

Коррекция метаболического профиля больных сахарным диабетом 2 типа, страдающих ожирением, антидиабетическим препаратом с активным компонентом на основ

А. Ю. Рязанова, Н. В. Рогова

В настоящее время ожирение остается основной проблемой здравоохранения во всем мире. Это связано с изменениями в образе жизни людей, произошедшими за последние 100 лет, а именно в питании и физической активности. В результате в популяции прогрессирует набор веса и растет число людей с метаболическими нарушениями, в том числе с СД 2 типа [1]. По данным ВОЗ проблема ожирения становится более серьезной проблемой современного общества, чем недоедание. Если эта тенденция сохранится, 60% населения мира будет иметь избыточный вес или ожирение к 2030 г. [2].

Развитие ожирения 3-й степени ряд авторов называют глобальной эпидемией, уделяя особое внимание его негативному влиянию на здоровье, так как увеличение индекса массы тела (ИМТ) предполагает повышенный риск смертности [3, 4]. Считается, что избыточный вес и ожирение сегодня убивают больше людей, чем выраженный дефицит массы тела [2].

Ожирение является основным фактором развития инсулинорезистентности и, как следствие, развития метаболических нарушений и СД 2 типа. Тесная связь между ожирением и диабетом привела к возникновению в англоязычной литературе термина «diabesity» (диабетожирения), подчеркивающего тот факт, что большинство людей с диабетом имеют избыточный вес или ожирение [5, 6]. Сочетание СД 2 типа и ожирения увеличивает риск смерти в 7 раз [7].

Нарушение чувствительности периферических тканей к инсулину является одним из основных патогенетических механизмов в развитии СД 2 типа [8].

Инсулинорезистентность характеризуется повышенной продукцией глюкозы печенью, снижением захвата и утилизации глюкозы мышечной тканью и усилением липолиза в жировой ткани [9]. Считается, что основной причиной инсулинорезистентности являются пострецепторные нарушения передачи сигнала инсулина [10].

Действие инсулина инициируется связыванием инсулина с рецептором на поверхности клетки, что приводит к активации рецепторной тирозинкиназы и передаче сигнала в клетку [11].

С-концевой домен способствует стабильности рецептора и играет роль в регуляции функционирования киназы, воздействуя на сродство к АТФ и субстратов *in vitro*, максимальную скорость реакции и ответ на стимуляцию инсулином [12], а также является сайтом прикрепления одного из субстратов рецептора инсулина [13], ответственного за механизмы прерывания действия инсулина, таких как активация специфических фосфатаз, дефосфорилирующих остатки тирозина, и фосфорилирование специфических остатков серина и треонина рецептора инсулина и его мишеней [14]. По-видимому, в норме эти механизмы лежат в основе негативной обратной связи регуляции действия инсулина, но именно эти механизмы и могут быть вовлечены в патогенез СД 2 типа, а значит, фармакологическое воздействие на С-концевой домен рецептора инсулина может способствовать повышению чувствительности инсулинзависимых тканей к действию инсулина, что и стало предпосылкой к изучению активного компонента на основе антител к С-концевому фрагменту рецептора инсулина у больных с СД 2 типа и ожирением [15].

Целью данного исследования было изучить терапевтические возможности технологически обработанных антител к С-концевому фрагменту β -субъединицы рецептора инсулина в терапии ожирения и метаболических нарушений у пациентов с СД 2 типа.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ (НУЗ ОКБ на ст. Волгоград-I ОАО «РЖД»).

Выполнено открытое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах для изучения эффектов антител к С-концевому фрагменту β -субъединицы рецептора инсулина (анти- β RI), аффинно очищенных (в составе комплексного препарата Субетта в дозе 0,006 г; при производстве препарата антитела наносятся на изомальт в виде смеси трех активных водно-спиртовых разведений субстанции, разведенной соответственно в 10012, 10030, 100200 раз).

Для исследования был отобран 31 пациент (средний возраст $62,1 \pm 5,4$ года, 4 мужчин/27 женщин) с СД 2 типа (длительность заболевания $4,3 \pm 2,2$ года). На момент включения в исследование пациенты имели ИМТ более 30

кг/м2 и уровень гликированного гемоглобина 7,0–8,0%, не получали ранее сахароснижающие препараты как минимум в течение 2 недель до включения в исследование или получали метформин (Сиофор, ООО «Берлин-Хеми/Менарини») в виде монотерапии без изменения дозы метформина как минимум в течение 2 недель до момента включения в исследование. Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на включение в исследование.

