

Изследвания и нови разработки

37

Всяка година в световен мащаб се полагат колосални усилия за провеждането на диабетни изследвания и се публикуват над 10 000 научни статии. Повечето от тях са фундаментални изследвания, които се опитват да хвърлят светлина върху причините за диабета и да разберат защо, когато човек развие диабет, някои процеси се случват в тялото му.

Дори ако чуете за нов метод за лечение на диабет от вестниците или по телевизията, трябва да знаете, че обикновено отнема няколко години, преди да бъде разрешено на изследователските клиники да го прилагат на практика и, за съжаление, много нови „чудодейни лекарства“ никога не стават част от общоприетото лечение.

Нови начини за лечение на диабет

Имплантируеми инсулинови помпи

Инсулиновите помпи, които могат да бъдат имплантирани в корема (коремната кухина), се използват в някои центрове като част от изследователската им програма. Такива помпи се пълнят с инсулин чрез инжектиране със спринцовка през кожата в мембраната на помпата. Болусната доза за хранене се подава с помощта на малък трансмитер (предавател). Инсулинът от помпата се инжектира в коремната кухина (т.нар. интраперитонеално подаване) и бързо се абсорбира в кръвообръщението. Но въпреки това, с такава инсулинова терапия, рискът от хипогликемия се намалява. Това се дължи на факта, че инсулинът, приложен по този начин, преминава първо през черния дроб и едва след това достига до други части на тялото, точно както инсулина, отделен от панкреаса при хора без диабет.

Текущи изследователски проекти

- Изкуствен панкреас.
- Глюкомери, които могат да измерват без кръвни проби.
- Имплантируема или подкожна инсулинова помпа, която може да следи кръвната глюкоза за дълъг период от време (сензор) и която автоматично коригира дозите на инсулин (“затворен цикъл”).
- Трансплантация на панкреас или островчета на Лангрханс.
- Алтернативни (неинвазивни) методи за доставяне на инсулин.
- Имунomodулация в началото на диабета.
- Добавяне на С-пептид към инсулина.



Друг изследователски проект се занимава със създаването на изкуствен панкреас, който може да бъде свързан с кръвоносен съд. Това устройство измерва кръвната глюкоза и инжектира инсулина директно в кръвта. Този подход е много сложен и все още е на ниво изследователски лаборатории.

Глюкомери

Възможността всеки човек с диабет да може да измерва кръвната си глюкоза у дома е довела до революция в лечението на диабета. Сега очакваме с нетърпение следващото поколение глюкомери, които могат да измерват без кръвна проба. Окуражаващи резултати вече са демонстрирани при използване на инфрачервени лъчи, дори по време на хипогликемични епизоди. Също така може да се измерва съдържанието на глюкоза в интрадермалната течност, като се използва игла, която пронизва кожата по-малко от 1,5 мм.

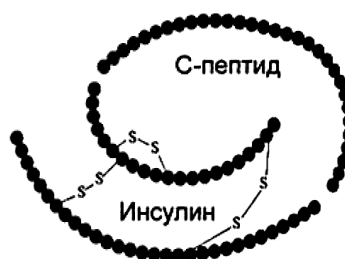
Сензор за измерване на кръвна глюкоза

Устройство, което може да измерва кръвната глюкоза продължително, за определен период от време, се нарича сензор за измерване на кръвна глюкоза. Доказано е, че досега такива устройства дават надеждни резултати само за няколко дни или няколко седмици. Един тип сензор се имплантира (инжектира) в подкожната мастна тъкан. Глюкозата се измерва или чрез ензимен метод, който генерира електрически поток (MiniMed CGMS, виж стр. 116), или по специален метод, наречен микродиализа, който измерва състава на глюкозата в солен разтвор, който бавно циркулира през поставения катетър. Друг метод (GlucoWatch) измерва съдържанието на глюкоза в течност, извлечена от кожата с помощта на електроосмотичен метод (нарича се обратна йонофореза). След 2-часов период на загряване и калибриране с измервания на кръвната глюкоза, инструментът осигурява до три стойности на час за период до 24 часа и има аларми за високи, ниски и бързо спадащи нива на кръвната глюкоза.

