

Клинический случай применения Пиоглитазона при стероидном диабете у пациента с болезнью Иценко-Кушинга

Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Г.Р. Галстян

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

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия встречаются при различных эндокринных заболеваниях и часто сочетаются с такими факторами риска, как ожирение, дислипидемия, гипертензия и нарушение толерантности к глюкозе. Впервые заболевание, включающее все выше перечисленные признаки, было описано Харвеем Кушингом в 1932 году и носит теперь его имя. Его причиной чаще всего является избыточная секреция глюкокортикоидов надпочечниками, вследствие повышенной продукции гипофизом адренокортикотропного гормона (АКТГ). У ряда больных заболевание развивается вследствие первичного поражения коры надпочечников (опухоли или гиперплазии), при эктопированной секреции АКТГ или кортиколиберина, а также вследствие передозировки экзогенных глюкокортикоидов при лечении различных системных заболеваний [1]. Примечательно, но пятьдесят шесть лет спустя Ривен объединил все ту же группу обменных нарушений понятием метаболический синдром, при котором дислипидемия, гипертензия, нарушение углеводного обмена, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия развиваются вследствие висцерального ожирения, а уровень глюкокортикоидов в периферической крови остается нормальным. Связующее звено между метаболическим синдромом и избытком глюкокортикоидов было обнаружено с открытием участия 11 β -HSD-1 (11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа) в висцеральной жировой ткани, которая конвертирует циркулирующий в крови неактивный 11-дегидрокортикостерон (кортизон) в активный кортикостерон (кортизол) [2], что приводит к усилению действия глюкокортикоидов на внутриклеточные рецепторы. В основе развития нарушения углеводного обмена в условиях избытка глюкокортикоидов лежит инсулинорезистентность периферических тканей. Наибольшее клиническое значение имеет потеря чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканей [3-10].

В 1997 году на фармакологическом рынке появился первый препарат из принципиально новой группы лекарственных средств, тиазолидиндионов (ТЗД), повышающих чувствительность тканей к инсулину и являю-

щихся агонистами PPAR γ (гамма изоформа ядерных рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором), троглитазон. В марте 2000 года троглитазон был снят с производства в связи с регистрацией ряда случаев развития печеночной недостаточности и предполагаемой высокой гепатотоксичностью, связанной с наличием в его структуре α -токоферола. В последующем были созданы препараты, в структуре которых отсутствовала боковая цепь α -токоферола, обладающие свойствами агонистов PPAR γ . В России зарегистрированы два препарата из группы ТЗД: пиоглитазон (Актос) и розиглитазон (Авандия). Молекулярные механизмы их действия представлены на рис. 1.

PPAR γ является фактором транскрипции, который активируется тиазолидиндионами. PPAR γ в большом количестве экспрессируются в жировой ткани, в меньшем – в β -клетках поджелудочной железы, эндотелии сосудов и макрофагах. Самый низкий уровень экспрессии наблюдается в печени, сердце и скелетных мышцах. При ДНК зависимой трансактивации, изоформа PPAR γ гетеродимеризуется с рецептором 9-цис-ретиноевой кислоты (RXR) и распознает специфический чувствительный элемент на молекуле ДНК (элемент ответа PPAR (PPRE)) в промоторном участке гена мишени. Это инициирует транскрипцию генов мишеней PPAR γ . После связывания с лигандом, PPAR подвергаются конформационной трансформации, приводящей к присоединению кофакторных белков и коактиваторов. Коактиваторы взаимодействуют с ядерными рецепторами в лиганд-зависимой манере и модифицируют транскрипционную активность ряда генов. При трансрепрессии PPAR могут репрессировать транскрипцию генов, негативно взаимодействуя с другими путями передачи сигнала, например, путем передачи сигнала ядерного фактора-*kB* (NF-*kB*) без необходимости связывания с молекулой ДНК [12]. В общей сложности ТЗД регулируют экспрессию более 100 генов, имеющих различные функции в организме. В настоящее время исследовано влияние ТЗД лишь на некоторые из них [11].

