

# ФАРМАКОЛОГИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

## ВЛИЯНИЕ БАЕТЫ НА ОСМОРЕГУЛИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У ЧЕЛОВЕКА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Е. И. Шахматова<sup>1</sup>, Е. В. Пименова<sup>2</sup>, Ж. В. Шуцкая<sup>1</sup>

Изучена осморегулирующая функция почек у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Реакция на введение 5 мкг препарата баеты (эксенатида) в сочетании с 0,7 % водной нагрузкой от массы тела была неоднозначной и зависела от степени хронической гипергликемии. У пациентов с хорошо контролируемым СД (HbA1c  $6 \pm 0,1$  %) наблюдалось эффективное выделение осмотически свободной воды ( $C_{H_2O}$ ), она изменялась с  $-0,67 \pm 0,2$  мл/мин до  $0,72 \pm 0,2$  мл/мин; у больных с плохо контролируемым СД (HbA1c  $8,8 \pm 0,6$  %) аналогичная реакция почек отсутствовала и преобладал процесс реабсорбции воды ( $-C_{H_2O}$ ):  $-1,06 \pm 0,1$  мл/мин исходный период против  $-0,99 \pm 0,13$  мл/мин после воздействия. Таким образом, при гидратации баета повышает эффективность осморегуляции и ускоряет выведение избытка воды у пациентов с компенсированным углеводным обменом.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; баета; гликированный гемоглобин; осморегулирующая функция; почка

### ВВЕДЕНИЕ

Инкретины являются физиологически активными регуляторными пептидами, вырабатываемыми в клетках желудочно-кишечного тракта. Известно их участие в регуляции углеводного обмена [10] и ускорении восстановления баланса воды у животных [4] и человека [8]. Нативные инкретины подвергаются быстрой деструкции в организме, время их полураспада составляет минуты. Поэтому в клинике для снижения гипергликемии и в экспериментальных исследованиях используют миметики этих гормонов, длительно сохраняющие активность в организме. Используемый в исследовании препарат баета (эксенатид) относится к группе гипогликемических средств с инкретиноподобным эффектом глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), применяемых в лечении сахарного диабета (СД) [12]. Ранее было установлено, что баета улучшает осморегуляцию при СД, но этот эффект проявляется не у всех больных [8]. Задача работы — выяснить те клинические состояния, в которых баета способствует нормализации водного обмена. Критерием оценки выбрана степень выраженности хронической гипергликемии, определяемой в клинике по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c).

<sup>1</sup> Лаборатория физиологии почки и водно-солевого обмена (зав. — акад. Ю. В. Наточин) ФГБУ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44.

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ленинградская областная Клиническая больница, 194291, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 45 – 49.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 29 больных с СД 2 типа (СД 2), из них 5 мужчин, 24 — женщины. Пациенты были распределены на 2 группы по уровню HbA1c в крови. В группе I ( $n = 22$ ) этот показатель варьировал от 6,3 до 13,8 %, в группу вошли 4 мужчины и 18 женщин от 34 до 66 лет и с длительностью заболевания от 1 года до 20 лет. В состав группы II ( $n = 7$ ) вошли 1 мужчина и 6 женщин от 46 до 64 лет со сроками заболевания от 1 года до 39 лет, колебание уровня гликированного гемоглобина составляло от 5,7 % до 6,1 %. Контингент обследуемых обеих групп составили пациенты с сохранной азотовыделительной функцией почек, базисная терапия СД 2 у всех включала диету, сахаропонижающие препараты. Никто из больных ранее не получал баету.

Все пациенты дали информированное согласие на проведение настоящего обследования. Больные находились в стационаре под постоянным наблюдением и контролем гликемии.

