Новое в патогенезе сахарного диабета и его осложнений

Инфицирование вирусом гепатита С и дисфункция β-клеток поджелудочной железы человека

Masini M., Campani D., Boggi U., Menicagli M. et al. Hepatitis C virus infection and human pancreatic β-cell dysfunction // Disbetes Care, Vol. 28, No. 4, April 2005, pp. 940-941.

Целью настоящей работы было оценить гистологическую и цитологическую картину островковых клеток поджелудочной железы у больных вирусным гепатитом С. Проводили исследование клеток поджелудочной железы у 5 больных гепатитом С и 10 здоровых доноров. Клетки получали очисткой в градиенте концентраций, затем проводили иммуногистохимические и электронномикроскопические исследования. Было обнаружено наличие вирусоподобных частиц рядом с аппаратом Гольджи в β-клетках пациентов с гепатитом С, тогда как в клетках здоровых доноров таких частиц не встречалось. Также в этих клетках наблюдалось изменение структуры аппарата Гольджи и митохондрий. Кроме того, в культуре клетки больных гепатитом выделяли меньше инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой, чем клетки здоровых пациентов. Однако степень апоптоза была сравнимой в обеих группах. Следовательно, вирус гепатита С может непосредственно поражать β-клетки поджелудочной железы, вызывая их дисфункцию, что может способствовать наблюдаемой ассоциации между инфекцией гепатитом С и сахарным диабетом.

Повышенная концентрация адипонектина в плазме ассоциирована с микроангиопатией при сахарном диабете 1 типа

S. Hadjadj, R. Aubert, F. Fumeron, F. Pean et al. Increased plasma adiponectin concentrations are associated with microangiopathy in type 1 diabetic subjects // Diabetologia (2005) 48: 1088-1092.

Целью исследования было изучение взаимоотношений между адипонектином и наличием диабетической ретинопатии (ДР) и диабетической нефропатии (ДН) у больных СД 1 типа. В исследование было включено 126 больных с нормоальбуминурией в возрасте старше 25 лет, принимавших участие в проспективном исследовании SURGENE. Длительность СД у всех больных составила не менее 3 лет. В период наблюдения от 2 до 9 лет пациентов обследовали каждые 4–6 мес (осмотр офтальмолога, измерение АД, HbAc1, микроальбуминурия и специальное обследование).

Показано, что уровень адипонектина плазмы коррелировал с возрастом пациентов, уровнем ЛПВП у больных СД 1 и в контрольной группе, с клиренсом креатинина в контрольной группе. Кроме того, уровень адипонектина был достоверно выше у больных с тяжелой ДР по сравнению с больными без ДР или с легкой ДР. За период наблюдения у 18 больных развилась диабетическая нефропатия (выявилась МАУ), у этих больных уровень адипонектина был выше, чем у остальных пациентов, однако различия достигали статистической значимости только у мужчин. Таким образом, наблюдаемое повышение уровня адипонектина у больных с микрососудистыми осложнениями может свидетельствовать о том, что нарушение регуляции этого адипоцитокина может участвовать в развитии микрососудистых осложнений при СД 1.

Концентрация проинсулина – независимый предиктор общей и сердечно-сосудистой смертности

Alssema M., Dekker J.M., Nupels G. et al Proinsulin concentration is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality. An 11-year follow-up of the Hoorn Study. // Diabetes Care, vol. 28. No.4, April 2005, pp. 860-863.

Цель исследования состояла в изучении ассоциации концентрации инсулина и проинсулина натощак и после еды, а также уровня инсулинорезистентности с общей и сердечно-сосудистой смертностью. Изучали также роль инсулинорезистентности и состояния толерантности к глюкозе в отношении уровней инсулина и проинсулина и смертности.

В исследование были включены 277 пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе, 208 пациентов с нарушенной толерантностью и 119 пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом (СД) 2 типа из Hoorn study. Всем пациентам проводили ОГТТ с 75 г глюкозы и определяли уровень глюкозы, инсулина и проинсулина в плазме натощак и через 2 ч после нагрузки. Степень инсулинорезистентности оценивали по HOMA-IR. Причины смерти в проспективном исследовании кодировали соответственно ICD-9.