Пациенты, получавшие метформин до включения в исследование, были стратифицированы в группу комбинированного лечения (12 человек): к терапии метформином был добавлен препарат с анти-βRI. На протяжении 3 месяцев исследования дозировка метформина оставалась без изменений.

Пациенты, не получающие сахароснижающую терапию до включения в исследование на протяжении как минимум 2 недель, были рандомизированы в две группы, которым назначалась терапия анти-βRI (10 человек) либо метформином в дозе 500 мг 1 раз в сутки (9 человек).

После окончания исследования все пациенты, получающие монотерапию анти-βRI, были переведены на терапию метформином. Пациентам группы комбинированного лечения после окончания исследования либо увеличивали дозу метформина, либо добавляли к метформину второй гипогликемический препарат.

В ходе исследования проводилась оценка антропометрических показателей (вес тела, ИМТ), гликемического статуса, липидного профиля, уровня инсулинемии натощак с расчетом индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, $HOMA-IR = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$), измерялись при включении пациентов в исследование, через 1 неделю, 2 недели, 1, 2 и 3 месяца от начала терапии.

Результаты исследования

На момент включения в исследование вес пациентов, которые были стратифицированы в группу комбинированной терапии анти-βRI и метформином или монотерапии анти-βRI, в среднем составил 90,05 ± 11,49 кг. Масса тела 5 (22,7%) пациентов находилась в пределах 75,5–80 кг, 7 пациентов (31,8%) — 80–90 кг, 6 пациентов (27,3%) — 90–100 кг и 4 пациентов (18,2%) — 100–123 кг.

Через 3 месяца терапии вес пациентов достоверно снизился и составил 87,38 ± 11,20 кг, что сопровождалось статистически значимым уменьшением показателей ИМТ и отношения окружности талии к окружности бедра (p < 0,05, критерий Стьюдента для парных сравнений, табл. 1). Максимальное снижение веса наблюдалось у пациента с исходной массой тела 98 кг и составило 7,1 кг за 3 месяца терапии, минимальное — у пациента с исходной массой тела в 77 кг — на 0,8 кг.

Таблица 1

Динамика антропометрических показателей на фоне комбинированной терапии анти-βRI и метформином или монотерапии анти-βRI (n = 22)

	Мин.	Макс.	M	m	Δ к визиту 0	95% ДИ	p	
	Вес, кг							
Исходно	75,5	123	90,05	11,49				
Через 3 месяца	73,1	119,7	87,38	11,20	2,673	1,876	3,470	0,001
	ИМТ, кг/м ²							
Исходно	30	39,41	33,82	3,08				
Через 3 месяца	28,33	38,87	32,83	3,17	0,990	0,696	1,285	0,001

Примечание. p – критерий Стьюдента для парных сравнений.

Таблица 2

Динамика антропометрических показателей на фоне монотерапии анти-βRI, комбинированной терапии анти-βRI и метформином и монотерапии метформином

	Группа анти-βRI n = 10			Группа анти-βRI + метформин n = 12			Группа метформина n = 9			p, Kruskal Wallis Test
	M	m	Δ к исходному	M	m	Δ к исходному	M	m	Δ к исходному	
	Вес, кг									
Исходно	86,85	8,46		92,73	13,29		91,33	12,33		0,615
Через 3 месяца	84,24	8,81	–2,61*	90,00	12,63	–2,72*	88,33	11,28	–3,00*	0,544
	ИМТ, кг/м ²									
Исходно	33,18	3,36		34,44	2,71		34,18	4,05		0,501
Через 3 месяца	32,09	3,70	–1,09*	33,45	2,66	–0,99*	33,06	3,68	–1,12*	0,390

Примечание. * p < 0,05, Wilcoxon Signed Ranks Test.

При сравнении антропометрических показателей пациентов трех групп между собой значимых различий веса и ИМТ между группами как при включении в исследование, так и через 3 месяца терапии выявлено не было (p > 0,05, Kruskal Wallis Test), при этом во всех группах наблюдалось достоверное снижение веса и ИМТ на фоне проводимой терапии (p < 0,05, Wilcoxon Signed Ranks Test, табл. 2).

