

# Новости Диабетологии

О.К. Викулова

ФГУ Эндокринологический Научный Центр Росмедтехнологий, Москва

## Экспериментальные исследования в области патогенеза СД и осложнений

### Блокада рецептора проренина полностью предупреждает развитие диабетического гломерулосклероза у мышей со стрептозотоцин индуцированным диабетом

*J Am Soc Nephrol 2006; 17: 1950–1961.*

Активация локальной ренин-ангиотензиновой системы (РАС) почек признана ведущим фактором развития и прогрессирования диабетического гломерулосклероза. Однако ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II лишь замедляют прогрессирование, но не предотвращают развитие диабетической нефропатии (ДН). Среди РАС-независимых механизмов поражения почек ключевую роль играет так называемая рецептор-ассоциированная прорениновая система (РАПС). Эта система активируется двумя путями: 1) связываясь с рецептором проренин меняют свою конформационность и активируется, стимулируя образование ангиотензина-I и ангиотензина-II; 2) комплекс проренина с рецептором включает РАС-независимые пострецепторные механизмы, которые посредством активации митоген-активируемых протеинкиназ – МАПК (фосфо-Erk 1 и 2, фосфо-p38 и фосфо-Jnk) в клубочках почек способствуют гипертрофии мезангиальных клеток и другим нарушениям, характерным для гломерулосклероза.

Стрептозотоциновый диабет индуцировали у мышей с нокаутом гена AT1 рецептора ангиотензину II (АТКО) и контрольных мышей (WT). Животных распределяли на 4 подгруппы, которым в течение 24 нед вводили ингибитор АПФ имидаприл, селективный блокатор рецептора проренина (HRP) или оба препарата. У мышей четвертой группы (без лечения) наблюдали естественное развитие и течение ДН. Определяли экскрецию белка с мочой, уровень креатинина, систолическое АД, морфологию почек, все компоненты РАС в плазме и ткани почек, активную форму проренина и активность протеинкиназ семейства МАПК.

Склеротические изменения клубочков почек у мышей WT развились на 8-й неделе после индукции диабета, а у мышей АТКО – через 24 недели наблюдения. У мышей АТКО позднее развивалась протеинурия (на 16-й неделе против 8-й у WT). Таким образом, нокаут гена AT1-рецепторов (посредством которого реализуется основное биологическое действие ангиотензина-II), замедлял, но не предотвращал развитие клинических и морфологических признаков ДН. Уровень ангиотензина-I и -II (A-I и A-II) в ткани почек значительно повышался, начиная с 8-й недели после индукции диабета, тогда как в плазме уровень этих гормонов не менялся. Это подтверждает роль локальной РАС в развитии ДН. Содержание АПФ и ангиотензиногена также не менялось, но уровень ренина при диабете снижался.

У WT мышей с интактной РАС введение имидаприла снижало АД и уровень A-II в плазме и тканях; экскреция

белка с мочой и морфологические проявления гломерулосклероза уменьшались. HRP полностью предупреждал развитие протеинурии и значительно уменьшал выраженность склеротических изменений в клубочках.

У мышей АТКО, получавших имидаприл, уровень протеинурии и выраженность гломерулосклероза не отличались от таковых в контроле, несмотря на снижение содержания A-II в плазме и ткани почек. HRP полностью предупреждал развитие клинических и морфологических признаков ДН. В обеих группах мышей HRP значительно снижал уровень A-I и A-II и полностью нормализовал повышенную иммунореактивность протеинкиназ в клубочках, блокируя оба механизма повреждения почек.

Таким образом, длительная терапия ингибитором АПФ в дозах, достаточных для подавления гиперпродукции ангиотензина-II, уменьшает биохимические и морфологические проявления ДН, но не исключает ее развития, тогда как блокатор рецептора проренина полностью предупреждает развитие гломерулосклероза при экспериментальном диабете. Это свидетельствует о важной роли РАПС в генезе диабетического поражения почек.

### Влияние адипонектина на функциональное состояние почек у больных СД 2 типа

*Diabetes Care 2007;30(2): 239–244.*

Согласно современным представлениям, одним из ведущих механизмов развития СД 2 является генерализованный воспалительный процесс, обусловленный дисфункцией адипоцитов и гиперпродукцией цитокинов при ожирении.

Адипонектин, синтезируемый в адипоцитах белок с противовоспалительными свойствами, влияет на формирование инсулинорезистентности и дислипидемии. Уровень адипонектина в сыворотке у больных СД 2 снижен, а повышение его уровня белка ассоциируется с улучшением показателей углеводного и липидного обмена при СД 2. Обсуждается также роль адипонектина в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений. Ряд данных указывает на повышение уровня адипонектина в сыворотке на терминальных стадиях почечной недостаточности.

