Эффективность и безопасность комбинированной терапии росиглитазоном и производными сульфонилмочевины больных сахарным диабетом 2 типа

И.В. Кононенко, Т.В. Никонова, О.М. Смирнова

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Сахарный диабет (СД) 2 типа – хроническое, прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит периферическая инсулинорезистентность и нарушения секреции инсулина. Целью лечения больных СД 2 типа является достижение и поддержание эффективного контроля уровня глюкозы в крови. Современные критерии компенсации СД 2 типа, предложенные International Diabetes Federation European [2], предполагают гликемию натощак ниже 6,0 ммоль/л, а через 2 ч после еды – ниже 8 ммоль/л, гликированный гемоглобин HbA1c ниже 6,5%, нормолипидемию, артериальное давление ниже 140/90 мм рт. ст., индекс массы тела ниже 25 кг/м^2. Результаты UKPDS позволили сделать выводы, что риск развития и прогрессирования осложнений СД 2 типа и прогноз заболевания находятся в прямой зависимости от качества гликемического контроля и уровня HbA1c [3].

Пероральная антидиабетическая монотерапия прямо влияет только на одно из звеньев патогенеза СД 2 типа. У многих больных это лечение не обеспечивает достаточного долгосрочного контроля уровня глюкозы в крови и возникает потребность в комбинированной терапии. По результатам UKPDS, монотерапия пероральными сахароснижающими препаратами через 3 года от начала лечения была эффективной только у 50% больных, а через 9 лет – лишь у 25% [4].

Препараты сульфонилмочевины на протяжении уже более 30 лет занимают основное место в лечении СД 2 типа. Действие препаратов этой группы связано с усилением секреции инсулина и повышением уровня циркулирующего инсулина, однако с течением времени они теряют способность поддерживать гликемический контроль и функцию β-клеток, при этом терапия производными сульфонилмочевины в той или иной степени может ускорять снижение функции β-клеток [5, 6].

Рациональной представляется комбинация стимулятора секреции инсулина и препарата, улучшающего чувствительность периферических тканей к действию инсулина.

Глитазоны (сенситайзеры) представляют новый класс препаратов, повышающих чувствительность тканей к действию инсулина. Лекарственные средства этой группы (пиоглитазон, росиглитазон) являются синтетическими лигандами ядерных рецепторов γ, активируемых пролифератором пероксисом (PPARγ). Ядерные рецепторы PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor) относятся к семейству ядерных гормональных рецепторов, играющих роль факторов транскрипции. Рецепторы PPARγ преимущественно экспрессируется в жировых клетках и моноцитах, меньше – в скелетных мышцах, печени, почках. Известно несколько изоформ PPAR рецепторов: PPARα, PPARγ (подтипы 1,2) и PPARβ/ PPARδ [1].

Активация PPARγ изменяет экспрессию генов, вовлеченных в такие метаболические процессы как адипогенез, передача инсулинового сигнала, транспорт глюкозы, что приводит к снижению резистентности тканей к действию инсулина в клетках-мишенях. В жировой ткани действие глитазонов приводит к торможению процессов липолиза, результатом чего является снижение уровня СЖК в крови. В свою очередь, снижение уровня СЖК в плазме способствует усилению процессов поглощения глюкозы мышцами и уменьшает глюконеогенез. Глитазоны способны увеличивать экспрессию и транслокацию глюкозного транспортера GLUT4 на поверхности адипоцита в ответ на действие инсулина, что усиливает утилизацию глюкозы жировой тканью.

Глитазоны улучшают утилизацию глюкозы в мышцах. Как известно, у больных СД 2 типа наблюдается нарушение инсулинстимулированной активности фосфатидилинозитол-3-киназы инсулинового рецептора в мышцах. В сравнительном исследовании было показано, что на фоне терапии троглитазоном инсулинстимулированная активность фосфатидилинозитол-3-киназы возросла почти в 3 раза. На фоне же терапии метформином изменения активности данного фермента не наблюдалось [7].