Гликемия натощак объединенной группы, получающей монотерапию анти-βRI либо комбинированную терапию, исходно составила 7,24 ± 0,3 ммоль/л. Достоверное снижение гликемии натощак (p < 0,05, критерий Стьюдента для парных сравнений) наблюдалось через 2 месяца от начала терапии и составило 6,35 ± 0,42 ммоль/л, через 3 месяца — 5,82 ± 0,41 ммоль/л (p < 0,05, табл. 3).

Постприанальная гликемия значимо снизилась через 2 недели от начала терапии с $9,24 \pm 0,49$ ммоль/л до $8,95 \pm 0,62$ ммоль/л и на конец исследования составила $7,75 \pm 0,40$ ммоль/л ($p < 0,05$, табл. 3). Уровень гликированного гемоглобина при поступлении составлял $7,37 \pm 0,26$ ммоль/л и значимо снизился до $6,82 \pm 0,35$ на конец исследования ($p < 0,05$, табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей углеводного обмена на фоне комбинированной терапии анти-βRI и метформином или монотерапии анти-βRI (n = 22)

	Мин.	Макс.	M	m	Δ к визиту 0	95% ДИ		p
Гликемия натощак, ммоль/л								
Исходно	6,7	7,8	7,24	0,30				
Через 1 неделю	6,4	7,8	7,20	0,38	0,045	-0,080	0,171	0,459
Через 2 недели	6,5	7,7	7,14	0,32	0,100	-0,006	0,206	0,063
Через 1 месяц	6	7,6	6,74	0,45	0,505	0,287	0,722	0,001
Через 2 месяца	5,3	7,1	6,35	0,42	0,886	0,667	1,105	0,001
Через 3 месяца	5	6,5	5,82	0,41	1,418	1,161	1,675	0,001
Постприанальная гликемия, ммоль/л								
Исходно	8,4	10,1	9,24	0,49				
Через 1 неделю	8,1	10,1	9,19	0,50	0,055	-0,142	0,251	0,569
Через 2 недели	7,1	9,9	8,95	0,62	0,286	0,045	0,528	0,022
Через 1 месяц	7	9,6	8,25	0,65	0,995	0,711	1,280	0,001
Через 2 месяца	7,1	8,5	7,94	0,44	1,305	0,996	1,613	0,001
Через 3 месяца	6,9	8,4	7,75	0,40	1,491	1,204	1,778	0,001
Гликированный гемоглобин, %								
Исходно	7,1	7,8	7,37	0,26				
Через 3 месяца	6,2	7,4	6,82	0,35	0,550	0,399	0,701	0,001

Примечание. p — критерий Стьюдента для парных сравнения.

Исходно показатели углеводного обмена у пациентов исследуемых групп достоверно не различались ($p > 0,05$, Kruskal Wallis Test). На фоне терапии на конец исследования гликемия натощак, постприанальная гликемия и гликированный гемоглобин достоверно снизились во всех исследуемых группах. При этом статистически значимое снижение гликемии натощак наблюдалось уже через 1 неделю от начала терапии метформином и через 1 месяц от начала монотерапии или добавлении к метформину терапии анти-βRI. При сравнении показателей углеводного обмена через 3 месяца терапии в группе монотерапии анти-βRI показатели постприанальной гликемии были достоверно ниже по сравнению с терапией метформином и комбинированной терапией ($p < 0,05$, Kruskal Wallis Test, табл. 4).