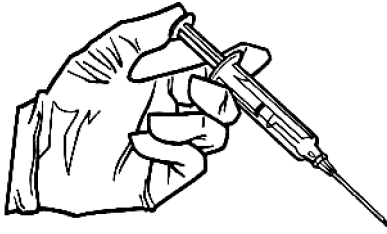
Новоразработена технология използва колебания на електромагнитните вълни, за да следи промените в съпротивлението в китката, което отразява нивото на кръвната глюкоза (Пендра: Pendra).

С тези видове измерватели можем да измерим сравнително лесно денонощното ниво на кръвната глюкоза, което помага да разберем по-добре как да регулираме базалната доза на инсулин. Много родители на малки деца (и други роднини) ще спят много по-добре, ако имат аларма за хипогликемия. Имплантируем сензор с продължителност до няколко месеца наскоро беше успешно използван в проучвания върху животни. Стойностите могат да се предават на приемник, който да е например под формата на часовник.

С-пептид



В панкреаса на човек без диабет, инсулинът се произвежда под формата на проинсулин. Преди инсулина да се секретира в кръвообръщението, се отделя част, наречена С-пептид (свързващ пептид). Чрез измерване на С-пептида може да се прецени доколко човек с диабет все още има собствено производство на инсулин. Предишни проучвания предполагаха, че С-пептидът не е необходим в организма, но напоследък е доказано, че той има положителен ефект върху метаболизма, тъй като снижава HbA1c. В едно изследване след един месец лечение с С-пептид, съдържанието на белтък в урината намаляло и се подобрила функцията на капилярите в ретината. С-пептидът стимулира усвояването на глюкоза от мускулните клетки и по този начин подобрява ефекта на инсулина (намалява инсулиновата резистентност). В допълнение, функцията на нервните влакна при пациенти с диабетно увреждане на нервите се подобрила. Вече са започнали дългосрочни проучвания и може би в бъдеще С-пептидът ще се прилага заедно с инсулина, но са необходими допълнителни изследвания.



Няма научни доказателства, че ваксинирането на деца причинява диабет.

Ваксини

Някога се предполагаше, че ваксините са една от причините за диабет. Някои деца развивали диабет за кратко време след ваксинация с МПР (Trimovax: срещу морбили, паротит и рубеола) на възраст от 18 месеца. Въпреки това, изследванията не доказват връзката между ваксините и началото на диабета. В действителност се оказва, че ваксината срещу морбили води до леко намаляване на риска от развитие на диабет. Смята се, че ваксината БЦЖ (срещу туберкулоза) има защитен ефект, но това не е потвърдено от изследванията. Рискът от диабет не зависи от ваксинацията срещу магарешка кашлица (коклюш), варицела и други ранни детски имунизации. Не е доказано, че ваксините за хепатит В и хемофилизираните ваксини увеличават риска от диабет.

Ваксина за диабет със сигурност би била идеалното решение. Ако е възможно да се идентифицира вирус, който предизвиква диабета, тогава ваксинацията срещу него би била възможна. Ако кравешкият млечен протеин играе някаква роля за началото на диабета, ваксина би могла да предотврати появата на диабет.

С помощта на ваксина би било възможно да се преориентира автоимунната реакция в друга посока, така че инсулин-произвеждащите бета-клетки на панкреаса да не бъдат унищожени. Изследвания върху животни, ваксинирани с GAD протеин (вж. стр. 363), който е открит в бета-клетките, са много окуражаващи и успешни в предизвикването на толерантност към GAD анти-

телата. Скоро започнаха проучвания и при хора. Има и тестове, при които инсулин е бил даван на хора с много висок риск от развитие на диабет, за да повлияе на имунната им система преди бета клетките да бъдат унищожени. В Американското проучване за профилактика на диабета (DPT-1), инсулин се прилагал два пъти дневно като подкожна инжекция на близки роднини на човек с диабет (деца и възрастни) с висок риск от развитие на диабет. За съжаление, този тип инсулинова терапия в продължение на 2-4 години не довела до превенция на диабета. В друга част от изследването на DPT-1, инсулинът се давал във вид на хапчета, но това също не предотвратило развитието на диабет. При продължаващо проучване във Финландия, инсулинът се прилага като спрей за нос.