Результаты лабораторных исследований позволили предположить, что глитазоны (росиглитазон) обладают защитным эффектом в отношении β-клеток, препятствуют гибели β-клеток путем усиления их пролиферации.

Рецепторы PPARγ присутствуют во всех клетках сосудистой стенки, участвующих в развитии атеросклероза: в эндотелиальных клетках, в гладкомышечных клетках сосудов (VSM), моноцитах и макрофагах. PPARγ лиганды ингибируют рост и миграцию VSM

Таблица 1

Показатели углеводного обмена у больных СД 2 типа до и через 26 нед. терапии Авандией и препаратами сульфонилмочевины

Показатель	Период лечения		p
	исходно	через 26 нед.	
Гликемия натощак, ммоль/л	10,1 ± 2,7	8,8 ± 2,2	p>0,05
Гликемия через 2 ч после еды, ммоль/л	17,2 ± 4,0	14,1 ± 4,4	p<0,05
HbA1c, %	8,9 ± 1,3	7,3± 1,5	p<0,05

Таблица 2

Влияние Авандии на степень периферической инсулинорезистентности

Показатель	Период лечения		p
	исходно	через 26 нед.	
Matsuda –index (ISI) $UL^{-1} \times мл \times мг^{-1} \times мл$	*2,3±0,6*	*3,1±1,4*	*p<0,05*
HOMA-IR N=1,21-1,45	5,3±1,4	5,2±2,6	p>0,05
Glu0/ins0 мг/U	0,89±0,5	0,92±0,3	p>0,05
Ins 30-ins 0/ Glu 30-glu0, mU/ммоль	2,45±1,47	3,3±1,3	p>0,05
Инсулин натощак, мкЕд/мл	*12,2±4,6*	*9,8±4,3*	*p<0,05*
Инсулин на 120-й мин	*44,3±19,5*	*31±14,1*	*p<0,05*
ИМТ, кг/м^2	29,4±4,3	29,6±4,2	p>0,05
ОТ/ОБ	0,91±0,07	0,87±0,08	p>0,05
ОТ, см	95,3±10,4	94,9±11,9	p>0,05
ОБ, см	104,8±7,7	107,7±7,7	p>0,05

клеток путем остановки клеточного цикла в G1 фазу. Они также ингибируют миграцию моноцитов, экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках (VCAM-1), что приводит к снижению адгезии моноцитов на эндотелиальных клетках и уменьшению воспалительного действия макрофагов [8].

Оказывая воздействие практически на все компоненты метаболического синдрома, глитазоны потенциально снижают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Показанием к применению глитазонов в качестве монотерапии является впервые выявленный СД 2 типа с признаками инсулинорезистентности при неэффективности диеты и режима физических нагрузок. Глитазоны показаны в качестве комбинированной терапии в случае отсутствия адекватного гликемического контроля при приеме метформина или производных сульфонилмочевины. Для улучшения гликемического контроля может использоваться и тройная комбинация (глитазоны, метформин и производные сульфонилмочевины).

Препарат Авандия (росиглитазона малеат) представляет собой синтетический агонист рецепторов PPARγ [9]. Способность связываться с рецепторами ядра коррелирует с дозой препарата. В сравнении со своими предшественниками пиоглитазоном росиглитазон обладает несравненно более высоким связующим сродством с PPARγ рецептором (в 40–100 раз выше).

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии росиглитазоном (Авандия) и производными сульфонилмочевины при лечении больных сахарным диабетом 2 типа, а также изучение влияния Авандии на липидный обмен и периферическую инсулинорезистентность.

Объект и методы исследования

В исследование было включено 20 больных СД 2 типа (8 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 45 до 72 лет (в среднем 58,4±8,6 лет), с длительностью заболевания от 1 до 10 лет (в среднем 5,7±3,0 лет).

