

## ◆ ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.379-008.64-085

М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская

**ВОЗМОЖНА ЛИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА\***

Кафедра эндокринологии ФППОв ММА им. И. М. Сеченова

Сахарный диабет (СД) продолжает оставаться тяжелым бременем для национальных служб здравоохранения всех стран мира. Он является одной из основных причин ранней инвалидизации и высокой летальности. Более того, несмотря на принятие в большинстве стран мира национальных программ по борьбе с СД, его распространенность и заболеваемость им продолжают увеличиваться не только среди населения старше 40 лет, но и среди подростков и детей [4]. Так, по данным ВОЗ, в настоящее время во всех странах мира рассчитывается более 200 млн больных диабетом. Экспертная оценка, проведенная авторитетными диабетологами мира, позволяет считать, что к 2010 г. в мире их число превысит 230 млн, а в 2030 г. будет около 366 млн больных СД, из которых около 90% составят больные СД 2-го типа. На самом деле эти данные по распространенности и заболеваемости СД могут оказаться заниженными, так как примерно у 50% больных СД остается недиагностированным, а следовательно, эти люди не получают никакой сахароснижающей терапии и сохраняют стабильную гипергликемию, что создает благоприятные условия для развития сосудистых осложнений СД [37].

В механизмах инициации и прогрессирования сосудистых осложнений СД первоочередная роль принадлежит хронической гипергликемии или отсутствию компенсации углеводного обмена у больных СД. Это убедительно подтверждено исследованием Американской диабетической ассоциации (АДА), результаты которого были доложены в 1993 г. на 53-м съезде этой ассоциации в Лас-Вегасе. Исследование известно в литературе как DCCT, или "Контроль диабета и оценка его осложнений". Оно длилось 10 лет и было посвящено изучению развития и скорости прогрессирования сосудистых осложнений у больных СД 1-го типа в зависимости от степени компенсации диабета. DCCT показало, что строгая компенсация диабета позволяет осуществлять первичную профилактику ретинопатии на 76%, вторичную профилактику ретинопатии на 54%, клинической нейропатии на 60%, исчезновение микроальбуминурии на 39% и альбуминурии на 54% [7]. Другими исследованиями [32, 34] было подтверждено, что нарушение углеводного обмена и наличие длительной гипергликемии являются такими же факторами инициации и прогрессирова-

ния развития сосудистых осложнений и у больных, страдающих СД 2-го типа.

С учетом новых данных о взаимоотношениях между состоянием компенсации углеводного обмена и частотой сосудистых осложнений СД были пересмотрены критерии компенсации углеводного обмена у больных СД, которые представлены в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что практически все национальные диабетические ассоциации, ВОЗ и ВФД рекомендуют поддерживать строгую компенсацию углеводного обмена, при которой уровень гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) в крови составлял бы меньше 7 или даже 6,5% (при норме 6%). В консенсусе, разработанном в 2006 г. АДА и ВФД, подчеркивается, что показатель  $HbA_{1c} > 7\%$  следует рассматривать как недостаточную компенсацию углеводного обмена у больного СД 2-го типа и как необходимость принятия конкретных действий по улучшению лечения для достижения снижения этого показателя до  $< 7\%$  [17].

Такие "жесткие" рекомендации по контролю углеводного обмена являются следствием проведенного проспективного исследования UKPDS, результаты которого четко свидетельствуют о том, что при уменьшении уровня  $HbA_{1c}$  на 1% общая летальность при СД 2-го типа снижается на 21%, риск развития микрососудистых осложнений — на 37%, а инфаркта миокарда — на 14% [30].

При СД 2-го типа, помимо контроля состояния углеводного обмена, у больных необходимо осуще-

Таблица 1

**Рекомендации по компенсации диабета**

Организации или научные диабетические ассоциации	Уровень глюкозы натощак, моль/л	Уровень постпрандиальной гликемии, ммоль/л	$HbA_{1c}$ , %
ВОЗ [38]	6,1	$< 7,5$	6,5
АДА [3]	5–7,2	$< 10,0$	$< 7,0$
Всемирная федерация диабета (ВФД), Европейское отделение [10]	$\leq 6,0$	$\leq 7,5$	$\leq 6,5$
Американский колледж эндокринологов/Американская ассоциация клинических эндокринологов [2]	$< 6,1$	$< 7,8$	$\leq 6,5$
Канадская диабетическая ассоциация (CDA) [5]	4,0–7,0	5,0–10,0	$\leq 7,0$
Национальное агентство по оценке здоровья (ANAES; Франция, 1999 г.)	5,0–7,2	$< 10,0$	$\leq 6,5$

\*Должено на Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, ноябрь 2006 г.).

Таблица 2

## Критерии компенсации СД у взрослых

Показатель	Уровень
Углеводный обмен:	
HbA <sub>1c</sub> , %	7,0
гликемия натощак (плазма), ммоль/л (мг/дл)	5,0—7,2 (90—130)
пик постпрандиальной гликемии (плазма), ммоль (мг/дл)	10,0 (< 180)
Липидный обмен:	
холестерин ЛПНП, ммоль/л (мг/дл)	2,6 (< 100)
триглицериды, ммоль/л (мг/дл)	1,7 (< 150)
холестерин ЛПВП, ммоль/л (мг/дл)	1,0 (> 40)

ствлять и мониторинг липидного обмена. Так, АДА [3] рекомендует для взрослых лиц, страдающих СД, следующие биохимические показатели, свидетельствующие о компенсации диабета, которые представлены в табл. 2.

Следует иметь в виду, что цели по поддержанию содержания глюкозы и липидов в крови должны быть индивидуализированы, особенно для беременных женщин, детей и престарелых больных диабетом. Менее интенсивный контроль гликемии показан у больных с наличием частых и выраженных гипогликемических состояний. Желание осуществлять более интенсивный контроль диабета для снижения частоты и выраженности микрососудистых осложнений может сопровождаться повышенной частотой выраженных случаев гипогликемии.

