Н.Н. Волеводз, А.К. Тошевикова

Эндокринологический научный центр
(дир. — акад. РАМН И.И.Дедов) РАМН, Москва

Патогенез сахарного диабета (СД) и его сосудистых осложнений носит многофакторный характер. Одним из его звеньев являются изменения секреции соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста I (ИФР-I).

Исследование СТГ и ИФР в патогенезе СД и его осложнений начались в 70-е годы, когда была опубликована гипотеза о роли СТГ при поражении микроциркуляторного русла [3, 4]. В пользу этой гипотезы свидетельствовали наблюдения о положительном влиянии гипопизэктомии и облучения гипофиза на течение пролиферативной диабетической ретинопатии [5-8].

Первым в 1953 г. был описан случай [9], когда у женщины с тяжелым течением СД, осложненного пролиферативной диабетической ретинопатией (пДР) в послеродовом периоде, развился некроз гипофиза; после этого пДР стала регрессировать.

В конце 50-х и в 60-х годах нашего века гипофизэктомия и имплантация иттрия-90 в гипофиз применялись для лечения пДР с положительным результатом, сравнимым по эффективности с фотокоагуляцией [10-12]. Развивающийся при этом пангипопитуитаризм являлся осложнением и требовал заместительной гормональной терапии. Однако других способов предотвратить потерю зрения при пДР тогда не знали. Не было известно, недостаточность какого из гормонов гипофиза замедляет процесс пролиферации в сетчатке глаза или приводит к обратному его развитию.

СТГ является одним из звеньев системы: "релизинг-гормон (СТГ-РГ) и соматостатин", ИФР-I и ИФР-II, а также специфические связывающие белки и рецепторы.

Мы будем называть эту систему "системой СТГ-ИФР". Роль ее в патогенезе СД и его осложнений получила теоретическое и экспериментальное обоснование.

Повышение секреции СТГ при СД 1 и СД 2 типа в настоящее время является общепризнанным фактом; повышен как базальный, так и среднесуточный его уровень [4, 13-15]. Выявлено изменение ритма секреции СТГ с увеличением продолжительности

секреторных выбросов и их уровня в дневное время [14, 16]. Имеет место гиперэргический ответ СТГ на СТГ-РГ и ряд других секретогогов [15, 17, 18]. Причиной повышения уровня СТГ при СД служит уменьшение продукции соматостатина гипоталамусом и резистентность гипофиза к нему [19-21]. Показано, что для подавления стимулированной РГ секреции СТГ больным диабетом требуется в 15 раз большая доза соматостатина, чем здоровым, а подавление выработки соматостатина у декомпенсированных больных не приводит к дальнейшему повышению уровня СТГ.

Гипергликемия и гипоинсулинемия, естественно, влияют на секрецию СТГ при СД. Отмечено, что уровень СТГ выше у больных с декомпенсированным углеводным обменом, чем в состоянии компенсации [14, 22]. Однако даже при оптимальной компенсации СД концентрация СТГ остается выше, чем у здоровых людей [14]. У больных СД глюкоза не подавляет спонтанную и стимулированную секрецию СТГ, что предположительно обусловлено недостатком инсулина [23]. Другим механизмом, ведущим к гиперсекреции СТГ, является стимуляция выработки гормона по принципу обратной связи - нарушение чувствительности периферических тканей печени ведет к снижению концентрации ИФР-I в циркуляции. При обсуждении механизмов, приводящих к частичной СТГ-резистентности и низкой выработке ИФР-I, проводятся аналогии с состоянием голодания и нервной анорексии, при которых отмечаются изменения системы "СТГ-ИФР", как и при СД. Указывают на нормализацию соотношений "СТГ-ИФР-I" при введении инсулина через имплантированную помпу [24], что может свидетельствовать о значении низкой портовой концентрации инсулина в формировании резистентности печени к СТГ. Причиной резистентности к СТГ является и дефицит СТГ-рецепторов в тканях: в крови больных СД обнаружено сниженное количество СТГ-связывающего белка, представляющего собой экстрацеллюлярную часть СТГ-рецептора [15, 17, 24, 25]. В экспериментах со стрептозотоцининодуцированным СД продемонстрировано сниженное связы-

вание СТГ с мембранами клеток печени [17]. Возможно, в регуляции числа СТГ-рецепторов участвует инсулин.

ИФР-I продуцируется тканями в ответ на уровень СТГ, он опосредует ростстимулирующее действие СТГ [26].

ИФР-I - 70-членный одноцепочечный полипептид, содержащий 3 дисульфидных мостика. Ген ИФР-I находится на коротком плече 11 хромосомы рядом с геном проинсулина; аминокислотная последовательность ИФР-I гомологична С-пептиду и на 50%-инсулину.

Основным источником ИФР-I в сосудистом русле является печень, однако ИФР-I вырабатывается в мышцах, почках, адипоцитах, фибробластах. ИФР-I может действовать ауто- и пара- и эндокринным путем. Время полужизни свободного ИФР-I менее 10 мин, но оно значительно продлевается при связывании со специфическими белками.

Несмотря на высокую концентрацию СТГ, уровень ИФР-I при СД снижен [1, 18, 24, 25, 27-30]. Отмечен повышенный уровень соматомедина С (ИФР-II), что, возможно, связано с погрешностью метода определения (хроматографический метод) [26].

В норме концентрации ИФР в препубертате низкие, затем нарастают к 4-й стадии пубертата до цифр в 2,5-3 раза выше, чем у взрослых, и снова снижаются [31]. При СД эта закономерность сохраняется, но в пубертате отмечаются наиболее выраженные нарушения в системе "СТГ-ИФР". Степень снижения ИФР-I тем больше, чем более выражены нарушения углеводного обмена. При изучении факторов, влияющих на концентрацию ИФР-I в крови, методом множественного регрессионного анализа различными авторами установлена положительная связь уровня ИФР-I со стадией пубертата, дозой инсулина и уровнем гликированного гемоглобина и/или среднесуточной гликемией [27,32,33].