Салицилова киселина

Салициловата киселина (аспирин, компонент на много други болкоуспокояващи) е използвана в експерименти за намаляване на риска от сърдечно заболяване като усложнение от продължителния диабет. Съвременната практика препоръчва използването ѝ при хора с диабет тип 1 и установено сърдечно заболяване, но не и като превантивна мярка при хора с диабет над 30-годишна възраст, освен ако няма разумна медицинска причина за предписването му.

Какво причинява диабет?

До днес не знаем какво причинява диабет тип 1. Но знаем със сигурност, че той не е причинен от яденето на прекалено много бонбони. Общоприето е, че около 60-70% от диабет тип 1 се причинява от ненаследствени фактори, т.е. рискови фактори, свързани с начина на живот, инфекциите или въздействието на околната среда. Но все още не е ясно какви са тези фактори, инфекции и ефекти. Рискът от развитие на диабет е много различен в различните страни (вж. „Колко често се среща диабе-

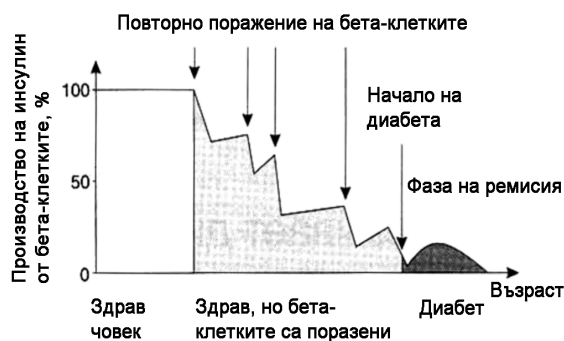
та?” на страница 29). Причината за това не е ясна, но има много предположения.

Много родители мислят така: „Ако бяхме направили това по друг начин, то детето ни можеше да не се разболее”. Но е важно да се разбере, че диабетът не е резултат на нещо, което вие сте или не сте направили.

Автоимунно заболяване

Частично обяснение за аномалната реакция на имунната защита на организма е наследствеността. Някои признаци или “маркери”, които могат да бъдат измерени в кръвта, присъстват при почти всички деца и юноши с диабет (като HLA-антигените на 6-та хромозома). Тези маркери обаче присъстват и при 20-60% от хората, които нямат диабет. Някои компоненти на гените имат защитен ефект, който се проявява във факта, че те по някакъв начин защитават човек от развитието на диабета.

Смята се, че вирусните инфекции предизвикват производството на антитела, които, заедно с унищожаването на вирусите, реагират кръстосано и увреждат инсулин-продуциращите бета-клетки на панкреаса. Тъй



Смята се, че първата атака върху бета-клетките на панкреаса (клетки, които произвеждат инсулин) се случва много години преди човек да прояви първите симптоми на диабет. Докато се диагностицира диабет, 80-90% от бета-клетките вече са унищожени.

като този ефект се причинява от дефект в собствената имунна система, диабетът се счита за автоимунно заболяване.

Една теория предполага, че други агенти с подобна структура на GAD протеина (вж. стр. 363) в бета-клетките реагират едновременно с имунната система, причинявайки производството на антитела, които също могат да взаимодействат с GAD. Много по-късно, може би много години по-късно, когато имунната система отново е изложена на агенти, подобни на GAD, се активира автоимунната „памет”, атакуваща бета клетките. Примери за такива агенти, които имат протеинова структура, която е частично подобна на GAD, са кравето мляко и вирусите (ентеровируси, ротавируси). И двата вируса са често срещани при децата и причиняват симптоми на вирусна инфекция и гастроентерит.