Обследование одного и того же пациента проводили в 3 этапа, каждый из которых занимал 1 день, по следующей схеме: забор крови производили из локтевой вены в период с 8:00 до 8:30 утра, в день обследования пациенты не получали завтрак и не принимали лекарственных препаратов, у них регистрировали время первого мочеиспускания и объем ночной порции мочи, что в дальнейшем служило исходным уровнем для каждого конкретного больного. Сразу после получения первой порции мочи в 1-й день больным подкожно вводили баету в дозе 5 мкг, на 2-й день — баету

5 мкг в сочетании с водной нагрузкой из расчета 0,7 % от массы тела и на 3-й день — была использована аналогично рассчитанная водная нагрузка без введения препарата. На всех этапах обследования у пациентов после введения препарата и водной нагрузки собирали мочу при произвольном мочеиспускании в течение 120 мин; точно регистрировали время, в течение которого накапливали каждую пробу мочи, и её объем. Схематично все процедуры можно представить следующим образом: 1-ый день — «0» порция мочи (ночная) — 8 ч утра (забор крови и введение баеты) — сбор мочи; 2-ой день — «0» порция мочи (ночная) — 8 ч утра (забор крови и введение баеты + 0,7 % водная нагрузка) — сбор мочи; 3-ий день — «0» порция мочи (ночная) — 8 ч утра (забор крови и 0,7 % водная нагрузка) — сбор мочи. Диурез рассчитывали в мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела. Приема пищи в течение 60 мин после инъекции баеты не было, уровень глюкозы измеряли натощак, через 60 мин и 120 мин после инъекции. Однократное, а не цикловое применение баеты было выбрано, поскольку позволяло оценить действие препарата на водно-солевой баланс и уровень гликемии у пациента.

В пробах сыворотки крови и мочи определяли осмоляльность криоскопическим методом на микроосмометре мод. 3300 (Advanced Instruments, Inc., США), концентрацию Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> — в воздушно-пропановом пламени на пламенном фотометре Sherwood-420 (Великобритания). Определение креатинина в моче и сыворотке крови проводили кинетическим методом по реакции Яффе на автоматическом биохимическом анализаторе EOS Bravo (Hospitex, Италия). Концентрацию глюкозы определяли с помощью глюкометра

Accu-Chek Performa (Roche, Германия). Уровень HbA1c определяли на анализаторе D-10 (BIO-RAD, США). Были использованы следующие расчетные формулы, характеризующие функциональные способности почек в данных условиях:  $U_{osm}/P_{osm}$  — индекс осмотического концентрирования;  $U_{osm}V$  — экскреция осмотически активных веществ;  $U_{Na}V$  — экскреция ионов натрия;  $U_KV$  — экскреция ионов калия,  $C_{H_2O}$  — очищение от осмотически свободной воды [6].

Статистическая обработка: данные представлены в виде  $M \pm m$ , для сравнения и оценки достоверности использован тест ANOVA и t-критерий Стьюдента, различие  $p < 0,05$  рассматривалось как статистически значимое.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение физико-химических параметров сыворотки крови у пациентов с СД 2 показало, что концентрация натрия ( $143 \pm 1,1$  ммоль/л), калия ( $4,67 \pm 0,1$  ммоль/л), креатинина ( $72 \pm 3,8$  мкмоль/л) оставались в пределах известных значений нормы [7]. Осмоляльность составляла  $299 \pm 1,2$  мОсм/кг H<sub>2</sub>O и достоверно отличалась от контрольных величин ( $p < 0,05$ ) [8].

Однократное введение 5 мкг баеты у всех пациентов ( $n = 29$ ) не вызывало изменений в скорости клубочковой фильтрации; диурез, реабсорбция осмотически свободной воды, экскреция натрия и осмотически активных веществ не отличались от исходного уровня, в то время как выведение калия увеличивалось. Потребление воды (7 мл/кг веса) у этих же больных приводило к увеличению диуреза и снижению реабсорбции осмотически свободной воды. Однако реакция по-

Основные показатели осморегулирующей функции почки у пациентов с сахарным диабетом ( $M \pm m$ )

