Влияние глимепирида (Амарила) на состояние липидного обмена, перекисное окисление липидов и инсулинрезистентность

М.И. Балаболкин, А.В. Кравченко, О.Г. Козлова,
Е.М. Клебанова, В.М. Креминская, Г.Г. Мамаева

Кафедра эндокринологии и диабетологии ФППО ММА им. И.М.Сеченова, Институт диабета (дир. – проф. М.И. Балаболкин) ЭНЦ РАМН, Москва

Общепризнано, что строгая и длительная компенсация углеводного обмена уменьшает частоту осложнений сахарного диабета (СД). Это убедительно показано исследованиями DCCT (1993) и UKPDS [3]. Поддержание гликемии, близкой к нормальным показателям, за период наблюдения (около 10 лет) позволило предупредить развитие ретинопатии у больных СД типа 1 на 76%; вторичную профилактику ретинопатии – на 54%; профилактику нейропатии – на 60%; добиться уменьшения микроальбуминурии на 39% и альбуминурии на 54% [3]. Такие же результаты могут быть достигнуты и при СД типа 2. Установлено, что интенсивная сахароснижающая терапия снижает риск развития инфаркта миокарда на 16% [3]. Достижение компенсации СД на протяжении длительного времени сопряжено с большими трудностями. Это связано с тем, что лечение СД обычно начинается не с момента нарушения углеводного обмена, выявляемого только с помощью проведения различных нагрузочных тестов, а лишь при появлении выраженных клинических признаков диабета, свидетельствующих о развитии сосудистых и других изменений.

Анализ клинических проявлений СД, выявляемых при его манифестации у взрослых лиц, показывает высокую частоту наличия у них поздних сосудистых осложнений, развитие которых происходит при длительности нарушений углеводного обмена 5-7 лет. Проведенное нами изучение частоты сосудистых осложнений при СД типа 2 показывает, что у 44% больных с впервые диагностированным СД выявляется одно или два (ретинопатия, нефропатия, макроангиопатия и др.) сосудистых осложнения СД.

В лечении СД, помимо диетотерапии, постоянного проведения комплекса физических упражнений, обучения больного принципам самоконтроля, большое внимание уделяется медикаментозной терапии, которая представлена несколькими группами таблетированных лекарственных препаратов.

Сульфонилмочевинные препараты (СМП) представляют основную группу лекарств, применяемых для лечения СД типа 2. Эти препараты относятся к секретогенам инсулина и основное их сахароснижающее действие связано со стимуляцией образования и высвобождения инсулина из островков поджелудочной железы. СМП связываются с соответствующими рецепторами, локализованными на мембранах β-клеток, изменяя активность АТФазы, способствуют закрытию калиевых каналов ($K_{АТФ}$ каналы), повышению отношения АТФ/АДФ в цитоплазме, что приводит к деполяризации мембраны. Это способствует открытию вольтаж-зависимых кальциевых каналов, повышению уровня цитозольного кальция и стимуляции Ca^{2+}-зависимого экзоцитоза секреторных гранул, в результате которого происходит высвобождение содержимого секреторной гранулы в межклеточную жидкость и кровь.

Таким образом, мишенью действия СМП являются АТФ-чувствительные калиевые каналы, представляющие собой комплекс, включающий рецептор к сульфонилмочевине (белок с молекулярной массой 140-кDa – SUR) и специфический белок (KIR6.2) [2].

Длительное применение препаратов сульфонилмочевины приводит к истощению функции β-клеток, что сопровождается ухудшением компенсации СД, гипергликемией, которая увеличивает при СД типа 2 инсулинорезистентность (вторичная инсулинорезистентность), приводя к необходимости более раннего применения инсулинотерапии.

Во второй половине 90-х годов для лечения СД типа 2 предложен оригинальный препарат Амарил (глимепирид). Это первый препарат сульфонилмочевины, обладающий пролонгированным действием и низкой терапевтической дозой (1-4 мг в сут) по сравнению с другими препаратами этого ряда. Эти различия позволили отнести Амарил к третьему поколению (генерации) СМП.