Концентрации ИФР-I в тканях и крови существенно отличаются. Повышенная секреция СТГ при СД может быть одной из причин повышенного содержания ИФР-I в тканях. Другой причиной может быть повышенная выработка ИФР-I тканями, наряду с другими ростовыми факторами. Отмечено повышенное содержание ИФР-I и связывание его тканями почек у крыс со стрептозотоциновым диабетом, предшествующее увеличению размеров почек [34]; констатируется повышение мРНК ИФР-I в ганглионарных клетках и хориоретинальных оболочках глаза при СД [35] и содержание ИФР-I в стекловидном теле [36].

ИФР-II - 67-членный полипептид, отличающийся от ИФР-I только 5 аминокислотами и обладающий биологической активностью с преобладанием инсулиноподобного и липолитического действия, главным образом в эмбриогенезе [37]. Регуляция синтеза ИФР-II мало зависит от СТГ.

Большинство эффектов ИФР-I и 2 опосредованы рецептором ИФР-I (1 тип рецептора к ИФР) [26]. При СД имеет значение различная экспрессия рецепторов ИФР-I в тканях, определяющая степень воздействия ИФР-I. Показано присутствие рецепторов ИФР-I в пролиферирующих тканях сетчатки глаза при СД [38]. Перекрестная реакция ИФР-I и инсулина с соответствующими рецепторами играет второстепенную роль.

Для ИФР описано 6 связывающих белков (ИФРСБ-1-6). В отличие от инсулина ИФР циркулируют в крови в связанном с белками-носителями состоянии и только 1% циркулирующих ИФР находится в свободной форме. ИФРСБ вырабатываются в различных тканях, основным источником ИФРСБ-1-4 является печень. ИФРСБ перераспределяют циркуляцию ИФР и могут направлять ИФР из места синтеза в обход местных рецепторов, создавая депо ИФР в крови и тканях, могут регулировать биоактивность ИФР в зависимости от метаболизма. Наиболее изученными являются ИФРСБ-1 и ИФРСБ-3 [39-45]. При уменьшении сродства ИФРСБ к ИФР они высвобождают ИФР для реакции со специфическим рецептором [46]. ИФРСБ могут усиливать активность ИФР, создавая депо ИФР в крови или тканевой жидкости [47].

ИФРСБ-3 - гликопротеин - связывает 95% ИФР. В крови образуется комплекс с кислотолабильной субъединицей. Концентрации ИФРСБ-3 зависят от ИФР-I [48,49], возможно, что СТГ регулирует синтез кислотолабильной субъединицы [50]. Основным источником ИФРСБ-3 является печень, он присутствует в тканях и экстрацеллюлярных жидкостях. ИФРСБ-3 образует с ИФР-I стабильный комплекс, время полужизни которого 12-15 ч [51]; он не проникает через эндотелиальный барьер и является депо ИФР-I в крови. Данный комплекс расщепляется протеазами, после чего ИФР-I становится доступным для связывания с низкомолекулярными белками и поступления в ткани.

При СД уровень ИФРСБ-3 не изменен или снижен [15,24,29], протеолиз ИФРСБ-3 повышается в зависимости от гликемии [46, 52]; образуется свободный ИФР-I, связывающийся с низкомолекулярными белками, что может способствовать снижению содержания ИФР-I в крови и повышению его содержания в тканях.

Синтез ИФРСБ-I печенью и тканями не зависит от уровня СТГ, а изменяется обратно пропорционально уровню инсулина. У здоровых людей уровень ИФРСБ-I высок натощак и снижается после приема пищи, у больных СД это зависит от времени инъекции и типа введенного инсулина, причем уровни ИФРСБ-I находятся в обратной зависимости от уровней свободного циркулирующего инсулина [53]. Большинство исследователей отмечают подавляющее действие ИФРСБ-I на активность ИФР-I. В тканях ИФРСБ-I способен связываться со специфическим рецептором, после чего его сродство к ИФР-I снижается и тот высвобождается и может оказывать биологическое действие. Сродство ИФРСБ-I к ИФР-I регулируется фосфорилированием и дефосфорилированием связывающего белка [30].

Таким образом, ИФРСБ-I служит для доставки ИФР-I в ткани, где может модулировать биодоступ-

ность ИФР-1. При СД отмечается повышенный уровень ИФРСБ-1 [17, 54], степень повышения которого увеличивается при ухудшении метаболического контроля. Повышенные уровни ИФРСБ-1 способствуют снижению активности ИФР и поддерживают гиперсекрецию СТГ и нарушения углеводного обмена. Наибольшее повышение ИФРСБ-1 отмечено в подростковом возрасте, считается, что его повышение в ночное и раннее утреннее время может быть частью феномена “утренней зари” [15].

Имеются сведения о том, что выработка ИФРСБ-2, как и ИФРСБ-1, зависит от уровня инсулина и повышена при СД [55], однако концентрация его не изменяется быстро; этот белок избирательно связывает ИФР-II. Есть упоминания и о сниженном уровне ИФРСБ-4 [26].

Печень не является основным местом выработки ИФРСБ-5 и 6, наибольшие уровни ИФРСБ-5 наблюдаются в почках, ИФРСБ-6 - в спинномозговой жидкости [39,56].

Взаимоотношения в системе СТГ-ИФР-1 при СД показаны на рисунке.

Ухудшение метаболизма глюкозы и жиров в клетках, содержащих рецепторы к ИФР-I, стимулирует поступление глюкозы и аминокислот в клетки и синтез белков. В скелетных мышцах ИФР-I имеет инсулиноподобный эффект на поступление глюкозы, гликолиз, синтез гликогена, но в отличие от инсулина он не стимулирует окисление глюкозы. СТГ оказывает контринсулярное действие на обмен глю-

козы и липидов: прямой кетогенный эффект на печень, уменьшает захват глюкозы мышцами, повышает окисление липидов и снижает окисление глюкозы, в концентрациях больше физиологических увеличивает продукцию глюкозы печенью, вызывает развитие инсулинорезистентности [57-59]. Ночная гиперсекреция СТГ вносит свой вклад в развитие феномена “утренней зари”, часто наблюдаемого у подростков с СД [60]. СТГ вовлечен в развитие постгипогликемической гипергликемии [61]. Контринсулярный эффект кортизола проявляется только в присутствии СТГ [62].