Группы, этапы обследования	$V$ , мл/мин	$U_{osm}$ , мОсм/кг H <sub>2</sub> O	$U_{osm}/P_{osm}$ индекс концентрирования	$U_{osm}V$ , мкОсм/мин	$U_{Na}V$ , мкмоль/мин	$U_KV$ , мкмоль/мин	
Группа I ( $n = 22$ )							
Исходный уровень	1-е сутки	$0,63 \pm 0,10$	$786 \pm 28$	$2,52 \pm 0,20$	$427 \pm 62$	$90 \pm 17$	$31 \pm 5$
Баета		$0,67 \pm 0,05$	$734 \pm 35$	$2,36 \pm 0,16$	$522 \pm 41$	$103 \pm 13$	$53 \pm 6^{***}$
Исходный уровень	2-е сутки	$0,57 \pm 0,06$	$735 \pm 41$	$2,47 \pm 0,14$	$418 \pm 46$	$74 \pm 10$	$27 \pm 7$
Баета + водная нагрузка		$0,95 \pm 0,10^{**}$	$621 \pm 40^{**}$	$2,08 \pm 0,13^{**}$	$578 \pm 59^{**}$	$113 \pm 15^*$	$59 \pm 7^{***}$
Исходный уровень	3-и сутки	$0,76 \pm 0,10$	$635 \pm 40$	$2,14 \pm 0,14$	$438 \pm 60$	$92 \pm 16$	$33 \pm 6$
Водная нагрузка		$1,53 \pm 0,19^{**}$	$459 \pm 52^*$	$1,54 \pm 0,17^*$	$611 \pm 69^{**}$	$112 \pm 20$	$64 \pm 7^{***}$
Группа II ( $n = 7$ )							
Исходный уровень	1-е сутки	$0,66 \pm 0,15$	$549 \pm 55$	$1,82 \pm 0,19$	$283 \pm 47$	$65 \pm 15$	$23 \pm 4$
Баета		$0,68 \pm 0,15$	$592 \pm 56$	$1,97 \pm 0,19$	$350 \pm 63$	$78 \pm 23$	$34 \pm 6$
Исходный уровень	2-е сутки	$0,55 \pm 0,09$	$475 \pm 29$	$1,53 \pm 0,13$	$266 \pm 60$	$41 \pm 16$	$22 \pm 4$
Баета + водная нагрузка		$2,09 \pm 0,27^{**}$	$177 \pm 30^{***}$	$0,60 \pm 0,11^{***}$	$420 \pm 76$	$83 \pm 25$	$42 \pm 7^*$
Исходный уровень	3-и сутки	$0,50 \pm 0,07$	$599 \pm 54$	$2,04 \pm 0,20$	$301 \pm 20$	$64 \pm 16$	$22 \pm 1,7$
Водная нагрузка		$1,31 \pm 0,21^*$	$261 \pm 31^{***}$	$0,86 \pm 0,11^{***}$	$317 \pm 35$	$42 \pm 6$	$47 \pm 6^*$

**Примечание.** Группа I — пациенты с плохо контролируемым СД; Группа II — пациенты с хорошо контролируемым СД.  $n$  — количество пациентов;  $V$  — диурез, мл/мин · 1,73 м<sup>2</sup>;  $U_{osm}$  — концентрация осмотически активных веществ в моче, мОсм/кг · H<sub>2</sub>O;  $U_{osm}V$  — экскреция осмотически активных веществ, мкОсм/мин · 1,73 м<sup>2</sup>;  $U_{Na}V$  — экскреция ионов натрия, мкмоль/мин · 1,73 м<sup>2</sup>;  $U_KV$  — экскреция ионов калия, мкмоль/мин · 1,73 м<sup>2</sup>. Достоверность рассчитана по отношению к исходному уровню каждой группы: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

чек на применение баеты в сочетании с водной нагрузкой у обследуемых была неоднозначной — одни пациенты способны были выводить избыток воды, другие нет. В связи с этим больные с СД 2 были разделены на две группы в зависимости от величины HbA1c: у пациентов с плохо контролируемым СД 2 (группа I,  $n = 22$ ) он составил  $8,8 \pm 0,6 \%$ , с хорошо контролируемым СД (группа II,  $n = 7$ ) —  $6 \pm 0,1 \%$  ( $p < 0,001$ ). Концентрация глюкозы натощак была равна  $7,0 \pm 0,4$  ммоль/л (группа I) и  $6,1 \pm 0,7$  ммоль/л (группа II), через 2 ч после введения баеты она снижалась до  $6,5 \pm 0,3$  ммоль/л и  $5,3 \pm 0,4$  ммоль/л, соответственно.