Из всех 604 пациентов за время исследования умерли 156 человек, из них 59 – от сердечно-сосудистых причин. Уровень проинсулина был ассоциирован со смертностью во всех группах. Уровень инсулина как натощак, так и после еды, соотношение проинсулина к инсулину и HOMA-B не были

* Перевод А.С. Севериной (ГУ ЭНЦ, Москва)

ассоциированы со смертностью, тогда как уровень проинсулина натощак был достоверно ассоциирован с общей смертностью (ОР 1,21) и сердечно-сосудистой смертностью (ОР 1,33). Показатели HOMA-IR были достоверно ассоциированы с общей смертностью (ОР 1,16), но не с сердечно-сосудистой смертностью. Однако при добавлении в используемую модель проинсулина ассоциация между HOMA-IR и смертностью исчезала.

Таким образом, было показано, что уровень проинсулина натощак достоверно ассоциирован со смертностью от любых причин, в том числе и сердечно-сосудистых, независимо от состояния толерантности к глюкозе, вероятно, за счет участия в атеротромботическом процессе.

Новое в лечении сахарного диабета и его осложнений

Диабетическая ретинопатия

Эффект рубоксистаурина на снижение зрения у больных с умеренной или тяжелой непролиферативной диабетической ретинопатией

The PKC-DRS Study group. The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy . Initial results of the protein kinase C AY inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial // Diabetes, 2005; 54(7):2188-2197.

Рубоксистаурин (RBx) – селективный ингибитор изофермента протеинкиназы С β, который является биодоступным и эффективным в отношении диабетической ретинопатии (ДР) и отека макулы при пероральном приеме в моделях на животных. Цель работы – оценить эффект этого препарата на прогрессирование ДР.

В исследовании принимали участие 252 пациента с СД 1 или 2 и HbA1c 5,1–13%. У всех больных была среднетяжелая или тяжелая стадия непролиферативной ДР, без ЛФК и глаукомы в анамнезе. Пациентов рандомизировали на 4 группы (группа плацебо и 3 дозировки RBx – 8-16-32 мг/сут).

При обследовании не было обнаружено статистически значимых различий в группах лечения по времени прогрессирования ДР или проценту пациентов, которым потребовалось проведение ЛФК. Частота ухудшения зрения была меньше в группе больных, получавших 32 мг RBx. По частоте развития побочных эффектов группы больных, получавших лечение, не отличались от группы плацебо.

Сделан вывод о том, что пероральный прием RBx в дозе 32 мг/сут хорошо переносится и не вызывает серьезных побочных эффектов, хотя не замедляет прогрессирование ДР. Тем не менее лечение этим препаратом ассоциировано с меньшим ухудшением зрения.

Диабетическая полинейропатия

Терапевтическая неоваскуляризация с использованием эндотелиальных клеток-предшественников, полученных из пупочной крови, при диабетической нейропатии

K. Naruse, Y. Hamada, E. Nakashima, K.Kato et al. Therapeutic neovascularization using cord blood-derived endothelial progenitor cells for diabetic neuropathy // Diabetes, vol.54, JUNE 2005

Авторы изучали, может ли трансплантация предшественников эндотелиальных клеток (EPC), полученных из крови пупочной вены, в скелетные мышцы конечностей предотвратить развитие диабетической нейропатии у крыс с СД, индуцированным стрептозотоцином.

Для исследования получали кровь из пупочной вены, из которой посредством ряда молекулярно-биологических методик получали EPC. Крысам линии F344/N rnu/rnu в возрасте 6 нед индуцировали СД введением стрептозотоцина. При развитии СД крысам трансплантировали полученные клетки и оценивали проведение по двигательным нервам, эндоневральный кровоток седалищного нерва и окрашивание на антитела к vWf (маркер эндотелиальных клеток).

