

Новые данные о патогенезе инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с этими состояниями

Взаимотношение между уровнем остеопротегерина плазмы и эндотелийзависимой дилатацией артерий при сахарном диабете 2 типа

Xiang G., Xu L., Zhao L., Yue L., Hou J. *The relationship between plasma osteoprotegerin and endothelium-dependent arterial dilation in type 2 diabetes* // *Diabetes* 55: 2126-2131, 2006.

Гликопротеин остеопротегерин (ОПГ) принадлежит к суперсемейству рецепторов ФНО. Исходно он был идентифицирован как ингибитор резорбции кости, но в дальнейшем выяснились важные регуляторные функции в сосудистом русле. Повышенная концентрация ОПГ в плазме ассоциирована с ИБС у лиц без СД. У больных СД показана ассоциация уровня ОПГ с микро- и макроангиопатиями.

В исследование включено 40 больных с впервые выявленным СД2 без микро- и макрососудистых осложнений и артериальной гипертензии. Исходно и через 6 мес после назначения инсулинотерапии с помощью УЗИ оценивали потокзависимую вазодилатацию (ПЗВД) (маркер функции эндотелия) и определяли уровень ОПГ в плазме. Исходный уровень ОПГ у больных был выше, чем у здоровых лиц, через 6 мес он снижался, но оставался выше значений в контрольной группе. Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении ПЗВД, которая коррелировала с уровнем ОПГ.

Таким образом, показано, что повышенный уровень ОПГ у больных с впервые выявленным СД2 ассоциирован с нарушением функции эндотелия.

Лептин и типичный диабет 2 типа: риск или защита?

M.I. Schmidt, B. Duncan, A. Vigo et al. *Leptin and incident type 2 diabetes: risk or protection?* // *Diabetologia* (2006) 49:2086-2096.

В исследование включено 570 больных с впервые выявленным СД и 530 больных из 10275 участников 9-летнего исследования the Atherosclerosis Risk in Communities study. Определяли уровни глюкозы, инсулина и лептина в плазме, оценивали компоненты метаболического синдрома, в том числе маркеры воспаления.

Уровень лептина был ниже у больных без ожирения, у мужчин, у лиц с низким уровнем маркеров воспаления и у курящих. Отмечены умеренные корреляции уровня лептина с воспалительными и метаболическими компонентами метаболического синдрома (С-реактивный белок, орозомукоид, фибриноген, инсулин, холестерин, систолическое АД, индекс массы тела, соотношение ОТ/ОБ и др.) Таким образом, повышение уровня лептина ассоциируется с повышенным риском СД (ОР 3,9). Однако при учете различных показателей синдрома инсулинорезистентности уровень ОР снижался до 0,4–0,6. Таким образом, более вероятно защитное действие лептина в отношении развития СД.

Новое в лечении инсулинорезистентности и сахарного диабета

Пиоглитазон в отличие от глибенкламида улучшает экспрессию белка теплового шока 72 в сердце и толерантность к ишемически-реперфузионному повреждению у крыс с наследственной инсулинорезистентностью

Taniguchi Y., Okie T., Takahashi N. Shinohara T. et al. *Pioglitazone but not glibenclamide improves cardiac expression of heat shock protein 72 and tolerance against ischemia/reperfusion injury in the heredity insulin-resistant rat* // *Diabetes* 55: 2371-2378, 2006

Белок теплового шока 72 (HSP72) участвует в механизме кардиопротекции. При инсулинорезистентности (ИР) и СД 2 экспрессия этого белка нарушена.

Крысы с ожирением и без него (контроль) в возрасте 12 нед получали пиоглитазон или глибенкламид в течение 4 нед. После этого животных подвергали гипертермии. В ответ на это в сердечной мышце экспрессируется HSP72 в результате активации серин-треонин-киназы Akt, зависимой от фосфатидилинозитол-3-киназы (PI-3). В изолированных перфузируемых сердцах крыс оценивали экспрессию HSP72, Akt, параметры сократительной активности и показатели, отражающие ишемическиреперфузионное повреждение. Экспрессия HSP72, как и активность Akt, были ниже у крыс с ожирением, чем в контроле. Пиоглитазон, но не глибенкламид препятствовал этим сдвигам.

Воздействие на Foxo-1 у мышей

с использованием антисмыслового олигонуклеотида улучшает действие инсулина в печени и периферических тканях

V. Samuel, C. Choi, T. Philips, A. Romanelli et al. *Targeting Foxo1 in mice using antisense oligonucleotide improves hepatic and peripheral insulin action* // *Diabetes* 55: 2042-2050, 2006.