Бета клетките обикновено се възстановяват частично след известно време, но ако атаките се повтарят няколко пъти, производството на инсулин намалява, което води до повишаване на нивата на кръвната глюкоза. Антитела, насочени срещу произвеждащите инсулин панкреатични островчета на Лангерханс (ICA, антитела към островните клетки и GAD антитела) могат да бъдат идентифицирани няколко години преди началото на диабета и те са ранни признаци на клетъчно увреждане. Въпреки това, ние не проверяваме за тези антитела, защото при хора, които все още нямат диабет, понастоящем няма начин да се предотврати появата на заболяването, дори ако вече знаем за риска. Антителата могат също да изчезнат спонтанно, без да се развие диабет при дете. Повечето деца и юноши, които развиват диабет, имат високи нива на антитела. При възрастните, често се измерват ICA и GAD антителата, за да се определи вида на диабета: автоимунен диабет тип 1 или диабет тип 2.

Възможни причини за диабета

- Някои хора имат наследствена предразположеност към развитието на диабет.
- Вирусно заболяване може да предизвика появата на диабет.
- Ако майката е била инфектирана с определени вирусни инфекции по време на бременността, детето ѝ може да има повишен риск от развитие на диабет.
- Нарушеното произвеждане на инсулин от бета-клетките на панкреаса може да бъде открито няколко години преди началото на диабета.
- Фактор може да бъде приемът на краве мляко по време на бременността или през първата година от живота.
- Ако бащата е ял определени храни, съдържащи нитрозамини по време на зачеването, както е показало едно изследване в Исландия, това може да е рисков фактор. Доказано е, че високите нива на нитрити/нитрати и нитрати в питейната вода също са рискови фактори.
- Излишното тегло е важен фактор, но само за развитието на диабет тип 2.
- Установено е, че психологически стрес или тежки събития в живота са се срещали при диабетици по-често както през първите две години от живота им, така и една година преди началото на диабета. Те не се считат за причини за заболяването, но могат да увеличат риска от започване на аутоимунен процес.
- Много високи стандарти на хигиена и малък брой инфекции в периода на детството могат да доведат до факта, че имунната система не е достатъчно „обучена“.



Ако един от близнаците има диабет тип 1, то според датското проучване рискът от развитие на диабет при втория близък до 35-годишна възраст е 70%. Рискът от развитие на диабет при двуйични близнаци в едно изследване е 13%. Това означава, че повече от половината от причините за диабета са наследствени, а останалите зависят от фактори на околната среда.

Наследственост

По принцип, само 13% от децата и юношите с развит диабет имат родител или братя и сестри с диабет. Рискът от развитие на диабет преди 30-годишна възраст за роднини от първа степен (брат/сестра или родител/дете) варира от 3% до 10%. Едно изследване показва, че при деца с диагностициран диабет, 2-3% имат майка с диабет тип 1, 5-6% имат баща с диабет тип 1 и 4-5% имат брат или сестра с диабет тип 1. Същото изследване показва, че само 1,5% са имали роднина от първа степен с диабет тип 2. (Вж. също “Ще има ли детето диабет?” на стр. 309.) При изследване на близнаци се установило, че рискът вторият близък да получи диабет може да достигне 50-70%.

Фактори на околната среда

Фактори на околната среда, които предизвикват болестния процес (тригери), може да са повлияли в ранна възраст, много години преди началото на диабета.

Смята се, че увеличаването на броя на новите случаи на диабет се причинява от фактори на околната среда, тъй като генетичните маркери не са се променили за изминалото време.

В едно проучване се казва, че ниското съдържание на цинк във водата, при продължителна употреба на такава вода, е свързано с развитието на диабет. Повишеният риск от развитие на диабет е свързан с времето и мястото на раждане. Обяснение защо диабетът се появява в различни възрасти може да е фактът, че намаляването на производството на инсулин след започване на болестния процес е с доста различна скорост при различните хора.

