

Влияние тиазолидиндионов на инсулинорезистентность и сердечно-сосудистые факторы риска при сахарном диабете 2 типа

Т.Ю. Демидова, Е.Н. Ерохина

Кафедра эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО РМАПО «Росздрава»

Разработка новых, более эффективных способов многофакторного управления СД 2 типа является в настоящее время важнейшей проблемой эндокринологии, что связано с высокой распространенностью данной патологии в популяции, а также значительным риском развития осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и смертности пациентов. Тактика ведения больных СД 2 типа должна базироваться на глубоком изучении механизмов развития данного заболевания с целью коррекции основных патогенетических дефектов.

Доказано, что СД 2 типа представляет собой гетерогенное заболевание, в основе которого лежит генетическая предрасположенность, реализующаяся под влиянием факторов окружающей среды. Современная концепция развития СД 2 типа основывается на наличии двух фундаментальных дефектов: ИР и дисфункции β -клеток поджелудочной железы. Причем, именно ИР рассматривается в настоящее время как ведущее патофизиологическое нарушение в развитии СД 2 типа, предшествующее декомпенсации функции β -клеток поджелудочной железы [1, 2].

Инсулинорезистентность (ИР) – это нарушение биологического ответа клеток инсулинчувствительных тканей на воздействие эндогенного или экзогенного инсулина. В развитии инсулинорезистентности имеют значение различные мутации генов субстрата инсулинового рецептора, гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы, β 3-адренорецепторов, фактора некроза опухоли- α , а также молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина (в частности, внутриклеточных транспортеров глюкозы – например, GLUT-4) [3, 4]. Биологические эффекты инсулина заключаются в регуляции метаболических (обмен углеводов, жиров и белков) и митогенных процессов (рост и дифференцировка тканей, синтез ДНК, транскрипция генов).

Механизмы, лежащие в основе ИР, окончательно не выяснены. Можно выделить три группы механизмов, участвующих в развитии ИР: дорецепторный, рецепторный и пострецепторный [5, 6]. ИР, развивающаяся на дорецепторном уровне, обусловлена мутациями генов инсулина и инсулинового рецептора. ИР на рецепторном уровне является следствием уменьшения числа рецепторов на поверхности клетки, либо снижением их сродства к инсулину. Но в большинстве случаев ИР вызвана дефектами передачи инсулинового сигнала на пострецепторном уровне, за счет структурно-функциональных нарушений белков, вовлеченных в осуществление сигнальных процессов. Однако молекулярные механизмы, определяющие развитие ИР, до сих пор окончательно не изучены.

Известно, что ИР развивается на уровне основных тканей-мишеней, к которым относятся мышечная, жировая и печеночная ткани [7]. ИР мышечной ткани является наиболее ранним дефектом, который проявляется снижением транспорта глюкозы и глюконеогенеза в миоцитах. Снижение концентрации инсулина в печени характеризуется отсутствием его ингибирующего влияния на процессы глюконеогенеза, снижением синтеза гликогена, активацией процессов гликогенолиза, что приводит к повышению продукции глюкозы печенью.

Другим важным звеном в развитии гипергликемии является резистентность жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина, в результате чего высвобождается большое количество свободных жирных кислот (СЖК), что активизирует процессы глюконеогенеза, повышает синтез липопротеидов в печени, приводя к повышенному образованию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ), а также оказывает прямое повреждающее действие на β -клетки поджелудочной железы, снижая их секреторную способность (эффект «липотоксичности») [8, 9].

Таким образом, с позиции доказательной медицины, именно ИР ответственна за развитие основных метаболических нарушений, определяющих генез СД 2 типа и взаимосвязь данной патологии с другими компонентами метаболического синдрома (МС) – висцеральное ожирение, дислипидемия, атеросклероз и артериальная гипертензия (АГ). В связи с чем разработка эффективных путей ее коррекции представляется очевидно обоснованной, ключевой мишенью терапевтического воздействия. Уменьшение выраженности ИР в тканях-мишенях позволяет воздействовать на ведущие составляющие МС, предотвращать развитие фатальных сердечно-сосудистых событий.

Этой задаче уделяется огромное внимание при разработке современных алгоритмов ведения СД 2 типа. Так, Американской Диабетической Ассоциацией, совместно с Европейской Ассоциацией по изучению СД в сентябре 2006 года был разработан Консенсус по управлению СД 2 типа, в соответствии с которым с воздействия на ИР стартует медикаментозная терапия: препаратом выбора является метформин, назначаемый на этапе установления диагноза СД 2 типа. В качестве препаратов 2-го ряда, наравне с такими известными лекарственными средствами, как инсулин и препараты группы сульфонилмочевины впервые рекомендуется более широкое использование препаратов группы тиазолидиндионов [10].

