

© М. И. БАЛАБОЛКИН, 1997

УДК 616.379-008.64-084

М. И. Балаболкин

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ БОРЬБЫ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Сахарный диабет остается одной из важных медико-социальных проблем здравоохранения практически всех стран мира. Распространенность сахарного диабета в промышленно-развитых странах составляет 5–6% и имеет тенденцию к увеличению. Это происходит в основном за счет прироста больных, страдающих инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД, диабет II типа). Так, по данным С. R. Kahn (1995 г.), в США около 6–7% общей популяции составляют больные ИНСД. Расчеты показали, что в случае увеличения средней продолжительности жизни до 80 лет количество больных ИНСД будет превышать 17% от всего населения.

Большая социальная значимость сахарного диабета состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизации и летальности, которая обусловлена наличием поздних сосудистых осложнений диабета: микроангиопатии (ретинопатия и нефропатия), макроангиопатии (инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей), нейропатии. Сахарный диабет — очень частая причина слепоты, смерти от уремии. У больных диабетом наиболее велик риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Более 40% всех не обусловленных травмой ампутаций нижних конечностей проводится в связи с синдромом диабетической стопы и гангренной нижних конечностей.

Сахарный диабет является тяжелым бременем для здравоохранения. В связи с этим представляют интерес данные R. J. Rubin и соавт. (1994 г.). В 1992 г. все расходы на здравоохранение в США составили 720,5 млрд долларов, из них на сахарный диабет пришлось 105,2 млрд, или 14,6%. О социальной значимости сахарного диабета свидетельствует постоянное увеличение расходов на него. Так, в 1984 г. эти расходы составляли 14 млрд долларов, в 1987 г. — 20,4 млрд долларов, а в 1992 г. — 105,2 млрд долларов. В США в 1992 г. расходы на 1 больного без диабета составили в год 2604 доллара, на 1 больного диабетом — 9493 доллара, а на 1 больного с тяжелым течением сахарного диабета — 11 157 долларов. С увеличением возраста больного повышаются и расходы на его лечение. Так, на 1 больного диабетом в возрастной группе 0–17 лет расходуется в год 2342 доллара, на 1 больного без диабета — 1811 доллар; в возрастной группе 18–24 года — 2809 и 1923 доллара; 25–34 года — 6531 и 2416 долларов; 35–44 года — 6946 и 2087 долларов; 45–54 года — 9337 и 3603 доллара; 65–74 года — 10 669 и 5112 долларов; 75 лет и старше — 10 346 и 7103 доллара соответственно.

Приведенные данные наглядно показывают социальную и экономическую важность проблемы сахарного диабета. Уменьшить текущие расходы на оказание медицинской помощи больным диабе-

том, снизить заболеваемость сахарным диабетом, частоту поздних осложнений диабета и повысить качество жизни больных возможно лишь при соответствующей организации всех звеньев диабетологической службы. Решению этих вопросов служит Федеральная целевая программа “Сахарный диабет”, которая утверждена Правительством Российской Федерации 7 октября 1996 г.

Основными целями программы “Сахарный диабет” являются радикальное увеличение продолжительности и улучшение качества жизни путем обеспечения специализированной медицинской помощью лиц, больных сахарным диабетом; проведение профилактики сахарного диабета и его поздних осложнений с привлечением достаточных материально-технических средств.

Программа включает следующие разделы: 1) организация диабетологической службы в стране; 2) организация системы профилактики сахарного диабета и его осложнений; 3) обеспечение современного эффективного лечения лиц, больных сахарным диабетом; 4) развитие отечественного производства лекарственных и диагностических средств, продуктов питания для больных сахарным диабетом.

Для организации диабетологической службы создан Федеральный диабетологический центр, а также будут организованы диабетологические центры (отделения) субъектов Российской Федерации на базе имеющихся эндокринологических диспансеров или вновь организуемых отделений больниц с обязательным выделением профильных служб по лечению осложнений сахарного диабета (ретинопатии, нефропатии, ИБС, диабетической стопы), организацией школ по обучению лиц, больных сахарным диабетом, обеспечением диспансерного наблюдения женщин фертильного возраста, больных сахарным диабетом; будет разработан государственный регистр лиц, больных сахарным диабетом. При этом обеспечиваются сохранение кадрового потенциала, соответствующих материальной, научной, лечебно-профилактических баз учреждений и организаций, а также подготовка высококвалифицированных кадров диабетологической службы, в том числе для обеспечения функционирования государственного регистра, проведения эпидемиологических исследований и мониторинга лиц, больных сахарным диабетом, обучения больных, лечения поздних осложнений, возникающих вследствие заболевания сахарным диабетом, и медицинской реабилитации больных.

Реализация мероприятий, предусмотренных программой “Сахарный диабет”, поможет добиться результатов, рекомендуемых Всемирной организацией здравоохранения и Сент-Винсентской декларацией, в том числе уменьшения на 33% чис-

ла больных с поздними стадиями почечной недостаточности; уменьшения на 33% числа больных со слепотой, развившейся вследствие диабетической ретинопатии; уменьшения на 50% числа ампутаций нижних конечностей у больных сахарным диабетом; обеспечения такого же уровня успешного исхода беременности у женщин, больных сахарным диабетом, как и у здоровых женщин; увеличения продолжительности активной жизни и снижения ранней инвалидизации лиц, больных сахарным диабетом.

