Новые возможности коррекции дисфункции эндотелия у больных инсулинрезистентным сахарным диабетом 2 типа

Т.Ю. Демидова, О.И. Титова, А.С. Аметов

Кафедра эндокринологии и диабетологии
Государственного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава», Москва

В настоящее время наличие тесной взаимосвязи между метаболическими нарушениями и кардиоваскулярными заболеваниями при сахарном диабете (СД) 2 типа не вызывает сомнения. Доказана важная регуляторная роль эндотелия в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза. Уникальное расположение эндотелиальных клеток на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их основной мишенью в развитии диабетических ангиопатий. Эндотелиальные клетки первыми подвергаются воздействию высокой концентрации глюкозы крови, циркулирующих конечных продуктов гликозилирования, окисленных липопротеидов плазмы, высокого гидростатического давления внутри выстилаемых ими сосудов и прочих повреждающих факторов. Воздействие перечисленных факторов приводит к развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД) и, в конечном итоге, к развитию сосудистых осложнений при СД [8–10].

В отношении эндотелиопатии при СД в настоящее время не существует единой точки зрения. Сторонники одной гипотезы утверждают, что дисфункция эндотелия вторична по отношению к имеющейся инсулинорезистентности, т.е. является следствием тех факторов, которые характеризуют состояние инсулинорезистентности – гипергликемии, артериальной гипертонии, дислипидемии [2]. При гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа – С, который увеличивает проницаемость сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелийзависимую релаксацию сосудов. Кроме того, гипергликемия активирует процессы перекисного окисления, продукты которого угнетают сосудорасширяющую функцию эндотелия. При артериальной гипертонии повышенное механическое давление на стенки сосудов приводит к нарушению архитектоники эндотелиальных клеток, повышению их проницаемости для альбумина, усилению секреции сосудосуживающего эндотелина-1, ремоделированию стенок сосудов. Дислипидемия повышает экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток, благодаря чему начинается формирование атеромы. Таким образом, все перечисленные состояния, повышая проницаемость эндотелия, экспрессию адгезивных молекул, снижая эндотелийзависимую релаксацию сосудов, способствуют прогрессированию атерогенеза.

Сторонники другой гипотезы считают, что дисфункция эндотелия является не следствием, а причиной развития инсулинорезистентности и связанных с ней состояний (гипергликемии, гипертонии, дислипидемии) [2]. Действительно, для того чтобы соединиться со своими рецепторами, инсулин должен пересечь эндотелий и попасть в межклеточное пространство. В случае первичного дефекта эндотелиальных клеток трансэндотелиальный транспорт инсулина нарушается. Следовательно, может развиться состояние инсулинорезистентности. В таком случае инсулинорезистентность будет вторичной по отношению к эндотелиопатии.

Таким образом, с позиции современных знаний все мероприятия, направленные на уменьшение тканевой инсулинорезистентности, представляются наиболее актуальными и патогенетически обоснованными в комплексном лечении СД 2 типа и профилактике развития и прогрессирования сосудистых осложнений. Так, новые возможности в достижении этой задачи открывает применение препаратов группы тиазолидиндионов, которые также называют инсулиновыми сенситайзерами, представителями которых являются пиоглитазон и розиглитазон. Применение тиазолидиндионов приводит к уменьшению инсулинорезистентности и улучшению функции β-клеток. Тиазолидиндионы являются агонистами специфических ядерных PPAR-γ рецепторов, активация которых сопровождается многочисленными эффектами на уровне мышечной, жировой, печеночной тканей [6, 13]. Помимо снижения уровня гликемии, улучшения чувствительности тканей к инсулину, тиазолидиндионы благоприятно влияют на липидный профиль (повышают уровень липопротеидов высокой плотности и снижают уровень триглицеридов). [11]. Опосредованно, через улучшение углеводного, липидного обмена, уменьшение инсулинорезистентности снижаются показатели артериального давления и уменьшается повреждающее действие всех этих факторов на эндотелий сосудистой стенки. Коррекция дисфункции эндотелия оказывает протективное действие на сердечно-сосудистую систему больных СД 2 типа.

Цель исследования состояла в оценке эффективности 12-недельного применения пиоглитазона в монотерапии у больных СД 2 типа; изучении влияния пиоглитазона на углеводный, липидный обмен, инсулинорезистентность, суточный профиль артериального давления и состояние функции эндотелия у этой категории больных.