Адекватность терапии СД остается самым актуальным вопросом, так как установлено, что гипергликемия является пусковым моментом многих патогенетических механизмов, способствующих развитию сосудистых осложнений. Поддержание "строгой" компенсации диабета, т. е. сохранение нормальной (или близко к нормальной) концентрации глюкозы в крови в течение длительного времени позволяет задержать или отсрочить появление поздних осложнений СД и осуществлять первичную профилактику сосудистых осложнений диабета.

Помимо этого, обязательным условием и целью проводимой терапии является мониторинг артериального давления (АД) и поддержание показателей АД в пределах < 130/80 мм рт. ст.

Лечение СД является комплексным и включает следующие компоненты:

- диету;
- дозированную физическую нагрузку;
- обучение больного, самоконтроль состояния углеводного обмена и психологическую адаптацию к заболеванию;
- применение сахароснижающих лекарственных средств;
- профилактику и лечение поздних осложнений СД.

Прежде чем перейти к вопросам лечения СД 2-го типа и его возможной патогенетической терапии, необходимо обратиться к патогенезу СД 2-го типа, который включает 2 основных компонента: инсулинорезистентность и дефект секреции инсу-

лина или нарушение функции  $\beta$ -клеток. Каждый из компонентов, участвующих в патогенезе СД 2-го типа, представлен в свою очередь внутренними факторами (генетическая предрасположенность к диабету, гомеостаз поддержания нормального обмена углеводов), участвующими в наследовании СД, и внешними факторами (питание и его компоненты, необходимые для роста и выживания организма), опосредующими или реализующими факторы наследования, приводя к развитию заболевания. Естественная эволюция нарушения углеводного обмена и патогенез СД 2-го типа представлены на рис. 1.

Максимальная степень выраженности резистентности к инсулину имеется уже на стадиях генетической предрасположенности к СД и предиабета, когда нормальный углеводный обмен поддерживается за счет компенсаторной гиперинсулинемии, направленной на преодоление имеющейся инсулинорезистентности. Компенсаторная гипергликемия достигается за счет повышения функции  $\beta$ -клеток островка поджелудочной железы, которые имеют определенные ограничения, обусловленные как их числом, так и состоянием регулирующих систем, обеспечивающих гомеостаз между потребностью организма в инсулине и возможностью  $\beta$ -клеток секретировать адекватное количество инсулина. Наряду с этими двумя основными причинами (инсулинорезистентность и недостаточность секреции инсулина), участвующими в развитии СД 2-го типа, с большой долей уверенности можно предположить, что в патогенезе этого заболевания участвует еще один, т. е. 3-й, компонент, которым является "разрегуляция" или "дисрегуляция" секреции инсулина. Под этим термином мы понимаем снижение и неадекватную секрецию инсулина, обусловленные нарушением секреции гормонов желудочно-кишечного тракта, в частности глюкозозависимого инсулинотропного пептида (ГИП, или GIP, секретиремого K-клетками двенадцатиперстной кишки), идентифицированного в 1970 г., и глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1, или GLP-1, секретиремого L-клетками кишечника), идентифицированного в 1985 г., а возможно, и других пока не идентифицированных гормонов желудочно-кишечного тракта или островка поджелудочной железы, опосредующих эффект ГПП-1 и ГИП на секрецию инсулина и глюкагона. Наличие дополнительных гормонов, влияющих на эффект инкретина, подтверждается идентификацией гормонов островка поджелудочной железы (соматостатин, панкреастатин и др.), участвующих в регуляции инсулина и глюкагона. В пользу такого предположения свидетельствуют также и результаты исследований последних лет, показавшие, что у больных СД 2-го типа секреция ГПП-1 снижена, а при компенсации углеводного обмена отмечается улучшение его секреции.

Изучение молекулярных механизмов инсулинорезистентности интенсивно проводится в течение последних 20 лет в различных лабораториях мира. Так, в лаборатории, руководимой G. Shulman, для этих целей используется ядерная магнитно-резонансная спектроскопия, позволяющая исследовать скорость синтеза гликогена в мышцах при стиму-