Исследовали связь между уровнем адипонектина в сыворотке и нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Проведен ретроспективный анализ данных, полученных у участников исследования HPFS (733 мужчины 40–75 лет с СД 2 без первичной патологии почек). Больные наблюдались более 10 лет.

Нарушение функции почек было выявлено у 90 больных (средний возраст 69,5 лет, длительность СД – 10,8 лет, СКФ – 53 [23–59] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, уровень креатинина – 1,4 [1,3–2,9]). Содержание адипонектина положительно коррелировало с возрастом, уровнем HbA1c и параметрами липидного спектра (ЛПНП, TG, ЛПВП) и отрицательно – с массой и индексом массы тела; но корреляция СКФ и уровнем креатинина отсутствовала. Далее все пациенты с СКФ < 60 и > 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> были распределены на группы в зависимости

от уровня адипонектина. Оказалось, что с повышением уровня адипонектина риск развития почечной недостаточности (СКФ < 60) снижается (OR=0,48). Достоверность этой ассоциации сохранялась при учете других факторов, влияющих на уровень СКФ (возраст, ИМТ, наличие гипертензии, показатели углеводного и липидного обмена).

Таким образом, установлена обратная зависимость между уровнем адипонектина и нарушением функции почек у больных СД 2 мужского пола, что подтверждает участие этого фактора в развитии сосудистых осложнений СД.

## Новые методы лечения СД и осложнений

**Эффективность вилдаглиптина – ингибитора дипептидилпептидазы-IV у больных сахарным диабетом 2 типа с неудовлетворительным контролем углеводного обмена при предшествующей терапии метформином**

*Diabetes Care, 2007; 30(4):890–895.*

Вилдаглиптин относится к новому классу пероральных антидиабетических препаратов, действие которого основано на селективном ингибировании специфического фермента дипептидилпептидазы-IV (ДПП-IV), ответственного за деградацию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Предыдущие исследования показали, что при СД нарушено инсулинотропное действие ГПП-1, а ингибиторы ДПП-IV, увеличивающие пул биологически активного ГПП-1, восстанавливают его эффект.

Целью данного рандомизированного исследования, проведенного двойным слепым методом, явилась оценка эффективности и безопасности терапии вилдаглиптином в дозах 50 мг (n=177) и 100 мг (n=185) в течение 6 мес по сравнению с плацебо (n=182) у больных СД 2 с неудовлетворительным контролем углеводного обмена при предшествующей монотерапии метформином. Терапия метформином в стабильной дозе  $\geq 1500$  мг/сут продолжалась не менее 3 мес до и в течение всего последующего периода наблюдения. Показателями эффективности служили уровни HbA<sub>1c</sub> и глюкозы натощак, а также секреция инсулина (у 30% пациентов каждой группы) и динамика массы тела.

Средний уровень HbA<sub>1c</sub> до начала исследования составил  $8,4 \pm 0,1\%$  в обеих группах вилдаглиптина и  $8,3 \pm 0,1\%$  в группе плацебо. У больных, получавших вилдаглиптин уровень HbA<sub>1c</sub> снизился на  $0,5 \pm 0,1\%$  и  $0,9 \pm 0,1\%$ , а в группе плацебо возрос на  $0,2 \pm 0,1\%$  ( $p < 0,001$ ). Соответственно изменились и уровни глюкозы плазмы натощак ( $-0,8 \pm 0,3$  и  $-1,7 \pm 0,3$  ммоль/л). Количество пациентов, достигших HbA<sub>1c</sub> < 7% было максимальным при исходном уровне HbA<sub>1c</sub> < 7,9% и составило в группах вилдаглиптина 50 и 100 мг – 50,0 и 54,4% против 14,0% в группе плацебо. У пациентов, получавших вилдаглиптин, отмечалось достоверное (3-кратное по сравнению с плацебо) увеличение показателей функции  $\beta$ -клеток, оцениваемой по соотношению инсулина и глюкозы плазмы через 2 ч после стандартного завтрака. Улучшение показателей углеводного обмена у больных, получавших вилдаглиптин, не сопровождалось изменением массы тела, в группе плацебо она снижалась. По количеству побочных явлений достоверных различий между группами не выявлено. Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 2,3, 2,7

и 4,4% пациентов, получавших вилдаглиптин 50, 100 мг и плацебо, соответственно. У одного пациента из каждой группы отмечалось по одному эпизоду легкой гипогликемии; тяжелых гипогликемий зафиксировано не было.