Первым представителем данной группы препаратов являлся троглитазон, синтезированный в 1983 году, и предназначенный для лечения больных СД 2 типа. Однако в связи с гепатотоксичностью препарат в 2000 году запрещен FDA для клинического применения. Современные представители класса глитазонов: пиоглитазон и росиглитазон – обладают большим сродством к рецепторам PPAR γ , причем у росиглитазона оно в 30 раз выше, чем у пиоглитазона и в 100 раз выше, чем у троглитазона. Сообщений о гепатотоксичности этих препаратов не встречалось. При анализе результатов многоцентровых исследований по влиянию различных сахароснижающих препаратов на функцию печени показано, что повышение уровня АЛТ, как одного из основных маркеров повреждения печеночной ткани, более чем в 3 раза наблюдается при применении росиглитазона реже, чем при использовании производных сульфонилмочевины, метформина или инсулина [11].

На сегодняшний день росиглитазон представляется самым современным препаратом из группы тиазолидиндионов, и является селективным агонистом ядерных рецепторов PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом), которые находятся в основных инсулиночувствительных «тканях-мишенях»: жировой ткани, скелетной мускулатуре и печени и регулируют транскрипцию генов, регулирующих углеводный и липидный обмен. Благоприятное воздействие росиглитазона на метаболизм глюкозы осуществляется, в частно-

сти, за счет влияния на механизмы передачи инсулинового сигнала: повышения активности глюкозных транспортеров GLUT-1 и GLUT-4. А основные метаболические эффекты в жировой ткани осуществляются за счет снижения уровня СЖК, что благоприятно отражается на чувствительности периферических тканей к инсулину и приводит к уменьшению уровня атерогенных липидов в крови. В клинических исследованиях улучшение контроля уровня гликемии при назначении росиглитазона подтверждалось измерениями уровня глюкозы в плазме натощак, гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и сопутствующим снижением уровня инсулина и С-пептида, как натощак, так и после приема пищи [12, 13]. Благоприятное влияние росиглитазона на ИР улучшает также функциональное состояние β -клеток поджелудочной железы вследствие уменьшения глюкозо- и липотоксичности [14]. В настоящее время изучается потенциал препаратов из группы тиазолидиндионов в отношении атерогенеза, включая их воздействие на дислипидемию, процессы тромбообразования и системного воспаления.

Положительное воздействие на атерогенез может осуществляться за счет снижения пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, экспрессии молекул адгезии, миграции моноцитов, а также гиполипидемического действия росиглитазона. В контролируемых испытаниях всего диапазона рекомендованных доз росиглитазона малеата в качестве монотерапии наблюдался рост концентрации общего холестерина, ЛПВП и снижение уровня СЖК. Отмечено, что при дозе росиглитазона малеата 4 мг уровень СЖК уменьшался в среднем на 7,8%, уровень ЛПВП увеличивался на 11,4%. При дозе росиглитазона малеата 8 мг уровень свободных жирных кислот уменьшался в среднем на 14,7%, уровень ЛПВП увеличивался на 14,2%. Доказано уменьшение на фоне приема росиглитазона уровня ТГ и ЛПНП с изменением состава последних в сторону преобладания более крупных, менее атерогенных молекул [15]. Росиглитазон, таким образом, может уменьшить кардиоваскулярные риски посредством повышения чувствительности к инсулину, снижение которой описано как независимый фактор риска развития коронарной болезни сердца и цереброваскулярной болезни. ИР является также фактором риска развития АГ, которая у больных СД в 2 раза выше, чем у людей без него.