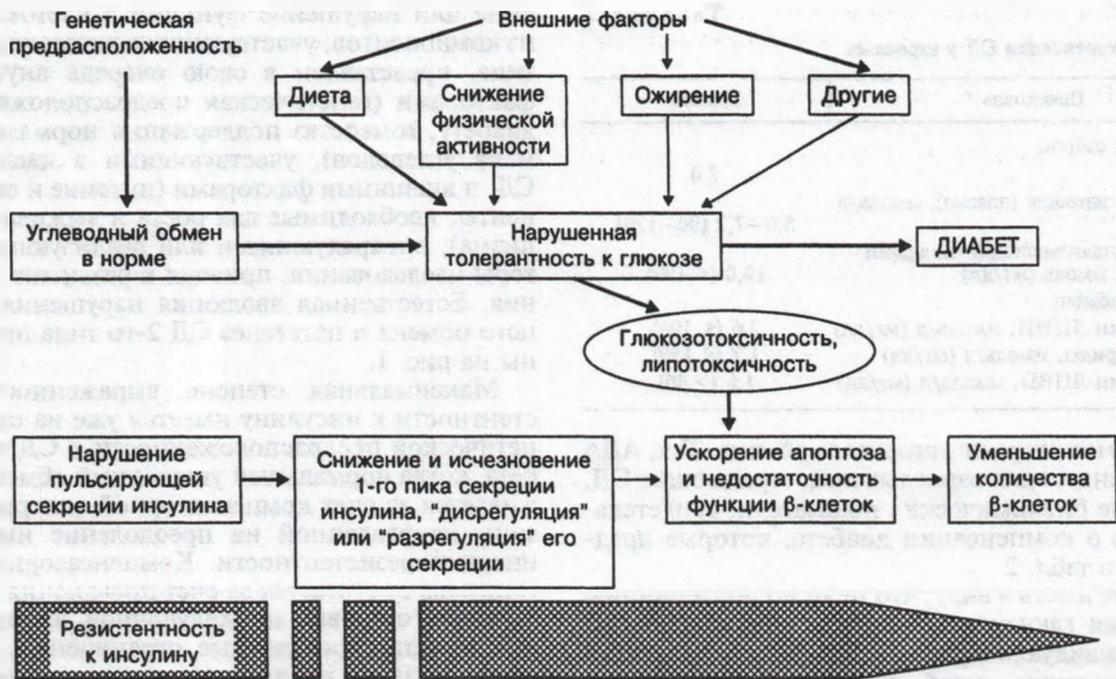


Рис. 1. Естественная эволюция нарушения углеводного обмена и патогенез СД 2-го типа.

ляции инсулином и использовании  $^{13}\text{C}$ - и  $^{31}\text{P}$ -изотопов глюкозы. Было установлено, что скорость транспорта глюкозы в мышцах является методом определения степени выраженности инсулинорезистентности [6]. Проведенные исследования показали, что у лиц, родители которых страдают СД 2-го типа, обнаруженный нарушенный синтез гликогена под влиянием инсулина является следствием наличия дефекта инсулинстимулированного транспорта/фосфорилирования глюкозы в скелетных мышцах. Снижение транспорта/фосфорилирования глюкозы — наиболее раннее изменение, имеющее значение в патогенезе СД 2-го типа [22, 27]. Далее было установлено, что снижение транспорта/фосфорилирования глюкозы у худых молодых людей, родители которых страдают СД 2-го типа, обусловлено содержанием свободных жирных кислот (СЖК) в плазме крови натошак, что и является ранним маркером наличия инсулинорезистентности [21]. Последующими исследованиями с применением  $^1\text{H}$ -ядерной магнитно-резонансной спектроскопии было установлено, что внутриклеточное содержание триглицеридов в мышечных клетках — более надежный предиктор инсулинорезистентности скелетных мышц как у детей, так и у взрослых [23, 36].

Эти исследования позволили уточнить механизм развития СЖК-вызванной инсулинорезистентности в скелетных мышцах. Известно, что в норме сигнальные пути биологического действия инсулина активизируются лишь после взаимодействия инсулина с соответствующим (инсулиновым) рецептором. При этом молекула инсулина комплексируется с его  $\alpha$ -субъединицей, что вызывает активирование тирозинкиназы, локализованной на  $\beta$ -субъединице рецептора. Активированная тирозинкиназа фосфорилирует белковые субстраты инсулинового рецептора, включая субстрат инсули-

нового рецептора — 1 и 2 (СИР-1 и СИР-2, или IRS-1 и IRS-2), приобретающие после фосфорилирования способность к взаимодействию с такими регуляторными белками, как р85 и фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3-kinase, или PI3K). Взаимодействие субстратов инсулинового рецептора с указанными белками в свою очередь катализирует трансформацию фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата в фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат. Как показали исследования С. Taniguchi и соавт. [31], критическим событием в индукции передачи гормонального сигнала является участие фосфатидилинозитолзависимой киназы (PDK) и протеинкиназы В (РКВ, АКТ), которые взаимодействуют с указанными молекулами, позволяя последним перемещаться к плазматической мембране и индуцировать транслокацию глюкозных транспортеров, в частности ГЛЮТ-4 из цитозоля клетки к ее мембране с последующим повышением поглощения глюкозы клеткой. Повышение содержания СЖК в крови сопровождается резким снижением способности инсулина к активированию СИР-1, взаимодействию его с фосфатидилинозитол-3-киназой и блокированием влияния инсулина на фосфорилирование инсулинового рецептора [39]. Установлено, что на молекуле СИР-1 локализуется более 70 остатков аминокислот серина/треонина, фосфорилирование которых осуществляется под влиянием инсулина. Исследования последних лет показали, что фосфорилирование серина сопровождается диссоциацией между рецептором инсулина/СИР-1 (снижается взаимодействие между инсулиновым рецептором и фосфорилированием тирозина на СИР-1) и/или СИР-1/PI3K, ингибируя при этом активирование PI-3 или ускоряя деградацию СИР-1 [8, 14]. Длительное активирование фосфатидилинозитол-3-киназы сопровождается резистентностью к инсулину. Эти данные позволяют считать,

что фосфорилирование серина на молекуле СИР-1 является важным моментом в патогенезе инсулинорезистентности, наблюдаемой в скелетных мышцах. Повышение уровня диацилглицерина в скелетных мышцах, наблюдаемое в ответ на прием или инфузию липидов, сопровождается активированием изоформ протеинкиназы С (PKC- $\theta$ , PKC- $\beta$  и PKC- $\delta$ ) и I $\kappa$ B $\alpha$  с последующим повышением степени выраженности инсулинорезистентности [11].