Динамика показателей углеводного обмена на фоне монотерапии анти-βRI, комбинированной терапии анти-βRI и метформином и монотерапии метформином										Таблица 4
	Группа анти-βRI n = 10			Группа анти-βRI + метформин n = 12			Группа метформина n = 9			p (Kruskal Wallis Test)
	M	m	Δ к исходному	M	m	Δ к исходному	M	m	Δ к исходному	
	Гликемия натощак, ммоль/л									
Исходно	7,18	0,25		7,29	0,34		7,28	0,37		0,646
Через 1 неделю	7,14	0,33	-0,04	7,24	0,43	-0,05	6,87	0,41	-0,41*	0,122
Через 2 недели	7,08	0,32	-0,10	7,19	0,33	-0,10	6,23	0,39	-1,04*	0,001
Через 1 месяц	6,71	0,41	-0,47*	6,76	0,50	-0,53*	5,94	0,50	-1,33*	0,004
Через 2 месяца	6,17	0,39	-1,01*	6,51	0,40	-0,78*	5,74	0,47	-1,53*	0,008
Через 3 месяца	5,67	0,39	-1,51*	5,95	0,40	-1,34*	5,71	0,43	-1,57*	0,152
	Постприанальная гликемия, ммоль/л									
Исходно	9,39	0,59		9,12	0,38		9,16	0,59		0,377
Через 1 неделю	9,33	0,37	-0,06	9,07	0,57	-0,05	9,10	0,53	-0,06	0,425
Через 2 недели	9,17	0,50	-0,22	8,78	0,66	-0,34	8,91	0,49	-0,24	0,284
Через 1 месяц	8,23	0,71	-1,16	8,26	0,62	-0,86*	8,60	0,33	-0,56	0,191
Через 2 месяца	7,65	0,44	-1,74*	8,18	0,27	-0,94*	8,47	0,25	-0,69*	0,001
Через 3 месяца	7,55	0,34	-1,84*	7,92	0,38	-1,20*	8,12	0,26	-1,03*	0,006
	Гликированный гемоглобин, %									
Исходно	7,38	0,31		7,36	0,23		7,41	0,24		0,847
Через 3 месяца	6,77	0,38	-0,61*	6,86	0,33	-0,50*	6,72	0,31	-0,69*	0,756
Примечание. * p < 0,05, Wilcoxon Signed Ranks Test										

Хороший эффект терапии новым антидиабетическим препаратом, содержащим анти-βRI, на показатели углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа и ожирением сопровождался улучшением показателей инсулинорезистентности, а именно инсулинемии натощак и индекса HOMA-IR, что подтверждает предполагаемый механизм действия нового препарата как инсулиносенситайзера. Как известно, уровень инсулинемии натощак и значение индекса HOMA-IR коррелируют со степенью выраженности инсулинорезистентности. На фоне терапии у пациентов с СД 2 типа и ожирением наблюдалось снижение уровня инсулинемии натощак и индекса HOMA-IR через 1 месяц от начала терапии ($p < 0,05$, критерий Стьюдента для парных сравнений, табл. 5).

Динамика показателей инсулинорезистентности на фоне комбинированной терапии анти-βRI и метформином или монотерапии анти-βRI (n = 22)								
	Мин.	Макс.	M	m	Δ к визиту 0	95% ДИ		p
	Инсулинемия натощак, мкЕд/мл							
Исходно	12	23,8	18,38	2,88				
Через 1 неделю	12,5	22,1	17,64	2,59	0,74	-0,26	1,74	0,140
Через 2 недели	11,6	23,1	17,51	3,37	0,87	-0,14	1,88	0,090
Через 1 месяц	12,6	18,9	15,67	2,25	2,71	1,53	3,88	0,001
Через 2 месяца	6,4	20,1	14,67	3,54	3,71	2,25	5,17	0,001
Через 3 месяца	8,3	18,1	13,90	2,55	4,48	3,12	5,83	0,001
	Индекс HOMA-IR							
Исходно	4,11	7,72	5,91	0,96				
Через 1 неделю	4,17	7,37	5,64	0,89	0,27	-0,11	0,66	0,158
Через 2 недели	3,82	7,26	5,55	1,09	0,36	-0,02	0,73	0,060
Через 1 месяц	3,47	6,1	4,70	0,80	1,21	0,81	1,61	0,001
Через 2 месяца	1,96	5,74	4,14	1,03	1,77	1,32	2,22	0,001
Через 3 месяца	2,25	4,97	3,61	0,80	2,30	1,87	2,72	0,001

При сравнении показателей инсулинорезистентности пациентов трех групп между собой достоверных различий между группами как при включении в исследование, так и через 3 месяца терапии выявлено не было ($p > 0,05$, Kruskal Wallis Test). При этом во всех группах наблюдалось достоверное снижение инсулинемии натощак и индекса HOMA-IR на фоне проводимой терапии ($p < 0,05$, Wilcoxon Signed Ranks Test, табл. 6).