Основными показателями, характеризующими осморегулирующую функцию почек принято считать осмоляльность мочи ( $U_{osm}$ ), индекс осмотического концентрирования ( $U_{osm}/P_{osm}$ ) и клиренс осмотически свободной воды ( $C_{H_2O}$ ) [6]. В ответ на введение баеты в сочетании с водной нагрузкой диурез у пациентов группы I, по сравнению с исходным уровнем, возрастал в 1,7 раза. Несмотря на достоверное снижение  $U_{osm}$  и  $U_{osm}/P_{osm}$  у этих больных,  $C_{H_2O}$  имел минусовое значение, указывая на процесс реабсорбции воды, а не на её выведение, экскреция осмотически активных веществ и ионов возрастала (таблица). Иная картина наблюдалась в группе II. Полученные результаты показали, что в этой группе введенный миметик инкретинов качественно улучшал у больных осморегулирующую функцию почек. После приема водной нагрузки и введения баеты диурез возрастал в 3,8 раза, снижение осмоляльности мочи было большим, по сравнению с показателями у этих же пациентов, получающих только водную нагрузку (таблица), индекс осмотического концентрирования уменьшался на 61 %, реабсорбция осмотически свободной воды ( $-C_{H_2O}$ ) в почке сменялась её экскрецией ( $C_{H_2O}$ ).

Во всех сериях обследования наблюдалось увеличение экскреции ионов калия с мочой, этот эффект проявляется в обеих группах больных и более выражен у пациентов, где выше значение HbA1c. Натрийуретический эффект был только у обследуемых с декомпенсированным углеводным обменом (таблица).

Физиологические механизмы реакции почки, лежащие в основе изменений экскреции натрия и калия при введении миметика инкретинов разные. В случае натрийуреза можно предполагать снижение реабсорбции жидкости в проксимальном канальце. На ведущее значение уменьшения канальцевой реабсорбции в увеличении экскреции натрия почкой указывает возрастание экскретируемой фракции этого иона у животных после внутримышечного введения баеты [2]. Калийурез определяется усилением секреции калия в дистальном сегменте нефрона. Однако механизм повышения калийуреза вызван непрямым действием миметиков на дистальную реабсорбцию, а скорее усилением потока канальцевой жидкости и увеличенной доставкой на-

трия к дистальному нефрону, в результате действия миметика на проксимальную реабсорбцию [11]. В экспериментах на крысах недавно была показана возможная роль баеты в нормализации баланса как калия, так и натрия при участии почек [1, 3].

Одним из основных показателей, характеризующих эффективность водовыделительной функции почки является экскреция осмотически свободной воды, которая определяется прежде всего уровнем секреции антидиуретического гормона. Известно, что при СД концентрация вазопрессина в плазме крови повышается, что способствует развитию патологии почек [9]. Внутривенное введение ГПП-1 при нормогликемии способствует снижению уровня аргинин-вазопрессина в крови [13]. Однако в экспериментах последних лет, проведенных на крысах, было установлено, что значительное усиление экскреции осмотически свободной воды, вызванное внутрибрюшинным введением ГПП-1 на фоне водной нагрузки устранялось в результате действия пептидного антагониста его рецепторов — эксендина 9–39 амид. Эти данные впервые позволяют судить о непосредственном участии ГПП-1 в осмотическом гомеостазе [5].

Полученные результаты показали, что у пациентов, с меньшей величиной гликированного гемоглобина ( $HbA1c \leq 6 \%$ ), почка лучше обеспечивает выделение избытка воды из организма в виде гипотонической мочи. Это свидетельствует о способности почечных канальцев к созданию водонепроницаемости канальцевой стенки. У пациентов с более высокой степенью гипергликемии ( $HbA1c \leq 8,8 \%$ ) реакции гидроуреза на потребление воды не наблюдалось. Можно предполагать, что ответ почки на введение баеты при СД зависит от уровня хронической гипергликемии в организме пациентов, лабораторным эквивалентом которой является гликированный гемоглобин.