Что касается влияния СЖК на повышение инсулинорезистентности в печени, то механизм очень подобен тому, что наблюдается в скелетных мышцах, но имеет свои специфические особенности. Так, избыточное СЖК в печень сопровождается избыточным синтезом липидов *de novo* при участии митохондриальной глицерол-3-фосфатацилтрансферазы (mtGPAT), внутриклеточным повышением липидов и их метаболитов, снижением скорости их  $\beta$ -окисления, приводя к повышению уровня диацилглицерола и активности каскада протеинкиназы С, включая ее изоформу — PKC- $\epsilon$ , что сопровождается снижением инсулинрецепторной киназы. Это приводит к уменьшению фосфорилирования остатка тирозина на СИР-2 и его способности к комплексованию с PI3K, последующему снижению активности АКТ2 и гликогенсинтазы и сопровождается снижением инсулинстимулированного поглощения глюкозы печенью [29]. Следует отметить, что снижение активности АКТ2 сопровождается уменьшением фосфорилирования белка O (forkhead box protein O или FOXO), который в свою очередь активирует транскрипцию ферментов, контролирующих глюконеогенез (фосфоэнолпируваткарбоксикиназа, глюкозо-6-фосфатфосфатаза), повышение скорости которого сопровождается инсулинорезистентностью и гипергликемией [1, 29]. Исследования с использованием нокаутированных мышей, лишенных гена mtGPAT, показали, что внутриклеточное накопление диацилглицерола сопровождается повышением активирования PKC- $\epsilon$  и инсулинорезистентностью [18]. Более того, у родственников больных СД 2-го типа инсулинорезистентность сопровождалась не только внутриклеточным накоплением липидов, но и снижением образования АТФ в митохондриях на 30% по сравнению с лицами того же пола и возраста, но при отсутствии у них инсулинорезистентности [24], а также снижением почти на 50% митохондриальной цитохром-с-оксидазы 1-го типа и менее значимым уменьшением активности сукцинатдегидрогеназы и пируватдегидрогеназы, что подтверждает наличие генетической предрасположенности к СД 2-го типа в виде нарушений функции митохондрий [15].

Жирные кислоты являются важным фактором как для нормальной функции  $\beta$ -клеток, так и для сохранения их количества и функциональной компенсаторной активности в условиях инсулинорезистентности [19]. При этом снижение поступления жирных кислот в островок поджелудочной железы сопровождается выраженным уменьшением глюкозостимулированной секреции инсулина, которое обратимо при введении определенного количества экзогенных СЖК. Однако хроническое повышение содержания СЖК в крови, что обычно сочетается с

высокой гипергликемией, вызывает снижение биосинтеза инсулина, его секреции и индуцирует апоптоз  $\beta$ -клеток. Указанное влияние на  $\beta$ -клетки СЖК осуществляют посредством взаимодействия с рецептором к СЖК (рецептор к СЖК-1, или FFAR-1, или GPR40), и такой "липидный сигнал" передается как непосредственно соответствующими эффекторными клеточными путями, изменяя экзоцитоз внутриклеточных пузырьков, содержащих инсулин [12], так и посредством влияния СЖК на синтез липидных сигнальных молекул, к которым относится длинноцепочечный ацил-СоА (LC-СоА), диацилглицерол и малонил-СоА/длинноцепочечный ацил-СоА [26, 28]. Стимуляция  $\beta$ -клетки глюкозой сопровождается повышением уровня малонил-СоА, блокируя при этом транспорт длинноцепочечной ацил-СоА в митохондрию, путем угнетения активности карнитинпальмитоилтрансферазы. Указанные сигнальные молекулы образуются внутри  $\beta$ -клетки из экзогенных СЖК или из эндогенных внутриклеточных триглицеридов и фосфолипидов при участии липопротеиновой липазы (гормончувствительная липаза), которая содержится в  $\beta$ -клетках и островках поджелудочной железы, содержащих более высокие концентрации СЖК по сравнению с их уровнем, определяемым в плазме крови [20]. мРНК гормончувствительной липазы экспрессируется в  $\beta$ -клетках, и ее молекулярная форма (изоформа) несколько больше (89 кД) по сравнению с той, которая экспрессируется в адипоцитах (84 кД). Наряду с этим в  $\beta$ -клетках экспрессируется и другая ее изоформа (адипоцит-триглицеридная липаза), осуществляющая липолиз и участвующая в секреции инсулина. Фармакологическое ингибирование активности липазы в  $\beta$ -клетках сопровождается снижением секреции инсулина [16].

Установлено, что при стимуляции глюкозой секреции инсулина  $\beta$ -клетками определенная роль принадлежит липидам островка поджелудочной железы и в том числе арахидоновой кислоте, повышенное высвобождение которой в  $\beta$ -клетках наблюдается в этот период [25]. Высвобождаемые при этом СЖК стимулируют клеточно-поверхностные рецепторы аутокринным/паракринным механизмами [13]. Как показывают исследования, сигнальные пути СЖК на секрецию инсулина включают: комплексование СЖК с соответствующим рецептором, последующее повышение внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> и его влияния на высвобождение инсулина. Патологические механизмы развития недостаточности функции  $\beta$ -клеток при СД 2-го типа включают влияние СЖК и других липидов, локализованных в  $\beta$ -клетках и островке поджелудочной железы, на регуляторные процессы секреции и высвобождения инсулина.

Помимо глюкозы и СЖК, в регуляции секреции инсулина определенная роль принадлежит и аминокислотам, стимулирующие механизмы которых неодинаковы. Так, катионно-заряженные аминокислоты, в том числе L-аргинин, оказывают непосредственное влияние на деполяризацию мембраны  $\beta$ -клеток, но только в присутствии глюкозы, тогда как другие аминокислоты, транспорт которых

осуществляется совместно с ионами  $\text{Na}^+$ , также вызывают деполяризацию мембраны клетки и способствуют усилению секреции инсулина путем активирования вольтажзависимых кальциевых каналов. Такие аминокислоты, как L-аланин, инициируют секрецию инсулина посредством повышения внутриклеточного содержания АТФ, приводя к закрытию АТФ-чувствительных калиевых каналов ( $K_{\text{АТФ}}$ ) с последующей деполяризацией плазматической мембраны, активированием вольтажзависимых кальциевых каналов, вхождением кальция в клетку, повышением его внутрицитозольного уровня и инициацией экзоцитоза инсулина из  $\beta$ -клеток. Механизм секреции инсулина под влиянием аминокислот комплексный и включает их митохондриальный метаболизм.

В патогенезе СД 2-го типа участвуют также и гормоны жировой ткани, влияющие как на степень выраженности инсулинорезистентности, так и на процессы секреции инсулина  $\beta$ -клетками островков поджелудочной железы, что представлено на рис. 2 (см. на вклейке).