Таким образом, пониженное содержание ИФР-I и повышенная концентрация СТГ являются частью порочного круга, поддерживающего в организме больного СД состояние хронической гипергликемии.

ИФР-I задействован в ряде процессов, значимых для развития микрососудистых осложнений СД. Несмотря на сниженную концентрацию ИФР-I в крови, в ряде тканей концентрация ИФР-I может быть повышена. Потенцирующее влияние ИФР-I на пролиферацию и дифференцировку клеток и широкий спектр воздействий на их функции составляет основу второго механизма предполагаемого патологического воздействия ИФР-I при СД. Образование микротромбов, которое является особенностью ряда осложнений СД, связано с воздействием ИФР-I на систему плазминоген-плазмин и накопление ингибитора 1 активатора плазминогена (АПИ-1). Повы-

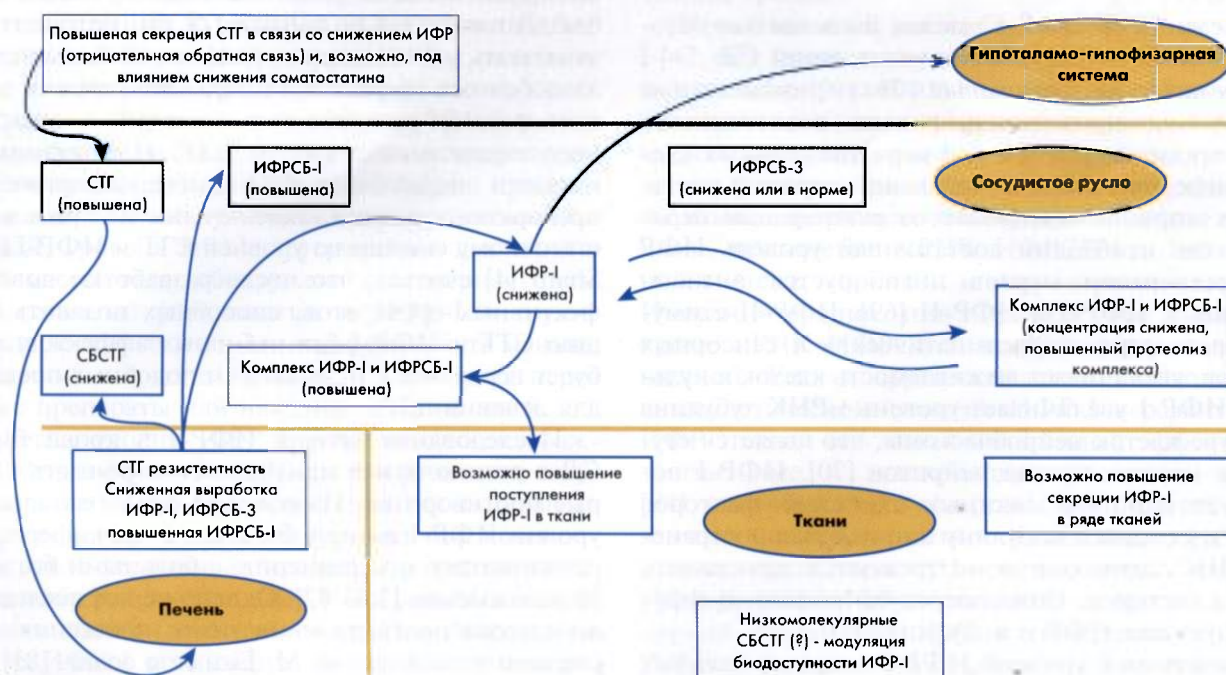


Схема изменений в системе СТГ-ИФР при СД 1 типа.

шенная экспрессия АПИ-1 наблюдается в капиллярах у больных диабетом с непролиферативными поражениями сетчатки [63].

Репарация ран во многих тканях требует увеличения содержания ИФР-I в месте повреждения. У больных СД повреждение тканей встречается часто и происходит за счет изменений, вызванных гликозилированием. ИФР-I индуцирует переход клеток в фазу G_0 в фазу G_1 ; в процессе вовлекаются факторы роста тромбоцитов, фибробластов и др. ИФР-I стимулирует вхождение клеток в S фазу, участвует в регуляции клеточного цикла в тканях [26]. Развитию пролиферативных процессов способствует усиливающее действие ИФР-I на поступление глюкозы в клетки, которое не уменьшается, а усиливается при гипергликемии, что индуцирует клеточную гипертрофию и гиперплазию, стимулирует процессы неоваскуляризации [63]. ИФР-I действует и на процессы заживления ран, в том числе на миграцию в раневую область нейтрофилов, моноцитов и фибробластов, предшествующую клеточной активации с образованием факторов роста и цитокинов. Этот эффект обнаруживается практически во всех тканях [63].

Не выяснено, оказывает ли СТГ при СД прямое патологическое воздействие на ткани или оно полностью опосредовано ИФР-I и контринсулярными эффектами СТГ. Имеются исследования способности СТГ стимулировать рост различных компонентов сосудистой стенки [64-67], однако не была исключена возможность участия ИФР-I в этих эффектах СТГ.

Система "СТГ-ИФР-I" может быть частью патогенеза различных сосудистых осложнений СД.