К настоящему моменту проведено 3 долгосрочных рандомизированных исследования, содержащих информацию о частоте развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности на фоне лечения росиглитазоном. Исследование ADOPT (A diabetes outcome progression trial) изучало длительность гликемического контроля у 4360 больных СД 2 типа с недавно установленным диагнозом (менее 3 лет) на фоне монотерапии росиглитазоном, метформином или глибуридом в максимально переносимых дозах в течение

в среднем 4 лет. Одновременно проводилась оценка риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний: фатального и нефатального инфаркта миокарда, инсульта и застойной сердечной недостаточности. Результаты исследования продемонстрировали, что риск сердечно-сосудистых осложнений не отличался в группах пациентов, получавших лечение росиглитазоном, метформином и глибуридом: частота серьезных сердечно-сосудистых событий составила 3,4% (n=49), 3,2% (n=46) и 1,8% (n=26) соответственно. Недавно был проведен дополнительный анализ риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и смертности на фоне монотерапии росиглитазоном в сравнении с метформином и глибуридом. Относительный риск развития ишемии миокарда, инфаркта миокарда или смерти в результате сердечно-сосудистых осложнений варьировал в пределах от 0,58 до 1,52 и статистически значимо не различался в группах больных, получавших разные препараты.

Результаты исследования DREAM (Diabetes reduction assessment with ramipril and rosiglitazone medication) демонстрируют похожую картину. DREAM было разработано для оценки снижения риска развития СД 2 типа на фоне длительной терапии росиглитазоном или рамиприлом, кроме того, оценивался риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. По данным результатов исследования, в котором принимали участие 5269 пациентов, не наблюдалось статистически значимой разницы между группами, получавшими лечение росиглитазоном, и группами, получавшими плацебо, по частоте развития инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, впервые возникшей стенокардии, смерти в результате сердечно-сосудистых осложнений или реваскуляризации. Одинаковое число пациентов, получавших росиглитазон, рамиприл или плацебо, демонстрировали любое сердечно-сосудистое осложнение.

Основной целью 6-летнего исследования RECORD (Rosiglitazone evaluated for cardiac outcomes and regulation of glycaemia in diabetes) было сравнить риск сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа на фоне лечения росиглитазоном в сочетании с метформином или препаратами сульфонилмочевины и на фоне терапии метформином в сочетании с препаратами сульфонилмочевины (группа контроля). В исследовании приняли участие 4447 больных СД 2 типа с уровнем гликозилированного гемоглобина 7–9% на фоне приема максимальных доз метформина или препаратов сульфонилмочевины в виде монотерапии. Не включались пациенты с застойной сердечной недостаточностью, госпитализацией по причине сердечно-сосудистых заболеваний в течение 3 мес. до начала исследования и ожидаемыми сердечно-сосудистыми вмешательствами. Первичной конечной точкой исследования была госпитализация или смерть в результате осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Госпитализация по причине осложнений сердечно-сосудистых заболеваний включала случаи

госпитализации в результате инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии, застойной сердечной недостаточности, ампутации конечности, незапланированной реваскуляризации или какой-либо другой сердечно-сосудистой причины. Смерть в результате осложнений сердечно-сосудистых заболеваний включала случаи смерти вследствие острого инфаркта миокарда или инсульта, застойной сердечной недостаточности и внезапную смерть. Вторичной конечной точкой была смерть от любых причин, комбинированный показатель сердечно-сосудистой смертности и госпитализации, развитие застойной сердечной недостаточности, микрососудистые осложнения СД и ухудшение гликемического контроля с переводом пациента на инсулинотерапию. Согласно результатам промежуточного анализа исследования RECORD частота госпитализации или смерти в результате осложнений сердечно-сосудистых заболеваний была низкой – 3,1%. Не наблюдалось статистически значимой разницы в частоте случаев госпитализации или смерти в результате сердечно-сосудистых причин между группой пациентов, получающих росиглитазон, и контрольной группой. Общее число пациентов, госпитализированных или умерших вследствие осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, составило 217 человек в группе приема росиглитазона и 202 человека в контрольной группе (относительный риск 1,08, 95% ДИ [0,89–1,31]). После включения в анализ дополнительного количества больных с ожидаемой госпитализацией или смертью вследствие сердечно-сосудистых осложнений относительный риск указанных событий увеличился до 1,11, 95% ДИ [0,93–1,32]. Также не наблюдалось статистически значимой разницы между группой получавшей росиглитазон и контрольной группой в частоте развития инфаркта миокарда и комбинированного показателя сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда и инсульта. Относительный риск развившегося и развивающегося инфаркта миокарда в группе приема росиглитазона в сравнении с группой контроля составил 1,23, 95% ДИ [0,81–1,86]. Относительный риск инсульта также был сходным в группе приема росиглитазона и группе контроля – 0,76, 95% ДИ [0,47–1,23]. Отмечено большее число случаев сердечной недостаточности на фоне терапии росиглитазоном: относительный риск 2,15, 95% ДИ [1,3–3,57].