Таблица 6

Динамика показателей инсулинорезистентности на фоне монотерапии анти-βRI, комбинированной терапии анти-βRI и метформином и монотерапии метформином

	Группа анти-βRI, n = 10			Группа анти-βRI + метформин, n = 12			Группа метформина n = 9			p (Kruskal Wallis Test)
	M	m	Δ к исходному	M	m	Δ к исходному	M	M	Δ к исходному	
	Инсулинемия натощак, мкЕд/мл									
Исходно	18,80	1,56		18,03	3,68		18,93	1,28		0,918
Через 1 неделю	18,55	1,79	-0,25	16,88	2,96	-1,15	18,19	0,84	-0,74	0,320
Через 2 недели	18,44	2,91	-0,36	16,73	3,65	-1,29	16,81	1,67	-2,12*	0,432
Через 1 месяц	15,90	1,85	-2,90*	15,48	2,60	-2,55*	14,41	1,68	-4,52*	0,314
Через 2 месяца	14,66	2,71	-4,14*	14,68	4,24	-3,35*	13,78	1,11	-5,16*	0,693
Через 3 месяца	13,04	2,94	-5,76*	14,62	2,03	-3,41*	13,52	1,37	-5,41*	0,226
	Индекс HOMA-IR									
Исходно	6,00	0,54		5,84	1,22		6,12	0,38		0,828
Через 1 неделю	5,89	0,61	-0,11	5,44	1,06	-0,40	5,54	0,24	-0,57*	0,185
Через 2 недели	5,81	0,98	-0,19	5,34	1,17	-0,50	4,66	0,60	-1,45*	0,084
Через 1 месяц	4,74	0,62	-1,26*	4,67	0,94	-1,17*	3,79	0,42	-2,32*	0,035
Через 2 месяца	4,01	0,71	-1,99*	4,25	1,26	-1,59*	3,51	0,34	-2,60*	0,098
Через 3 месяца	3,29	0,85	-2,71*	3,88	0,69	-1,96*	3,42	0,36	-2,69*	0,096

Примечание. * p < 0,05, Wilcoxon Signed Ranks Test.

Терапия анти-βRI сопровождалась достоверным снижением уровня общего холестерина (ОХ) за счет снижения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и повышением холестерина высокой плотности (ХС-ЛПВП) к 3-му месяцу терапии ($p < 0,05$, критерий Стьюдента для парных сравнений, табл. 7).

При сравнении показателей липидного обмена пациентов трех групп между собой достоверных различий между группами как при включении в исследование, так и через 3 месяца терапии выявлено не было ($p > 0,05$, Kruskal Wallis Test), при этом во всех группах наблюдалось достоверное снижение ОХ и ХС-ЛПНП на фоне проводимой терапии ($p < 0,05$, Wilcoxon Signed Ranks Test, табл. 8).

Таблица 7

Динамика показателей липидного обмена на фоне комбинированной терапии анти-βRI и метформином или монотерапии анти-βRI (n = 22)

	Мин.	Макс.	M	m	Δ к визиту 0	95% ДИ		p
Общий холестерин, ммоль/л								
Исходно	4,6	6,8	5,64	0,62				
Через 3 месяца	4,2	6	4,99	0,54	0,650	0,474	0,826	0,001
Триглицериды, ммоль/л								
Исходно	1	2,9	1,88	0,54				
Через 3 месяца	1	2,4	1,66	0,36	0,224	-0,002	0,450	0,051
ХС-ЛПНП, ммоль/л								
Исходно	2,72	5,3	4,04	0,71				
Через 3 месяца	2,46	4,5	3,22	0,58	0,825	0,563	1,086	0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л								
Исходно	0,6	2,2	1,22	0,32				
Через 3 месяца	1,1	1,9	1,44	0,25	-0,220	-0,360	-0,079	0,004

Таблица 8

Динамика показателей липидного обмена на фоне монотерапии анти-βRI, комбинированной терапии анти-βRI и метформином и монотерапии метформином