Диабетическая нейропатия. Экспериментальные исследования продемонстрировали вовлеченность ИФР в процессы роста и регенерации нервных клеток периферической и центральной нервной системы. Для нормальных процессов регенерации нервных клеток необходим достаточный уровень ИФР [68], регенерация нервов ингибируется антителами к ИФР-I и ИФР-II [69]. ИФР-II стимулирует рост отростков симпатических и сенсорных нейронов, увеличивает выживаемость клеток в культуре, а ИФР-I увеличивает уровень мРНК тубулина в культуре клеток нейробластомы, что является ступенью в процессе роста нейритов [70]. ИФР-I потенцирует действие местных тканевых факторов роста. Рецепторы к инсулину широко распространены в ЦНС, хотя они и не требуются для захвата глюкозы клетками. Они опосредуют ростстимулирующие функции ИФР и инсулина [71].

Исследований уровней ИФР-I в крови больных СД немного. У больных с нейропатией выявлены значительно более низкие уровни ИФР-I в сравне-

нии с контролем и с пациентами без нейропатии; такая же закономерность наблюдается в уровне ИФР-I рецепторов на эритроцитах. Отмечена положительная корреляция у пациентов с СД между уровнями ИФР-I и HbA1c. S. Crosby и соавт. [72] показали, что у больных СД, осложненным периферической нейропатией, был значительно повышенный уровень ИФРСБ-I в плазме и сниженный уровень ИФР-I, даже когда у них была высокая концентрация инсулина крови в наблюдаемый период.

Диабетическая ретинопатия. Роль СТГ и ИФР-I в развитии диабетической ретинопатии (ДР) привлекает наибольшее внимание.

Свидетельство о роли системы "СТГ-ИФР" в патогенезе СД и его осложнений получено из наблюдения за больными, у которых диабет сочетался с гипопитарным нанизмом; метаболические нарушения, характерные для СД у больных с дефицитом СТГ, менее выражены и случаи ДР редки [73-76]. По данным Т. Мериме и соавт. [74], из 32 больных с гипопитарным нанизмом ДР сформировалась только у 2 больных, а в группе без дефицита СТГ, сходной по возрасту, длительности СД и степени метаболического контроля - у 15. Более того, у 11 больных с дефицитом СТГ и СД толщина базальной мембраны имеет такую же величину, как и в норме, и составляет примерно половину величины у больных СД [75].

Исходя из опыта положительного влияния СТГ-дефицита на течение пДР, были предприняты попытки лечения таких больных аналогами соматостатина. Омечено повышение чувствительности к инсулину, улучшение углеводного обмена [77]. Крупных испытаний лечения аналогами соматостатина больных с пДР не проводилось. Имеющиеся сообщения об эффективности такого лечения основаны на наблюдениях за 1-4 больными [78,79]. Результат нельзя назвать удовлетворительным из-за большого числа побочных эффектов длительного лечения такими препаратами, развития гипогликемий и недостаточного подавления секреции СТГ. Предпринимались попытки подавления СТГ антихолинэргическими препаратами, однако такое лечение не привело к достаточному снижению уровней СТГ и ИФР-I [80]. Р. Sharp [4] считает, что после разработки новых эффективных препаратов, способных подавить секрецию СТГ и ИФР-I без побочных эффектов, можно будет вернуться к испытаниям подобных препаратов для лечения пДР.

Исследования уровня ИФР-I в крови больных СД с ретинопатией продолжают порождать некоторые противоречия. Изначально предполагалось, что уровни ИФР-I выше у больных с пролиферативной ретинопатией по сравнению с больными без данного осложнения [2,81,82]. Однако не все исследователи находят подтверждение этому положению. В последнем исследовании М. Ейрме и соавт. [83] показали, что уровень ИФР-I у 80 больных СД с ретинопатией был нормальным. Была выделена отдельная

группа из 8 больных с “быстро прогрессирующей ретинопатией”, уровень ИФР-I у которых был значительно повышен. Помимо того, что эти результаты статистически недостоверны из-за малого числа наблюдений, не было приведено достаточного количества клинических данных, чтобы исключить возможность влияния других факторов. Два последующих крупных исследования выявили нормальные уровни ИФР-I в плазме больных с ДР [84, 85]. Последнее исследование было проведено у больных с различной степенью ретинопатии от фоновой до леченной пролиферативной, но достоверных различий между группами найдено не было. Однако в проспективном исследовании [86], проведенном у небольшого числа больных, показано, что первоначальные уровни ИФР-I были нормальными, но достоверно повышались во время пролиферации, а затем вновь возвращались к норме. Заметное место занимает крупное исследование, проведенное исследовательской группой из Висконсина [87], опубликовавшей результаты наблюдения в течение нескольких лет за 600 больными с ДР, заболевшими СД в возрасте до 30 лет. Средние уровни ИФР-I в этом исследовании были ниже у больных СД по сравнению с контрольной группой без диабета. Обратная зависимость наблюдалась между уровнем ИФР-I и возрастом и между уровнем ИФР-I и уровнем гликированного гемоглобина. При включении состояния сетчатки в уравнение регрессионного анализа достоверной связи между уровнями ИФР-I и ретинопатией выявлено не было. Позже, однако, появились сообщения той же группы об аналогичных исследованиях у больных, у которых СД был выявлен после 30 лет [88]; уровни ИФР-I оказались ниже в плазме больных по сравнению с контролем. Связи между возрастом и уровнями ИФР-I в этой группе найдено не было. Не имелось и корреляции между степенью ретинопатии и ИФР-I, но при регрессионном анализе, учитывающем продолжительность СД, уровень HbA_{1c}, артериальное давление и индекс массы тела, обнаружена достоверная связь между степенью ретинопатии и ИФР-I в группе больных, леченных инсулином, и связь чуть меньше достоверной в группе больных, получавших пероральные препараты или находившихся на диете.