Тканевые эффекты тиазолидиндионов представлены на рисунке 2. Тиазолидиндионы увеличивают ли-

погенез в жировой ткани, тем самым, снижая концентрацию свободных жирных кислот в плазме крови, и способствуют перераспределению жировой клетчатки в сторону увеличения объема подкожно-жировой клетчатки и снижения массы висцерального жира [13]. Под их воздействием в жировой ткани увеличивается экспрессия и концентрация в крови адипонектина, что совместно со снижением уровней СЖК в крови, способствует повышению инсулиночувствительности гепатоцитов, снижению жировой составляющей печени, подавлению продукции глюкозы печенью. Последнее, приводит к снижению концентрации глюкозы в плазме крови. Концентрация инсулина в плазме снижаются, как следствие увеличения инсулиночувствительности и повышения утилизации глюкозы тканями. Было показано, что тиазолидиндионы снижают почечные маркеры кардиоваскулярного риска и сосудистого воспаления, такие как ингибитор активатора плазминогена 1 типа, С-реактивный белок, матричная металлопротеиназа-9 (ММР-9), снижают экскрецию эндотелина почками [8,11].

Розиглитазон и пиоглитазон в настоящее время разрешены для лечения больных с сахарным диабетом 2 типа в большинстве стран мира, как для монотерапии, так и в комбинации с препаратами сульфонилмочевины, бигуанидами, препаратами инсулина.

Болезнь Иценко-Кушинга является моделью выраженного нарушения основных видов обмена веществ. Опыта применения тиазолидиндионов для коррекции нарушений углеводного обмена при данной патологии в настоящее время в России нет. Мы представляем клинический случай успешного применения пиоглитазона у больной со стероидным сахарным диабетом, осложнившимся течением болезни Иценко-Кушинга.

Больная К., 45 лет поступила в ЭНЦ РАМН в июле 2002 г. с жалобами на повышение АД до 180/100 мм рт. ст., с максимальными подъемами до 260/160 мм рт. ст., боли в сердце колющего характера, одышку в покое, отеки ног, язвенный дефект правой голени, боли в костях, избыточный вес, головокружения и выраженную общую слабость, периодически возникающие жажду и сухость во рту.

Из анамнеза: увеличение массы тела на 50 кг, появление и прогрессирование имеющихся на момент поступления жалоб отмечала в течение предшествующих 10 лет (с 1992 г.). По месту жительства лечилась мочегонными препаратами; неоднократно госпитализировалась в кардиологические стационары, где проводился подбор антигипертензивной терапии без значительного эффекта; предпринимала самостоятельные попытки похудеть (различные диеты, разгрузочные дни, гидроколонотерапия).

В 1999 г. по месту жительства при госпитализации выявлен повышенный уровень кортизола крови в 8:00 – 845 нмоль/л, на КТ головного мозга и надпочечников патологических изменений не выявлено, несмотря на наличие гиперкортицизма, диагноз болезни Иценко-Кушинга поставлен не был.

В феврале 2002 г. диагностирован сахарный диабет 2 типа, по поводу которого назначен манинил 5 мг в сутки.

Впервые диагноз болезни Иценко-Кушинга заподозрен в 2002 г. (кортизол крови 1045-1824 нмоль/л), в связи с чем, для верификации диагноза больная была направлена в ЭНЦ РАМН.

При обследовании: Рост – 164 см, вес – 95 кг, ИМТ – 34 кг/м². АД – 170/110 мм рт. ст., пульс – 100 уд в 1

мин. Т тела – 36,6°C. На правой голени язвенный дефект размерами 5 x 7 см.

Гликемический профиль: в течение дня перед приемами пищи от 8,2 до 17,0 ммоль/л. Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) – 11,2% (норма – до 6,4).

Биохимический анализ крови: гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия.

Гормональный анализ крови:

Время	Гормон	Содержание	Норма	Единицы измерения
8:00	АКТГ	110	0 - 46	пг/мл
	кортизол	825	150 - 650	нмоль/л
23:00	АКТГ	50,1	0 - 46	пг/мл
	кортизол	409	130 - 270	нмоль/л

Больной проводилась большая дексаметазоновая проба по крови: исходно кортизола крови в 8:00 – 820 нмоль/л; через 12 часов после приема 8 мг дексаметазона – 70 нмоль/л. Суточная экскреция свободного кортизола: 1695 нмоль/л (120 – 400).

При проведении МРТ головного мозга с контрастированием выявлена эндоселлярная аденома гипофиза; при МРТ надпочечников – диффузная гиперплазия левого надпочечника.