Понякога деца, живеещи близо едно до друго, развиват диабет по едно и също време, което може да означава, че вирусна инфекция е предизвиквала появата на диабета.

Според една теория, диабетът и други автоимунни заболявания са причинени от така наречените бавни вируси, т.е. вируси, които са били в тялото в продължение на много години, оцелели поради това, че имунната система не е могла да ги открие и унищожи.

В страни с ниски хигиенни стандарти, където има много инфекции, имунната система се активира в по-голяма степен в ранна възраст. Това беше показано при опити с животни, където рискът от диабет беше намален. В Северна Ирландия рискът от диабет намалява в райони с по-висока гъстота на населението, което може да се обясни с по-чести инфекции в ранна възраст. В британското проучване се казва, че рискът от развитие на диабет намалява с 20%, ако детето е имало инфекция през първата година от живота. Посещението в предучилищни институции (маркер за увеличен брой инфекции) намалява риска от развитие на диабет според едно европейско проучване. Инфекциите в неонаталния период увеличават риска от диабет, вероятно поради незряла имунна система. Инфекция, предизвикана от острици (детски глисти, *Enterobius vermicularis*) е често



Донесете изрезки от вестници в центъра, ако сте прочели нещо интересно, например за изследване на диабета, и ние ще го обсъдим заедно. Можем заедно да научим нещо ново!

срещана, но тъй като стандартите за хигиена се увеличават, броят на заразените деца намалява. Остриците могат да предпазят мишките от развитие на диабет, така че се предполага, че намаляването на броя на заразените от глисти деца може да допринесе за повишаване на честотата на диабета.

Ако майката се зарази от рubeола по време на бременността, рискът от развитие на диабет при детето е около 20%. Ако майката има специален вид вирусна инфекция (ентеровирус) по време на бременността, детето ще има повишен риск от развитие на диабет по-късно в живота.

Може да има връзка между пиенето на кафе по време на бременност и риска от развитие на диабет. Финландия има най-висока честота на диабет тип 1 в света, както и най-висока консумация на кафе. Друг рисков фактор е повишаване на теллото, наблюдавано главно при момчетата, няколко години преди началото на диабета. От друга страна, увеличаването на теллото и затлъстяването не са рискови фактори за развитие на диабет тип 1. Въпреки това, според едно проучване, децата, които по-късно развили диабет, са имали по-бързо нарастване на теллото през първите години от живота (под 2 - 2,5 години). Няма разлика във височината и теллото при раждане при деца, които по-късно са развили диабет.

Факторите на околната среда влияят на индивида, причинявайки промяна в риска от развитие на диабет в семействата, които са емигрирали. Децата от Азия, живеещи в Обединеното кралство, и децата от Самоа, живеещи в Нова Зеландия, имат по-висок риск от диабет, отколкото децата в техните страни. По-голямата част от населението на Исландия е от Норвегия и имат същия тип наследствена предразположеност. Въпреки това, рискът от развитие на диабет в Исландия е само от една трета до половината от тази цифра в Норвегия. Може да се мисли, че тази променливост е причинена от различията в околната среда и климата. Въпреки това, Исландия и Норвегия се намират на една и съща географска ширина и имат еднаква средна температура. Диабетът често се развива през зимните месеци и по време на пубертета. Въпреки че климатът и пубертетът не могат да бъдат определено свързани с причините за диабета, те могат да бъдат фактори, които го отключват, тъй като растежът и студеното време увеличават нуждата на организма от инсулин.

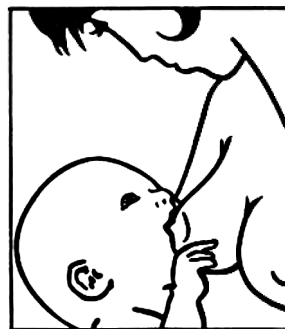
Краве мляко

Броят на новите случаи на диабет годишно (честота на заболяване) в различните страни съвпада с по-голямата консумация на краве мляко. При деца, диагностицирани с диабет, е установено повишено ниво на антитела срещу кравето мляко. В Самоанските острови, където децата изобщо не пият мляко, някога изобщо нямаше детски диабет. В Сардиния рискът от диабет е почти същият както в скандинавските страни. Потреблението на мляко не е толкова високо, колкото във Финландия, но, от друга страна, много по-високо, отколкото в други части на Италия.