Материалы и методы

Исследование являлось открытым с последовательным титрованием дозы, в которое были вовлечены 20 пациентов (4 мужчин и 16 женщин) в возрасте 55,5±7,21 лет, с длительностью СД 2 типа в среднем по группе около 4 лет. Все пациенты имели выраженную избыточную массу или ожирение (ИМТ 32,07±4,22 кг/м^2) в основном висцерального характера: показатель ОТ – 102,756±1,97 см (у женщин 100,5±1,79 см, у мужчин 111,5±4,8 см). Исходно пациенты характеризовались неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена, о чем свидетельствовало повышение гликемии натощак (н/т) до 8,91±2,79 ммоль/л и постпрандиально (п/пр) до 10,26±3,7 ммоль/л, уровня HbA1c до 7,81±1,5%. Кроме того, показатели липидного профиля – общий холестерин (ОХ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицериды (ТГ) значительно превышали норму. В исследуемой группе у 55% (11 человек) пациентов была выявлена микроальбуминурия (МАУ). Нарушение функции эндотелия в виде снижения прироста диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией отмечалось у 30% больных, причем у всех пациентов с нарушением ЭД определялась МАУ. Однако в среднем по группе показатель прироста диаметра плечевой артерии соответствовал нормативным показателям и составил 12,25±3,7% (норма >8,5%). Эти данные позволяют оценить общий сердечно-сосудистый риск, который у пациентов исследуемой группы по стратификации риска соответствует высокой и очень высокой степени.

До включения в исследование пациенты получали сахароснижающую терапию: 15% пациентов диетотерапию, 60% принимали препараты сульфонилмочвины, 25% – метформин. Согласно дизайну исследования пациентам отменяли сахароснижающую терапию на 2 нед и в последующем назначали пиоглитазон в дозе 15 мг в сутки однократно, независимо от времени приема пищи. Далее в зависимости от показателей гликемии дозу титровали до 30 мг в сутки. Период активной медикаментозной терапии составил 12 нед, в течение которых осуществлялись контрольные визиты 1 раз в месяц. При контрольных визитах проводили комплексный клинический осмотр больных с определением АД, ЧСС, массы тела, объема талии, уровня гликемии натощак, фиксировали возможные побочные явления и изменения сопутствующей медикаментозной терапии. Перед включением в исследование все пациенты проходили курс обучения в школе для больных СД 2 типа, в ходе которого получили необходимые знания о рациональном питании и режиме физических нагрузок.

Состояние углеводного обмена оценивали по показателям гликемии н/т и п/пр в капиллярной крови с использованием глюкозооксидазного метода, уровня HbAlc, который определяли на автоматическом анализаторе «Diastat». Липидный профиль (ОХ, ТГ, ЛПВП) определяли с помощью стандартных лабораторных методик, а уровень ЛПНП и ЛПОНП по формуле Фридвальда: ЛПОНП = ТГ/2,2; ЛПНП = ОХ–ЛПВП–ЛПОНП. Для оценки безопасности применения препарата проводили общий анализ крови и мочи; биохимический анализ крови (креатинин, мочевина, общий билирубин, АСТ, АЛТ). Выраженность гиперинсулинемии оценивали по уровню иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак и постпрандиально в сыворотке венозной крови радиоиммунологическим методом. Для расчета инсулинорезистентности использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment – HOMA) с определением показателя HOMA–IR., разработанную D. Matthews и соавт. Суточный профиль артериального давления (АД) оценивали по результатам суточного мониторирования АД (СМАД). Для диагностики МАУ использовали тест-полоски «Микральтест» (фирмы «ROCHE») для полуколичественного определения альбумина в моче. Всем пациентам проводили ультразвуковое исследование плечевой артерии на фоне теста реактивной гиперемии по стандартной методике D.Celermajer и соавт. Для оценки динамических изменений на фоне терапии все описанные обследования проводили до и после 12 нед применения пиоглитазона.