Таким образом, применение вилдаглиптина в комбинации с базовой терапией метформином позволяет достичь клинически значимого улучшения показателей углеводного обмена, наряду с отсутствием увеличения массы тела, низким риском развития гипогликемий и улучшением показателей функции  $\beta$ -клеток.

**Эффективность и безопасность ингаляционной формы инсулина человека (Exubera) у больных СД 1 типа при применении в течение 2 лет**

*Diabetes Care, 2006; 30(3): 579–585.*

Ингаляция инсулина человека Exubera имеет ряд преимуществ перед интенсивной инсулинотерапией (в режиме многократных подкожных инъекций). Однако ранее в краткосрочных исследованиях были выявлены нарушения некоторых показателей функции дыхания при использовании Exubera.

В данное исследование включались пациенты с СД1 без клинически значимых обструктивных заболеваний легких в анамнезе и с нормальными показателями функции дыхания. Курение являлось критерием исключения. Пациенты рандомизировались в группы, получавшие Exubera (E) и продолжавшие получать подкожные инъекции (ПИ) инсулина короткого действия или Лизпро/Аспарт (74% пациентов), инсулина средней продолжительности действия (2 раза в сутки) или Гларгина (1 раз в сутки). Функцию внешнего дыхания оценивали по стандартизированной методике на одном и том же типе анализатора. В течение 2 лет исследовали динамику объема форсированного выдоха на 1-й секунде (ОФВ1) и диффузию оксида углерода (Dco). Эффективность терапии оценивали по уровню HbA<sub>1c</sub>, а также гликемии натощак и после приема пищи.

В обеих группах по окончании исследования, отмечалось незначительное снижение ОФВ1 и Dco по сравнению с базальным уровнем. Межгрупповые различия по уровню ОФВ1 через 3 мес терапии и по окончании исследования были статистически значимыми. Эти показатели у пациентов, получавших инсулин подкожно, были выше, чем в группе E. Однако развившееся в первые 3 мес терапии снижение ОФВ1 в группе E в дальнейшем не прогрессировало. Значимых различий Dco между группами выявлено не было. Уровень HbA<sub>1c</sub> в начале и по окончании исследования составлял 7,4 и 7,5% в группе E и 7,5 и 7,3% в группе ПИ ( $p > 0,05$ ), уровень гликемии натощак и масса тела в группе E были ниже, чем у больных, получавших инсулин подкожно.

Число гипогликемий было одинаковым в обеих группах; частота тяжелых гипогликемий была достоверно ниже в группе E.

Побочные явления были зарегистрированы у 100% пациентов в группе E и у 99,7% в группе ПИ. Частота кашля, особенно в первые 3 мес терапии, была выше в группе E (37,6 против 13,1%). В дальнейшем частота кашля прогрессивно снижалась и между 21-м и 24-м месяцем лечения составила 1,3 и 0,4%, соответственно. Кашель развивался преимущественно в первые секунды/минуты после ингаляции, имел непродуктивный характер и в большинстве случаев был слабым. В 10 случаях прекращение исследования в группе E

было связано с кашлем (7 больных), нарушением дыхания (2 пациента), повышением титра антител к инсулину (1 пациент). В группе ПИ из исследования выбыл только 1 больной вследствие тяжелой гипогликемии. Уровень антител к инсулину был достоверно выше в группе Е.

Таким образом, ингаляционная форма инсулина Exubera при длительном применении не отличается по эффективности от подкожных инъекций инсулина и не оказывает выраженного отрицательного влияния на функцию дыхания. Интересно, что по данным анализа 22 исследований препарата Exubera с участием 3766 пациентов СД 1 и 2, возраст и базальный уровень ОФВ1 являются одинаково важными предикторами снижения ОФВ1.

#### **Влияние терапии сорбентами фосфора и кальциноза коронарных артерий на риск смертности у пациентов на гемодиализе** *Kidney Int. 2007; 71(5):438–441.*

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о повышенном риске развития и прогрессирования кальциноза коронарных артерий и смертности у пациентов с ХПН на гемодиализе. Обнаружена прямая связь поражения сосудов с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, характерными при патологии почек (гиперфосфатемией, изменением соотношения кальций/фосфор в сыворотке и гиперкальциемией вследствие вторичного гиперпаратиреоза). Основным методом коррекции этих нарушений, наряду с диетой, является терапия препаратами, препятствующими всасыванию фосфора в кишечнике. Наиболее часто используются кальцийсодержащие соли (ацетат, карбонат кальция). Однако в отличие от появившихся в последние годы кальцийнесодержащих препаратов, практически не всасывающихся в кишечнике (севеламер), эти соли могут усугублять гиперкальциемию.