	Группа анти-βRI n = 10			Группа анти-βRI + метформин n = 12			Группа метформина n = 9			p (Kruskal Wallis Test)
	M	m	Δ к исходному	M	m	Δ к исходному	M	m	Δ к исходному	
ОХ										
Исходно	5,55	0,61		5,72	0,65		5,88	0,73		0,459
Через 3 месяца	4,83	0,47	-0,72*	5,13	0,58	-0,59*	5,22	0,67	-0,66	0,492
Триглицериды исходно	1,95	0,37		1,83	0,67		1,97	0,47		0,809
Через 3 месяца	1,67	0,34	-0,28*	1,65	0,40	-0,18	1,76	0,28	-0,21	0,784
ХС-ЛПНП исходно	4,04	0,59		4,04	0,83		3,93	0,87		0,830
Через 3 месяца	3,05	0,48	-1,00*	3,36	0,63	-0,68*	3,16	0,78	-0,77*	0,535
ХС-ЛПВП исходно	1,12	0,17		1,31	0,40		1,06	0,22		0,108
Через 3 месяца	1,45	0,27	0,34*	1,43	0,23	0,12	1,27	0,19	0,21	0,213

Обсуждение

Проблема поиска лекарственных препаратов, влияющих на инсулинорезистентность, остается актуальной в наши дни [16]. Существующие классы гипогликемических препаратов эффективны в оптимизации уровня гликемии, но с учетом полиморбидности СД 2 типа и разнообразной клинической картины протекания заболевания у каждого отдельно взятого пациента, необходимо добиваться индивидуальных целей в лечении [17]. Под этим подразумевается не только снижение гликированного гемоглобина, но и предотвращение риска развития/прогрессирования сопутствующих заболеваний, улучшение качества жизни, которые могут быть достигнуты при повышении чувствительности тканей к инсулину.

В последние годы научное сообщество бурно обсуждает роль инсулинорезистентности в развитии не только СД 2 типа, но и многих других заболеваний [18]. Инсулинорезистентность у пациентов с ожирением рассматривается как фактор риска возникновения рака [19]. Доказано, что повышенный уровень гликемии и нарушение передачи сигналов инсулина ведут к развитию диабетической кардиомиопатии [20].

В проведенном исследовании анализ полученных данных позволяет заключить, что у пациентов с СД 2 типа и длительностью заболевания $4,3 \pm 2,2$ года и исходным уровнем 7,0–8,0% анти-βRI продемонстрировали эффективность через 3 месяца терапии в отношении стабилизации параметров углеводного обмена, а также снижении массы тела и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, что имеет важное практическое значение в терапии СД 2 типа.

В Государственном реестре лекарственных средств Минздрава зарегистрирован единственный лекарственный препарат, содержащий технологически обработанные антитела к С-концевому фрагменту β-субъединицы рецептора инсулина и антитела к эндотелиальной NO-синтазе, под торговым наименованием Субетта (рис.).

Государственный реестр лекарственных средств

ГРЭС ЕЭК Сервис Справка

Регистрационное удостоверение

Вернуться к ГРЭС

1. Номер: ЛСР-007376/10 Дата регистрации: 29.07.2010

Срок владения в гражданском обороте: Бессрочный

2. Наименование держателя или владельца: Общество с ограниченной ответственностью "Научно-производственная фирма "МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ" (ООО "НПФ "МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ") Страна: Россия

3. Торговое наименование лекарственного препарата: Субетта

4. Международное непатентованное или группировочное наименование: [Пустое поле]

10. Автоматическая химическая классификация

Код АТХ	АТХ
A10BX	Другие гипогликемические препараты, кроме инсулинов

11. Фармацевтическая субстанция

Международное непатентованное или группировочное наименование	Торг. назн.	Производитель	Адрес	Срок годности	Условия хранения	Фармкод, статья / Номер ИД	Входит в перечень нарк. средств, вкл. веществ и их прекурсоров
Антитела к эндотелиальной NO синтазе инфузионные	Антитела к эндотелиальной NO синтазе инфузионные	АБ Биотехнологии Лтд	Pentlands Science Park, Bush Loan, Penicuik, Midlothian, EH26 8PZ, United Kingdom	5 лет	В защищенном от света месте, при температуре не выше минус 70 град.	P N002643/01-281217	-
Антитела к С-клеточному фактору роста-субъединицы рецептора инсулина инфузионные	Антитела к С-клеточному фактору роста-субъединицы рецептора инсулина инфузионные	АБ Биотехнологии Лтд	Pentlands Science Park, Bush Loan, Penicuik, Midlothian, EH26 8PZ, United Kingdom	5 лет	В защищенном от света месте, при температуре не выше минус 70 град.	ЛСР-007376/10-220118	-

Рис. Сведения из регистрационного удостоверения препарата Субетта (дата обращения — 04.07.2019 г.)