Проучвания при мишки показват, че суrowатъчният протеин на кравето мляко увеличава риска от развитие на диабет. Ако мишките се хранят със соева смес вместо с мляко, те не развиват диабет. Изглежда, че само някои породи крави (нашите обикновени млечни крави) имат мляко с протеинови компоненти, които влияят на риска от развитие на диабет. Кърменето само по себе си не влияе на риска от диабет, но вре-

мето, когато бебето започва за първи път да се хранва с краве мляко, е важно. Въпреки това, в кърмата се откриват следи от краве мляко и дори бебета, които са само кърмени, могат да имат антитела срещу кравето мляко. Това може да обясни факта, че бебета, които са били кърмени дълго време, все още могат да развият диабет. В австралийско проучване децата, развили диабет след 9-годишна възраст, са консумирали повече краве мляко в годината точно преди началото на диабета в сравнение с другите деца на същата възраст.

Тъй като все още не е доказано, че кравето мляко причинява диабет, повечето власти в момента не препоръчват никакви промени в хранителния режим на кърмачетата. Въпреки това, Американската академия по педиатрия препоръчва избягването на кравето мляко през първите години от живота на детето в семейства със сериозна история на диабет тип 1, особено ако братята и сестрите имат диабет. Финландско проучване показва петкратно повишен риск от диабет при братя и сестри на деца с диабет тип 1 с високо потребление (три или повече чаши на ден) на краве мляко в детска възраст.



Някои изследвания показват повишен риск от диабет, ако бебето изобщо не се кърми или се кърми само 3 месеца или по-кратко. Други проучвания показват, че независимо от продължителността на периода за кърмене, ранното хранене на бебето с краве мляко увеличава риска от диабет. Въпреки това, понастоящем няма достатъчно данни, които да доведат до съвети против пиене на краве мляко по време на бременността и в ранна детска възраст.

Климат

В скандинавските страни съществува по-голям риск от диабет и началото му е по-често през зимата. Студеният климат увеличава нуждата от инсулин, което от своя страна увеличава риска от започване на диабет. Физиологичната роля на витамин D е да доставя на организма калций, както и да поддържа калциевия баланс. По-малкото слънчеви часове могат да доведат до повишен риск от диабет поради висок оборот на калций и намаляване на производството на витамин D в организма.

КПГ (AGE)

КПГ (AGE) - крайните продукти на гликиране, представляват необратими връзки между глюкозата и различни вещества като протеини, мазнини и нуклеинови киселини (виж илюстрацията на страница 341). Химичните отдавна знаят, че високата концентрация на глюкоза причинява обезцветяване на протеин-съдържащите компоненти и ги прави вискозни. Протеините (белтъчините) стават „лепкави“ и имат повишена склонност към кръстосано свързване. Обикновеният карамел е пример за такава реакция между глюкоза и млечен протеин или мазнина. Химичната структура на веществото се модифицира. Ако това се случи вътре в клетката, нейната функция може да се промени, допринасяйки за развитието на диабетни усложнения, например при очите. Не е доказано, че КПГ продуктите в храната оказват влияние върху диабетните усложнения.

В Италия и Норвегия е установено по-високо ниво на КПГ при деца и юноши преди появата на клинични признаци на усложнения от диабет. В италианско проучване нивото им намалява след две години интензивна инсулинова терапия и намаляване на HbA1c. Повишени нива на КПГ са открити в ретината и в кръвоносните съдове на очите, при появили се признаци на ретинопатия. Повишеното отлагане на КПГ в кожата, сухожилията, съединителна-

та тъкан и ставите може да ограничи тяхната еластичност. Това влошава симптомите в ръцете, краката и ходилата, което прави по-вероятно появата на проблеми като язви на краката.