Исследованиями последних лет установлена роль апоптоза в механизмах патогенеза как СД 1-го типа, так и СД 2-го типа, что представлено на рис. 3, 4 и 5 (см. на вклейке).

Таким образом, молекулярные механизмы патогенеза СД 2-го типа включают участие СЖК, которые оказывают прямое и опосредованное влияние как на состояние инсулиновой резистентности, так и на секрецию инсулина. Гормоны жировой ткани (фактор некроза опухолей  $\alpha$  ( $\text{ФНО}\alpha$ )) так же, как и СЖК, влияют на повышение степени выраженности инсулинорезистентности и уменьшение секреторной активности  $\beta$ -клеток. Однако другой гормон жировой ткани — адипонектин — снижает степень выраженности инсулинорезистентности и улучшает функциональную активность  $\beta$ -клеток. Значительная роль в дефекте секреторной активности  $\beta$ -клеток принадлежит процессам апоптоза, повышение которого при СД сопровождается снижением количества  $\beta$ -клеток в островках поджелудочной железы, способствуя уменьшению количества секретируемого инсулина и необходимости назначения инсулинотерапии для достижения компенсации углеводного обмена при СД 2-го типа.

В настоящее время для проведения медикаментозной терапии больных СД 2-го типа применяют препараты следующих групп:

- лекарственные средства, влияющие на снижение абсорбции углеводов в желудочно-кишечном тракте (гуарем, акарбоза, меглитол и др.);
- метформин (глюкофаж, сиофор, формин и др.);
- препараты сульфонилмочевины: глибенкламид, глипизид, гликлазид, гликвидон и глимепирид;
- меглитиниды, или глиниды, или секретогены инсулина — производные аминокислот, обладающие коротким периодом действия: новонорм или репаглинид, старликс или натеглинид;
- тиазолидиндионы, или сенситайзеры, или глитазоны: актос или пиоглитазон, авандиа или розиглитазон);

- аналоги ГПП и препараты, ингибирующие дипептидилпептидазу IV типа.

Таким образом, сахароснижающие пероральные препараты, применяемые в настоящее время в клинической практике, представлены несколькими группами и отличаются друг от друга не только механизмом действия, но и наличием побочных эффектов, что необходимо учитывать при выборе того или иного препарата для проведения терапии. В табл. 3 представлены применяемые пероральные сахароснижающие препараты.

Алгоритм лечения СД 2-го типа:

- Диета и изменение образа жизни (регулярная физическая нагрузка, прекращение курения, обучение, умеренный прием алкоголя или прекращение приема алкоголя).
- Препараты, снижающие абсорбцию углеводов или жира в кишечнике (акарбоза, глюкофаж, миглитол, орлистат).
- При избыточной массе тела (ИМТ  $30 \text{ кг/м}^2$  и более — бигуаниды (формин, глюкофаж, сиофор, метформин, глиформин).
- При выраженном ожирении — аноректики;
- Препараты сульфонилмочевины (при ИМТ  $< 30 \text{ кг/м}^2$ ).
- Секретогены короткого действия (репаглинид, натеглинид).
- Сенситайзеры инсулина — глитазоны (пиоглитазон, росиглитазон).
- Аналоги ГПП-1 и ингибиторы DPP-IV.
- Комбинированные препараты бигуанидов и сульфонилмочевины (глибомет, глюкованс).
- Комбинированные препараты росиглитазона и метформина (авандамет).
- Комбинированная терапия (бигуаниды или глитазоны + инсулин НПХ, левемир или лантус).
- Инсулинотерапия (микстард 30/70, профиль № 3, инсулин комб. 25/75 или 15/85), новомикс 30.
- При отсутствии компенсации — инсулин короткого действия.
- Аналоги инсулина (новорапид, хумалог, апида, левемир, лантус).

На первых этапах лечения СД 2-го типа включает диетотерапию, физические нагрузки и изменение образа жизни. В случае невозможности достижения компенсации углеводного обмена с помощью перечисленных мероприятий рекомендуется медикаментозная терапия. В течение длительного времени в качестве пероральной медикаментозной терапии рекомендовались секретогены, которые применялись в клинической практике. Результаты проспективного исследования UKPDS, проводившегося в течение 10 лет [7, 33], свидетельствуют о том, что у вновь выявленных больных СД 2-го типа независимо от применяемой интенсивной сахароснижающей терапии (препараты сульфонилмочевины, метформин или инсулин), при условии достижения целевых показателей компенсации углеводного обмена снижается риск развития микрососудистых осложнений на 25%, ретинопатии — на 21% и микроальбуминурии — на 34% по сравнению с группой больных, которым проводилась традиционная сахароснижающая терапия. Следует подчеркнуть, что наряду со снижением риска развития

Таблица 3

## Применяемые пероральные сахароснижающие препараты

Препарат	Механизм действия	Побочные эффекты
<b>Сульфонилмочевины:</b> глибенкламид обычного (манинил 5) и короткого (микронизированные формы манинила 1,75 и 3,5 мг) действия глипизид обычного (глибенез) и пролонгированного (глибенез ретард) действия гликлазид обычного (диабетон, глидиаб, реклид и др.) и пролонгированного (диабетон МВ) действия гликвидон (глюренорм) амарил — единственный эссенциальный препарат пролонгированного действия	Секретогены инсулина	Гипогликемия в зависимости от препарата и длительности его действия Увеличение массы тела
<b>Несульфонилмочевинные стимуляторы секреции инсулина — меглитиниды или глиниды:</b> репаглинид — производное бензойной кислоты, препарат короткого действия натеглинид или старликс — производное фенилаланина, препарат короткого действия	Секретогены инсулина	Гипогликемия отмечается реже, но остается увеличение массы тела
<b>Бигуаниды:</b> метформин — глиформин, сиофор, глюкофаж, формин, метфогама и др.	Ингибирует скорость продукции глюкозы печенью и др.	Желудочно-кишечные нарушения, лактат ацидоз очень редко, как правило, при игнорировании наличия показаний к применению
<b>Глитазоны или тиазолидиндионы:</b> пиоглитазон (актос) росиглитазон (авандия)	Сенситайзеры инсулина	Увеличение массы тела, возможность изменения функции печени
<b>Ингибиторы <math>\alpha</math>-глюкозидаз:</b> акарбоза, миглитол	Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидаз	Желудочно-кишечные нарушения: умеренный метеоризм и диспепсия в первые дни применения
<b>Инкритины и ингибиторы DPP-IV:</b> лираглутид, экзенатид вилдаглиптин, ситаглиптин фосфат	Аналоги ГПП Ингибиторы DPP-IV	Тошнота, диспептические явления Тошнота, диспептические явления