Пациентов (127 человек), начавших терапию хроническим гемодиализом, в случайном порядке объединяли в 2 группы, получавшие кальцийсодержащие сорбенты (КС) фосфора или севеламер (С). Кроме того, пациенты были стратифицированы в зависимости от выраженности кальциноза коронарных артерий (ККА) до начала диализа. Исходно группы С и КС не различались по полу, возрасту, количеству пациентов с диабетом, гипертонией, сердечной недостаточностью, использованию статинов и ингибиторов АПФ, параметрам компенсации углеводного и липидного обмена, уровню кальция, фосфора, паратормона и выраженности ККА.

За период наблюдения (в среднем 3 г 8 мес) смертность в группе КС была в 2 раза выше у пациентов, чем в группе С ( $p=0,05$ ). Многофакторный анализ с учетом возраста, пола, расы, наличия диабета и выраженности ККА показал, что применение КС ассоциировано с повышением риска смертности ( $p=0,02$ ,  $OR=3,1$ ). Другими значимыми факторами повышения риска смертности являлись выраженность ККА ( $p=0,002$ ), наличие атеросклеротических заболеваний в анамнезе ( $p=0,02$ ) и уровень С-реактивного белка ( $p=0,06$ ).

Таким образом, тип используемых для коррекции фосфорно-кальциевых нарушений препаратов влияет на клинические исходы гемодиализа при ХПН. Применение севеламера вдвое повышает выживаемость соответствующих больных и может быть рекомендовано в качестве терапии выбора в группах высокого риска.

## **Новости FDA**

### **FDA одобрил применение комбинированного препарата ингибитора ДПП-IV ситаглиптина и метформина (Janumet) при СД 2 типа** *Medscape News, 12.04.2007.*

30 марта 2007 г. FDA одобрил применение Janumet – комбинированного препарата ингибитора дипептидил пептидазы-IV (ДПП-IV) ситаглиптина и метформина. Ситаглиптин подавляет деградацию инкретинов, стимулирующих секрецию инсулина и ингибирующих секрецию глюкагона в условиях гипергликемии. В комбинации с метформином ингибитор ДПП-IV блокирует основные механизмы нарушения углеводного обмена при СД 2: инсулинорезистентность и дисфункцию  $\beta$ - и  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы.

Доказательства эффективности комбинированного препарата получены в рандомизированном исследовании, в котором пациенты с неудовлетворительным гликемическим контролем на фоне монотерапии метформином получали ситаглиптин 100 мг/сут ( $n=453$ ) или плацебо ( $n=224$ ) в течение 24 нед. По окончании исследования в группе комбинированной терапии отмечалось снижение уровня HbA1c ( $-0,7\%$  против  $0,0\%$  у больных, продолжавших монотерапию метформином), гликемии натощак ( $-17$  против  $+9$  мг/дл) и постпрандиальной гликемии ( $-62$  против  $-11$  мг/дл) ( $p<0,01$ ). Количество пациентов, достигших целевого уровня HbA1c  $<7\%$ , в группе комбинированной терапии было более чем в 2 раза выше ( $47\%$  против  $18\%$ ,  $p<0,01$ ). Снижение массы тела и частота гипогликемий, тошноты, рвоты, диареи и болей в животе были одинаковыми в обеих группах.

Препарат выпускается в дозах ситаглиптин/метформин 50 мг/500 мг и 50 мг/1000 мг и рекомендуется для приема 2 раза в сутки вместе с приемом пищи. Максимальная суточная доза ситаглиптина – 100 мг.

### **FDA одобрил применение первого антигипертензивного препарата из группы блокаторов ренина Алискирена (Tekturna)** *Medscape News, 22.03.2007.*

5 марта 2007 г. FDA одобрил применение Алискирена – первого антигипертензивного препарата из группы блокаторов ренина.

Эффективность и безопасность монотерапии алискиреном в дозах 75–600 мг изучена в 6 рандомизированных исследованиях у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертонией ( $n=2730$ ) по сравнению с плацебо ( $n=1231$ ). Дозозависимый антигипертензивный эффект препарата был максимальным при дозе 300 мг/сут. Препарат действует в течение 24 ч; 85–90% эффекта развивается в течение 2 нед после начала терапии. Подобно другим препаратам, блокирующим активность ренин-ангиотензиновой системы, алискирен менее эффективен у представителей негроидной расы.