Известно, что сахароснижающее действие СМП варьирует в значительном диапазоне, что позволило высказать предположение о наличии некоторых различий в молекулярных механизмах действия препаратов этой группы.

При изучении молекулярных механизмов действия СМП получены данные о взаимодействии различных стимуляторов секреции инсулина и показано, что секретогены инсулина, несмотря на идентичный окончательный эффект, проявляющийся в усилении секреции и высвобождении инсулина из β-клеток, действуют путем вовлечения в соответствующий процесс различных белковых и сигнальных молекул.

Ген, кодирующий рецептор SUR1, локализуется на хромосоме 11p15.1 и относится к семейству АТФ-связывающих кассетных белков (ABC белки), имеюший 17 трансмембранных доменов (ТМД), в которых имеются два нуклеотидсвязывающих участка – NBF-1 и NBF-2, специфически комплексиру-

ющиеся с Mg^{2+}АДФ/АТФ. АТФ-чувствительные каналы представляют собой как бы два белка SUR1 и KIR6.2, которые коэкспрессируются вместе. Локус KIR6.2 располагается внутри гена SUR1, т.е. на той же 11p15.1 хромосоме [2].

Открытие и закрытие АТФ-чувствительных калиевых каналов, а следовательно, инициация секреции инсулина и ее ингибирование, обеспечивается комплексированием АТФ с различными субъединицами калиевых каналов. Связывание АТФ с карбокситерминальным доменом KIR6.2 стабилизирует диссоциацию SUR1 и KIR6.2, вызванную глибенкламидом, и способствует закрытию калиевых каналов. Комплексирование АТФ с NBF-1 и Mg^{2+} АДФ с NBF-2 на SUR1 вызывает открытие калиевых каналов.

Несмотря на то, что глибенкламид и глимепирид (Амарил) оказывают стимулирующее влияние на секрецию инсулина посредством закрытия АТФ-чувствительных калиевых каналов, механизм этого влияния имеет определенные отличия. Установлено, что константы скорости ассоциации у Амарила в 2,2-3 раза, а скорости диссоциации – в 8-10 раз выше, чем у глибенкламида, что свидетельствуют о том, что сродство Амарила к рецептору сльфонилмочевины в 2-3 раза ниже, чем у глибенкламида [2]. Глибенкламид комплексируется с полипептидом рецептора, имеющим мол.м. 140 кD, тогда как Амарил с полипептидом того же рецептора, но имеющего мол.м. – 65 кD, который обозначен как SURX [2]. Глибенкламид также специфически комплексируется с белками с мол.м. 40 и 65 kD, что позволило высказать предположение о том, что глибенкламид может комплексирваться с белком SURX, хотя аффинность к такому компексированию у него значительно ниже, чем у Амарила. Белки-мишени рецептора к сульфонилмочевине для глибенкламида и Амарила различны: для глибенкламида – SUR1, для Амарила – SURX [2]. Оба белка взаимодействуют друг с другом и контролируют через KIR6.2 открытие и закрытие калиевых каналов, а следовательно, процессы синтеза и высвобождения инсулина в β-клетках.