Статистическую обработку результатов осуществляли в соответствии с правилами вариационной статистики. Для сравнения данных использовали парный критерий Стьюдента. Результаты считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждения

Влияние на углеводный обмен

В ходе 12-недельного применения пиоглитазона отмечалось клинически значимое и статистически достоверное улучшение показателей углеводного обмена. Так, в среднем по группе обследуемых уровень гликемии н/т (ГН) снизился на 1,53 ммоль/л – с 8,91±2,79 до 7,37±2,02 ммоль/л ($p<0,001$) и показатели гликемии п/пр (ГПП) также достоверно уменьшились на 1,73 ммоль/л – 10,26±3,7 до 8,54±2,8 ммоль/л ($p<0,001$) (табл. 1). Необходимо отметить важность снижения постпрандиальной гипергликемии, которая, по последним данным, играет существенную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 2 типа [1].

Выявлено, что у 20% пациентов уровень HbAlc составлял <9% (1-я группа), у 50% этот показатель

Таблица 1

Показатели углеводного обмена на фоне терапии пиоглитазоном				
Показатель	До лечения	После лечения	Разность величин	p
HbAlc, %	7,81 ±1,5	6,65 ±1,2	-1,16 ±0,85	p<0,001
ГН, ммоль/л	8,91±2,79	7,37±2,02	-1,73±2,02	p<0,001
ГПП, ммоль/л	10,26±3,7	8,54±2,8	-1,73±2,05	p<0,001

Таблица 2

Динамика показателей иммунореактивного инсулина и индекса HOMA–IR на фоне терапии пиоглитазоном				
Показатель	До лечения	После лечения	Разность величин	p
ИРИ натощак, мкЕд/мл	15,49±10,62	8,6±3,9	-8,6 ±3,9	p<0,008
ИРИ п/пр, мкЕд/мл	27,78±19,75	20,52±11,69	-7,26±3,84	p<0,189
HOMA–IR	6,56±4,08	3,15±2,2	-3,4±3,8	p<0,001

находился в интервале от 7 до 9% (2-я группа), удовлетворительная компенсация сахарного диабета имела место у 30% (HbAlc<7%) больных (3-я группа). По окончании 12-недельного курса терапии HbAlc достоверно снизился на 1,16% – с 7,81±1,5 до 6,65±1,2% (p<0,001); степень компенсации углеводного обмена улучшилась во всех группах. Так, у всех пациентов 1-й и 3-й групп уровень HbAlc снизился. В 1-й группе данный показатель уменьшился на 2,2±0,9% (p<0,05) и стал <9%, а в 3-й группе на 0,7±0,25% (p<0,001), при этом все добились идеальной компенсации (HbAlc<6%), Снижение HbAlc во 2-й группе составило 1,02±0,7% (p<0,01) и 80% пациентов этой группы достигли хорошего контроля гликемии (HbAlc<7%) (рис. 1). Таким образом, среди обследуемых пациентов у 70% был достигнут адекватный контроль сахарного диабета, что служит доказательством эффективности гипогликемизирующеего действия пиоглитазона.

При анализе гиперинсулинемии, выявлено значительное повышение ИРИ н/т у 15% пациентов, при этом в среднем уровень ИРИ н/т составил 15,49±10,62 мкЕд/мл, наряду с этим п/пр гиперинсулинемия определялась у 45% и средний уровень по группе превышал норму – 27,78±19,75 мкЕд/мл. Несмотря на отсутствие выраженной гиперинсулинемии, при расчете индекса HOMA этот показатель значительно превышал нормальный уровень у 85%, что свидетельствует о наличии выраженной инсулинорезистентности у лиц исследуемой группы (его среднее значение составило 6,56±4,08). После 12-недельной терапии пиоглитазоном содержание ИРИ натощак снизилось с 15,49±10,62 до 8,6±3,9 мкЕд/мл, p<0,008 (табл. 2), и данный показатель нормализовался у 100% больных, у которых он превышал исходные показатели. Благоприятный эффект получен и в отношении ИРИ п/пр, процент пациентов, у которых отмечалась гиперинсулинемия п/пр, снизился с 45 до 25%. Также достоверно уменьшился индекс HOMA–IR с 6,56±4,08 до 3,15±2,2, p<0,001, характеризующий снижение степени инсулинорезистентности у исследуемой группы больных. Эти результаты четко отражают положительное влияние пиоглитазона как на выраженность гиперинсулинемии, так и на инсулинорезистентность, которые являются независимыми предикторами ССЗ. Было показано, что повышение индекса HOMA–IR (N⩽2,77) всего лишь на 1 ед. сопровождалось повышением риска развития ССЗ на 5,4% [4]. Таким образом, эффективное уменьшение инсулинорезистентности у больных СД 2 типа играет важную роль в предотвращении развития и прогрессирования ССЗ.