микроангиопатий, у больных, получавших интенсивную сахароснижающую терапию, уменьшается и риск развития макрососудистых осложнений, в том числе инфаркта миокарда, на 16%.

Таким образом, интенсивная сахароснижающая терапия вне зависимости от применяемых препаратов позволяет достичь целевых показателей углеводного обмена, что является залогом снижения риска развития сосудистых осложнений диабета. С учетом наличия ожирения более чем у 90% больных СД 2-го типа, что сопровождается выраженной инсулинорезистентностью, предпочтение следует отдавать назначению метформина, а в случае его неэффективности — комбинированной терапии (метформин + глибенкламид). Более высокая эффективность комбинированной терапии объясняется тем, что сахароснижающее действие секретогенов инсулина и метформина различно. Если препараты сульфонилмочевины и глиниды (производные аминокислот) способствуют повышению содержания инсулина (гиперинсулинемии) в сыворотке крови и преодолению таким образом инсулинорезистентности, то сахароснижающее действие метформина обусловлено несколькими механизмами, в том числе уменьшением скорости образования глюкозы печенью за счет снижения глюконеогенеза путем ингибирования окисления липидов, а также за счет повышения утилизации глюкозы на периферии за счет активирования пострецепторных сигнальных путей действия инсулина и

увеличения активности глюкозных транспортеров — GLUT-1, GLUT-3 и GLUT-4, способствуя повышению транспорта глюкозы в эндотелии, гладких мышцах сосудов и в мышце сердца. Кроме того, под влиянием метформина повышается утилизация глюкозы слизистой кишечника, что приводит к снижению концентрации глюкозы в системе портальной вены. В случае комбинированной сахароснижающей терапии повышение эффективности лечения является следствием сложения механизмов действия секретогенов и метформина.

В последние годы благодаря внедрению новых групп лекарственных веществ (меглиитиниды, тиазолидиндионы и др.) и получены новые возможности в достижении компенсации СД 2-го типа и снижении частоты сосудистых осложнений диабета. Меглитиниды, или глиниды (новонорм и старликс), относятся к секретогенам короткого действия, а глитазоны, или тиазолидиндионы (авандия и актос), — к сенситайзерам инсулина и основное их действие направлено на снижение инсулинорезистентности, т. е. на снижение влияния одного из основных компонентов патогенеза СД 2-го типа. Однако мы еще далеки от возможности применения для каждого больного патогенетической терапии, позволяющей полностью нормализовать нарушенный углеводный обмен при этом заболевании. Патогенез СД 2-го типа определяется наличием только инсулинорезистентности и дефектом секреции  $\beta$ -клеток островка поджелудочной желе-

зы, хотя именно эти два компонента являются основными причинами развития СД 2-го типа.