Исходно больные имели абдоминальный тип ожирения (ИМТ – 29,4±4,3 кг/м^2), нарушения липидного обмена, у 10 больных наблюдалась артериальная гипертензия.

На момент включения в исследование больные получали различные препараты сульфонилмочевины (7 больных – амарил 3–4 мг/сут, 5 – диабетон МВ 60–90 мг/сут и 8 больных – манинил 7–14 мг/сут), однако ни у кого из них не было достигнуто компенсации углеводного обмена (HbA1c – 8,85±1,3%, гликемия натощак – 10,1±2,7 ммоль/л).

В исследование не включали пациентов с анемией, нарушениями функции печени и почек, а также с признаками недостаточности кровообращения.

После первичного обследования 20 больным был назначен препарат Авандия в дозе 4 мг/сут вечером после еды в комбинации с препаратами сульфонилмочевины, принимаемыми ими ранее. Продолжительность исследования составила 26 нед.

Таблица 3

Показатели липидного обмена у больных СД 2 типа до и через 26 нед. терапии Авандией и препаратами сульфонилмочевины

Показатель	Исходно	Через 26 нед
Холестерин общий, ммоль/л	5,8 ± 1,5	6,3±1,6
Триглицериды, ммоль/л	2,3 ± 1,5	2,1±1,0
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,4±0,3
ЛПНП, ммоль/л	3,7±1,1	3,9±1,4

Во всех случаях p>0,05.

Эффективность проводимой терапии оценивалаи по динамике HbA1c, гликемии натощак и через 2 ч после еды в начале и в конце исследования. Для оценки безопасности проводимой терапии осуществлялся динамический контроль уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), а также уровеня гемоглобина и эритроцитов через 3 и 6 мес. Также через 1,3 и 6 мес. от начала исследования проводилось физикальное обследование больных (масса тела, ОТ/ОБ, наличие отеков, АД, ЧСС, регистрация нежелательных побочных эффектов).

Для оценки периферической инсулинорезистентности мы использовали индексы Matsuda-index, рассчитанный на основании показателей глюкозы и инсулина в ходе проведенного стандартного глюкозотолерантного теста), HOMA − IR и Caro. Прирост инсулина в течение первых 30 мин ОГТТ, а именно соотношение инс.30-инс.0/глюк.30-глюк.0. рассматривали как показатель, характеризующий раннюю фазу инсулинового ответа [10].

Также мы исследовали динамику показателей липидного обмена (ЛПНП, ЛПВП, общий холестерин, триглицериды) на фоне проводимой терапии.

Результаты и обсуждение

Добавление Авандии к производным сульфонилмочевины позволило добиться улучшения показателей углеводного обмена (табл. 1). Отмечалось достоверное снижение HbA1c с 8,9±1,3 до 7,3±1,5 ммоль/л. У 50% больных на момент окончания исследования наблюдалась компенсация углеводного обмена (HbA1c < 7,0%).

У 40% больных на фоне приема Авандии отмечалась прибавка массы тела на 2−4 кг, однако у 46% больных наблюдалось и снижение массы тела на 1−5 кг (ИМТ в начале и в конце исследования 29,4±4,3 и 29,6±4,2 кг/м^2 соответственно). У 14% больных масса тела не изменилась (табл. 2). У 50% больных отмечалось уменьшение объема талии (на 1−5 см) и увеличение объема бедер (на 1−6 см), т.е. уменьшение абдоминальной жировой клетчатки и увеличение подкожного жира (см. табл. 2).

Оценка показателей жирового обмена. При добавлении Авандии к терапии производными сульфонилмочевины отмечалась тенденция к увеличению уровня общего холестерина, к снижению уровня триглицеридов и увеличению уровня ЛПВП, однако различия были недостоверны (табл. 3).