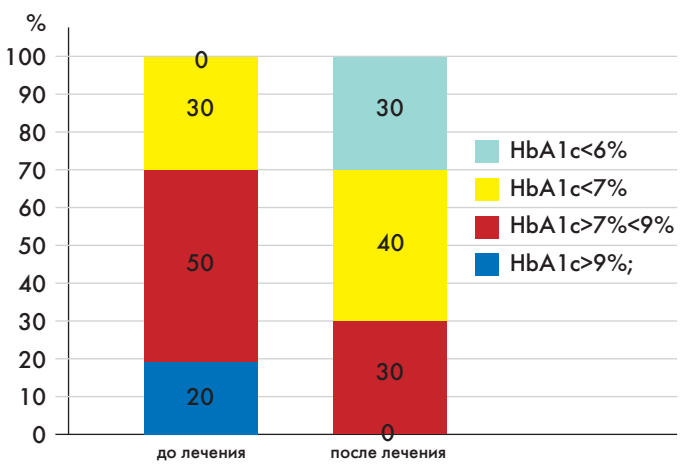


Рис. 1 Динамика степени компенсации углеводного обмена на фоне лечения тиазолидиндионами.

Влияние на липидный обмен

Наряду с улучшением показателей углеводного обмена достоверно улучшились показатели липидного обмена. Выявлено достоверное снижение общего холестерина (ОХ) на 12% – с 6,2±0,96 до 5,45±0,89 ммоль/л (p<0,01), ЛПОНП на 26% – с 0,78±0,37 до 0,57±0,3 ммоль/л (p<0,01), ЛПНП на 6% – с 3,97±0,74 до 3,75±0,92 ммоль/л, ТГ на

33% – с 1,79±0,79 до 1,19±0,64 ммоль/л (p<0,01) от исходных данных (рис. 2). Отмечалась тенденция к повышению липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), однако результаты были недостоверны. Дислипидемия является компонентом синдрома инсулинорезистентности и усугубляет дисфункцию эндотелия [2]. На фоне применения тиазолидиндионов происходит снижение уровня ЛПНП и постепенное повышение ЛПВП, соответственно снижается соотношение ОХ/ЛПВП, которое, по мнению многих исследователей, признается как наиболее значимый прогностический фактор риска развития ССЗ [3].

Влияние на массу тела и висцеральное жировое депо

В нашем исследовании отмечалась тенденция к снижению массы тела. Масса тела пациентов в общем по группе уменьшилась с 87,25±14,74 до 85,6±14,98 кг (на 1,65±3,59 кг), однако динамика данного показателя была недостоверной, также уменьшился уровень ИМТ с 32,07±4,22 до 31,47±4,48 (p=0,043). При этом важно отметить перераспределение отложения жира в сторону уменьшения висцерального ожирения, о чем свидетельствует уменьшение ОТ со 102,75±1,97 до 101,4±2,0 см (p<0,05) (у женщин ОТ со 100,56±1,79 до 99,43±1,82 см, у мужчин со 111,5±4,8 до 109,25±5,96 см). Как уже отмечалось, именно висцеральный жир является источником высокой концентрации ТГ и СЖК, ответственных за формирование инсулинорезистентности и уменьшение количества висцерального жира, на фоне применения пиоглитазона улучшается чувствительность тканей к инсулину.

Влияние на гемодинамические показатели

При исходном обследовании в поликлинике систолическое АД (САД) составило 144,5±10,9 мм рт. ст., диастолическое (ДАД) 87,5±6,38 мм рт. ст. По окончании терапии показатели офисного САД снизились до 122,7±7,5 мм рт. ст.; p< 0.001), ДАД – до 75,5±5,1 мм рт. ст. (Δ 12±6,9; p<0,001). По данным СМАД отмечалась нормализация индекса нагрузки временем САДдн с 26,85±21,72 до 12,0±9,12%; p<0,015, ДАДдн – с 23,1±20,91 до 15,30±14,48%; p<0,05 (табл. 4). Риск возникновения АГ у больных СД 2 типа в 2 раза выше, чем у лиц, не страдающих этим заболеванием, а присоединение АГ определяет не только высокую частоту инвалидизации и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, но и значительно увеличивает риск прогрессирования микро- и макроваскулярных осложнений СД 2 типа [5]. Таким образом, положительное влияние на суточный профиль АД оказывает благоприятное протективное действие на основные органы-мишени АГ (сердце, сосуды, почки).