Тканевые уровни ИФР-I, возможно, более важны для формирования пДР, чем его уровень в сосудистом русле. ИФР-I наряду с другими тканевыми факторами роста может инициировать или потенцировать пролиферативные процессы в тканях глаза. Присутствие рецепторов к ИФР-I в этих тканях [38] говорит в пользу этой гипотезы. Показано, что в сетчатке ИФР-I стимулирует миграцию клеток эндотелия из глубинных слоев сетчатки в стекловидное тело, где клетки эндотелия начинают образовать

новые сосуды. Кроме того, ИФР-I усиливает образование в глазу коллагеназы, разрушающей базальную мембрану капилляров и коллагеновый матрикс сетчатки; оба эти катализируемые коллагеназой процесса необходимы для образования новых сосудов [63]. Обнаружили, что уровни ИФР-I повышены в стекловидном теле больных СД с пДР в сравнении с контрольной группой [83, 89, 90]. При этом уровень ИФР-I коррелировал с активностью неоваскуляризации. Однако P. Sharp [4] в аналогичных исследованиях такого результата не получил; он также высказывает сомнения в достоверности таких исследований из-за попадания крови в образцы. Однако есть и другие свидетельства того, что локальная выработка ИФР-I в тканях глаза повышена при пДР. S. Liu; X. Zhu [89] рассматривают глазное яблоко как “ИФР-I аутокринно-паракринную систему”; ими обнаружено, что экспрессия мРНК ИФР-I в тканях глаз больных СД (в ганглионарных клетках или в хориоретинальных оболочках, пигментном эпителии) выше, чем в глазах здоровых людей.

Нарушения в системе “СТГ-ИФР-I” вторичны по отношению к гипoinsулинемии и гипергликемии и ведущим методом лечения и профилактики ДР остается улучшение качества метаболического контроля у больных СД и фотокоагуляция.

Диабетическая нефропатия. Диабетическая нефропатия (ДН) - наиболее грозное сосудистое осложнение СД. Система “СТГ-ИФР-I” может быть частью патогенеза ДН, как поддерживая состояние гипергликемии, так и действуя на местном, внутривисцеральном уровне.

Почка является местом активного синтеза ИФР-I [47, 56], кроме того, он поступает в ткань почек из циркуляции [91]. ИФР-I может способствовать нарастанию веса почек на ранней стадии ДН [92]. Исследования на крысах [92, 93] показали, что увеличению размеров почек предшествует временное повышение содержания ИФР-I и связывания его тканями, повышение мРНК ИФРСБ-I в собирательной системе, корковом и медуллярном слое почек. Инсулинотерапия нивелировала все изменения, кроме мРНК ИФРСБ-I, которая оставалась повышенной. Есть и другие свидетельства возможного патогенетического участия ИФР-I в развитии ДН: ИФР-I может оказывать митогенный эффект на мезангиальные и гладкомышечные клетки сосудов [94], способствовать дезорганизации синтеза гликозаминогликанов (в частности, снижению уровня гепарансульфата при ДН сопутствовало снижение ИФР-I) [95]. ИФР-I повышает скорость гломерулярной фильтрации [96] и экскреции альбумина [97], он снижает тонус приносящей артериолы клубочков и повышает их проницаемость для крупных молекул [98]. При состояниях, сопровождающихся

повышенной экскрецией белка (акромегалия, беременность, высокобелковая диета), содержание ИФР-I в почках повышено, а введение аналогов соматостатина снижает микроальбуминурию при акромегалии [99-102]. ИФР-I может способствовать накоплению 4-го типа коллагена и, соответственно, гломерулосклерозу [103].

Работ по изучению связи концентрации ИФР-I у больных СД и ДН немного. Не найдено корреляции между содержанием ИФР-I в сыворотке и поражением почек [94, 104]. Считается, что связь между уровнем ИФР-I в циркуляции и поражением почек не может быть явной из-за большого количества факторов, регулирующих его биодоступность, и из-за того, что почки сами вырабатывают ИФР-I, действующий пара- и аутокринно. Большую патогенетическую роль играет, вероятно, интрааренальный уровень ИФР-I.

Вовлеченность системы "гипоталамус-гипофиз-ростовые факторы" в патогенез ДН наряду с другими факторами несомненна, но полностью прояснить характер изменений в системе "СТГ-ИФР" при нефропатии, взаимосвязь их между собой и другими звеньями патогенеза еще предстоит в будущем.

Роль заместительной терапии ИФР-I при СД. Терапия ИФР-I пациентов с СД ранее всего стала применяться в случаях инсулинорезистентности, в том числе генетических форм рецепторной и пострецепторной инсулинорезистентности [105, 106]. ИФР-I применялся в дозах 10-120 мкг/кг в сутки 1-2 раза в день подкожно с положительным эффектом.

Опубликовано сообщение о случае перемежающейся инсулинорезистентности у пациента с СД I типа, который не отвечал на терапию инсулином, создававшей концентрацию в крови более 5000 мЕд/л и находился в состоянии кетоацидоза [107]. При лечении большими (0,5 мг/кг) дозами ИФР-I содержание глюкозы и кетонных тел в крови быстро снизилось, и пациент затем лечился подкожными инъекциями инсулина в сочетании с ежедневными инъекциями ИФР-I. Причина инсулинорезистентности в данном случае неизвестна.

Некоторые авторы полагают, что сочетанная терапия ИФР-I и инсулином в ряде случаев может быть полезна и у больных СД без выраженной инсулинорезистентности. Предлагается введение ИФР-I в дозах от 40 до 80 мкг/кг в сутки однократно, подкожно. У детей [108] и у взрослых [109, 110] показано снижение гликемии и инсулинопотребности при комбинированной заместительной терапии инсулином в сочетании с рекомбинантным человеческим ИФР-I по сравнению с группой больных, получавших плацебо. Показано также положительное влияние ИФР-I на обмен липидов, отмечено снижение уровня НЭЖК, β -гидроксипутирата [111]. Терапия ИФР-I приводила к восстановлению соотношений в системе "СТГ-ИФР". После подкожно-

го введения ИФР-I [112, 113] средний уровень ИФР-I за 24 ч значительно повышался, а СТГ снижался в основном за счет уменьшения продолжительности секреторных выбросов. При лечении в течение 28 дней [110] уровень ИФР-I возвращался к норме, ИФРСБ-I снижался, отмечена тенденция к снижению содержания СТГ, ИФР-II и повышению ИФРСБ-2. Уровень ИФРСБ-3 был нормальным до лечения и не изменялся во время него. Пубертат характеризуется наибольшими сдвигами в системе "СТГ-ИФР", высокими уровнями контринсулярных гормонов, что ведет к высокой инсулинопотребности [114, 115]. Подкожное введение ИФР-I полезно наряду с инсулинотерапией во время пубертата при СД I типа.