В отделении с целью компенсации сахарного диабета к терапии манинилом добавлен метформин (Сиофор) в дозе 850 x 2 раза, без эффекта, в связи с чем, оба препарата отменены и назначен пиоглитазон (Актос) в дозе 30 мг/сут. На фоне лечения пиоглитазоном через 10 дней отмечено снижение уровня гликемии до 6,8-10,2 ммоль/л. Местное лечение язвенного дефекта проводилось с использованием атравматических повязок (Атравман – 1 раз в сутки). На фоне проводимого лечения, наряду с нормализацией гликемических показателей была зарегистрирована высокая скорость заживления язвенного дефекта – 0,2 м²/день; полная эпителизация достигнута за 8 недель.

Через два месяца после первой госпитализации в октябре 2002 года проведено облучение области гипофиза пучком протонов в дозе 60,2 Грей. К этому времени у больной произошло заметное перераспределение жировой клетчатки в пользу подкожно-жирового слоя. Показатели гликемии оставались стабильно удовлетворительными (6,2-7,8 ммоль/л). После протонотерапии пиоглитазон был заменен на манинил в дозе 3,5 мг 2 раза в день, с последующей отменой в течение 7 месяцев, с учетом достижения состояния нормогликемии. Надо заметить, что остаточная активность болезни Иценко-Кушинга по данным лабораторных анализов сохранялась.

На момент последней госпитализации в декабре 2004 года у больной произошла полная ремиссия болезни Иценко-Кушинга, что подтверждалось сохраненными ритмами секреции АКТГ и кортизола крови. Гликемия – в пределах нормальных значений; HbA_{1c} – 6,0%.

В представленном случае для преодоления инсулинорезистентности препаратом выбора стал пиоглитазон, на фоне применения которого отмечено восстановление углеводного и жирового обмена.

Публикации последних трех лет привнесли много нового в понимание о механизмах действия агонистов PPAR γ при гиперкортицизме различного генеза, в частности при болезни Иценко-Кушинга. Так, выделяют два направления действия тиазолидинионов: прямое, заключающееся в снижении роста и секреторной активности опухоли гипофиза [14,15], и периферическое, при котором отмечается антагонизм влиянию глюкокортикоидов на клетки-мишени [3].

Heaney et al. [14] в своей работе показали, что рецепторы PPAR γ экспрессируются в АКТГ-секретирующих клетках гипофиза здоровых людей, а их экспрессия в АКТГ-секретирующих аденомах гипофиза человека повышена в несколько раз. Агонисты PPAR γ индуцировали G₀/G₁ угнетение клеточного цикла и апоптоз в клетках АКТГ-секретирующих опухолей гипофиза у человека и мышей. Также по данным этих же авторов розиглитазон предотвратил рост 4 из 5 АКТГ-секретирующих опухолей у мышей (AtT20), причем, уровни секреции кортизола и АКТГ были подавлены у всех 5 мышей, получавших терапию розиглитазоном, что, по мнению авторов, может говорить об обнаружении нового подхода к лечению болезни Иценко-Кушинга. Экспрессия PPAR γ рецепторов была также подтверждена авторами и для других гормонально активных опухолей гипофиза (СТГ, ПРЛ, ЛГ) [15].

Работы Heaney и соавторов вдохновили и многие другие исследовательские группы к изучению влияния тиазолидинионов на различные неопластические процессы [16-21], при этом были описаны как отрицательное действие на рост опухолей, так и индук-