## ВЫВОД

У пациентов с хорошо контролируемым сахарным диабетом (СД) ( $HbA1c 6 \pm 0,1 \%$ ) отмечено эффективное выделение осмотически свободной воды почкой ( $C_{H_2O}$ ) с  $-0,67 \pm 0,2$  мл/мин до  $0,72 \pm 0,2$  мл/мин; у больных с плохо контролируемым СД ( $HbA1c 8,8 \pm 0,6 \%$ ) аналогичная реакция почек отсутствовала и преобладал процесс реабсорбции воды ( $-C_{H_2O}$ ):  $-1,06 \pm 0,1$  мл/мин в исходном периоде и  $-0,99 \pm 0,13$  мл/мин после воздействия. Таким образом, у пациентов с хорошо контролируемым сахарным диабетом баета способствует ускорению выведения избытка воды.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 14-04-00990) и Программы фундаментальных исследований Отделения физиологии и фундаментальной медицины РАН.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Кутина, А. С. Марина, Ю. В. Наточин, *Бюлл. эксперим. биол. и мед.*, **152**(8), 137 – 139 (2011).
2. А. В. Кутина, А. С. Марина, Ю. В. Наточин, *Докл. АН*, **441**(2), 275 – 277 (2011).
3. А. В. Кутина, А. С. Марина, Ю. В. Наточин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **75**(2), 22 – 25 (2012).
4. А. С. Марина, А. В. Кутина, Ю. В. Наточин, *Докл. АН*, **437**(4), 568 – 570 (2011).
5. А. С. Марина, А. В. Кутина, Ю. В. Наточин, *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, **98**(11), 1362 – 1371 (2012).
6. Ю. В. Наточин, *Почка. Справочник врача*, Изд-во СПбГУ, СПб (1997).
7. Ю. В. Наточин, М. В. Шестакова, А. А. Кузнецова и др., *Тер. арх.*, № 6, 9 – 14 (2010).
8. Е. И. Шахматова, Ж. В. Шуцкая, М. Е. Владимирова и др. *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, **98**(8), 1021 – 1029 (2012).
9. P. Bardoux, P. Bruneval, D. Heudes, et al., *Nephrol. Dial. Transplant*, **18**(9), 1755 – 1763 (2003).
10. C. F. Deacon, B. Ahrén, *The review of diabetic studies*, **8**(3), 293 – 306 (2011).
11. R. O. Crajoinas, F. T. Oricchio, T. D. Pessoa, et al., *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **30**(2), F355 – F363 (2011).
12. M. J. Davies, R. Donnelly, A. H. Barnett, et al., *Diabetes Obes. Metab.*, **11**(12), 1153 – 1162 (2009).
13. J. A. Zueco, A. I. Esquifino, J. A. Chowen, et al., *J. Neurochem.*, **72**(1), 10 – 16 (1999).

Поступила 22.11.13

## EFFECT OF BYETTA ON RENAL OSMOREGULATORY FUNCTION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

E. I. Shakhmatova<sup>1</sup>, E. V. Pimenova<sup>2</sup>, and Zh. V. Shutskaia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Thorez pr. 44, St. Petersburg, 194223, Russia;

<sup>2</sup> Department of Endocrinology, Leningrad Regional Clinical Hospital, pr. Lunacharskogo 45 – 49, St. Petersburg, 194291, Russia

The renal osmoregulatory function was studied in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). The renal response to water loading (0.7% b.w.) and simultaneous exenatide (byetta) injection (5 µg) exhibited variation and was dependent on the degree of hyperglycemia. Effective solute-free water excretion was observed in patients with well-controlled DM (HbA1c 6.0 ± 0.1%), in which  $C_{H_2O}$  changed from  $-0.67 \pm 0.2$  mL/min to  $0.72 \pm 0.2$  mL/min. This reaction was absent in patients with poorly controlled DM (HbA1c 8.8 ± 0.6%) and the process of solute-free water reabsorption prevailed:  $-C_{H_2O} = -1.06 \pm 0.1$  mL/min in control period vs.  $-0.99 \pm 0.1$  mL/min after treatment. Thus, byetta increases the efficiency of osmoregulation and accelerates the excretion of excess water in patients with compensated carbohydrate metabolism.

**Keywords:** diabetes mellitus; byetta; glycated hemoglobin; osmoregulatory function; kidney