Со времени применения СМП для лечения СД типа 2 не прекращаются дискуссии о внепанкреатическом их действии. В лаборатории G. Muller [2] в течение многих лет проводятся исследования в этом направлении. Изучая in vitro и in vivo влияние Амарила, глипизида, глибенкламида и гликлазида на максимальное снижение уровня глюкозы крови и минимальное увеличение секреции инсулина в течение 36 ч в после приема перечисленных препаратов, авторы установили, что Амарил в дозе 90 мкг/кг вызывал максимальное снижение содержания глюкозы в крови при минимальной секреции инсулина; глипизид в дозе 180 мкг/кг обладал самой низкой сахароснижающей активностью и вызывал максимальное увеличение секреции инсулина; глибенкламид в дозе 90 мкг/кг и гликлазид в дозе 1,8 мг/кг занимали промежуточное положение между двумя экстремальными показателями. Кривые динамики концентрации инсулина и глюкозы в крови при применении указанных препаратов сульфонилмочевины были практически идентичными. Однако при определении коэффициента (среднее увеличение уровня инсулина в плазме к среднему снижению содержания глюкозы в крови) эти показатели оказались неодинаковыми (Амарил-0,03; гликлазид-0,07; глипизид-0,11 и глибенкламид-0,16). Это различие было следствием более низкой секреции инсулина: у Амарила средний уровень инсулина в плазме 0,6мкЕД/мл, у гликлазида – 1,3; у глипизида – 1,6 и глибенкламида – 3,3 мкЕД/мл [2]. Наименьшее стимулирующее влияние Амарила на секрецию инсулина обеспечивает меньший риск развития гипогликемии.

СМП имеют в той или иной степени выраженный периферический эффект; эффект более выражен у Амарила.

Периферическое действие Амарила обусловлено активированием транслокации ГЛЮТ4 (в меньшей степени ГЛЮТ1) и увеличением синтеза жира и гликогена в жировой и мышечной тканях. Амарил, как показали исследования J.E. Pessin и соавт. (1999), увеличивал в плазматической мембране адипоцитов количество ГЛЮТ4 в 3-3,5 раза, а инсулин – в 7-8 раз. Амарил вызывает дефосфорилирование ГЛЮТ4, что является облигатным условием стимуляции ключевых ферментов липогенеза (глицерин-3-фосфатацилтрансфераза) и гликогенеза (гликогенсинтетаза). Амарил, как и глибенкламид, повышает коэффициент активности гликогенсинтетазы до 45-50% от максимального эффекта инсулина. Одновременно активность глицерин-3-фосфатацилтрансферазы увеличивается до 35-40% от максимального влияния инсулина. Амарил угнетает активность протеинкиназы А и липолиз посредством активации цАМФ-специфической фосфодиэстеразы.

Таким образом, Амарил обладает как центральным (секретогенный эффект), так и периферическим действием (синтез гликогена и липидов на периферии).

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния Амарила на углеводный и липидный обмены, перекисное окисление липидов (ПОЛ), активность ферментов антиоксидантной защиты, инсулинорезистентность и секреторную активность β-клеток поджелудочной железы.

Материалы и методы исследования

Обследовано 30 больных (7 мужчин и 23 женщины) в возрасте 39-67 лет (в среднем 55,53±10,54 лет), страдающих СД типа 2 длительностью от 2 мес до 8 лет; у 2 больных диабет был выявлен впервые. У всех больных имелась избыточная масса тела

(88,23±9,56 кг), ИМТ составлял 29,28±2,74. У 25 больных отмечено повышение АД; у 16 больных – ИБС; у 10 – атеросклероз аорты, у 11 больных – атеросклероз сосудов головного мозга; у 9 больных – жировой гепатоз.

После обследования 16 больным назначена терапия Амарилом в суточной дозе 1 мг; 7 больным – 2 мг, 6 – 3 мг и 1 больному – в суточной дозе 0,5 мг. Указанную дозу препарата больные получали в один прием – утром перед завтраком.

2-я группа (контрольная) была представлена 30 больными СД типа 2 и находящимися в течение 3 мес на диетотерапии. Длительность диабета у этой группы колебалась от 1 мес до 5 лет. Отсутствие медикаментозной сахароснижающей терапии является дополнительным свидетельством наличия у них легкой формы СД типа 2.

Эффективность применения препарата Амарил оценивалась по динамике компенсации СД, уровню HbIAc (до начала терапии и через 3 мес непрерывного лечения), гликемии натощак (ГПН) и через 2 ч после приема пищи, частоте случаев кетоацидоза и гипогликемических состояний, а также содержанию иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида в сыворотке крови.