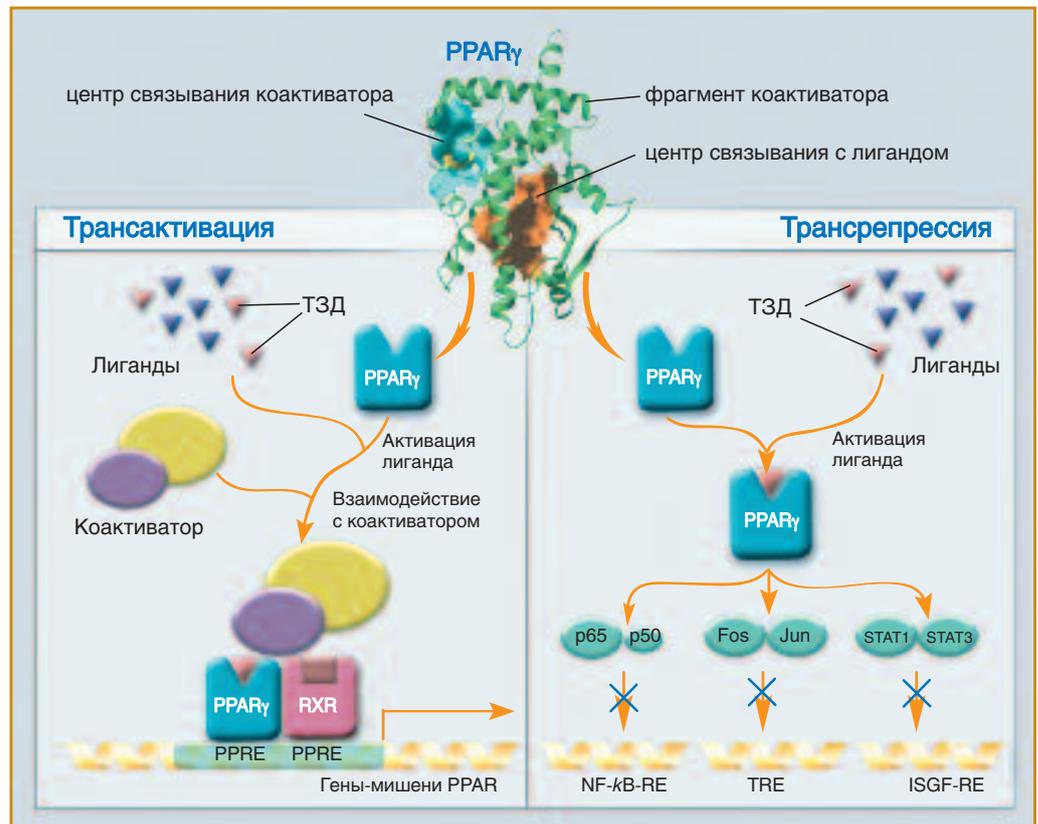


Рис. 1. Молекулярные механизмы действия тиазолидинионов по Н. Yki-Jarvinen, NEJM, 2004 (11)

STAT – проводники сигнала и активаторы транскрипции. ISGF – RE – элемент ответа интерферон-стимулированного генного фактора. TRE элемент ответа TPA, где TPA является эфиром форбола

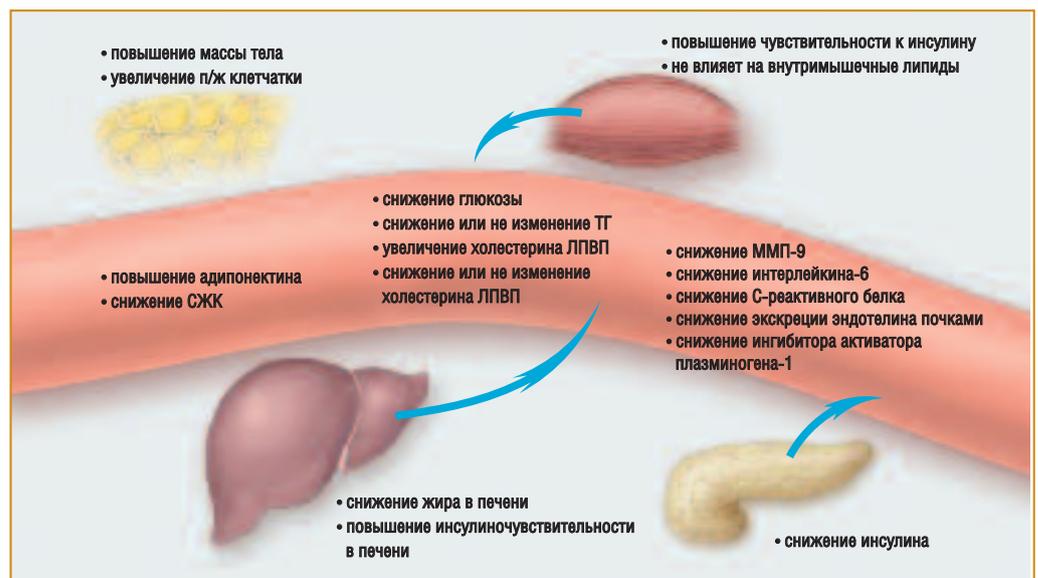


Рис. 2. Эффекты тиазолидинионов на ткани организма по Н. Yki-Jarvinen, NEJM, 2004 (11)