Последние годы характеризовались значительными успехами в экспериментальной и клинической диабетологии, которые позволили лучше понять механизмы патогенеза инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД, диабет I типа), ИНСД и поздних сосудистых осложнений диабета, как указывалось выше, являющихся основной причиной ранней инвалидизации и летальности при диабете.

С момента проведения первых исследований (G. Bottazzo и соавт., 1971 г.; J. Nerup и соавт., 1974 г.), показавших, что ИЗСД характеризуется наличием аутоантител к антигенам островка поджелудочной железы и, в частности, цитоплазматических (ICA) и клеточно-поверхностных (ICSA), установлена характерная поликлональная активация их образования при этом. Помимо указанных антител, при диабете I типа в сыворотке крови больных выявляются и другие антитела к антигенам островка поджелудочной железы: цитотоксические, к инсулину, проинсулину и глутаматдекарбоксилазе. У больных, страдающих ИЗСД, в сыворотке крови также определяются органоспецифические аутоантитела к тироглобулину, пероксидазе щитовидной железы, париетальным клеткам желудка, внутреннему фактору Кастла, клеткам коры надпочечника, антилимфоцитотоксические, к тубулину, активину, иммуноглобулинам (IgG, Ab) и неорганоспецифические аутоантитела: антиядерные, к гладкомышечным волокнам, фибробластам, ретикулярные и митохондриальные, а при лечении инсулином — антитела к экзогенному инсулину, глюкагону, соматостатину, панкреатическому полипептиду. Все перечисленные антитела в настоящее время рассматриваются как эпифеномен или как маркеры ИЗСД. Они не вовлечены в механизмы деструкции β -клеток.

Из островка и β -клеток поджелудочной железы выделены в чистом виде и идентифицированы следующие антигены: цитоплазматический, или ICA-антиген; глутаматдекарбоксилаза (ГАД 65 и ГАД 67); белок 38 кД, мембраны секреторной гранулы; антиген 37/40 кД, не относящийся к ГАД; карбоксипептидаза Н с мол. массой 52 кД; периферин с мол. массой 58 кД; глюкозный транспортер II типа (ГЛЮТ-2), ICA 69 (Pm-1); белок температурного шока (65 кД); белок с мол. массой 69 кД с перекрестной реакцией к АВВOS-белку (фрагмент бычьего альбумина).

Генетическая предрасположенность к ИЗСД связана (сопряжена) с определенными генами HLA-системы, тогда как при ИНСД этой связи не наблюдается. Наследование предрасположенности к ИЗСД — довольно сложный процесс, и в передачу предрасположенности или резистентности к диабету вовлечены несколько генов HLA-системы. Более того, различные аллели одного и того же гена сочетаются с разными патогенетическими

механизмами и различные гаплотипы — с разной предрасположенностью к ИЗСД. Предрасположенность к ИЗСД сочетается со следующими гаплотипами: HLA-DR3, DQw2 (или DQB1*0201) и HLA-DR4, DQw8 (или DQB1*0302). Наиболее четкая ассоциация ИЗСД наблюдается с генами локуса DQA1*0501 — DQB1*0302). Аллель DQB1*0302 — в 57-м положении β -цепи локуса DQ отсутствует аспарагиновая кислота (Asp); аллель DQA1*0501 — в 52-м положении α -цепи локуса DQ имеется остаток аргинина (Arg). Однако до сих пор нет единодушного мнения относительно исключительной роли генов системы HLA в предрасположенности к развитию сахарного диабета. Об этом свидетельствуют многочисленные данные о том, что в разных этнических группах предрасположенность к ИЗСД сочетается с различными гаплотипами генов системы HLA. Например, многие авторы указывают на то, что аллель DR4, сочетающаяся с DQA1*0301, достоверно положительно сочетается с ИЗСД у многих, но не у всех рас. А в китайской популяции эта аллель полностью нейтрализует предрасположенность к диабету. Другая аллель (DQB1*0201) положительно сочетается практически во всех популяциях, за исключением японцев. Это позволяет считать, что предрасположенность к ИЗСД, сочетающаяся с определенными генами HLA, является комплексной. Видимо, аллели локуса DQ (гетеродимеры) имеют определенные детерминанты предрасположенности к ИЗСД, которые “работают” лишь в сочетании с другими генами как внутри локуса HLA (полиморфные гены I и III класса, TAP-гены), так и вне его (ген инсулина, локализованный на хромосоме 11 и др.).

Кроме того, в наследование ИЗСД, помимо генов HLA-системы (хромосома 6), вовлечены ген инсулина (хромосома 11), ген, кодирующий тяжелую цепь иммуноглобулинов (хромосома 14); ген β -цепи T-клеточного рецептора (хромосома 7); гены Kidd группы крови (хромосома 18) и др.

Механизм деструкции β -клеток поджелудочной железы также сложен, и длительное время активно обсуждались 3 модели патогенеза ИЗСД: копенгагенская (J. Nerup и соавт., 1989 г.), лондонская (G. Bottazzo и соавт., 1986 г.) и стенфордская (H. McDavitt и соавт., 1987 г.).