Влияние терапии рекомбинантным ИФР-I на развитие поздних осложнений СД наименее изучено. Нормализация секреции СТГ ведет к улучшению метаболического контроля, что является основной профилактической мерой для предотвращения поздних осложнений СД, и возможно к уменьшению секреции ИФР-I тканями. Введение рекомбинантного ИФР-I увеличивает его концентрацию в сосудистом русле и может повысить содержание ИФР-I в тканях, а митогенное действие высоких концентраций ИФР-I в тканях потенцирует или инициирует развитие неоваскуляризации глазного дна, гломерулосклероза в почках и т.д. Для того чтобы установить влияние терапии ИФР-I на развитие поздних осложнений СД и тканевые концентрации ИФР-I, определить оптимальные дозы ИФР-I, необходимы долговременные плацебо-контролируемые исследования.

Литература

1. Шишко П.Н., Садыкова Р.Е., Ковалев П.А., Гончаров Б.В. Проблемы эндокринологии, 1992, том 38, №1, с 17-19
2. Н.Р.Узбекова, И.М. Беловалова, Л.К. Старосельцева. Проблемы эндокринологии, 1992, том 38, №1, с 23-24
3. Lundbaek K, Christensen, NJ Jensen, VA, Johansen K, Olsen TS, Hansen, AP, Orskov H, Osterby R. Lancet 1970; ii: 131-133.
4. P.S.Sharp. Diabetic Retinopathy: An analysis of the possible pathogenic roles of Growth hormone and insulin-like growth factor I. 1997, P 204-228.
5. Poulsen, J.D. Diabetes 1953; 2:7-12.
6. Luft R, Olivecrona H. Br.Med. J 1955; 2: 753-756.
7. Sharp PS, Fallen TJ, Brazier J, Sandier LM, Joplin GF, Kohner EM. Diabetologia 1987; 30: 199-207.
8. Deckert T, Poulsen JE, Larsen M. Diabetes 1978; 14: 363-370.
9. Poulsen, J.D. Diabetes 1953; 2: 7-12.
10. Caird FI, Garret CJ. Diabetes 1963; 12: 389-397.
11. British Multicentre Study Group. Diabetologia 1984;26:109-115.
12. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology 1981; 88: 583-600.
13. Pal-BR; Phillips-PE, Matthews-DR, Dunger-DB. Diabetologia. 1992. 35(6): 542-9.
14. Halldin-MU; Tylleskar-K; Hagenas-L; Tuvemo-T; Gustafsson-J. Horm Res 1996. 46(suppl 2): 59.
15. W.L. Clarke, M.L. Vance, A.D. Rogol. Diabetes Care, 1993, v.16, suppl 3.
16. Pal-BR; Matthews-DR; Edge-JA et al. 1993. 38(1):93-100.
17. Mercado-M; Baumann-G. Arch-Med-Res. 1995 Summer. 26(2): 101-9.
18. Dills-DG; Moss-SE; Klein-BE. Diabetes. 1992 Dec; 40(12): 1725-30.
19. Sharp PS, Foley K, Kohner EM. Diabetic Med 1984; 1: 205-208.
20. Cohen RM, Abplanalp WA. Diabetes 1991; 40: 1251-1258.