ция их развития. В. Ambrosi и соавторы [22], опираясь на данные работ Heaney провели исследование по изучению эффекта розиглитазона (8 мг/день) у 14 пациентов с болезнью Иценко-Кушинга, в ходе которого было отмечено значительное снижение уровня секреции кортизола и АКТГ в крови, уровня экскреции свободного кортизола в суточной моче почти у 50% пациентов в течение 30-60 дней после начала лечения. При гистохимическом исследовании опухолей гипо-

физа 2 пациентов, не ответивших на терапию розигли-тазоном, был обнаружен высокий уровень экспрессии рецепторов PPAR γ в половине клеток. Hull и коллеги [23] успешно применили розиглитазон в качестве предоперационной подготовки у двух больных с болезнью Иценко-Кушинга.

По-видимому, не все тиазолидиндионы обладают ингибирующим эффектом на рост и активность АКТГ-секретирующих опухолей, что может быть связано с различием в степени аффинности розиглитазона и пиоглитазона в пользу первого. Это подтверждают данные исследований, где использовался пиогли-тазон у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и не получивших значимых различий показателей до и после лечения [24]. Необходимо заметить, что в некото-рых таких работах оценка действия препарата прово-дилась в течение нескольких часов или нескольких дней [25], в то время как, развитие эффекта, в частно-сти при сахарном диабете, может быть отсрочено на несколько недель [26].

В периферических тканях большая роль в действии тиазолидиндионов отводится 11 β -гидроксистероидде-гидрогеназе 1 типа (11 β HSD-1), которая экспрессиру-ется в таких метаболически активных тканях организ-

ма, как печень, жировая ткань (преимущественно висцеральная), а также в бета-клетках поджелудочной железы, селезенке [27, 28]. При трансгенной избыточ-ной экспрессии 11 β HSD-1 у мышей в белой жировой ткани, происходит развитие висцерального ожирения, инсулинорезистентности, сахарного диабета, дисли-пидемии и гипертензии [29], при этом нет повышения уровня кортизола крови. Данное обстоятельство поз-воляет предположить наличие связи с метаболичес-ким синдромом или, так называемым, сальниковым «синдромом Кушинга» [30]. По данным нескольких исследований, при висцеральном ожирении возрастает суммарная активность 11 β HSD-1 в адипоцитах и повышается концентрация кортизола в системе пор-тальной вены [2, 28, 30]. При этом развивается локаль-ный гиперкортицизм в печени и жировой ткани. При активации PPAR γ происходит снижение экспрессии 11 β HSD-1, тем самым, предотвращается избыточ-ность действие глюкокортикоидов в этих тканях [11].

Таким образом, применение тиазолидиндионов при гиперкортицизме по результатам представленно-го клинического описания и обзора литературы, явля-ется эффективным и перспективным с точки зрения многоплановой и комплексной терапии.