Последовательность патогенетических процессов в копенгагенской модели была представлена следующим образом: а) инициация и деструкция β -клеток зависит от высвобождения под влиянием различных веществ (вирусы, химические вещества, избыток интерлейкина-1 — ИЛ-1) антигена β -клеток; б) триггирование синтеза и высвобождения из макрофагов цитокина ИЛ-1; в) стимуляция секреции лимфокинов (γ -интерферон и фактор некроза опухолей — ФНО) T-хелперами под влиянием ИЛ-1; г) γ -интерферон и ФНО непосредственно принимают участие в разрушении β -клеток, причем γ -интерферон индуцирует экспрессию генов HLA II класса на клетках эндотелия капилляров, а ИЛ-1 увеличивает проницаемость капилляров и индуцирует экспрессию генов HLA I и II классов в островке поджелудочной железы, что и замыкает “порочный круг” деструкции новых β -клеток.

В лондонской модели основное внимание уделено индукции генов HLA II класса на эндокринных клетках островка поджелудочной железы под

влиянием ФНО и γ -интерферона при высокой концентрации ИЛ-1. Далее следовала aberrантная экспрессия генов DR3 и DR4. В этих условиях Т-цитотоксические лимфоциты вместе с генами HLA I класса способствуют усилению В-клеточного киллерового механизма (макрофаг/естественный киллер).

McDevitt и соавт. (1986 г.) первыми секвестрировали локус DQ и показали, что в β -цепи этого локуса у здоровых лиц в 57-м положении находится аспарагиновая кислота, тогда как у больных диабетом она замещена на другие аминокислоты — валин, серин или аланин.

Значительным прорывом в понимании механизмов деструкции β -клеток поджелудочной железы явились исследования о биологической значимости оксида азота (NO). NO является относительно стабильным свободным радикалом, период полужизни которого составляет несколько секунд. Продуктами окисления NO являются нитраты и нитриты. Длительное время о месте образования и биологической функции NO судили косвенно, по экспрессии NO-синтазы. Оказалось, что в организме имеется несколько изоформ NO-синтазы, 2 из которых основные (эндотелиальная и нейрональная) и 3-я — индуцированная (иNO-синтаза).

Исходным продуктом для образования NO является L-аргинин. Последний под воздействием NO-синтазы превращается в L-цитрулин и NO. В случае взаимодействия L-аргинина с эндотелиальной или нейрональной NO-синтазой образующийся NO участвует в процессах передачи различных сигналов (в нервной и других системах) или оказывает прямое влияние на тонус периферических сосудов. Уникальными функциями (цитотоксической и цитостатической) обладает NO, образующийся под воздействием иNO-синтазы. Имеется несколько селективных ингибиторов NO-синтаз. Один из них — аминогуанидин — практически селективно угнетает иNO-синтазу (в 40 раз сильнее ингибирует иNO-синтазу по сравнению с основными NO-синтазами).

Исследованиями последних лет показано, что именно NO, который образуется в островках и β -клетках поджелудочной железы, принадлежит основная роль в механизмах разрушения и гибели β -клеток, что и приводит к их резкому количественному уменьшению и развитию клинического ИЗСД. Считаю необходимым несколько подробнее остановиться на этапах процесса, протекающего в β -клетках и приводящего к аутоиммунному диабету.

Островок поджелудочной железы, как известно, содержит около 2000 эндокринных клеток, из которых 65% приходится на β -клетки и 30% — на α -клетки, и неэндокринных клеток (около 10 макрофагов на островок, фибробласты, эндотелиальные и дендритические клетки). Неэндокринные клетки островка опосредуют лизис островковых клеток, наблюдаемый при обработке интактных островков ИЛ-1 (L. Bergmann и соавт., 1992 г.). Макрофагам принадлежит центральная роль в инициации каскада иммунных реакций, приводящих в конечном итоге к аутоиммунной деструкции β -клеток. Активирование макрофагов осуществляется несколькими путями: взаимодействием с липополисахаридами, γ -интерфероном или ФНО, что сопровождается высвобождением большого

количества NO и цитокинов (ИЛ-1), которые индуцируют экспрессию иNO-синтазы, а последняя в свою очередь оперирует уже непосредственно в β -клетках, способствуя образованию NO из L-аргинина. Образование NO сопровождается значительным повышением уровня нитритов, которые, по мнению многих исследователей, также участвуют в механизмах повреждения β -клеток.

NO, образуемый макрофагами, функционирует как специфическая эффекторная молекула, но может также участвовать в деструкции β -клеток. Однако основное повреждающее значение принадлежит NO, который, как указано выше, образуется непосредственно в β -клетке. Так, J. A. Corbett и соавт. (1995 г.) показали, что экспрессия иNO-синтазы в макрофагах и образование ими NO практически не влияют на функцию островка, тогда как экспрессия иNO-синтазы в β -клетках и образование здесь оксида азота полностью угнетают секрецию инсулина.

