

Повышенный уровень адипонектина у пациентов с наследственной липодистрофией Берардинелли-Сейпа, связанной с недостаточностью сейпина, по сравнению с липодистрофией, обусловленной недостаточностью 1-ацилглицерол-3-фосфат-О-ацилтрансферазы-2

Higher adiponectin levels in patients with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy due to seipin as compared with 1-acylglycerol-3-phosphate-o-acyltransferase-2 deficiency

Antuna-Puente B., Boutet E., Vigouroux C., Lascols O., Slama L., Caron-Debarle M., Khallouf E., Levy-Marchal C., Capeau J., Bastard J.P., Magre J.

J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(3): 1463–8

Липодистрофия — это разнородная группа заболеваний, характеризующихся частичной или полной потерей жировой ткани, инсулинорезистентностью и метаболическими осложнениями. Точный механизм взаимосвязи потери жировой ткани с инсулинорезистентностью остается неясным, однако ведущую роль в этой взаимосвязи могут играть адипоцитокينات.

Авторы настоящего исследования изучали плазменные концентрации адипонектина и лептина у пациентов с наследственной липодистрофией Берардинелли-Сейпа (BSCL), обусловленной мутациями генов ацилглицерол-3-фосфат-О-ацилтрансферазы-2 (AGPAT2) либо BSCL2/seipin, в сравнении с пациентами с другими формами наследственной или приобретенной липодистрофии или повреждениями рецептора инсулина. Определялся уровень лептина, общего и высокомолекулярного адипонектина в плазме крови 16 пациентов с BSCL1/AGPAT2, 19 пациентов с BSCL2/seipin, их родственников (22 гетерозигот и 30 без мутаций), 23 пациентов с парциальной липодистрофией типа Дуннигана, связанной с мутациями ламина А/С, 124 пациентов с ВИЧ-ассоциированной липодистрофией и 17 пациентов с дисфункцией рецептора инсулина, обусловленной мутациями или антителами.

Согласно результатам исследования, уровень лептина был значительно ниже у пациентов с BSCL, по сравнению со всеми остальными группами. Концентрация адипонектина была снижена у пациентов с BSCL по сравнению со здоровыми и лицами с дисфункцией рецептора инсулина, но различалась между двумя подгруппами пациентов с BSCL. В то время как у пациентов с BSCL1/AGPAT2 уровни общего и высокомолекулярного адипонектина были практически неопределяемыми, в группе пациентов с BSCL2/seipin они были выше и сравнимы с таковыми у пациентов с парциальной формой липодистрофии. Концентрация адипонектина, превышающая 1,6 мг/л, имела 100% отрицательное предикторное значение в отношении мутаций AGPAT2 у пациентов с наследственной липодистрофией. Присутствие адипонектина в кровеносном русле пациентов с BSCL2/seipin при практически полном отсутствии у них жировой ткани подчеркивает сложность физиологии данного адипоцитокина. По мнению авторов, измерение адипонектина в крови может быть использовано в качестве отправной точки для определения направления генетического обследования пациентов с BSCL.

Влияние метформина на инсулин-секреторную десенситизацию BRIN-BD11 бета-клеток, индуцированную длительным воздействием производных сульфонилмочевины

Effects of metformin on BRIN-BD11 beta-cell insulin secretory desensitization induced by prolonged exposure to sulphonylureas

Irwin N., McKinney J.M., Bailey C.J., Flatt P.R., McClenaghan N.H.

Diabetes Obes Metab 2010; 12(12): 1066–71

В ряде научных работ показано, что развивающееся со временем снижение эффективности терапии производными сульфонилмочевины частично может быть связано с десенситизацией бета-клеток к воздействию данного класса препаратов. Более того, исследования *in vitro* продемонстрировали, что данная десенситизация может распространяться также на воздействие нутриентов и других секретagogов на секрецию инсулина. Основным механизмом реализации антигипергликемического действия метформина считается его способность активировать 5'-АМФ-зависимую протеинкиназу (АМРК). Показано, что метформин регулирует активность АМРК в бета-клетках поджелудочной железы, таким образом, напрямую модулируя их функцию. Однако клиническая значимость его воздействия на бета-клетки остается неясной. Учитывая, что активация АМРК ассоциирована с повышением про-

должительности существования клеток и улучшением их функционирования, отчасти благоприятное воздействие метформина может быть связано с его органосохраняющим эффектом по отношению к бета-клеткам поджелудочной железы. Настоящее исследование посвящено изучению возможного протективного эффекта метформина на клонированные бета-клетки линии BRIN-BD11, которая является фенотипически стабильной в культуре и чувствительной к воздействию широкого ряда модуляторов инсулиновой секреции, в том числе, производных сульфонилмочевины.