Влияние на МАУ и ЭД

К концу 12 нед терапии количество пациентов с МАУ уменьшилось с 55 до 10%; нормализовалась также зависимая вазодилатация плечевой артерии у всех пациентов, у которых данный показатель был нарушен. Средний показатель прироста диаметра плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией увеличился на 3,05±1,1% (с 12,2±3,7 до 15,3±3,6%; p<0,001). Полученные результаты, вероятно, связаны с уменьшением повреждающего действия метаболических нарушений, характерных для СД 2 типа. Доказано, что улучшение контроля гликемии у больных СД является фактором коррекции ЭД [7], а коррекция липидного профиля у пациентов с гиперхолестеринемией привела к нормализации функции эндотелия [15]. Последнее значительно уменьшало частоту острых сердечно-сосудистых инцидентов [12]. В ряде исследований показано, что у больных СД 2 типа МАУ сочетается с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых причин. Так, в исследовании S. Agewall и соавт. (1997) за 6,3 лет наблюдения смерть от сердечно-сосудистых причин у больных АГ и СД 2 типа с микроальбуминурией была в 3 раза выше, чем у больных с нормоальбуминурией. Предполагают, что МАУ при СД может являться как маркером, так и следствием развития дисфункции эндотелия сосудов, приводящей к повышенной проницаемости сосудистой стенки для форменных элементов крови, а также белков, липидов и других компонентов плазмы [14]. Таким образом, регрессия МАУ и улучшение эндотелиальной функции сосудистой стенки предотвращают прогрессирование как микро-, так и макрососудистых осложнений СД 2 типа.

Переносимость и безопасность

В ходе исследования пациенты отмечали хорошую переносимость препарата (90%). Побочные явления наблюдались у 2 больных (10%), что не требовавало отмены препарата: у 1 пациента – кожная сыпь без зуда, у 1 пациента – ощущение отечности лица и ног, клинические проявления которых не были выявлены. Не зафиксировано ни одного слу-

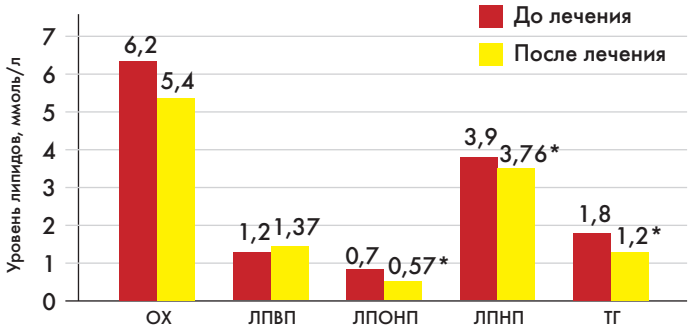


Рис. 2. Динамика изменений липидного спектра на фоне 12 нед терапии пиоглитазоном (*p<0,05).

Таблица 3

Динамика показателей суточного профиля АД на фоне 12-недельного лечения пиоглитазоном				
Показатель	до лечения	после лечения	разность величин	p
САДд, мм рт. ст.	128,7±2,95	120,9±2,4	-7,8±2,86	0,0,013
ДАДд, мм рт. ст.	82,2±1,37	77,7± 1,6	-4,5±1,95	0,033
САДн, мм рт. ст.	114,8±3,5	110,6±3,1	-4,15±2,8	0,16
ДАДн, мм рт. ст.	68,85±1,6	67,6±1,56	-1,25±2,2	0,581
ИВ САДд, %	26,85±5,09	12±2,89	-14,85±5,58	0,015
ИВ ДАДд, %	23,1±3,96	15,3±3,19	-7,8±5,25	0,154
ИВ САДн, %	33±7,37	29,25±7,15	-3,75±6,67	0,58
ИВ ДАДн, %	18,1±4,95	9,5±3,45	-8,6±5,5	0,133