Результаты проведенных ранее исследований также показали, что при приеме Авандии значительно увеличивается уровень ЛПВП, устойчиво высокие значения которых сохранялись и через 100 нед. приема препарата, при этом наблюдается снижение соотношения общего холестерина к холестерину ЛПВП. Начало приема Авандии сопровождается некоторым повышением уровня холестерина ЛПНП. Данные изменения сохраняются, как правило, в течение первых месяцев, затем уровень ЛПНП падает. Происходит изменение состава ЛПНП в сторону более крупных, менее атерогенных частиц [11].

Влияние Авандии на степень периферической инсулинорезистентности. Результаты исследования показали достоверно значимое снижение уровня инсулина натощак и на 120-й минуте стандартного ОГТТ (см. табл. 2). Стандартный ОГТТ был проведен 16 больным в начале и в конце исследования для оценки периферической инсулинорезистентности с помощью индекса Matsuda (индекс тканевой чувствительности). Результаты исследования показали увеличение показателей Matsuda-index, а следовательно, улучшение чувствительности к инсулину на фоне лечения Авандией. Снижение уровня инсулина натощак и через 120 мин после приема глюкозы указывает на уменьшение гиперинсулинемии и отражает уменьшение инсулинорезистентнсти.

В ходе исследования также отмечалась тенденция к увеличению показателя ins30-ins0/glu30-glu0, что указывает на улучшение инсулинового ответа в первые минуты после стимуляции, и, несомненно, является положительным эффектом лечения.

Оценка безопасности и переносимости комбинированной терапии: Авандия и препараты сульфонилмочевины. По данным проведенных ранее исследований в редких случаях прием Авандии может сопровождаться развитием анемии и отеками.

Таблица 4

Изменения уровня эритроцитов и гемоглобина, ферментов печени (АЛТ, АСТ) у больных СД 2 типа до и через 26 нед. терапии Авандией и препаратами сульфонилмочевины

Показатель	Период лечения		p
	исходно	через 26 нед.	
Гемоглобин, г/л	142,6±14,6	134,1±13,6	p>0,05
Эритроциты (х 10^{12}/л)	4,7±0,4	4,6±0,5	p>0,05
АЛТ, ммоль/л	24,7±7,4	21,6±7,0	p>0,05
АСТ, ммоль/л	21,6±4,2	20,0±4,3	p>0,05

В нашем исследовании уровень гемоглобина и эритроцитов оценивался в начале и в конце исследования (табл. 4). Исходно ни у кого из больных не наблюдалось снижения уровня гемоглбина или числа эритроцитов ниже нижней границы нормы.

На момент окончания исследования у 75% больных отмечалось снижение уровня гемоглобина на 3–23 г/л. В среднем уровень гемоглобина через 26 нед приема препарата составил 134,1±13,5 г/л. Только у одной пациентки отмечалось снижение гемоглобина до 112 г/л, не связанное с каким-либо заболеванием или состоянием.

Также отмечалась тенденция к незначительному снижению уровня эритроцитов: исходно – 4,7±0,45 $x10^{12}$/л, через 26 нед – 4,56±0,5 $x10^{12}$/л.

Большинство больных на фоне проводимого лечения отметили улучшение общего самочувствия. Тяжелых гипогликемических состояний, явлений кетоацидоза не зафиксировано ни у одного больного. Наблюдалась хорошая переносимость препарата, ни у кого из больных не было отмечено появления побочных эффектов или аллергических реакций, отеков.

Таким образом, результаты исследования показали, что добавление росиглитазона в дозе 4 мг/сут к терапии препаратами сульфонилмочевины у больных СД 2 типа приводит к улучшению компенсации углеводного обмена: снижению уровня гликированного гемоглобина, гликемии натощак и через 2 ч после еды. У 50% больных было достигнуто состояние компенсации углеводного обмена.

Улучшение компенсации углеводного обмена происходило за счет повышения чувствительности тканей к действию эндогенного инсулина, что сопровождалось снижением уровня инсулина натощак и постпрандиальной гиперинсулинемии (на 120-й минуте ОГТТ). Вместе с тем отмечалось некоторое улучшение ранней фазы секреции инсулина. У 8 больных добавление Авандии к препаратам сульфонилмочевины позволило уменьшить дозу получаемых ранее препаратов сульфонилмочевины. Назначение Авандии привело не только к улучшению состояния углеводного обмена путем воздействия на основное звено патогенеза СД 2 типа, но и оказало положительное влияние на функциональную активность β-клеток.