Отрицателните ефекти на КПГ могат да бъдат неутрализирани на няколко нива чрез:

- (1) Блокиране на продукцията на КПГ.
- (2) Отстраняване на КПГ от кръвта.
- (3) Унищожаване на КПГ, т.е. разкъсване на връзките с глюкоза.
- (4) Чрез блокиране на КПГ рецепторите върху клетъчната повърхност.

Сега се провеждат проучвания за получаване на лекарства с такива действия. Проведени са окуражаващи експерименти при хора с увреждане на бъбреците. Кръвта им преминава през различни диализни апарати, съдържащи протеин, който е свързан с КПГ. Едно изследване с прилагане на пимагедин, препарат от групата на аминокетонидите, който разкъсва връзките на КПГ, показва по-бавна прогресия на увреждането на очите и бъбреците. Глюкозата може да се свърже с различни протеини в кръвта, образувайки КПГ, което от своя страна се свързва с рецепторите на клетъчните мембрани. Това може да доведе до нарушаване на функциите на клетките, например, при клетките в стените на кръвоносните съдове, ретината и гладкомускулните клетки на вътрешните органи. Пушачите имат по-високо ниво на КПГ в кръвта. Понастоящем е трудно да се измери КПГ и все още не е установен метод за рутинното му определяне.

Имунно блокиране

В началото на диабета все още функционират 10-20% от бета-клетките на панкреаса, произвеждащи инсулин (вж. илюстрацията на страница 358). Ако има начин да се спре автоимунната атака върху тези клетки, тогава производството на инсулин може да се поддържа за известно време, като по този начин се удължава фазата на начална ремисия (виж стр. 219).

Имуноterapia

Правят се опити да се използва имуномодулация, с помощта на цитостатични лекарства в самото начало на диабета. Циклоспорин А е вещество, което се използва успешно и дори дава възможност да се спре инсулиновата терапия за известно време.

В проучване, в което участвали 188 души с диагностициран диабет, на 25% не бил нужен инсулин след една година лечение с циклоспорин, в сравнение с 10% от тези, които не са получавали циклоспорин. Въпреки това, когато лечението с циклоспорин спряло, производството на инсулин намаляло отново. Циклоспоринът може да има сериозни странични ефекти, включително увреждане на бъбреците, и поради това понастоящем не е рутинно лечение. Международната асоциация за диабет при деца и юноши (ISPAD) заяви, че циклоспоринът не може да се използва за лечение на деца, с изключение на клинични проучвания, които отговарят на въпроси, които няма как да бъдат изяснени при възрастните.

Светлинна терапия

В едно шведско изследване белите кръвни клетки (левкоцити) били лекувани с ултравиолетови лъчи (фотофореза) при началото на диабета, като децата и юношите

Имуноterapia

- ▶▶▶ Във Франция и Канада за експериментално лечение в началото на диабета се използват цитотоксини (циклоспорин А). При тази терапия някои хора могат да се справят без инсулин.
- ▶▶▶ Но - необходимостта от инсулин винаги се връща след прекратяване на лечението.
- ▶▶▶ Тези лекарства имат риск от сериозни странични ефекти (като увреждане на бъбреците).

приемали специално лекарство (псорален). Целта била да се улесни разпознаването от имунната система на клетките, които причиняват увреждане на бета клетките. Пациентите се нуждаели от по-малко инсулин, но нямало разлика в стойностите на HbA1c след три години.

Диазоксид

В началото на диабета, имунната защита атакува тялото с антитела, насочени срещу специфични протеин-белтъци (наречени GAD) в бета-клетките. Когато започва инсулиновата терапия, бета-клетките вече не трябва да работят с такова напрежение и следователно намалява производството на протеин, който активира антителата, което води до отслабване на интензивността на имунната атака. Смята се, че това е част от механизма на фазата на ремисия или „медения месец“.