Степень выраженности инсулинорезистентности определялась по индексу, или коэффициенту инсулинорезистентности по формуле: $\text{ИИР} = \frac{\text{Показатель гликемии натощак} \times \text{ИРИ}}{25}$.

Изучали также влияние Амарила на липидный обмен: определяли уровень общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), содержание креатинина, мочевины, печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ), калия, натрия в сыворотке крови до и через 3 мес после лечения Амарилом.

Проводилось определение общей железосвязывающей способности сыворотки крови, содержания железа, процента насыщения железом, уровеня ферроксидазной активности церулоплазмина, содержания α-токоферола, активности глютатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, каталазы, ТБК-реактивных продуктов (малоновый диальдегид) и диеновых конъюгатов.

Результаты и их обсуждение

Показатели состояния углеводного обмена у больных, получающих терапию Амарилом или диетой представлены в табл. 1.

Лечение Амарилом больных СД типа 2 способствовало достоверному снижению как гликемии натощак, так и содержания гликогемоглобина в крови, тогда как под влиянием диетотерапии отмечалось достоверное снижение только гликемии.

Таблица 1

Содержание гликемии и HbA1c в крови больных при лечении Амарилом и диетой (M±m)

Показатель	Исходно	Через 3 мес после лечения	p	Изменение, %
Гликемия натощак, ммоль/л				
Амарил	9,39±1,74	7,63±1,16	0,001	-18,8
диета	7,4±1,1	6,69±1,11	0,01	-9,6
Гликогемоглобин, %				
Амарил	8,35±1,06	7,57±1,1185	0,001	-9,4
диета	6,88±0,51	6,69±0,77	0,34	-2,6

Таблица 2

Содержание ИРИ и С-пептида в сыворотке крови в период лечения (M±m)

Показатель	Исходно	Через 3 мес терапии	p, %	Изменение, %
ИРИ, мкЕД/мл				
Амарил	19,14±8,76	14,58±7,95	0,016	-23,9
диета	17,3±9,46	14,34±6,3	0,01	-17,2
С-пептид, нг/мл				
Амарил	3,07±1,14	3,38±0,91	0,1	+10,09
диета	2,61±1,48	2,72±0,94	0,92	+4,2

Состояние компенсации углеводного обмена у больных СД типа 2 на фоне терапии Амарилом или диетой сопровождалось улучшением показателей функции β-клеток поджелудочной железы (табл. 2).

Улучшение показателей углеводного обмена у больных, находящихся на терапии Амарилом, сопровождалось достоверным снижением содержания ИРИ в сыворотке крови при недостоверном повышении уровня С-пептида. Полученные данные свидетельствуют о том, что Амарил оказывает некоторое стимулирующее влияние на функцию β-клеток. Это, по нашему мнению, является отражением нарушения конверсии проинсулина в ИРИ и С-пептид как своеобразная реакция островкового аппарата на снижение потребности в инсулине на периферии.

У больных СД типа 2, находящихся на диете, отмечено незначительное увеличение уровня С-пептида в сыворотке крови (с 2,61±1,48 до 2,72±0,94 нг/мл; p=0,92) при достоверном снижении содержания ИРИ (17,3±9,46 до 14,34±6,30 мкЕД/мл; p=0,01), что является свидетельством повышения чувствительности периферических тканей к инсулину.

Определение индекса инсулинорезистентности (ИИР) показало, что на фоне терапии Амарилом в течение 3 мес ИИР достоверно снизился с 7,18 до 4,37. Это, по нашему мнению, отражает состояние поддержания гомеостаза глюкозы у больных СД ти-

Таблица 3

Динамика содержания липидов в сыворотке крови при лечении Амарилом (M±m)

Показатель	Исходно	Через 3 мес лечения	p, %	Изменение, %
Общий холестерин, ммоль/л	5,83±0,89	5,67±0,81	0,186	-2,7
Триглицериды, ммоль/л	2,26±1,01	1,91±0,67	0,016	-15,5
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,55±0,6	3,46±0,55	0,43	-2,6
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,33±0,23	1,36±0,21	0,5	+2,2