Уникальный механизм действия комплексного препарата позволяет оказывать прямое действие на рецептор инсулина, вследствие чего происходит запуск множества молекулярных каскадов, одним из которых является активация белка-переносчика глюкозы GLUT-4 (Glucose Transporter 4). Именно он осуществляет транспорт глюкозы внутрь клетки посредством облегченной диффузии [21]. Экспериментально доказана способность препарата увеличивать захват глюкозы мышечными клетками на 43% [22].

С точки зрения патогенеза СД 2 типа обоснована ранняя коррекция инсулинорезистентности, что позволяет отсрочить прогрессию метаболических нарушений. Кроме того, наряду с инсулинорезистентностью у пациентов с СД 2 типа и ожирением часто возникает липотоксичность, приводящая к развитию системного низкого порога воспаления, повышению уровня С-реактивного белка и нарушению всей физиологической деятельности адипокинов, включая гормоны, регулирующие чувство голода [23].

Кроме того, новый оригинальный гипогликемический препарат, содержащий анти-βRI, стимулирует синтез адипонектина, повышая его продукцию зрелыми адипоцитами человека [24], что позволяет влиять на причины прогрессирования заболеваний, уменьшая инсулинорезистентность как фактор риска.

Действуя на инсулиновый рецептор, Субетта увеличивает количество его активных форм [25]. Согласно инструкции по медицинскому применению, препарат используется в комбинированной терапии сахарного диабета [26]. Действие Субетты изучено в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях при СД 1 и 2 типов. Для использования препарата в монотерапии требуется дальнейшее изучение эффективности в лечении пациентов с СД 2 типа в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях.

Заключение

Результаты исследования показали, что один из активных компонентов комплексного препарата Субетта — анти-βRI — наряду с нормализацией углеводного обмена значительно снижает массу тела пациентов с СД 2 типа и ожирением. Представитель нового класса антидиабетических препаратов представляет интерес для дальнейшего изучения, так как способствует не только снижению гликемии, но и реализации негликемических эффектов: улучшению показателей липидного обмена и снижению веса пациентов.

Своевременная коррекция инсулинорезистентности может позволить предупредить прогрессирование метаболических заболеваний, которые способствуют тяжести течения заболевания вследствие анаболического действия инсулина и нарушенного инкретинового ответа.