Экспрессия иNO-синтазы в β -клетках индуцируется ИЛ-1, который связывается с соответствующим рецептором, локализованным на мембране β -клетки. Комплексообразование ИЛ-1 со своим рецептором на β -клетки происходит при участии специфического белка — “белка-антагониста рецептора ИЛ-1”. В регуляцию экспрессии мРНК иNO-синтазы вовлечены транскрипционные регуляторы c-fos, c-jun и ядерный фактор NF-kB. Установлено также, что ген иNO-синтазы локализуется на хромосоме 11 в непосредственной близости от “полиморфной диабетической области” (область гена, кодирующего синтез инсулина), что позволяет высказать предположение о сопряженности и вовлечении этих двух областей хромосомы 11 в патогенез ИЗСД.

Помимо NO, значительное место в механизмах деструкции β -клеток отводится простагландинам островка поджелудочной железы. Инфильтрация островка лимфоцитами и макрофагами (инсулит), как установлено, постоянно встречается на самых ранних этапах развития диабета. Клеточные элементы, участвующие в “инсулите” индуцируют экспрессию цитокинов (ИЛ-1 и др.), а последние в свою очередь — иNO-синтазу и последующую цепную реакцию образования свободнорадикального соединения, которым является оксид азота, а также циклооксигеназу, ответственную за биосинтез из арахидоновой кислоты провоспалительных простагландинов, усиливающих инсулит и приводящих вместе с оксидом азота к аутоиммунной деструкции β -клеток.

При исследованиях на мышах NOD (экспериментальная модель аутоиммунного диабета) установлено, что в период развертывания аутоиммунного диабета четко прослеживаются 2 фазы процесса: NO-зависимая и NO-независимая. NO участвует в механизмах развития диабета на ранней стадии лимфатической инфильтрации островка поджелудочной железы. Накопление большого количества лимфоцитов повышает Т-лимфоцитопосредованное повреждение β -клеток независимо от образования NO.

Помимо аминогуанидина, способностью к ингибированию экспрессии NO-синтазы, а следовательно, и к образованию NO, обладает никотинамид, который применяется в клинике для лечения манифестных форм ИЗСД. С 1994 г. проводится

многоцентровое европейское исследование по изучению влияния никотинамида на профилактику и лечение ИЗСД, результаты которого будут представлены не ранее 1998 г. Перспективным для применения с целью профилактики диабета является упомянутый выше аминоксантидин.

Новые данные получены и по патогенезу ИНСД. Так, многочисленными исследованиями установлено, что развитие диабета II типа обусловлено инсулинрезистентностью и нарушением функции β -клеток. Соотношение этих 2 компонентов патогенеза ИНСД различно как в отдельных популяциях, так и у конкретных больных одной популяции. Неясно также, какой из 2 перечисленных дефектов является первичным при ИНСД. Так, у индейцев племени пима инсулинрезистентность предшествует ИНСД. У родственников первой степени родства больных диабетом II типа в период, когда еще имеется нормальная толерантность к глюкозе, при обследовании уже выявляется снижение чувствительности к инсулину в мышцах при наличии гиперинсулинемии. В то же время у больных ИНСД, имеющих нормальную или слегка сниженную массу тела, на ранних стадиях заболевания имеет место инсулинопения.

Причины инсулинрезистентности при ИНСД гетерогенны. Несмотря на то что полностью ее механизмы не раскрыты, за последние годы мы намного продвинулись вперед в понимании этиологических и других причин, приводящих к наличию инсулинрезистентности при диабете II типа. В развитии инсулинрезистентности четко прослеживается 2 компонента: генетический, или наследственный, и приобретенный. Родственники первой степени родства с нарушенной и даже с нормальной толерантностью к глюкозе имеют выраженную инсулинрезистентность по сравнению с лицами контрольной группы. У монозиготных близнецов, имеющих ИНСД, инсулиновая резистентность также более выражена по сравнению с близнецами без диабета. Приобретенный компонент инсулинрезистентности появляется уже в период манифестации диабета. В ряде исследований показано, что имеющаяся умеренная инсулинрезистентность у родственников первой степени родства при сохранении нормальной толерантности к глюкозе значительно усугубляется при нарушении у них углеводного обмена. Аналогичные данные получены при проведении исследований у монозиготных близнецов. В настоящее время клиническими и экспериментальными исследованиями показано, что одной из причин проявления инсулинрезистентности в более выраженной степени является глюкозотоксичность, т. е. состояние длительной гипергликемии. Помимо этого, глюкозотоксичность способствует десенситизации β -клеток, что проявляется ухудшением их секреторной активности. Установлено также, что некоторые аминокислоты, в частности глутамин, значительно влияют на действие инсулина, модулируя поглощение глюкозы. Наблюдаемая в этих случаях десенситизация является следствием образования продуктов обмена гексозаминов (гексозаминовый шунт). Глутамин и фруктозо-6-фосфатаминотрансфераза необходимы для конверсии фруктозо-6-фосфата в глюкозамин-6-фосфат и для нормального функционирования этого шунта.