Таблица 4

Содержание липидов в сыворотке крови больных при диетотерапии (M±m)				
Показатель	Исходно	Через 3 мес лечения	p, %	Изменение, %
Общий холестерин, ммоль/л	5,67±0,72	5,39±0,76	0,79	-3,3
Триглицериды, ммоль/л	1,73±0,64	1,53±0,45	0,84	-11,6
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,48±0,66	3,23±0,6	0,81	-7,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,25	1,47±0,29	0,95	+5

па 2 в зависимости от состояния исходной компенсации углеводного обмена и механизмов, с помощью которых близкое к нормальному состояние углеводного обмена удается поддерживать на протяжении длительного времени.

У больных, получавших терапию Амарилом, в процессе лечения изучали также и состояние липидного обмена (табл. 3).

Содержание липидов в сыворотке крови больных (за исключением ХС ЛПВП) на фоне приема Амарила снизилось, но достоверность снижения уровня липидов в сыворотке крови отмечена в отношении ТГ. Уровень ХС ЛПВП повысился, хотя это повышение было недостоверным. Исходное содержание ХС ЛПВП у обследованной группы больных было в пределах нормы.

У больных СД типа 2, находящихся на диетотерапии, также отмечалось изменение уровня липидов в сыворотке крови (табл. 4).

Диетотерапия, как и терапия Амарилом, способствует умеренному снижению содержания общего холестерина, ТГ, ХС ЛПНП при незначительном увеличении уровня ХС ЛПВП.

Показатели ПОЛ у больных, находящихся на терапии Амарилом, представлены в табл. 5.

При терапии Амарилом отмечается четкое снижение уровня МДА, тогда как содержание диеновых конъюгатов практически не изменяется.

Активность глютатионпероксидазы, супероксиддисмутазы и каталазы у больных СД типа 2 в процессе лечения Амарилом представлены в табл. 6. В процессе лечения активность глютатионпероксидазы, супероксиддисмутазы и каталазы достоверно увеличивается, что положительно сказывается на общем антиоксидантном потенциале. При терапии Амарилом отмечается достоверное снижение содержания МДА и повышение активности ферментов антиоксидантной системы, наблюдается также значительное снижение окислительного стресса, который играет значительную роль в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений.

Таблица 5

Содержание продуктов ПОЛ в процессе лечения Амарилом (M±m)			
Показатель	Исходно	Через 3 мес лечения	p, %
Малоновый диальдегид, мкМ/мл сыворотки	0,72 +0,18	0,61 +0,14	0,019
Диеновые конъюгаты, нмоль/мл	66,50 + 17,13	66,43 + 17,05	0,98

У больных, находящихся на диете, отмечалось умеренное снижение уровня МДА с 0,64±0,19 до 0,55±0,14 мкМ/мл (p=0,118); диеновых конъюгатов с 70,5±18,5 до 60,0±16,0 нмоль/мл (p=0,063); супероксиддисмутазы с 8,83±4,7 до 6,63±0,68 ед. акт./г Hb (p=0,364); активности каталазы с 514,2±74,08 до 518,0±75,87 мкмоль H_2O_2/мг Hb (p=0,877)и α-токоферола с 15,67±2,6 до 14,3±3,29 мкг/мл (p=0,041). Несмотря на умеренное снижение уровня МДА и диеновых конъюгатов, отмечается снижение активности ферментов антиоксидантной защиты, включая эндогенный уровень α-токоферола.

При терапии Амарилом наблюдается более выраженное снижение показателей ПОЛ при значительном повышении активности ферментов антиоксидантной защиты.