Проводимость по двигательным нервам у крыс с СД, которым вводили EPC, была сравнимой с таковой у здоровых крыс. Также трансплантация EPC значительно улучшала эндоневральный кровоток седалищного нерва у крыс с СД, но не у здоровых крыс. Кроме того, трансплантация EPC значительно увеличивала соотношение капилляры/волокна в скелетных мышцах у крыс с СД, которое было исходно снижено. Полученное соотношение не отличалось от такового здоровых животных. Авторы продемонстрировали целебный эффект трансплантации EPC, полученных из крови пупочной вены, при диабетической нейропатии. Вследствие этого, несмотря на необходимость дальнейших исследований, можно предположить безопасность и эффективность трансплантации EPC для лечения диабетической нейропатии.

Ацетил-L-карнитин облегчает боль, улучшает регенерацию нерва и вибрационную чувствительность у больных с хронической диабетической нейропатией

A. Sima, M. Calvani, M. Mehra, A. Amato et al. Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy // Diabetes Care, vol. 28, number 1, January 2005.

Проведена оценка результатов 2 многоцентровых, двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных 52-недельных проспективных исследований больных СД 1 и 2 с диабетической полинейропатией. Всего в исследованиях участвовали 1346 больных, которые получали 500 и 1000 мг/сут. ацетил-L-карнитина.

Оценивали морфометрические параметры икроножных нервов, электрофизиологические параметры, вибрационную чувствительность и клиническую симптоматику.

Установлено, что у больных, получавших 500 мг ALC, обнаруживается большее количество нервных волокон и участков регенерации. Электрофизиологические параметры достоверно не различались. Вибрационная чувствительность улучшалась у больных, получавших 1000 мг ALC, по сравнению с группой, получавшей плацебо. Также у пациентов, получавших ALC, значительно уменьшились болевые ощущения, причем облегчение симптомов обнаруживали уже на 26-й нед лечения. Однако применение ALC не оказало эффекта на характеристики проводимости нерва. Таким образом, ALC может быть полезным для лечения нейропатической боли у больных с диабетической полинейропатией.

Гипогликемия

Пируват, вводимый после тяжелой гипогликемии, уменьшает гибель нейронов и когнитивные нарушения.

S. Won Suh, K. Aoyama, Y. Matsumori, J. Liu, R. Swanson. Pyruvate administered after severe hypoglycemia reduces neuronal death and cognitive impairment // Diabetes 54: 1452-1458, 2005

Целью настоящего исследования было оценить, может ли пируват, вводимый вместе с глюкозой для купирования гипогликемии, уменьшать гибель нейронов и возникновение когнитивных нарушений.

У крыс линии Sprague-Dawley вызывали гипогликемию введением 16 ЕД/кг инсулина короткого действия. Купировали гипогликемию через 30 мин изоэлектрической ЭЭГ для получения повреждения головного мозга средней тяжести. Для купирования гипогликемии вводили 25% раствор глюкозы в течение 3 ч для поддержания уровня глюкозы крови 5–10 ммоль/л. Также крысам вводили интраперитонеально пируват натрия, α-кетоглютарат или α-кетобутират (500 мг/кг) одновременно с глюкозой или позже. Контрольной группе животных вводили физиологический раствор.

Повреждения нейронов оценивали гистологически при окраске гематоксилином и эозином. Оценивали поведенческие особенности по методу Морриса (оценка возможности обучения и памяти через 6 недель после гипогликемии).

Установлено, что у крыс, которым вводили пируват вместе с глюкозой, отмечалось значительное уменьшение гибели нейронов (аналогичные данные получены для α-кетоглютарата). При отсроченном введении пирувата (через 1, 3 или 6 ч) эффект наблюдали только при его введении через 1 ч.

При оценке структурных изменений головного мозга через 7 нед у крыс, получавших пируват, по сравнению с контролем наблюдали практически полное отсутствие изменений в области гиппокампа. Также было показано улучшение когнитивной функции при введении пирувата.

Настоящее исследование подтвердило, что пируват способствует выживанию нейронов после гипогликемии посредством улучшения гликолиза, индуцированного активацией поли(АДФ-рибоза)полимеразы-1 (PARP-1), что также можно достичь применением ингибиторов этого фермента. Однако пируват в отличие от ингибиторов PARP-1, является недорогим, легкодоступным препаратом, обладающим таким же эффектом, но не имеющим теоретического недостатка – потенциального нарушения репарации ДНК.