Обнаружено значимое усиление гипотензивного эффекта при добавлении алискирена в дозы 75, 150 и 300 мг к тиазидовым диуретикам (6,25, 12,5 и 25 мг/сут) и блокаторов рецепторов ангиотензина II валсартану (160–320 мг/сут). Добавление алискирена в дозе 150 мг/сут к терапии амлодипином (5 мг/сут) оказывало дополнительный антигипертензивный эффект, однако преимуществ комбинированной терапии по сравнению с монотерапией амлодипи-

ном в дозе 10 мг/сут выявлено не было. Исследований по изучению комбинированной терапии с  $\beta$ -блокаторами и ингибиторами АПФ не проводилось.

Наиболее часто наблюдавшиеся побочные эффекты: диарея (дозозависимый эффект), головная боль и ринофарингит. У женщин и пожилых пациентов диарея развивалась чаще, чем у мужчин и молодых больных.

Рекомендуемая начальная доза препарата – 150 мг 1 раз в сутки; при необходимости дозу препарата можно увеличить через 2 нед терапии до 300 мг/сут. Доза более 300 мг/сут не повышает риск диареи без усиления гипотензивного эффекта. Жирная пища значительно снижает биодоступность препарата.

**Kidney Foundation планирует снизить целевой уровень гемоглобина крови у пациентов с хроническими заболеваниями почек**  
*Medscape News, 12.04.2007*

12 апреля 2007 г. National Kidney Foundation, США, анонсировало план снижения рекомендуемого целевого

уровня гемоглобина крови у пациентов с хроническими заболеваниями почек до 110–120 г/л (ранее рекомендовалось 110–130 г/л).

Изменения прежде всего относятся к терапии нефрогенной анемии препаратами рекомбинантного эритропоэтина человека.

FDA заявило о необходимости предупреждающей маркировки этих препаратов посредством так называемой «black box warning» в связи с предварительными данными исследований о повышении риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности у пациентов с высоким уровнем гемоглобина крови, получавших препараты эритропоэтина.

«Мы призываем всех клиницистов, занимающихся лечением пациентов с хроническими заболеваниями почек, руководствоваться при назначении терапии обновленными рекомендациями», – заявил в своем обращении вице-президент рабочей группы National Kidney Foundation.

## К сведению авторов

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами.

1. На 1-й стр. указывается название статьи, инициалы и фамилия автора(ов), название учреждения, из которого выходит статья, звание и фамилия руководителя учреждения, город.

2. Статья должна быть завизирована руководителем учреждения и представлена в редакцию в распечатанном виде в двух экземплярах с **обязательным приложением дискеты**. Последняя страница текста статьи подписывается всеми авторами с указаниями имени, отчества, фамилии, почтового адреса, телефона (рабочего или домашнего).

3. Объем оригинальной работы не должен превышать 8 стр. стандартного текста (формат листа А4, поля по 2 см, шрифт Times New Roman 14, интервал – 2), заметок из практики – 3, лекций – 12, обзора литературы – 15, рецензий – 3 стр.

При подготовке статей просьба ограничивать список литературы.

4. Объем графического материала минимальный. На обороте рисунка карандашом пишется порядковый номер, фамилия автора, название статьи и обозначения «верх» и «низ».

5. На отдельном листе прилагаются подрисовочные подписи в порядке нумерации рисунков. В подписях к микрофотографиям следует указать степень увеличения, метод окраски препарата.

6. Таблицы должны иметь заголовки и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте.

7. В тексте статьи в соответствующих местах даются ссылки на рисунки и таблицы. На полях рукописи отмечается расположение их в тексте.

8. План построения статьи следующий: краткое введение, цель и задачи исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение, выводы, список цитированной литературы, резюме. Сокращения отдельных слов, терминов (кроме общепринятых) не допускаются.

9. Резюме, объемом 1/2 стр., должно отражать основные положения статьи. При оформлении резюме указываются фамилии всех авторов и название статьи.

10. Обращаем Ваше внимание на изменения в порядке оформления списка литературы. Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии с приставленным списком литературы, в котором авторы перечисляются не по алфавиту, а в порядке цитирования их в тексте статьи. Обязательно следует привести полное название статьи.

Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в прилагаемом списке литературы.

Статьи со списком литературы, оформленным не по правилам, к рассмотрению не принимаются и направляются автору на доработку.

12. Редакция оставляет за собой право редактирования статей.

**Статьи следует направлять по адресу:**  
117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11. Редакция журнала «Сахарный диабет». Тел.: 129-01-24.

117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11.

Редакция журнала «Сахарный диабет». Тел.: 129-01-24