Таблица 4

Динамика биохимических показателей крови на фоне 12-недельного лечения пиоглитазоном		
Показатель	До лечения	После лечения
Креатинин, ммоль/л	77,93±17,45	80,2±22,2
Мочевина, моль/л	8,38±1,11	6,42±1,8
Общий билирубин, ммоль/л	9,84±2,95	11,61±4,94
АСТ, ЕД/л	11,61±4,94	21,58±8,21
АЛТ, ЕД/л	27,35±10,31	24,03±7,65

чая явных клинически выраженных отеков. В ходе наблюдения отмечено, что у 3 пациентов произошла прибавка массы тела в среднем на 1,6 кг. Динамики показателей клинических анализов крови и мочи не зарегистрировано. Биохимические показатели функции печени и почек оставались в пределах нормативных значений (табл. 4).

Необходимо отметить, что не зафиксировано ни одного случая гипогликемических реакций за все время проведения исследования. Эти данные свидетельствуют о хорошей переносимости и безопасности применения пиоглитазона у пациентов с СД 2 типа.

Выводы

1. Терапия пиоглитазоном в течение 12 нед оказывает многоплановое действие на метаболические нарушении при СД 2 типа. Пиоглитазон обладает хорошим гипогликемизирующим эффектом у больных СД 2 типа, его применение достоверно снизило показатели гликемии н/т и п/пр, HbAlc.

2. Терапия пиоглитазоном уменьшала инсулинорезистентность (снижение показателя HOMA–IR на 48%).

3. Применение пиоглитазона положительно влияло на все факторы, приводящие к развитию эндотелиальной дисфункции (гипергликемию, дислипидемию, артериальную гипертензию), что представляется прогностически благоприятным для снижения скорости прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа.

4. Пиоглитазон может быть рекомендован к применению у больных СД 2 типа как эффективный и безопасный препарат.

Литература

1. Аметов А.С. Гипергликемические пики и гипогликемические долины. Проблемы и пути решения. М., 2005.
2. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия причина или следствие метаболического синдрома?// Русский медицинский журнал - 2001. - т.9., №2. - С.88-90.
3. Brunzell J, Cohen BR, Kreider M, et al/ Rosiglitazone favorably affects LDL-C and HDL-C heterogeneity in type 2 diabetes. Diabetes. 2001; 50 (suppl 2): A141..
4. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, et al. Homostasis model assessment of insulin resistance predicts cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2000; 49 (suppl 1): A21.
5. Epstein M. Diabetes and hypertension: the bad companions// J. of Hypertension. - 1997. Vol. 15 (suppl 2). - S55-S62.
6. Hsueh WA, Jackson S & Law RE/Controle of vascular cell proliferation and migration by PPAR-gamma: a new approach to the macrovascular complications of diabetes. Diabetes Care.2001; 24:392-397.
7. Jensen-Urstad KJ, Reichard PG, Rosfors JS et al. Early atherosclerosis is retarded by improved long-term blood glucose controlin patients with IDDM. Diabetes, 1996: 45; 1253-1258.
8. Luscher T.F. The endotelium and cardiovascular disease - a complex relation.// N Engl J Med. -1994. - Vol. 330. - P. 1081 -1083.
9. Luscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. // Clin. Cardiol.- 1997.- Vol. 20. - suppl. 11:11-3-11-10.
10. Luscher T.F., Noll.G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. // Atherosclerosis 1995. Dec;118 Suppl:S81-90.
11. Parhofer KG, Otto C, Geiss HC, Laubach E, Goke B. Effect of pioglitazone on lipids in well controlled patients with diabetes mellitus type 2. Results of a pilot study. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2005 Jan; 113 (1): 49-52.
12. Scandinavian Simvastatin Sunnval Study Investigators. Randomiseci trial cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease; The Scandinavian Simvastatin Sunnval Study (4S) Lancet, 1994: 344; 1383-1389.
13. Spiegelman BM. PPAR-gamma : adipogenic regulator and thiazolidiidione receptor. Diabetes. 1998; 47:507-514.
14. Stehouwer C D. Nephrol. Dial. Transplant. — 2004Vol. 19.- P. 778-781.
15. Stroes ES, Koomans HA, de Bmin TWA, Rabelink TJ. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medication. Lancet, 1995: 346; 467-471.