Литература

21. Glustina-A; Bossoni-S; Cimino-A et al. *J-Clin-Endocr-Metab.* 1990; 71(6): 1486-90.
22. Wurzbürger-MI; Prelevhen ic-GM; Sonksen-PH; Peric-LA; Till-S; Morris-RW. *Clinical-Endocrinology.* 1990. 32: 787-797.
23. Wurzbürger-MI; Prelevic-GM; Sonksen-PH; Peric-LA; Till-S; Morris-RW. 1990. 32: 787-797.
24. Hanoire-Broutin-H; Sallerin-Caute-B; Poncet-MF; Tauber-M; Bastide-R; Chale-JJ; Rosenfeld-R; Tauber-JP. 1996 Dec; 39(12): 1498-504
25. Munoz-MT; Barrios-V; Pozo-J; Argente-J. *Pediatr-Res.* 1996 Jun; 39(6): 992-8
26. John i. Jones & David R. Clemmons. February 1995, Vol 16, №1
27. Zachrisson-I; Brismar-K; Hall-K; Wallensteen M; Dahlqvist G. *J of Ped-Endocr & Metab.* 1995. 8(3).
28. Radetti-G; Paganini-C; Antoniazzi-F; Pasquino-B; Valentini-R; Gentili-L; Tato-L. *Horm-Res.* 1997; 47(3): 110-5
29. Thraikill-K; Quattrin-T; Baker-L; Litton-J; Dwigun-K; Rearson-M; Poppenheimer-M; Kotlovker-D; Giltinan-D; Gesundheit-N; Martha-P Jr. *J-Clin-Endocrinol-Metab.* 1997 Apr; 82(4): 1181-7
30. Cinaz-P; Kendirci-M; Kurtoglu-S; Gokcora-N; Buyan-N; Yavuz-I; Demir-A. *J-Pediatr-Endocrinol-Metab.* 1996 Jul-Aug; 9(4): 475-82
31. Asplin et al. 1989; 69(2): 240-245.
32. Knip-M; Tapanainen-P; Pekonen-F; Blum-WF. *Eur-J-Endocrinol.* 1995 Oct; 133(4): 440-4
33. Tapanainen-P; Kaar-ML; Leppaluto-J; Huttunen-NP; Knip-M. *Acta-Paediatr.* 1995 Jun. 84(6): 646-50.
34. Price-GJ; Berko-JL; Werther-GA; Bach-LA. *J-Mol-Endocrinol.* 1997 Feb; 18(1): 5-14
35. Liu-S; Zhu-X. *Chung-Hua-Yen-Ko-Tsa-Chih.* 1995 Jul; 31(4): 291-5
36. Boulton-M; Gregor-Z; McLeod-D; Charteris-D; Jarvis-Evans-J; Moriarty-P; Khaliq-A; Foreman-D; Allamby-D; Bardsley-B. *Br-J-Ophthalmol.* 1997 Mar; 81(3): 228-33
37. Salaris S. *Arch. Dis. Child.* 1987 Jan 62 (1): 57-62.
38. Ulbid-MW; Wolfensberger-TJ; Hiscott-P; Antoni-A; Carter ND; Gregor-ZJ. *Ger-J-Ophthalmol.* 1995 Sep; 4(50): 264-8.
39. Shimasaki S, Shimonaka M, Zhang H-P, Ling N. *J Biol Chem* 1991; 266:10646-10653.
40. Shimasaki S, Gao L, Shimonaka M, Ling, N. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 938-948.
41. Brinkman A, Groffen C, Kortleve DJ, Geurts van Kessel, A, Drop SLS. *EMBO J* 1988; 7: 2417-2423
42. Julkunen M, Koistinen R, Aalto-Stala K, Seppala M, Janne OA, Kontula K. *FEBS Lett* 1988; 236: 295-302.
43. Margot JB, Binkert C, Mary J-L, Landwehr J, Heinrich G, Schwander J. *Mol Endocrinol* 1988; 3:1053-1060.
44. Naya FJ, Strathearn MD, Spencer EM. *Modern Concepts of Insulin-like Growth Factors*, edited by Spencer EM, New York, Elsevier, 1991; pp. 337-342.
45. Shimasaki S, Shimonaka M, Zhang H-P, Ling N. *Modern Concepts of Insulin-like Growth Factors*, edited by Spencer EM, New York, Elsevier, 1991; pp. 343-358.
46. Peter Bang. *Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I and IGF Binding Proteins: Serum concentrations, Bioavailability & Effects of proteases.* 1994, Stockholm, p 12.
47. Blum WF, Senne EW, Reppin F. *Endocrinology* 1989; 125: 766-772.
48. Zapf J, Hauri C, Waldvogel M, Futo E. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1989; 86: 3813-3817.
49. Schmid C., Zapf J, Froesch ER. *FEBS Lett* 1989; 244:328-332.
50. Scott CD, Baxter RC. *Biochem. J.* 1991; 275: 441-446
51. Zapf J, Hauri C, Waldvogel M, Froesch ER. *J. Clin Invest* 77:1768-1775
52. Bereket-A; Lang-CH; Blethen-SL; Fan-J; Frost-RA; Wilson-TA. *J-Clin-Endocr-Metab.* 1995 Aug; 80(8): 2279-81.
53. Holly JMP, Biddlocombe RA, Dunger DB et al. *Clin. Endocrinol.* 1998; 29: 667-675.
54. Crosby-SR; Tsigos-C; Anderton-CD; Gordon-C; Young-RJ; White-A. *Diabetologia.* 1992 Sep; 35(9): 868-72.
55. Bereket A, Lang CH, Blethen SL, Wilson TA. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1995 Dec; 80 (12): 3647-52
56. Rogani M, Lassarre C, Zapf J et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 73: 658-666.
57. Fowelin-J; Atfvall-S; von-Schenck-H; Smith-U; Lager-I. *Diabet-Med.* 1995 Nov; 12(11): 990-6.
58. Moller-N, Jorgensen-JO; Abilgard N, Orskov-L, Schmitz-O; Christiansen-JS. *Horm Res.* 1991. 36 (suppl 1): 32-35.
59. Keller-U; Schenell-H, Girard-J; Stauffacher-W. *Diabetologia.* 1984. 26(2): 103-108.
60. Cotterill-AM; Daly-F; Holly-JM; Hughes-SC et al. *Clin-Endocrinol-Oxf.* 1995 Nov; 43(5): 567-74.
61. Kollind-M; Adamson-U; Lins-PE; Cuderstedt T. *Acta-Med-Scand.* 1988. 223(2): 159-164.
62. Kollind-M; Adamson-U; Lins-PE; Efendic S. *Horm-Metab-Res.* 1987. 19(4):156-159.
63. Merimee T. *J. Clin. Endocrinol. And Metab.* 1997. Vol. 82; 9: 2806-2808.
64. Ledet T. *Diabetes* 1976; 25: 1011-1017.
65. Ledet T. *Diabetes* 1977; 26: 798-803.
66. Ledet T, Vuust J. *Diabetes* 1980; 29: 964-970.