Свободные жирные кислоты оказывают ингибирующее влияние на окисление глюкозы (цикл Рэндла) и участвуют в поддержании и усилении состояния инсулинрезистентности. Нарушение пульсирующей секреции инсулина и влияния инсулина на распределение глюкозы в организме также является фактором, способствующим инсулинрезистентности. При ИНСД также имеет место нарушение инсулинрецепторного взаимодействия (уменьшение количества рецепторов к инсулину, снижение их аффинности), которое сопровождается усилением клинических проявлений инсулинрезистентности и восстанавливается почти до нормы при снижении массы тела.

Помимо рецепторных, имеется значительное число пострецепторных механизмов, участвующих в механизмах как инсулинрезистентности, так и развития диабета. Инициация передечи гормонального сигнала начинается с фосфорилирования β -субъединицы инсулинового рецептора, которое осуществляется тирозинкиназой. Это фосфорилирование, а затем поддерживающееся аутофосфорилирование рецептора инсулина необходимо для последующих этапов пострецепторного действия инсулина, в частности для активирования и транслокации ГЛЮТ, наиболее важным из которых является ГЛЮТ-4. Экспрессия этого транспортера имеет место только в скелетных мышцах, мышцах сердца и жировой ткани. Гликозилирование или уменьшение транслокации ГЛЮТ-4 сопровождается инсулинрезистентностью.

Причиной инсулинрезистентности может быть мутация гена инсулинового рецептора. По мнению S. I. Taylor и D. E. Moller (1993 г.), мутации инсулинового рецептора следует подразделять на 5 классов: 1-й — мутации, приводящие к снижению скорости биосинтеза рецептора; 2-й — мутации, ухудшающие внутриклеточный транспорт и посттрансляционный процессинг; 3-й — мутации, приводящие к дефектам связывания инсулина; 4-й — мутации, сопровождающиеся снижением рецепторной активности тирозинкиназы; 5-й — мутации, ускоряющие деградацию инсулинового рецептора. К 1-му классу мутаций относятся бессмысленные мутации кодона 897, кодона 672 гена рецептора инсулина, сопровождающиеся значительным снижением уровня мРНК гена инсулинового рецептора. Выявлено более 30 точечных мутаций гена инсулинового рецептора, в том числе относящихся ко 2-му классу и идентифицированных при различных формах диабета, включая ИНСД, сопровождающихся инсулинрезистентностью. Несколько мутантных рецепторов характеризуются дефектами посттрансляционной модификации. При этом такая мутация может сопровождаться дефектом транспорта рецептора к клеточной поверхности, снижением аффинности рецептора или никак не отражаться на функциональной активности рецептора. Среди описанных мутаций 3-го класса следует отметить 2 мутации инсулинового рецептора, сопровождающиеся снижением способности связывания рецептора с инсулином (снижение аффинности), и мутацию, приводящую к повышению аффинности инсулинового рецептора. 4-й класс мутаций представляют следующие мутации: а) мутации β -субъединицы рецептора, приводящие к снижению инсулинстимулированной рецепторной тирозинкиназы (делеции экзона 17—22,

мутации кодона 1109, мутации юкстамембранного домена, мутации, при которых резко снижается фосфорилирование IRS-1 или субстрата-1 инсулинрецепторной киназы и др.); б) мутации внеклеточного домена, также сопровождающиеся ингибированием тирозинкиназной активности; в) киназодефицитные мутации, сопровождающиеся снижением эндоцитоза инсулинрецепторного комплекса и нарушением обратной регуляции — “down-regulation”; г) киназодефицитные мутации, приводящие к инсулинрезистентности. Мутации глутамина-460 относят к мутациям 5-го класса; они сопровождаются ускорением деградации инсулинового рецептора.

Жировая ткань является местом образования фактора, который ингибирует действие инсулина. S. G. Hotamisligil и В. М. Spiegelman (1994 г.) установили, что таким веществом является ФНО- α . Инсулинрезистентность сопровождается повышением экспрессии в жировой ткани мРНК ФНО- α . Нейтрализация ФНО- α приводит к улучшению действия инсулина в скелетных мышцах и жировой ткани, тогда как в печени этого эффекта не наблюдается. В. А. Maddux и соавт. (1995 г.) описали еще один механизм инсулинрезистентности при ИНСД. Ими был идентифицирован белок, названный гликопротеин-1 плазматической мембраны (PC-1) с мол. массой 115—135 кД, который снижает активность киназы рецептора к инсулину. Интересные данные, проливающие свет на механизмы наследования инсулинрезистентности, получили С. Reynet и С. R. Kahn (1993 г.). Они идентифицировали мРНК, которая избыточно экспрессируется в мышцах больных ИНСД. Эта мРНК кодирует небольшой гуанидин-3-фосфат-связывающий белок, названный ими gad (gas, сочетающийся с диабетом). Подобно gas-белку gad-белок связывает гуанидин-3-фосфат. Исследования J. Zhu и соавт. (1995 г.) показали, что gad является уникальным белком, внутриклеточный уровень которого повышается в мышцах больных диабетом, каким-то образом участвуя в механизмах инсулинрезистентности. Следует отметить, что повышение уровня gad-белка выявляется лишь у части больных, страдающих сахарным диабетом II типа.