Фактор транскрипции Foxo-1 играет важнейшую роль в регуляции глюконеогенеза. Повышение экспрессии Foxo-1 ведет к развитию инсулинорезистентности, нарушению дифференцировки адипоцитов и других параметров метаболизма глюкозы.

При введении антисмысловых олигонуклеотидов мышам с нормальной чувствительностью к инсулину и с инсулинорезистентностью уровень экспрессии Foxo-1 снижался, что сопровождалось уменьшением концентрации глюкозы в сыворотке и скорости ее базальной продукции. Кроме того, наблюдалось снижение содержания триглицеридов и диацилглицерола в печени и улучшение чувствительности печени и жировой ткани к инсулину.

Таким образом, Foxo-1 может служить мишенью терапевтического воздействия при инсулинорезистентности.

Хром улучшает контроль гликемии при недостаточном эффекте препаратов сульфонилмочевины

L. Barclay Chromium improves glycem control when sulfonylurea is insufficient // Medscape medical news – Aug. 06.

В исследование включено 37 больных СД 2, которые получали лечение препаратами сульфонилмочевины без достаточного эффекта. Пациенты были рандомизированы в 2 группы. Пациенты 1-й группы получали дополнительно 1000 мг хрома в виде пиколината хрома.

У них отмечены меньшие масса тела, количество висцерального жира и процент жира в организме. Отмечалось также улучшение чувствительности к инсулину и в большей степени снижался HbA1c (на 1,16% по сравнению с 0,4% в группе плацебо).

Таким образом, дополнительное включение хрома в схему лечения больных СД 2 улучшает контроль гликемии и показатели, отражающие инсулинорезистентность.

Абдоминальное ожирение и риск сердечно-сосудистых заболеваний

I. Broom. Thinking around abdominal obesity and cardiovascular risk // Br. J. Diabetes Vasc. Dis., 2006; 6(2): 58-61

Абдоминальное ожирение ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что может быть связано с действием адипоцитоклинов на эндотелий сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции. В большинстве случаев для коррекции такого воздействия только соблюдение диеты и изменения образа жизни недостаточно и часто необходимо прибегать к фармакотерапии. В настоящее время широко используется орлистат, который предотвращает всасывание жира в кишечнике, и сибутрамин, который способствует возникновению чувства насыщения.

Большое внимание уделяется состоянию эндоканнабиоидной системы (ЭКС) при абдоминальном ожирении. Активация ЭКС может приводить к повышению уровня эндогенных лигандов и стимуляции рецепторов адипоцитов CB₁, что нарушает механизм обратной связи, регулирующий потребление пищи, накопление жира и обмен веществ в целом. SR141716A (римонабант) является селективным антагонистом рецепторов CB₁. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что применение римонабанта снижает массу тела и уменьшает окружность талии, а также повышает уровень холестерина ЛПВП, снижает уровень триглицеридов и НОМА-IR. В настоящее время этот препарат проходит изучение в ряде исследований III фазы с целью снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с метаболическим синдромом.

Инкретины в лечении сахарного диабета 2 типа: терапевтическое применение ингибиторов DPP-IV

Baggio L., Drucker D.J. Incretin hormones in the treatment of Type 2 diabetes: therapeutic applications of DPP-IV inhibitors // Medscape Diabetes and Endocrinology, 2006; 8(1)

Инкретины не только влияют на секрецию инсулина, но и снижают постпрандиальный уровень глюкозы и глюкагона. В доклинических исследованиях было показано сохранение или восстановление β-клеток под влиянием инкретинов. Применяемые в настоящее время у больных СД2 агонисты рецептора GLP-1 увеличивают высвобождение инсулина и снижают секрецию глюкагона; риск гипогликемий не высок. Кроме того, они замедляют опустошение желудка, улучшают чувствительность к инсулину и снижают уровень глюкозы как натощак, так и после еды, регулируют чувство насыщения и оказывают защитное действие на сердечно-сосудистую и нервную систему после экспериментального повреждения.

Однако эти препараты обладают коротким периодом полужизни из-за быстрой инактивации дипептидилпептидазой (DPP-IV).

Двумя основными соединениями, ингибирующими DPP-IV, являются видаглиптин (Galvus) и ситаглиптин (Januvia). Эти препараты существенно повышают уровень биоактивных GLP-1 и GIP натощак и после еды и снижают уровень глюкозы и глюкагона. Оба эти препарата вводятся перорально и хорошо переносятся. Ингибирование DPP-IV не ассоциировано с повышенным риском гипогликемий и повышением массы тела. Необходимы дальнейшие исследования этих препаратов для подтверждения их эффективности и безопасности.