Таким образом, преимуществами комбинированной пероральной сахароснижающей терапии производными сульфонилмочевины и глитазонами (Авандией) по сравнению с монотерапией препаратами сульфонилмочевины являются:

- лучшая компенсация сахарного диабета при своевременном назначении комбинированной терапии;
- предотвращение развития гиперинсулинемии, снижение инсулинорезистентности;
- улучшение функции β-клеток и тем самым возможность отсрочить перевод на инсулинотерапию;
- возможность уменьшить выраженность побочных эффектов, проявляющихся при монотерапии (уменьшить количество гипогликемических состояний);
- возможность снижения риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Следует отметить, что предотвратить развитие сосудистых осложнений диабета и при комбинированной терапии можно только при достижении компенсации углеводного обмена. Комбинированную терапию следует назначать как можно раньше, даже на первом году заболевания в случае неэффективности монотерапии.

Выводы

1. У больных СД 2 типа, получавших монотерапию препаратами сульфонилмочевины и имевших декомпенсацию углеводного обмена, добавление Авандии привело к достоверному снижению уровня HbA1c и гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой. У 50% больных через 6 мес. комбинированной терапии достигнута компенсация углеводного обмена.

2. Добавление Авандии к производным сульфонилмочевины сопровождалось повышением чувствительности тканей к действию эндогенного инсулина, снижением базальной и постпрандиальной гиперинсулинемии.

3. Результаты проведенного нами исследования показали хорошую переносимость комбинации Авандии с препаратами сульфонилмочевины.

Литература

1. Кононенко И.В., Смирнова О.М.. PPARγ –представитель семейства ядерных гормональных рецепторов. // Сахарный диабет. – 2005– №2. - стр.23-35.
2. Global guideline for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation, 2005.
3. Stratton I.M., Adler A.L. et al. Association of glicaemia with macrovascular and microvascular complication of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observation study. BMJ 2000; 321:405-412.
4. Campbell I.W. The British Jornal of Cardioligy. 2000 Vol. 7.issue 10/ (oct) P: 6625-6631.
5. Rachman J., Payne M.J., Levy J.C. et al. Changes in amylin and amylin-like peptide concentrations and beta-cell function in response to sulfonylurea or insulin therapy in NIDDM.//Diabetes Care. - 1998. - V.21. - P.810-816.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UK prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. // Diabetes. - 1995. - V.44. - P. 1249-1258.
7. Miyazaki Y., Helen He. Rosiglitazone improves downstream insulin receptor signaling in type 2 diabetic patients. // Diabetes. – 2003. – Vol. 52 (8). – P. 1943-1950.
8. Greenberg A., Haffner S., Weston W. et al. Rosiglitazone reduces C-reactive protein, a marker of systemic inflammation in type 2 diabetic patients.// Diabetologia. - 2001. - V. 44 (Supplement 1). A222.
9. Young P.W., Buckle D.R., Cantello B.C. et al. Identification of high-affinity binding sites for the insulin sensitizer rosiglitazone (BPL-49653) in rodent and human adipocytes using a radioiodinated ligand for peroxisomal proliferators-activated receptor gamma.//Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. - 1998. - V. 284. - P. 751-759.
10. Matsuda M., DeFronzo RA. Insulin sensitivity indicies obtained from oral glucose tolerance testing. // Diabetes Care. – 1999. – Vol. 22. – N. 9. – P.1462-70.
11. Brunzell J., Cohen B.R., Kreider M. et al. Rosiglitazone favorably affects LDL-C and HDL-C heterogeneity in type 2 diabetes.// Diabetes. - 2001. - V. 50 (Supplement 2). A141.