Как указывалось выше, обязательным компонентом патогенеза ИНСД является нарушение функции β -клеток. Дисфункция β -клеток развивается как результат совместного воздействия нескольких факторов. Во-первых, следует указать на глюкозотоксичность, т. е. состояние длительной, хронической гипергликемии, которое приводит к снижению секреторного ответа β -клеток в ответ на стимуляцию повышенным уровнем глюкозы в крови. Это проявляется как снижением или полным отсутствием I фазы секреции инсулина, так и нарушением пульсирующей секреции инсулина. Во-вторых, установлено, что при ИНСД имеет место снижение массы β -клеток. Отмечается нарушение конверсии проинсулина в инсулин. У больных ИНСД изменяется отношение проинсулина к интермедиатным формам инсулина (в сторону увеличения последних), которые, как и сам проинсулин, обладают лишь незначительной сахарпонижающей активностью (приблизительно 5—10% по сравнению с инсулином). Показано также, что при диабете II типа снижается количество ГЛЮТ-2, который является единственным транспортером

глюкозы, оперирующим в β -клетках. Правда, у животных с диабетом количество ГЛЮТ-2 уменьшалось лишь на 40—80%, что, по мнению J. L. Milburn и соавт. (1993 г.), является недостаточным для сохранения нормального поступления глюкозы в β -клетку. Однако, по данным А. Valera и соавт. (1994 г.), трансгенные мыши с низким (до 80%) уровнем ГЛЮТ-2 становились диабетическими.

Одной из причин дисфункции β -клеток может быть нарушение глицеринфосфатного шунта, который является важным сигнальным механизмом в глюкозостимулированной секреции инсулина. Снижение митохондриальной глицеринфосфатдегидрогеназы выявлено как у экспериментальных животных с диабетом, так и у больных ИНСД.

Глюкокиназа является одним из важнейших ферментов, регулирующих метаболизм глюкозы в β -клетках. Мутации гена глюкокиназы выявляются почти у 50% больных, страдающих диабетом, так называемым MODY-типом (диабет взрослого типа у молодежи). К настоящему времени описано более 20 различных точечных мутаций гена глюкокиназы.

Важным открытием последних лет явилась идентификация мутаций митохондриального гена как причина диабета. Митохондриальная ДНК, состоящая из 16569 пар оснований, кодирует 13 ферментов окислительного фосфорилирования. Ее мутация обычно касается лейцина тРНК — так называемая мутация tRNA^{Leu(UUR)}. Впервые такая точечная мутация митохондриальной ДНК была описана при MELAS-синдроме (митохондриальная миопатия, лактат-ацидоз, энцефалопатия и инсультоподобные эпизоды), который часто встречается в Японии (А. Chomup и соавт., 1992 г.). Составляющей частью указанного синдрома является наличие ИЗСД или ИНСД с сенсорной потерей или без потери слуха (Т. Kadowaki и соавт., 1994 г.), которая, как правило, развивается после клинической манифестации диабета. Интересно, что ИЗСД при этом синдроме (был проведен скрининг 55 лиц, имеющих явный ИЗСД или указания в анамнезе о наличии его у других членов семьи) протекает по типу медленно прогрессирующего ИЗСД, т. е. вначале диабет манифестирует в виде ИНСД, а затем присоединяются симптомы инсулиновой недостаточности с наличием аутоантител к антигенам островка поджелудочной железы. Изучая 27 больных с таким медленно прогрессирующим типом ИЗСД, Y. Oka и соавт. (1993 г.) у 3 (11%) из них выявили митохондриальную точечную мутацию нуклеотида 3243 (tRNA^{Leu(UUR)}), тогда как у 50 здоровых лиц и 30 больных ИНСД такая мутация отсутствовала.

Среди других причин, влияющих на нарушение функции β -клеток при ИНСД, следует отметить нарушение гена, кодирующего IRS-1 (субстрат-1 для инсулиновой рецепторной киназы); нарушение гена, локализованного на хромосоме 4q и кодирующего FABP-2 (2-й белок, связывающий жирные кислоты). Кроме того, имеются данные о том, что мутация гена гликогенсинтазы, точечные мутации гена β_3 -адренорецептора, точечные мутации 2-го экзона гена рецептора к глюкагону вовлечены в патогенез нарушения функции β -клеток и патогенез ИНСД.

Приведенные новые данные о патогенезе сахарного диабета позволяют наметить реальные пути исследований, направленных на профилактику ИЗСД и ИНСД. Очевидно, что уже в настоящее время можно говорить о первичной профилактике ИЗСД. Об этом свидетельствуют опубликованные (хотя и на небольшом клиническом материале) данные о снижении манифестации сахарного диабета у детей, имеющих аутоантитела к антигенам островка поджелудочной железы при применении никотинамида, антиоксидантов, малых доз инсулина и других препаратов. В этих условиях приобретают большое значение выявление групп риска по сахарному диабету, раннее выявление у лиц этих групп аутоантител к антигенам островка поджелудочной железы, их мониторинг в ответ на различные интервенции (иммуномодуляторы, антиоксиданты, никотинамид, аминогуанидин и др.).