Трансплантация островковых клеток

Ингибирование рецептора ангиотензина II типа 1 значительно улучшает перфузию крови, напряжение кислорода и 1 фазу секреции инсулина, стимулированной глюкозой, в реваскуляризованных сингенных мышиных трансплантированных островковых клетках.

C. Kampf, T. Lau, R. Olsson, P. Leung, P. Carlsson. Angiotensin II type 1 receptor inhibition markedly improves the blood perfusion, oxygen tension and first phase of glucose-stimulated insulin secretion in revascularised syngenic mouse islet grafts // Diabetologia (2005) 48: 1159-1167.

Оценивали эффект эндогенного ангиотензина II на микроциркуляцию и функцию трансплантированных островков Лангерганса с использованием мышей линии C57BL/6. Мышам трансплантировали островковые клетки и назначали лозартан в дозе 30 мг/кг, растворенный в питьевой воде. Через 4 нед после трансплантации в островках оценивали напряжение кислорода и перфузию крови. Также проводили исследование эндогенных и трансплантированных островков при помощи светового микроскопа.

Показано, что острая инфузия лозартана и его длительное применение в течение последних 14 дней исследования, т.е. после формирования сосудистой сети, увеличивает кровоток в трансплантированных островках. Подобный эффект наблюдали и в отношении напряжения кислорода. Введение лозартана восстанавливало также раннюю фазу секреции инсулина. Показано, что ингибирование локальной РАС островков может являться подходящей стратегией для увеличения перфузии крови, напряжения кислорода и функции трансплантированных островков.

Стволовые клетки не являются островковыми клетками (пока).

Stainier D.. No stem cell is an islet (yet) // Clinical Implications of Basic Research, Feb. 2, 2006, Vol. 354: 521-523.

СД 1 типа является состоянием, при котором применение трансплантации β-клеток поджелудочной железы, полученных из стволовых клеток, позволит поддерживать уровень глюкозы крови. Для получения подходящих для трансплантации клеток необходимо создать культуру, моделирующую развитие эмбриона, т.е. стволовые клетки должны дифференцироваться в панкреатическую эндодерму (экспрессирующую PDX1), после чего они смогут достичь такой стадии своего развития, на которой будут секретировать инсулин в ответ на воздействие высокой концентрации глюкозы. Для получения такой культуры проводятся многочисленные исследования на самых ранних стадиях развития эмбрионов позвоночных с целью определения четкого временного периода, во время которого с помощью определенных стимулов можно добиться желаемой дифференцировки. Недавно D'Amour и соавт. получили необходимые клетки после инкубации человеческих эмбриональных клеток в культуральной среде, содержащей активин (член семейства трансформирующего ростового фактора-β), полученная культура содержала до 80% клеток эндодермы, а с использованием обнаруженного ими хемокинового рецептора на поверхности эндодермальных клеток представляется возможным после сортировки клеток производить культуры с содержанием эндодермальных клеток до 100%.

Новое в клинических рекомендациях

Изменения в клинических рекомендациях Американской Диабетической Ассоциации (2006)

Clinical Practice Recommendations 2006 // Diabetes Care, Vol. 29, Suppl. 1

В Клинические рекомендации Американской диабетической ассоциации за 2006 г. были внесены следующие изменения.

• Для принятия своевременных решений об изменении терапии рекомендовано использовать уровень HbA1c:
- целевым уровнем HbA1c у взрослых в общем является уровень менее 7%;
- целевым уровнем HbA1c у взрослых для каждого отдельного пациента является максимально близкий к нормальным значениям (менее 6%), насколько это возможно без развития тяжелых гипогликемических состояний;

• Для снижения риска прогрессирования диабетической нефропатии рекомендовано уменьшить потребление белка до 0,8 г/кг м.т. в сутки при наличии у пациента хронического заболевания почек любой степени выраженности.

• Рекомендовано оценивать уровень креатинина плазмы по меньшей мере ежегодно у всех взрослых больных, независимо от степени экскреции альбумина. Уровень креатинина как таковой не должен использоваться как мера оценки функции почек. Полученный результат необходимо использовать для оценки скорости клубочковой фильтрации, согласно которой устанавливают стадию хронического заболевания почек.