В работе изучались краткосрочные (20 мин) и долгосрочные (18 часов) эффекты воздействия производных сульфонилмочевины без/с метформином на культуру бета-клеток. Монослои клеток BRIN-BD11 инкубировались в присутствии или отсутствии различных сахароснижающих препаратов (производных

сульфонилмочевины — толбутамида и глибенкламида — и метформина). При исследовании краткосрочных эффектов, как и ожидалось, оба препарата сульфонилмочевины приводили к значимому повышению секреции инсулина, как при низкой (1,1 мМ), так и при высокой (16,7 мМ) концентрации глюкозы в культуре клеток. Добавление метформина значимо (в 1,2–1,7 раз, $p < 0,001$) повышало инсулиновый ответ как на толбутамид, так и на глибенкламид, что отражает аддитивное взаимодействие препаратов сульфонилмочевины и метформина.

Как показано в предшествующих исследованиях, длительная (18-часовая) инкубация бета-клеток в присутствии производных сульфонилмочевины приводит к развитию их десенситизации к последующему воздействию целого ряда секретаргатов, что может быть связано с изменением транспорта глюкозы вследствие снижения внутриклеточного соотношения пируват-карбаксилаза : пируват-дегидрогеназа. Кроме того, по данным электрофизиологических исследований, бета-клетки, инкубированные с производными сульфонилмочевины, имеют значимо меньше функционирующих K_{ATP} каналов.

В настоящем исследовании 18-часовая десенситизация глибенкламидом приводила к значимому снижению секреторного ответа на воздействие глюкозы как в низкой, так и в высокой концентрациях ($p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно, по сравнению с контрольными культурами). Одновременная инкубация с метформином и глибенкламидом способствовала значимому ($p < 0,01$) снижению неблагоприятного воздействия последнего на глюкозо-индуцированную секрецию инсулина при концентрации глюкозы 16,7 мМ. Инкубация бета-клеток с толбутидом приводила к значимому снижению инсулиноотропного ответа на воздействие глюкозы в высокой (16,7 мМ), но не в низкой (5,6 мМ) концентрации. 18-часовая коинкубация с толбутидом и метформином в еще большей степени снижала секреторный ответ клеток на глюкозу в различных концентрациях ($p < 0,01$).

Культивирование клеток с толбутидом или глибенкламидом значимо ($p < 0,01$) снижало их последую-

щий секреторный ответ на воздействие данных препаратов, однако при одновременной инкубации с метформином негативное воздействие препаратов сульфонилмочевины на последующую инсулиноотропную чувствительность к ним значимо уменьшалось.

Десенситизация бета-клеток производными сульфонилмочевины была ассоциирована со снижением их секреторного ответа на аланин, KCl, повышенный уровень Ca^{2+} , глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), форсколин и активатор протеинкиназы C 4b-форбол-12-миристен-13-ацетат (ФМА). Примечательно, что нарушения отмечались как со стороны K_{ATP} -зависимых, так и K_{ATP} -независимых (форсколин и ФМА) инсулиноотропных механизмов. С другой стороны, коинкубация клеток в присутствии глибенкламида/толбутида и метформина была ассоциирована со снижением негативного влияния препаратов сульфонилмочевины на секреторную функцию бета-клеток.

Глибенкламид- и толбутид-индуцированная десенситизация не сопровождалась значимым снижением внутриклеточной концентрации инсулина. Таким образом, наблюдаемое снижение секреторного ответа на воздействие различных секретаргатов не было связано со снижением внутриклеточного пула инсулина. Следует отметить, что длительная инкубация с глибенкламидом приводила к небольшому (на 26%), но значимому ($p < 0,05$) снижению числа жизнеспособных клеток. Коинкубация с метформином устраняла этот негативный эффект глибенкламида, однако приводила к снижению внутриклеточного содержания инсулина, по сравнению с контрольной культурой клеток ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что метформин защищает бета-клетки от неблагоприятных последствий, связанных с длительным воздействием препаратов сульфонилмочевины — глибенкламида и толбутида. Наблюдаемые функциональные улучшения, обусловленные метформином, предоставляют теоретическое обоснование известной клинической эффективности комбинированной терапии с использованием двух данных классов препаратов при СД2.

Ограничения использования метформина у пациентов с хронической болезнью почек: правомерно ли они?

Limitations of metformin use in patients with kidney disease: are they warranted?

Vasisht K.P., Chen S.C., Peng Y., Bakris G.L.

Diabetes Obes Metab 2010; 12(12): 1079–83

Несмотря на неоспоримые преимущества метформина как важнейшего сахароснижающего препарата в лечении сахарного диабета 2 типа (СД2), его применение до сих пор ограничено опасениями в отношении развития лактацидоза. Ожидаемый риск развития лактацидоза при использовании метформина достигает

8,1 случаев на 100 000 человеко-лет применения. Учитывая столь низкую вероятность возникновения данного осложнения, авторы предполагают, что терапия метформином в исследуемой авторами категории пациентов не приводит к повышению риска развития лактацидоза.