Новым этапом в патогенетической терапии СД 2-го типа следует считать применение аналогов ГПП-1 и ингибиторов дипептидилпептидазы IV типа. ГПП-1 и его аналоги усиливают стимулирующее влияние глюкозы на секрецию инсулина и стимулируют его синтез; снижают скорость поступления пищи из желудка в кишечник; способствуют развитию чувства "сытости"; угнетают секрецию глюкагона; увеличивают периферическую утилизацию глюкозы, улучшая гомеостаз глюкозы, как натощак, так и после приема пищи; способствуют неогенезу и пролиферации островков из стволовых клеток поджелудочной железы; снижают скорость апоптоза  $\beta$ -клеток; оказывают прямое протективное влияние на сердце при ишемии (инфаркт миокарда). Широкое применение аналогов ГПП-1 и ингибиторов дипептидилдипептидазы I и IV типов (ферменты, в норме инактивирующие и деградирующие молекулу ГПП-1 и других "малых" пептидов) поможет оценить их вклад в патогенетическую терапию СД и его поздних осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Accilli D., Arden K. C. // *Cell*. — 2004. — Vol. 117. — P. 421–426.
2. American Association of Clinical Endocrinologist. Medical guidelines for the management of diabetes mellitus: the AACE system of intensive diabetes self-management-2002 update // *Endocr. Pract.* — 2002. — Vol. 8. — Suppl. 1. — P. 40–82.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30. — Suppl. 1. — P. S1–S103.
4. Bloomgarden Z. T. // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27. — P. 998–1010.
5. Canadian Diabetes Association. Canadian Diabetes Association 2003 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada // *Can. J. Diabets.* — 2003. — Vol. 27. — Suppl. 2. — P. S1–S152.
6. Cline G. W., Petersen K. F., Krssak M. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 240–246.
7. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus // *Arch. Ophthalmol.* — 1995. — Vol. 113. — P. 36–51.
8. Egawa K., Nakashima N., Sharma P. M. et al. // *Endocrinology*. — 2000. — Vol. 141. — P. 1930–1935.
9. El-Asaad W., Buteau J., Peyot M. L. et al. // *Endocrinology*. — 2003. — Vol. 144. — P. 4154–4163.
10. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes // *Diabet. Med.* — 1999. — Vol. 16. — P. 716–730.
11. Itani S. I., Ruderman N. B., Schmieder F., Boden G. // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 2005–2011.
12. Itoh Y., Kawamata Y., Harada M. et al. // *Nature*. — 2003. — Vol. 422. — P. 173–176.
13. Martins E. F., Miyasaka C. K., Newsholme P. et al. // *Diabet. Metab.* — 2004. — Vol. 30. — P. 21–27.
14. Moeschel K., Beck A., Weigert C. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 25157–25163.
15. Morino K., Pedersen K. F., Dufour S. et al. // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115. — P. 3587–3593.
16. Mulder H., Yang S., Sorhede Winzell M. et al. // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53. — P. 122–128.
17. Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B. et al. // *Diabetologia*. — 2006. — Vol. 49. — P. 1711–1721.
18. Neschen S., Morino K., Hammond L. E. et al. // *Cell. Metab.* — 2005. — Vol. 2. — P. 55–65.
19. Nolan C. J., Leahy J. L., Delghingaro-Augusto V. et al. // *Diabetologia*. — 2006. — Vol. 49. — P. 2120–2130.
20. Pappan K. L., Pan Z., Kwon G. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2005. — Vol. 280. — P. 9023–9029.
21. Perseghin G., Ghosh S., Gerow K., Shulman G. I. // *Diabetes*. — 1997. — Vol. 46. — P. 1001–1009.
22. Perseghin G., Price T. B., Petersen K. F. et al. *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 1357–1362.
23. Perseghin G., Scifo P., De Cobelli F. et al. // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 48. — P. 1600–1606.
24. Petersen K. F., Dufour S., Befroy D. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 664–671.
25. Ramanadham S., Song H., Bao S. et al. // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53. — Suppl. 1. — P. S179–S185.
26. Roduit R., Nolan C., Alarcon C. et al. // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53. — P. 1007–1019.
27. Rothman D. L., Magnusson I., Cline G. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1995. — Vol. 92. — P. 983–987.
28. Ruderman N., Prentki M. // *Nat. Rev. Drug. Discov.* — 2004. — Vol. 3. — P. 340–351.
29. Samuel V. T., Liu Z. X., Qu X. Q. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 32345–32353.
30. Stratton I. M., Adler A. L., Neil H. A. et al. // *Br. Med. J.* — 2000. — Vol. 321. — P. 405–412.
31. Taniguchi C. M., Emanuelli B., Kahn C. R. // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* — 2006. — Vol. 7. — P. 85–96.
32. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effects of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 854–865.
33. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effects of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 854–865.
34. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment of risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 837–853.
35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment of risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 837–853.
36. Weiss R., Dufour S., Taksali S. E. et al. // *Lancet*. — 2003. — Vol. 362. — P. 951–957.
37. Wild S., Roglic G., Green A. et al. // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27. — P. 1047–1053.
38. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication- Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. — Geneva: WHO, 1999.
39. Yu C. L., Chen Y., Cline G. W. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 50230–50236.

Поступила 06.03.07

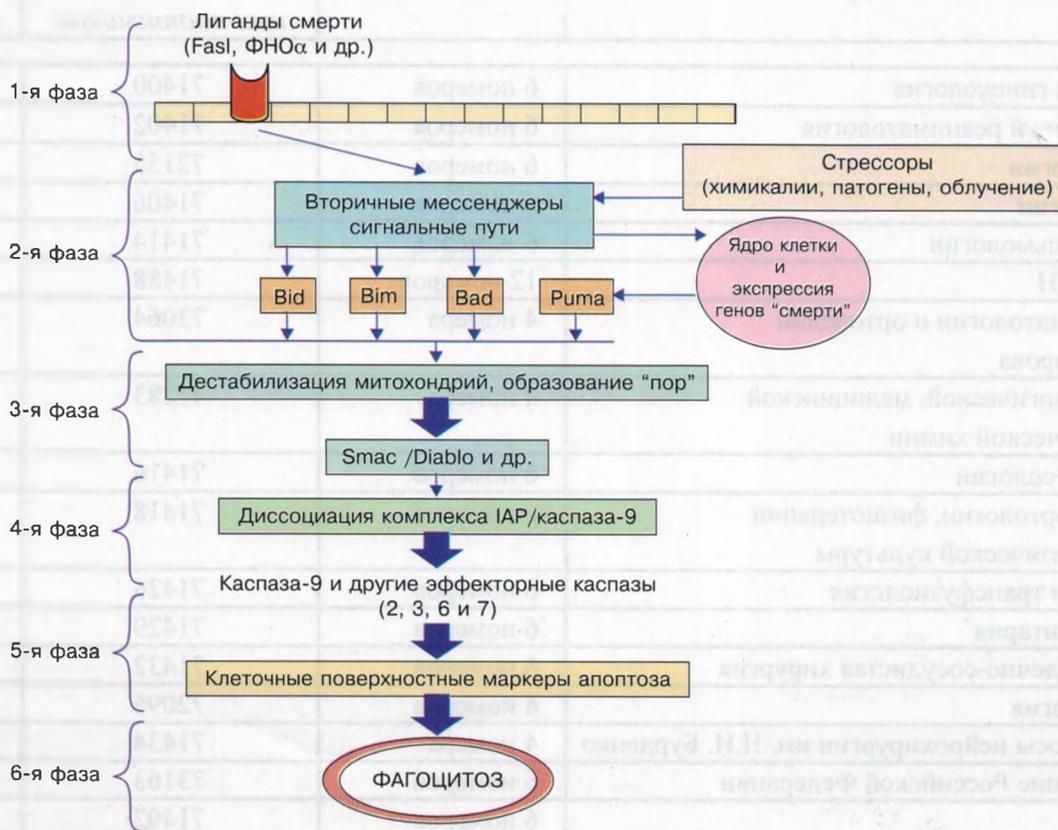


Рис. 4. Последовательность фаз апоптоза.