Известно, что в настоящее время основной проблемой в диабетологии является борьба с поздними сосудистыми осложнениями диабета. Более 75% больных диабетом умирают от сердечно-сосудистых заболеваний. При этом около половины летальных исходов приходится на инфаркт миокарда. Инсульт, гангрена нижних конечностей также являются следствием макроангиопатии или атеросклеротического поражения крупных артерий у больных диабетом. Помимо макроангиопатии, значительное место в нарушении функции всех органов и систем, особенно глаза и почек, принадлежит микроангиопатии. Механизмы, приводящие к изменениям структуры и функции сосудов при диабете, имеют общие причины. Изучению этих причин посвящены многолетние исследования.

Гипергликемия — одна из основных причин начала биохимических нарушений, лежащих в основе изменений сосудистой стенки. Гипергликемия приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки, позволяя белкам плазмы выходить в экстравазальное пространство. Именно нарушением проницаемости объясняется факт накопления белков плазмы в стенке капилляров, артериол и экстрасосудистого матрикса. Накопление белков способствует экспансии мезангиального матрикса в сосудах (включая почки), приводя в последующем к окклюзии сосудов.

Гипергликемия также приводит к увеличению обмена глюкозы посредством сорбитолового пути с образованием повышенного количества сорбитола и фруктозы, которые в свою очередь способствуют внутриклеточному накоплению жидкости, отеку и разрыву мембраны клетки, вначале нарушая ее функцию, а затем приводя к ее гибели. Именно гипергликемия ответственна за снижение внутриклеточного количества миоинозитола, диацилглицерина и активности протеинкиназы С.

Повышенный уровень глюкозы — причина гликозилирования белков и накопления продуктов конечного гликозилирования, которые являются первичным инициирующим моментом, приводящим к каскаду последовательных событий в стенке сосуда, которые влекут за собой морфологические и структурные изменения. Продукты конечного гликозилирования (присоединение глюкозы к аминной NH_2 -группе аминокислоты лизина любого белка) необратимо связываются с белками, изменяют свойства и качества соответствующего

белка. Длительно живущие белки (коллаген и др.) ответственны за многие функциональные свойства базальной мембраны, включая проницаемость сосудистой стенки, функцию “сита” и др. Избыточное накопление в таких белках продуктов конечного гликозилирования приводит к нарушению проницаемости сосудистой стенки, накоплению во внесосудистом матриксе гликозилированного альбумина, гликозилированных иммуноглобулинов и соответственно иммунных комплексов. Такие комплексы становятся “чужеродными” для организма, что обуславливает участие иммунокомпетентных клеток в гликозилировании. Белки, содержащие продукты конечного гликозилирования, взаимодействуют с рецепторами макрофага, который в ответ на это синтезирует и секретирует серию цитокинов (ФНО, ИЛ-1, ИФР-1), способствующих в свою очередь пролиферации клеток и матрикса сосудистой стенки. Эти же продукты при взаимодействии с рецепторами эндотелиальных клеток способствуют повышенному синтезу в них таких клеточных факторов, как эндотелин-1, который является мощным вазоконстрикторным фактором, приводящим к местному тромбозу. В эндотелиальных клетках снижается синтез простациклина, наряду с этим под влиянием накопления конечных продуктов гликозилирования в тромбоцитах увеличивается синтез тромбоксана. Изменяется соотношение простациклина и тромбоксанов в сторону увеличения последних, это также является дополнительной причиной нарушения микроциркуляции, повышенного тромбообразования, что носит название синдрома диффузного внутрисосудистого свертывания.

Взаимодействие продуктов конечного гликозилирования с рецепторами гладких мышц сосудистой стенки приводит к пролиферации последних. За счет этих же механизмов с участием фибробластов увеличивается матрикс и происходит накопление мезангиальных клеток.

Помимо этого, дополнительным компонентом, участвующим в патогенезе сосудистых изменений (особенно в крупных сосудах) при сахарном диабете, является нарушение липидного обмена. В последнее время вместо термина “гиперлипидемия” при сахарном диабете предложен термин “дислипидемия”. При этом действительно имеет место не только количественное изменение различных липидов, но и их качественное различие (изменение размера, плотности и др.). Повышение уровня холестерина, липопротеидов низкой, очень низкой и средней плотности, триглицеридов, нарушение обмена аполипопротеинов также способствует значительным изменениям, происходящим в сосудистой стенке.

Исходя из перечисленных и известных в настоящее время механизмов развития сосудистых осложнений, необходим такой комплекс лечебных мероприятий, выполнение которого способствовало бы профилактике указанных изменений; в первую очередь важна адекватная терапия, направленная на достижение нормогликемии или околоногормогликемии на длительный период.

Длительная компенсация сахарного диабета замедляет появление и прогрессирование поздних осложнений диабета. Известное исследование американских диабетологов, получившее название DCCT (контроль диабета и поздние осложнения

диабета), показало, что интенсивная инсулиновая терапия, позволившая почти нормализовать показатели компенсации сахарного диабета, уменьшила риск начала развития ретинопатии на 76%, прогрессирования ретинопатии на 54%, развитие препролиферативной и пролиферативной ретинопатии на 47% по сравнению с больными, получавшими традиционную инсулиновую терапию. При этом риск появления микроальбуминурии снизился на 39%, клинической альбуминурии — на 54%, нейропатии — на 60%. Впечатляющие данные!