Новое в лечении синдрома диабетической стопы

Исследование III фазы для оценки безопасности и эффективности рекомбинантного человеческого эпидермального фактора роста (REGEN-D™ 150) при диабетических язвенных дефектах стоп

Rooting B., Scott M. et al. A phase III study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human epidermal growth factor (REGEN-D™ 150) in healing diabetic foot ulcers // Wounds, 2006; 18(7): 186-196.

Факторы роста, в том числе эпидермальный фактор роста (EGF), оказывают значительное влияние на пролиферацию клеток, хемотактическую активность и синтез внеклеточного матрикса, ускоряя заживление язв. В последнее время в терапии синдрома диабетической стопы начали использовать рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста (rhEGF 150 мг/г, REGEN-D™ 150, Bharat Biotech International Limited, Hyderabad, India). Задачей исследования было оценить эффективность и безопасность этого препарата у пациентов с СД с язвенными дефектами I или II степени по Wagner.

В исследование включали больных с язвенными дефектами, не заживающими в течение более чем 2–3 нед, и без тяжелых сопутствующих заболеваний. По дизайну исследование было рандомизированным и плацебо контролируемым; результаты оценивали двойным слепым методом.

Эффект оценивали по изменению площади язв и соотноению биоптатов кожи. Препарат наносили местно в виде геля 2 раза в сутки до заживления и в течение 15 нед. Всего в исследование было включено 60 пациентов. Время заживления язв в группе лечения составляло в среднем 9 недель по сравнению с 13 нед в контрольной группе. В группе лечения 90% язв зажили к 15-й нед (в контрольной группе – 22 нед). Язвы размером более 6 см² заживали лучше.

Таким образом, терапия факторами роста может способствовать уменьшению количества ампутаций конечностей и ускорению заживления язвенных дефектов стоп при СД.

Новое о трансплантации β -клеток

Возможные стратегии для предотвращения апоптоза β -клеток при трансплантации поджелудочной железы

Emamaulee J., Shapiro J. Interventional Strategies to prevent β -cell apoptosis in islet transplantation // Diabetes 55: 1907-1914, 2006.

Поскольку более 60% ткани островков теряется непосредственно после трансплантации из-за апоптоза, даже в отсутствие воспаления, предотвращение ранней гибели β -клеток должно способствовать прогрессу клеточных технологий.

Внешним сигналом, индуцирующим апоптоз β -клеток, является белок Fas и цитокины; внутренними сигналами считают гипоксию, реактивные формы кислорода, дефицит питательных веществ, повреждение ДНК. Одним из основных компонентов каскада апоптоза являются каспазы, в том числе каспаза-8. Эндогенный ингибитор каспазы-8, называемый sFLIP, не влияет на внутренний путь активации апоптоза, вследствие чего

не может адекватно защищать трансплантированные островки. Еще один путь активации апоптоза опосредован через образование реактивных форм кислорода и активацию транскрипционного фактора NF- κ B. Его эндогенным ингибитором является белок A20. Повышенная экспрессия этого белка ассоциирована с лучшей выживаемостью островков *in vivo*. Трансплантаты 250 островков с повышенной экспрессией A20 устраняли СД у 75% реципиентов по сравнению с 20% в контрольной группе. Однако активность другой каспазы (каспазы 3) сохранялась даже при повышенной экспрессии A20. Кроме того, в отношении фактора NF- κ B очень важен временной аспект воздействия, так как эффект может оказаться противоположным. В качестве ингибиторов внутреннего сигнала активно изучаются белки семейства BCL-2, однако возможность их клинического применения остается спорной.

Таким образом, ингибирование внешнего или внутреннего пути активации апоптоза не позволяет достичь желаемого эффекта, вследствие чего именно комбинация ингибиторов может улучшить защиту островков. Предполагают, что больший эффект ингибирования процессов апоптоза будет достигаться при воздействии на мишень ниже точки схождения обоих путей, что позволит предотвратить апоптоз β -клеток независимо от исходного стимула. Таким воздействием обладает сшитый ингибитор апоптоидного белка (XIAP), который связывается с активным сайтом всех главных действующих каспаз и предотвращает апоптоз, стимулированный множеством различных факторов. Показано, что повышение экспрессии XIAP значительно увеличивает выживаемость β -клеток и их функцию.

Применение различных ингибиторов апоптоза β -клеток в клинической практике позволит уменьшить объем и продолжительность иммуносупрессивной терапии при трансплантации островков.

Перевод А.С. Севериной
ФГУ Эндокринологический научный центр
Росмедтехнологий