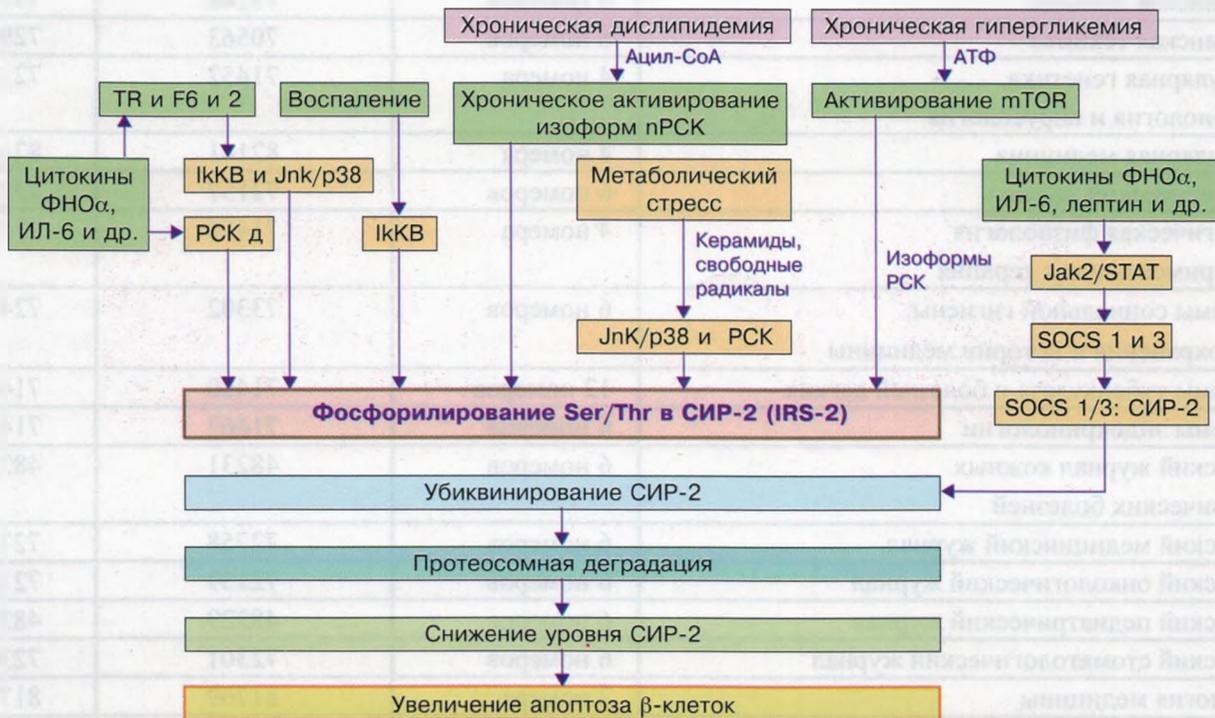


Рис. 5. Механизмы деградации СИР-2 и апоптоза β-клеток при СД 2-го типа.



Рис. 2. Влияние гормонов жировой ткани на чувствительность к инсулину.

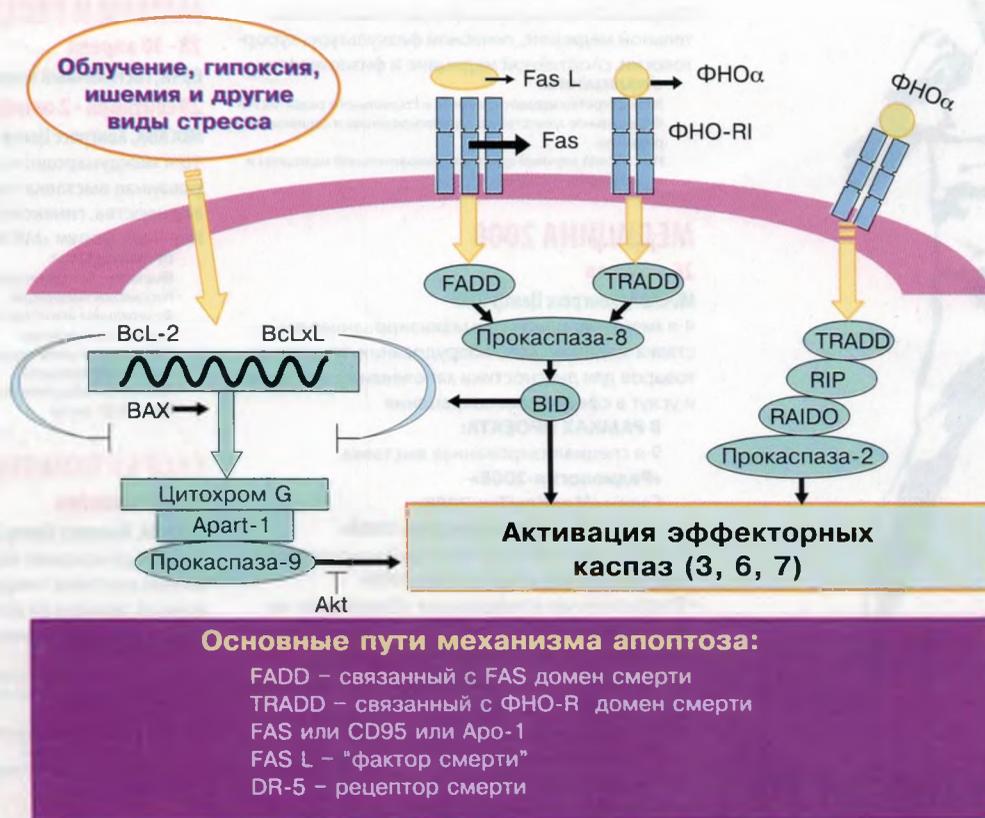


Рис. 3. Основные пути механизма апоптоза.