67. Rymaszewski Z, Cohen RM, Chomczynski P. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:617-621.
68. Connors-MH. *Pediatr-Clin-North-Am.* 1997 Apr; 44(2): 301-6
69. Near SL, Whalen LR, Miller JA, Ishii DN. *Neuroscience* 1993; 54:791-797.
70. Fernyhould P, Mill JF, Roberts JL, Ishii DN. *Mol Brain Res* 1989; 6: 109-120
71. P.K. Thomas. *Diabetic Medicine*, 1994; 11:732-739
72. Crosby-SR; Tsigos-C; Anderton-CD; Gordon-C; Young-RJ; White-A. *Diabetologia.* 1992 Sep; 35(9): 868-72.
73. Merimee TJ, Fineberg, SE, McKusick VA, Hall J. *J Clin Invest* 1970; 49:1096-1102.
74. Merimee TJ. *N Engl J Med* 1978; 298: 1217-1222.
75. Merimee TJ, Siperstein MD, Hall JD, Fineberg, SE. *Clin Invest* 1970; 49: 2161-2164.
76. Sharp PS, Beshyah SA. *Clin Endocrinol Metab* 1992;6:819-828.
77. Davies RR, Turner SL, Alberti KGMM, Johnston DG. *Diabetic Med.* 1989; 6:103-111.
78. Lee HK, Suh KI, Koh C, Min HK, Lee JH, Chung H. *Diabetes Care* 1988; 11: 441-443.
79. Mallet B, Violettes B, Vague P. *Diabetologia* 1991; 34 (Suppl. 2): A42.
80. Hyer SL, Sharp PS, Brooks RA, Burrin JM, Kohner EM. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988; 119:61-68.
81. Kirkegaard C, Norgaard K, Snorgaard O, Bek T, Larsen M, Lund Andersen H. *Ada Endocrinol (Copenh)* 1990; 122: 766-772.
82. Merimee TJ, Zapf J, Froesch ER. *N Engl J Med* 1983; 309: 527-530.
83. Grant M, Russell B, Fitzgerald C, Merimee TJ. *Diabetes* 1986; 35: 416-420
84. Lamberton PR, Goodman AD, Kasoff A, Rubin CL, Treble DH, Saba TM, Merimee TJ, Dadds JW. *Diabetes* 1984; 33:125-129.
85. Hyer SL, Sharp PS, Brooks RA, Bun-in JM, Kohner EM. *Diabetic Med* 1988; 5: 356-360. ^
86. Hyer SL, Sharp PS, Brooks RA, Bun-in JM, Kohner EM. *Metabolism* 1989;38:586.
87. Dills DG, Moss SE, Klein R, Klein BEK, Davis M. *Diabetes* 1990; 39: 191-195.
88. Dills DG, Moss SE, Klein R, Klein BEK. *Diabetes* 1991; 40: 1725-1730.
89. Liu-S; Zhu-X. *Chung-Hua-Yen-Ko-Tsa-Chih.* 1995 Jul; 31(4): 291-5
90. Paques-M; Massin-P; Gaudric-A. 1997 Apr; 23(2): 125-30
91. Hodgkinson S, Spencer G, Bass J, Davis. *Endocrinology* 1991; 129:2085-2093.
92. Fervenza-FC; Tsao-T; Hoffman-AR; Rabkin-R. *Kidney-Int.* 1997 Mar; 51(3): 811-8
93. Price-GJ; Berko-JL; Werther-GA; Bach-LA. *J-Mol-Endocrinol.* 1997 Feb; 18(1): 5-14
94. Woolf-AS; Bosh-RJ; Fine-LG. *J-Hypertense-Suppl.* 1992 Apr; 10(1): 511-6
95. Cechowska-Pasko-M; Palka-J; Bankowski-E. *Acta-Biochim-Pol.* 1996; 43(3): 557-65
96. Jacobs-ML; Derkx-FH; Stijnen-T; Lamberts-SW; Weber-RF. *Diabetes-Care.* 1997 Apr; 20(4): 632-6
97. Gronbaek-H; Volmers-P; Bjorn-SF; Osterby-R; Orskov-H; Flyvbjerg-A. *Am-J-Physiol.* 1997 May; 272(5 Pt 1): E918-24
98. Hirschberg R, Brunori G, Kopple JD. *J. Amer. Soc. Nephrol.* 1991; 2: 268
99. Miller S, Rotwein P, Bortz SD. *Am. J. Physiol* 1990; 259: 251-257.
100. Gargosko S, Moyse K, Walton P, Owens J, Wallace J, Robinson J, Owens P. *Biochem C. Biophys Res Commun* 1990; 170: 1157-1163.
101. Isley W, Underwood LE, Clemmons DR. *J Clin Invest* 1983; 71:175-182.
102. Lamberts S, Utterlinden P, Verleun T. *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 354-359.
103. Esposito-C; Liu-ZH; Striker-GE; Phillips-C; Chen-NY; Chen-WY; Kopchick-JJ; Striker-LJ. *Kidney-Int.* 1996 Aug; 50(2): 506-14
104. Barac-Nieto-M; Liu-SM; Spitzer-A; Lui SM. *Am-J-Kidney-Dis.* 1991 Jun; 17(6): 658-60.
105. Vestergaard-H; Rossen-M; Urhammer-S; Muller-J et al. 32th Annual Meeting in Vienna 1-5 Sept 1996. A185(702).
106. Vestergaard-H; Rossen-M; Urhammer-SA; Muller-J; Pedersen-O. *Eur-J-Endocrinol.* 1997 May; 136(5): 475-82
107. Usala AL, Madigan T, Burguera B, Sinha MK, Caro JF, Cunningham P, Powell JG, Butler PC. 1992. *N Engl J Med* 327:853-857.
108. Thraikill-K; Quattrin-T; Baker-L; Litton-J; Dwigun-K; Rearson-M; Poppenheimer-M; Kotlovker-D; Giltinan-D; Gesundheit-N; Martha-P Jr. *J-Clin-Endocrinol-Metab.* 1997 Apr; 82(4): 1181-7
109. Quattrin-T; Thraikill-K; Baker-L; Litton-J; Dwigun-K; Rearson-M; Poppenheimer-M; Giltinan-D; Gesundheit-N; Martha-P Jr. *Diabetes-Care.* 1997 Mar; 20(3): 374-80
110. Quattrin-T; Thraikill-K; Baker-L et al. *J of Ped-Endocr & Metab.* 1995. 8(3).
111. Dozio-N; Scavani-M; Beretta-A et al. European Association for the study of Diabetes. 29th Annual Meeting in Sтамбул 6-9 Sept 1993. A68(256).
112. Cheetham-TD; Clayton-LK; Tailor-AM; Holly-J; Martinez-DR; Dunger-DB. *Clinical-Endocrinology.* 1994. 40: 515-522.
113. Cheetham-TD; Connors-M; Clayton-K; Watts-A; Dunger-DB. *Clin-Endocrinol-Oxf.* 1997 Apr; 46(4): 415-24
114. Dunger-DB; Cheetham-TD; Crowne-EC. *Metabolism.* 1995 Oct; 44 (10 Suppl 4): 119-23
115. Dunger-DB; Cheetham-TD. *Horm-Res.* 1996 Jul; 46(1): 2-6