

ТЕМА №19

РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ НОВЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ И ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЯ С УЧЕТОМ ВЛИЯНИЯ НА ИНКРЕТИНОВЫЙ БАЛАНС.

Руководитель исследования: д.м.н., профессор Гринева Е.Н.

Ответственный исполнитель: д.м. н Бабенко А.Ю.

Перечень научных подразделений, участвовавших в исполнении
исследования:

1. НИЛ эндокринной патологии у беременных
2. НИЛ метаболического синдрома
3. НИЛ диабетологии
4. НИЛ метаболизма миокарда Института экспериментальной медицины
5. НИЛ молекулярной кардиологии Института молекулярной биологии и генетики

Цель исследования:

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

Материалы и методы исследования:

Объектом исследования являлись экспериментальные животные (крысы с различными моделями сахарного диабета) и пациенты с высоким риском развития сахарного диабета 2 типа и сахарным диабетом 2 типа.

Неинструментальные методы исследования:

1. Клиническая оценка: обследование включённых в исследование пациентов состояло из опроса (жалобы, анамнез заболевания, сбор информации по конечным точкам), физикального осмотра с измерением антропометрических параметров (возраст, пол, рост, масса тела, окружность талии (ОТ), расчет ИМТ), клинических (АД, ЧСС, ЧД), заполнение опросников.
2. Лабораторное обследование;

Инструментальные методы исследования:

1. ЭхоКГ
2. ЭКГ
3. УЗИ
4. Непрерывное мониторирование Уровня вариабельности гликемии при помощи CGMS Gold

Исследуемые препараты: Вилдаглиптин, Эксенатид, Гларгин, Метформин,

Лечебные устройства: внутрижелудочный баллон (ВЖБ)

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 23

Основные результаты:

Суммируя результаты экспериментальной части настоящего исследования можно заключить, что препараты, влияющие на инкретиновый баланс способны оказать кардиопротективное (аГПП-1) и нефропротективное (идПП-4) (по данным

прошлогоднего этапа исследования) действие при начале их использования до развития значимых органных изменений. Так, начало введения аГПП-1 до индукции ишемии позволило уменьшить размер ишемического повреждения миокарда, а введение того же препарата в той же дозе на этапе реперфузии не оказало эффекта. Бариатрические операции, после которых повышается уровень ГПП-1, оказали аналогичное действие. Предварительные данные по оценке влияния аГПП-1 и иДПП-4 на морфогенез клеток поджелудочной железы (макроскопическая оценка) не выявили значимых изменений, однако необходим дальнейший анализ (микроскопия, иммуногистохимия и электронная микроскопия) для подтверждения безопасности данных препаратов.

Результаты клинической части настоящего исследования позволили заключить, что иДПП-4 позволяют существенно замедлить прогрессию повреждения гломерулярного аппарата у пациентов с СД 2 типа, компенсированных на инсулинотерапии. При этом на состояние канальцев данная группа препаратов не оказывает существенного воздействия. Результаты представленного в прошлом году экспериментального исследования указывают, что канальцевое повреждение может быть уменьшено препаратами группы бигуанидов (метформин). Оценка влияния данного препарата в клиническом исследовании является задачей следующего этапа данного исследования. Использование аГПП-1 в острой стадии инфаркта миокарда позволяет улучшить ранний сердечнососудистый прогноз. Факторами, которые по результатам данного этапа исследования могли способствовать улучшению прогноза является уменьшение вариабельности гликемии и улучшение сократительной функции миокарда левого желудочка, которая сопровождалась улучшением динамики маркеров сердечной недостаточности (BNP).

Для снижения веса у пациентов с СД 2 типа с ИМТ >35 кг/м² аГПП-1 и ВЖБ равно эффективны, однако положительная динамика гликемии более выражена на терапии аГПП-1, а снижение уровня АД в этой группе не зависит от снижения веса. Учитывая выявленную взаимосвязь уровня грелина с повышением аппетита, можно ожидать большей эффективности аГПП-1 по сравнению с ВЖБ у пациентов с высоким уровнем грелина, однако ответ на этот вопрос является задачей следующего этапа исследования.

В соответствии с планом на 2015 год опубликованы статьи: 16

Сделаны доклады на английском, на международных конференциях: 2

Участие на конференциях и конгрессах: 5

Дизайн клинического исследования по оценке влияния 6-месячного добавления
вилдаглиптина к монотерапии инсулином пациентам с СД 2 типа с целевыми
показателями гликемического контроля на маркеры почечной функции:



Рисунок 2. Протокол проспективного открытого рандомизированного контролируемого исследования по оценке влияния вилдаглиптина на функциональное состояние почек у пациентов с СД 2 типа, компенсированных на инсулинотерапии.

Показатели почечной функции у пациентов с СД 2 типа, получавших в течение 6 месяцев дополнительно к инсулинотерапии вилдаглиптин.

Показатель	Группа Вилдаглиптин, n=21 (0 мес.)	Группа Вилдаглиптина (6 мес.)	P
рСКФ по Кокрофту-Голту, мл/мин	100,6 ± 24,1	102,9 ± 26,3	0,757
рСКФ по креатинину (CKD EPI, 2009), мл/мин/1,73 кв.м.	75,8± 15,6	77,1 ± 15,7	0,79
рСКФ по цистатину С (CKD EPI, 2012), мл/мин/1,73 кв.м.	92,8± 13,9	100,5 ± 11,6	0,0456
Альбумин/креатининовое соотношение (АКС) в моче (мг/г Креатинина)	55,5 ± 74,8	51,2 ± 69,7	0,842
АКС (мг/г Креатинина) в группе пациентов с ДН в	28,49± 18,6	26,2±14,9	

стадии повышенной АУ(30<МАУ<300 мг/л)			0,8
Соотношение L-FABP к креатинину мочи (мкг/г)	3,1 ± 2,6	3,23±2,86	0,852
Соотношение NGAL к креатинину мочи (мкг/г)	26,6±24,4	27,3±25,5	0,921
Соотношение коллагена IV типа к креатинину мочи (мкг/г)	4,6±2,9	2,7±1,5	0,0475