Литература

1. Дедов. И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник. М: Медицина, 2000.
2. Wang M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutrition and Metabolism*, 2:3 doi: 10.1186/1743-7075-2-3, 2005.
3. Willi S.M., Kennedy A., Wallace P. et al. Troglitazone antagonizes metabolic effects of glucocorticoids in humans. *Diabetes*, Vol. 51, Oct 2002.
4. Weinstein S.P., Wilson C.M., Pritsker A. et al. Dexamethasone inhibits insulin-stimulated recruitment of GLUT4 to the cell surface in rat skeletal muscle. *Metabolism* 47: 3-6, 1998.
5. Laplante M., Sell H., MacNaul K.L. et al. PPAR-gamma activation mediates adipo-pose depot-specific effects on gene expression and lipoprotein lipase activity. *Diabetes*, Vol. 52: 2003.
6. Kim H., Ahn Y. Role of peroxisome proliferators-activated receptor-gamma in the glucose-sensing apparatus of liver and beta-cells. *Diabetes*, Vol. 53, S1, 2004.
7. Nagi D.K., Vani D.H. Diabetic fatty liver. *Diabetes UK. Diabetic Medicine*, 22, 1-21, 2005.
8. Ferre P. The biology of peroxisome proliferators-activated receptors: relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity. *Diabetes*, Vol. 53: S1, 2004.
9. Diabetes prevention program research group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393-403, 2002.
10. Jarvinen H. Insulin resistance in type 2 diabetes. Oxford, England: Blackwell, 2003: 22.1-22.19.
11. Jarvinen H. Tiazolidinediones; drug therapy. *New Engl J Med* 351: 1106-1118, 2004.
12. Desvergne B., Wahli W. Peroxisome proliferators-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocrine Reviews* 20 (5): 649-688, 1999.
13. Miyazaki Y., Mahankali A., Matsuda M., et al. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol and Metabol* 87(6): 2784-2791, 2002.
14. Heaney A.P., Fernando M., Young W.H. et al. Functional PPAR-gamma receptor is a novel therapeutic target for ACTH-secreting pituitary adenomas. *Nature Medicine*, Vol. 8, 11:1281-1286, 2002.
15. Heaney A.P., Fernando M., Melmed S. PPAR-gamma receptor ligands: novel therapy for pituitary adenomas. *J Clin Investigation*, Vol. 111, 9:1381-1388, 2003.
16. Schaefer K.L., Wada K., Takahashi H. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibition prevents adhesion to the extracellular matrix and induces apoptosis in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res*. 2005 Mar 15; 65(6):2251-9.
17. Keshamouni V.G., Arenberg D.A., Reddy R.C. et al. PPAR-gamma activation inhibits angiogenesis by blocking ELR+CXC chemokine production in non-small cell lung cancer. *Neoplasia*. 2005 Mar; 7(3):294-301.
18. Takashima T., Fujiwara Y., Hamaguchi M. et al. Relationship between peroxi-some proliferator-activated receptor-gamma expression and differentiation of human esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*. 2005 Apr; 13(4): 601-6.
19. Ceni E., Mello T., Tarocchi M. et al. Antidiabetic thiazolidinediones induce ductal differentiation but not apoptosis in pancreatic cancer cells. *World J Gastroenterol*. 2005 Feb 28; 11(8):1122-30.
20. Gruszka A., Kunert-Radek J., Pawlikowski M. Rosiglitazone, PPAR-gamma recep-tor ligand, decreases the viability of rat prolactin-secreting pituitary tumor cells in vitro. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005 Feb; 26(1):51-4.
21. Huang J.W., Shiau C.W., Yang Y.T. et al. Peroxisome proliferator-activated recep-tor gamma-independent ablation of cyclin D1 by thiazolidinediones and their derivatives in breast cancer cells. *Mol Pharmacol*. 2005 Apr; 67(4):1342-8. Epub 2005 Jan 13.
22. Ambrosi B., Dall'Asta C., Cannavo S. et al. Effects of chronic administration of PPAR-gamma ligand rosiglitazone in Cushing disease. *Eur J of Endocrinology*, Vol. 151: 173-178, 2004.
23. Hull S., Sheridan B., Atkinson A.B. Pre-operative medical therapy with rosiglita-zone in two patients with newly diagnosed pituitary-dependent Cushing's syn-drome. *J Clin Endocrinology*, 62: 258-262, 2005.
24. Suri D., Weiss R.E. Effect of pioglitazone on adrenocorticotrophic hormone and cor-tisol secretion in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar; 90(3):1340-6. Epub 2004 Dec 7.
25. Cannavo S., Arosio M., Vigo T. et al. Effects of the administration of PPAR-gamma receptor ligand – rosiglitazone on base line and CRH-stimulated ACTH and corti-sol levels in Cushing disease. Abstracts. ENEA Napoli, 2004.
26. Wagstaff A.J., Goa K.L. Rosiglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 62: 1805-1837.
27. Basu R, Singh R.J., Basu A. et al. Splanchnic cortisol production occurs in humans. *Diabetes*, Vol. 53, 2004.
28. Walker B.R. Commentary: Is Cushing disease of the "omentum" an affliction of mouse and men? *Diabetologia* 47: 767-769, 2004.
29. Masuzaki H., Paterson J., Shinyama H. et al. A transgenic model f visceral obesi-ty and the metabolic syndrome. *Science* 294: 2166-2170, 2001.
30. Bujalska I.J., Kumar S., Stewart P.M. Does central obesity reflect "Cushing's dis-ease of the omentum"? *Lancet* 349: 1210-1213, 1997.