Литература

1. Zheng Y., Ley S. H., Hu F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications // *Nat Rev Endocrinol.* 2018, Feb; 14 (2): 88–98.
2. WHO: Obesity and Overweight. Fact sheet No. 311. 2016. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/ (доступно на 28.06.2019).
3. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G., Lewington S., Sherliker P., Clarke R., Emberson J., Halsey J., Qizilbash N., Collins R., Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies // *Lancet.* 2009; 373: 1083–1096.
4. Fried M., Yumuk V., Oppert J. M., Scopinaro N., Torres A. J., Weiner R., Yashkov Y., Fruhbeck G. European Association for the Study of Obesity, International Federation for the Surgery of Obesity — European Chapter: Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery // *Obes Facts.* 2013; 6: 449–468.
5. International Diabetes Federation: Diabetes Atlas, 2nd ed. Brussels, International Diabetes Federation, 2003. www.diabetesatlas.org/component/attachments/?task=download&id=73 (доступно на 28.06.2019).
6. Hossain P., Kavar B., El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world — a growing challenge // *N Engl J Med.* 2007; 356: 213–215.
7. Oldridge N. B., Stump T. E., Nothwehr F. K., Clark D. O. Prevalence and outcomes of comorbid metabolic and cardiovascular conditions in middle- and older-age adults // *J Clin Epidemiol.* 2001; 54: 928–934.
8. Boucher J., Kleinriders A., Kahn R. C. Insulin Receptor Signaling in Normal and Insulin-Resistant // *States Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014; 6: a009191.
9. Bays H., Mandarino L., DeFronzo R. A. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach // *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, Feb; 89 (2): 463–478.
10. Granberry M. C., Fonseca V. A. Insulin resistance syndrome: options for treatment // *South Med J.* 1999, Jan; 92 (1): 2–15.
11. Kasuga M., Karlsson F. A., Kahn C. R. Insulin stimulates the phosphorylation of the 95,000-Dalton subunit of its own receptor // *Science.* 1982, Feb, 215 (4529): 185–187.
12. Gual P., Baron R., Alengrin F., Mothe I., Obberghen E. Insulin Receptor-Induced Phosphorylation of Cellular and Synthetic Substrates Is Regulated by the Receptor P-Subunit C-Terminus // *Endocrinology.* 1996. Vol. 137. P. 3416–3423.
13. Paz K., Voliovitch H., Hadari Y. R., Roberts C. T., LeRoith J. D., Zick Y. Interaction between the Insulin Receptor and Its Downstream Effectors // *Journal of Biological Chemistry.* 1996. Vol. 271. P. 6998–7003.
14. Sykietis G. P., Papavassiliou A. G. Serine Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate-1: A Novel Target for the Reversal of Insulin Resistance // *Molecular Endocrinology.* 2001. Vol. 15 (11). P. 1864–1869.
15. Paz K., Hemi R., LeRoith D., Karasik A., Elhananyi E., Kanety H., Zick Y. A Molecular Basis for Insulin Resistance // *Journal of Biological Chemistry.* 1997. Vol. 272. P. 29911–29918.
16. Adel S. Al-Zubairi, Eltayeb Elamin M. Molecular Targets in the Development of Antidiabetic Drugs // *International Journal of Pharmacology.* 2010, 6: 784–795.
17. Vaz J. A., Patnaik A. Diabetes mellitus: Exploring the challenges in the drug development process // *Perspect Clin Res.* 2012; 3 (3): 109–112.
18. Bornfeldt K. E., Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis // *Cell Metab.* 2011; 14 (5): 575–585.
19. Orgel E., Mittelman S. D. The links between insulin resistance, diabetes, and cancer // *Curr Diab Rep.* 2013; 13 (2): 213–222.
20. Jia G., DeMarco V. G., Sowers J. R. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy // *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12 (3): 144–153.
21. Joost H. G., Thorens B. The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members (review) // *Mol Membr Biol.* 2001; 18 (4): 247–256.
22. Горбунов Е. А., Nicoll J., Мысливец А. А. и др. Субетта повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015; 159 (4): 454–456.
23. Yazici D., Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity // *Adv Exp Med Biol.* 2017; 960: 277–304.
24. Nicoll J., Gorbunov E. A., Tarasov S. A., Epstein O. I. Subetta Treatment Increases Adiponectin Secretion by Mature Human Adipocytes In Vitro // *International Journal of Endocrinology.* 2013: 925874. Published online 2013, Apr 18.
25. Gorbunov E. A., Nicoll J., Kachaeva E. V., Tarasov S. A., Epstein O. I. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor β -subunit alone and in the presence of insulin // *Nutrition & Diabetes.* 2015. Vol. 5 (7). P. 169.
26. Инструкция по медицинскому применению препарата Субетта. ЛСР — 007376/10 grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=83f9a6c1-1115-41a2-b329-440652c7954e&t. Доступно на 28.06.2019.

Н. В. Рогова¹, доктор медицинских наук, профессор

А. Ю. Рязанова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград

¹ Контактная информация: corfnv1709@hotmail.com

DOI: 10.26295/OS.2019.14.65.014

Коррекция метаболического профиля у больных сахарным диабетом 2 типа, страдающих ожирением, антидиабетическим препаратом с активным компонентом на основе антител к С-концевому фрагменту β -субъединицы рецептора инсулина/ Н. В. Рогова, А. Ю. Рязанова

Для цитирования: Лечащий врач № 8/2019; Номера страниц в выпуске: 72-79

Теги: ожирение, избыточный вес, осложнения, инсулинорезистентность

© «Открытые системы», 1992-2019. Все права
защищены.