Многочисленные контролируемые клинические исследования показали высокую эффективность и безопасность росиглитазона, как в монотерапии, так и в комбинации с различными пероральными сахароснижающими препаратами. Причем, комбинированный прием росиглитазона с метформином, препаратами сульфонилмочевины или инсулином существенно уменьшал гипергликемию по сравнению с монотерапией этими лекарственными средствами.

Необходимо подчеркнуть, что высокая эффективность росиглитазона была подтверждена не только в лечении, но и в профилактике развития

СД 2 типа. Особая актуальность данной проблемы объясняется значительным ростом распространенности преддиабета в популяции. Международная Федерация Диабета (IDF) предполагает, что различные нарушения регуляции глюкозы (НТГ или НГН) имеет более чем 8% взрослого населения мира, причем ежегодно у 5–10% этих пациентов может развиваться СД, а количество людей, находящихся на стадии преддиабета, возрастет с 300 миллионов человек по всему миру в 2003 г. до около 500 миллионов к 2025 г. [16]. Завершившееся в 2006 г. крупное многоцентровое исследование по профилактике диабета DREAM показало, что использование росиглитазона в суточной дозировке 8 мг приводит к статистически значимому снижению риска развития СД 2 типа на 62% ($p < 0,001$) по отношению к плацебо среди людей с высоким риском развития

заболевания. Результаты по профилактике СД, достигнутые в исследовании DREAM, выше, чем показатели, представленные ранее с помощью использования метформина и акарбозы. Уменьшение случаев СД 2 типа у пациентов с НТГ и НГН было независимо от пола, возраста и этнической принадлежности участников, а также от исходного веса и характера распределения жировой ткани.

Первым генериком росиглитазона стал препарат Роглит компании «Гедеон Рихтер», зарегистрированный в России в сентябре 2006 г. Более широкое использование росиглитазона в управлении СД 2 типа, позволит проводить эффективную коррекцию ИР и улучшить функцию β -клеток, обеспечивая надежный метаболический контроль, а также многофакторную коррекцию факторов риска микро- и макрососудистых осложнений СД 2 типа.

Литература

1. Аметов А.С. Инсулиносекретия и инсулинорезистентность: две стороны одной медали. Проблемы эндокринологии; 2002,Т.48, № 3,стр. 31-36.
2. Аметов А.С. Нарушения жизненного цикла и функции β -клеток поджелудочной железы: центральное звено патогенеза сахарного диабета 2 типа. Учебное пособие. М, 2002г.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты, М,2004; 44-84.
4. Clauser E, Leconte I, Auzan C., Molecular basis of Insulin Resistance Hormone Research, 1992,38: 5-12.
5. DeFronzo, R.A Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: a blanked overview. Diabetologia. 1992, vol.35:389-397
6. Carpenter J-L. Insulin-Induced and constitutive internalization of the insulin receptor. Hormone Research, 1992;38:13-18
7. DeFronzo, R.A.. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. Diabetes. 1988, 37:667-687.
8. Boden G. Shulman GI. Free acids in obesity and type 2 diabetes: defining their rилe in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction. Eur J Clin Invest. 2002;32(suppl.3):14-9.Howard B.V. Howard W.J. Dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus Endocrine reviews 1994; vol.15, № 3: 263-274.
10. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Heine R.J., Holman R.R., Sherwin R., and Zinman B. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy; Diabetes Care 2006; 49: 1711–21.
11. Forman LM, Simmons DA, Diamond RH. Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone. Ann Intern Med. 2000;132:118-121.
12. Arny I, Werner,M.T. Travagliani. A Review of rosiglitazone in type 2 diabetes Mellitus. Pharmacotherapy. Pharmacotherapy Publications 2001,21(9):1082-1099. Diamant M, Heine RJ Thiazolidinediones in type2 diabetes mellitus:current clinical evidence Diabetes Drugs 2003;63:1373-1405.
13. Ovalle F, Bell DS. Clinical evidence of thiazolidinediones –induced improvement of pancreatic cell function in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2002;4: 56-59.
14. Fonseca VA Biswas N Salzman A Once-daily rosiglitazone in combination with metformin effectively reduced hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. Diabetes 1999 ;48: A100.
15. SecreeR,ShawJ,ZimmetP.Diabetes and impaired glucose tolerance:prevalence and projection Diabetes atlas,2nd end Brussels: International Diabetes Federation,2003:17-71
16. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial www.thelancet.com(published online September 15,2006)