При терапии Амарилом улучшалось общее самочувствие больных. Достоверно снижалось содержание глюкозы и почти на 1% уменьшился уровень HbA1c. Улучшение компенсации углеводного обмена у больных СД типа 2 наблюдается под влиянием терапии Амарилом на фоне статистически достоверного (p=0,001) увеличения содержания ИРИ при одновременном повышении уровня С-пептида. Полученные данные свидетельствуют о повышении функциональной активности β-клеток, что является не только результатом стимуляции их функции Амарилом, но, вероятно, и следствием снижения перекисного окисления липидов и повышения активности ферментов антиоксидантной защиты в мембранах клеток, включая β-клеточный аппарат островков поджелудочной железы. Это следует рассматривать как положительное и протективное влияние Амарила на функцию поджелудочной железы. У больных СД типа 2, находящихся на диетотерапии, отмечено снижение гликe-

Таблица 6

Динамика содержания ферментов антиоксидантной системы в процессе терапии Амарилом (M±m)			
Показатель	Исходно	Через 3 мес лечения	p, %
Глютатионпероксидаза, ед/г Hb	3,71±0,78	4,65±0,54	<0,05
Супероксиддисмутаза, ед/г Hb	6,32±0,62	6,72±0,6	0,023
Каталаза, мкмоль/мин/мг Hb	515,40±73,84	570,87±74,79	0,005

мии натощак с 7,40±1,11 до 6,69±1,11 ммоль/л (p=0,01) при умеренном уменьшении уровня Hb1Ac в крови с 6,88±0,51 до 6,69±0,77% (p=0,349), что значительно менее выражено, чем у больных, получавших терапию Амарилом.

Содержание уровня железа в сыворотке крови больных, находящихся на терапии Амарилом, составило 87,43±29,07 (норма – 37-148 мкг/100 мл); общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) – 391,06±48,15 (норма – 274-385 мкг/мл) и процент насыщения железом (% НЖ) – 22,94±7,11, а через 3 мес непрерывной терапии – 101,54±18,25 мкг/100 мл; 379,02±41,55 мкг/мл и 24,0±3,92 соответственно.

Содержание ферроксидазной активности церулоплазмина (ФАЦ) в сыворотке крови обследованных больных до терапии Амарилом составило 2,77±0,37 мкмоль/мин/мл (норма 2,5-3,5) и α-токоферола – 14,57±2,53 мг/л (норма 14,4±4,8 мг/л) и через 3 мес непрерывной терапии 2,94±0,33 и 16,63±1,9 мг/мл соответственно.

Исходное содержание α-токоферола в сыворотке крови у больных СД типа 2 находится в пределах нижней границы нормальных значений, после лечения Амарилом его содержание увеличивается, что является свидетельством повышения одного из компонентов эндогенной антиоксидантной системы.

У больных СД типа 2, получавших лечение Амарилом, отмечалось снижение массы тела с 80,23±9,92 до 79,4±9,56 кг и уменьшение ИМТ с 29,28±2,74 до 29,01±2,63 при одновременном умеренном уменьшении отношения объема талии к объему бедер с 0,88±0,06 до 0,87±0,05.

Таким образом, на основании проведенных исследований показано, что длительная терапия (более 3 мес.) Амарилом приводит к стойкой компенсации углеводного обмена у больных СД типа 2, что сопровождается снижением содержания глюкозы и HbA1c в крови при одновременном увеличении уровня циркулирующего ИРИ и С-пептида в сыворотке крови. Отмечается тенденция к повышению содержания эндогенного α-токоферола, терапия Амарилом способствует нормализации содержания липидов в сыворотке крови, что является важным аргументом для выбора препаратов, которые обладают не только выраженным сахароснижающим действием, но также и влиянием на ликвидацию дислипидемии.

Все перечисленное свидетельствует о необходимости более широкого использования в лечебной практике для лечения больных СД типа 2 Амарила, который должен стать препаратом первого выбора для больных, имеющих избыточную массу тела.

Литература

1. Muller G., Y. Satoh, K. Geisen.//Diabetes Research and Clinical Practice, 1995: 28 Suppl., S115-S137.
2. Muller G. // Molecular Medicine, 2000, 6; 11: 907-933.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. // Lancet. 1998; 352: 837-853.