

Аннотация научно-исследовательской работы
от ФГБУ «ФМИЦ им.В.А.Алмазова» Минздрава России
на 2015 и плановый период 2016-2017 гг.

Тема научного исследования

Разработка и оценка безопасности новых терапевтических и хирургических методов лечения сахарного диабета 2 типа и ожирения с учетом влияния на инкретиновый баланс

Актуальность исследования:

На фоне эпидемических темпов роста заболеваемости ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа (СД2) и развития его осложнений резко возрос интерес к методам лечения, которые не только способны обеспечивать контроль уровня гликемии, но и уменьшать риск развития СД2 и его сосудистых осложнений, предотвращать снижение функционального резерва β -клеток - инкретиномиметиков (ингибиторы ДПП-4 (иДПП-4) и агонисты рецепторов ГПП-1 (аГПП-1)). Планируемое исследование позволит определить эффективность включения этих лечебных опций на различных этапах с целью превенции СД2, предотвращения потери β -клеточной функции, снижения риска развития осложнений, улучшения функционального состояния β -клеток у пациентов со сниженным инсулиновым резервом в зависимости от исходного инкретинового фона и других параметров. Терапией выбора у пациентов с СД2 и ожирением могут быть аГПП-1 и бариатрические вмешательства, методы лечения, создающие супрафизиологические уровни ГПП-1, что обеспечивает выраженное снижение веса и компенсацию или ремиссию СД2, но связано с риском гиперпролиферации β -клеток. Проект направлен на оптимизацию назначения видов лечения, влияющих на уровень инкретинов, у пациентов высокого риска СД2 и имеющих СД2 в различных клинических ситуациях.

Научные подразделения исполнители (с указанием руководителя исследования):

Руководитель – директор Института эндокринологии ФГБУ «ФМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России, д.м.н., профессор Гринева Е.Н.

НИЛ эндокринной патологии у беременных

НИЛ метаболического синдрома

НИЛ диабетологии

НИЛ метаболизма миокарда Института экспериментальной медицины
НИЛ молекулярной кардиологии Института молекулярной биологии и генетики

Цель:

Изучение влияния инкретиномиметиков и бариатрических операций с различными эффектами на инкретиновый баланс на превенцию и лечение сахарного диабета 2 типа

Задачи:

- 1) Оценить эффективность профилактики СД2 у пациентов высокого риска (пациенты с инициальными нарушениями углеводного обмена и сердечнососудистой патологией) с использованием диеты, обогащённой нерастворимыми пищевыми волокнами, сенситайзеров инсулина, инкретиномиметиков и бариатрических вмешательств в зависимости от возраста, ИМТ, инкретиновой активности, функционального резерва β -клеток и выраженности инсулинрезистентности (ИР), сравнить динамику маркеров сердечнососудистого риска на разных вариантах вмешательств.
- 2) Выявить предикторы, в том числе гормональные, снижения массы тела и компенсации или ремиссии сахарного диабета на терапии аГПП-1 или различных типах больших и малых (баллонирование желудка) бариатрических вмешательств.
- 3) Оценить влияние сахароснижающих препаратов (СП) и бариатрических операций с различными эффектами на уровень инкретинов на апоптоз и пролиферацию β - и α -клеток поджелудочной железы для оптимизации выбора терапии с минимизацией риска как апоптоза, так и гиперпролиферации α - и β -клеток на экспериментальной модели СД2.
- 4) Изучить динамику состояния функционального резерва β -клеток до и после выполнения бариатрических операций с различной инкретиновой направленностью для оптимизации показаний к хирургическому лечению пациентов с СД и выбора вида вмешательства на основе персонифицированного подхода (с учетом исходного гормонального (инкретинового) профиля, ИМТ, характера терапии СД).
- 5) Оценить параметры гликемии (среднесуточной гликемии, вариабельности гликемии и гликированного гемоглобина) и динамику резерва β -клеточной функции до начала терапии инсулином с или без добавления инкретиномиметиков и на протяжении года после инициации лечения у пациентов с СД2 и сниженным резервом β -клеток.

- 6) Изучить влияние и механизмы действия на почки СП с различными эффектами на уровень инкретинов в эксперименте (оценка изменений клубочкового и канальцевого аппарата нефрона под влиянием терапии различными классами СП) и клинике (оценка почечной функции, динамики ранних мочевых маркеров повреждения различных отделов нефрона и фиброзирования почек у пациентов с СД2)
- 7) Оценить кардиопротективные эффекты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в эксперименте на животных и у пациентов в остром периоде инфаркта миокарда с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в условиях коррекции углеводного обмена стандартной терапией инсулином и сочетанием инсулина и агониста ГПП-1 (аГПП-1)

Ожидаемые результаты:

В результате решения поставленных задач ожидается получение важнейшего результата в виде экспериментального обоснования нового направления в лечении СД, основанного на максимальном сохранении и/или восстановлении пула β -клеток, с одновременной профилактикой или лечением его осложнений (инфаркта миокарда (ИМ), диабетической нефропатии (ДН)), либо в результате хирургического вмешательства, изменяющего инкретиновый баланс, либо препаратами, основанными на действии инкретинов.

Планируется установить оптимальный метод превенции СД 2 у пациентов высокого риска и оценить вклад коррекции инициальных нарушений гликемии в профилактику сердечнососудистых нарушений путем оценки ранних маркеров сердечнососудистого риска. В результате решения 2-й задачи планируется выявить гормональные, метаболические, психологические предикторы ответа на тот или иной вид лечения, влияющий на инкретиновый баланс. В результате решения 3-й и 4-й задач планируется оценить соотношения риска апоптоза /гиперпролиферации (α/β) β -клеток поджелудочной железы (пж) в условиях различных клинико-экспериментальных ситуаций (при разной длительности диабета и продолжительности терапии инкретиномиметиками, при различном ИМТ, в разных возрастных группах). Будет определена способность к восстановлению утраченного пула β -клеток после бариатрических операций и в процессе терапии инсулином в комбинации с инкретиномиметиками, а также определен наиболее эффективный тип операции с направленным инкретиновым эффектом при лечении СД2 у пациентов с ИМТ менее 30 кг/м².

Полученные данные об эффектах и механизмах влияния СП на морфофункциональное состояние почек при СД 2 типа позволят оптимизировать выбор терапии у пациентов с СД 2 типа и относительно ранними стадиями почечной дисфункции. Наиболее важный результат может заключаться в дополнительном усилении нефропротективных свойств при комбинации инкретиномиметиков с метформином.

Будут сопоставлены кардиопротективные эффекты инсулина и его комбинации с аГПП-1 в остром периоде ИМ у пациентов с СД 2 типа и определены показания к включению в терапию этой группы пациентов аГПП-1. Предполагается подача заявки на изобретение "Способ хирургического лечения СД2т с ИМТ<30 кг/м2"