Клиницистам хорошо известно, как трудно добиться строгой компенсации сахарного диабета на протяжении длительного периода. Объективным контролем компенсации сахарного диабета являются мониторинг гликемии на протяжении суток и определение концентрации гликозилированного гемоглобина в крови 1 раз в квартал.

Желаемые результаты по компенсации углеводного обмена могут быть получены лишь при применении комплексной терапии с обязательным обучением больных в школе диабетиков принципам самоконтроля и другим теоретическим и практическим навыкам.

Поддержание нормальной массы тела особенно важно для больных ИНСД. Соблюдение диеты и снижение массы тела на 5—7 кг значительно уменьшает инсулинрезистентность и способствует компенсации диабета. Показано, что после проведения гастропластики и снижения вследствие этого массы тела даже у больных без наличия диабета отмечается значительное повышение чувствительности к инсулину. В комплексной терапии больных необходима адекватная физическая нагрузка.

Обнадеживающим и перспективным в лечении ИНСД является применение препаратов, влияющих на процессы переваривания и всасывания пищи, поступившей в кишечник. К таким препаратам в первую очередь относится глюкобай, или акарбоза — ингибитор α -глюкозидаз. Применение глюкобая дополнительно к диете в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами позволяет компенсировать течение ИНСД.

Снижению инсулинрезистентности у больных ИНСД способствует назначение магния. В последние годы установлено, что диабет сопровождается гипомagneзиемией, которая ответственна за многие клинические симптомы (болевого синдром в позвоночнике и костях, нарушение функции сердечно-сосудистой системы и др.), в том числе отчасти и за инсулинрезистентность.

Почти 30 лет в лечении сахарного диабета II типа применяются сульфонилмочевинные препараты, в том числе препараты II генерации (глибенкламид, гликлазид, глипизид, гликвидон). У гликлазида (диамикрон, предиан, диабетон), помимо сахарпонижающего действия, отчетливо проявляется его влияние на гемореологические показатели. Снижается агрегация эритроцитов и тромбоцитов, усиливается их дезагрегация, увеличивается уровень простаглицлина и эндогенной гепарина, улучшается микроциркуляция тканей. Эти эффекты выгодно отличают диабетон от других представителей сульфонилмочевинных препаратов. Выше указывалось, что в механизмах структурных и функциональных изменений сосудов большая роль отводится нарушению перечисленных гемореологических показателей. Поэтому при применении ди-

абетона у больных сахарным диабетом, помимо сахарпонижающего эффекта, четко проявляется и его положительное влияние на сосудистые осложнения диабета.

Серотонинергические вещества (фенфлюрамин — пондерал, минифаж; дексфенфлюрамин — изолипан) оказывают анорексическое действие, а также способствуют нормализации углеводного обмена посредством влияния на чувствительность к инсулину. Нашими исследованиями показано, что минифаж (пондерал) восстанавливает I фазу секреции инсулина у больных ИНСД.

В последние годы появились исследования о клиническом применении нового класса лекарственных веществ, производных тиазолидинов (циглитазон, пиоглитазон, энглитазон), которые повышают чувствительность периферических тканей к инсулину, что позволяет достичь компенсации сахарного диабета в большинстве случаев.

Метформин оказывает сахарпонижающее действие, а также способствует уменьшению инсулинрезистентности и нормализации липидного обмена. Находят применение ингибиторы липолиза. Показано, что препараты никотиновой кислоты, в частности аципимокс, улучшают углеводный обмен посредством первичного влияния на угнетение и окисление липидов. Изучаются также ингибиторы окисления свободных жирных кислот (этомоксир и др.).

Гиполипидемические препараты (фибраты — клофибрат, ципрофибрат, безафибрат, гемфиброзил и ингибиторы синтеза холестерина — мевакор и др.) способствуют нормализации липидного обмена и улучшают течение микро- и макроангиопатий. Нами показано, что автономный электростимулятор желудочно-кишечного тракта и слизистых оболочек, применяемый у больных сахарным диабетом, также способствует нормализации показателей липидного обмена.

При наличии гипертензии необходимо применение антигипертензивных препаратов. С этой целью рекомендуются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, β -блокаторы и тиазидовые диуретики. Последние, помимо всего, улучшают чувствительность к инсулину. В последнее время показано, что препараты ангиотензинпревращающего фермента также уменьшают инсулинрезистентность у больных ИНСД.

Особо следует остановиться на борьбе с курением. Показано, что курение у больных сахарным диабетом способствует нарушению липидного обмена, в десятки раз увеличивает перекисное окисление липидов, которое при диабете и без того повышено. Никотин снижает действие инсулина на ткани-мишени (печень, мышцы и жировую ткань). Прекращение курения сопровождается улучшением течения сахарного диабета и снижением потребности в инсулине, что свидетельствует об уменьшении инсулинрезистентности.

Уже сегодня на основе достижений диабетологии можно проводить комплекс организационных и лечебных мероприятий, направленных на профилактику диабета и его поздних осложнений. Можно с уверенностью сказать, что утвержденная Федеральная программа "Сахарный диабет" будет способствовать достижению поставленных задач.