Диазоксидът е вещество, което налага мощен блок върху активността на бета клетките и по този начин намалява производството на инсулин. Производството на GAD протеин, който се атакува от антитела, също се намалява и в резултат на това се намалява увреждането на бета клетките. Когато diazoxidното лечение се прекрати след няколко месеца, се предполага, че имунната система няма да реагира толкова силно. Шведско проучване при възрастни показва по-висока остатъчна инсулинова продукция в периода до 1,5 години след началото на диабета в група хора с диагностициран диабет, които са лекувани с diazoxid в продължение на 3 месеца. Когато това проучване се повтаря при деца, същият ефект се наблюдава след 1 година, но след 2 години той не е толкова изразен. Въпреки това, diazoxidът не е подходящ за лечение на деца с ново диагностициран диабет, тъй като е свързан с висока честота на странични ефекти.

Никотинамид

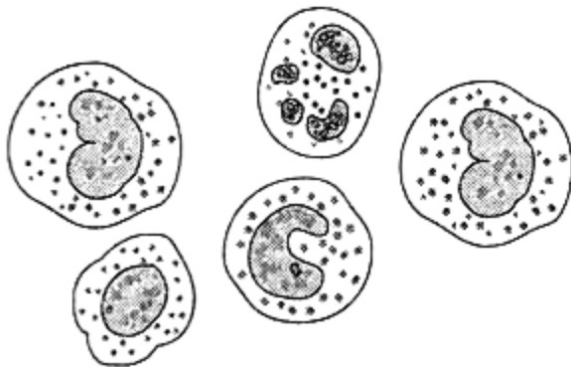
Никотинамид (наречан още витамин PP) е вид витамин В (ниацин), за който се смята, че намалява риска от развитие на диабет

чрез защита на бета клетките от атака на имунната система. В Нова Зеландия, този препарат е бил даван на братя и сестри на деца, на които наскоро е диагностициран диабет за около две години, за да се предотврати развитието на диабет. Той също е назначаван на цели класове ученици, което води до 60-70% намаляване на риска от развитие на диабет.

В широкомащабно проучване, изследващо родителите и братята и сестрите на деца с диабет, никотинамид е бил даван на тези, които са имали висок риск от развитие на диабет, което е било определено от кръвни изследвания (END1T проучване). За съжаление, това проучване не успява да покаже полза от лечението с никотинамид. Изследването се провеждало по т.нар. двойно-сляп метод, т.е. половината от участниците са лекувани с никотинамид, а половината са приемали плацебо (неактивни таблетки). Нито пациентите, нито лекарите са знаели на кого е бил даден никотинамид и на кого - плацебо. Същият брой хора и в двете групи развили диабет.

Може да ви се стори странно, че половината от изследваните хора са получавали хапчета, които не работят, но само този научен подход към изследванията ни позволява да видим дали никотинамидът има защитен ефект. Общоприето е да се прави двойно-сляпо проучване, когато се изследват ефектите на всяко ново лекарство.

Никотинамид се предписва в началото на диабета, за да се запази функцията на бета клетките. Само при пациенти на възраст над 15 години, изглежда, има определен ефект, тъй като нивото на С-пептида не намалява значително 12 месеца, след като те са спрели да получават никотинамид. Това показва, че остатъчната инсулинова секреция е продължила по-дълго време. В продължение на 1-5 години никотинамид бил предписан на група от хора с известна анамнеза за диабет и които все още имали способността да произвеждат определено количество от собствения си инсулин. Групата, получавала никотинамид имала най-добрите нива на HbA1c и



Белите кръвни клетки са "войниците" в армията на защитниците на тялото ви срещу бактериални и вирусни инфекции. При диабет, тялото „е решило“, че е подложено на атака, така че имунната защита „контраатакува“ бета-клетките, произвеждащи инсулин.

по-високи нива на С-пептиди, което показва подобро производство на инсулин от бета-клетките.

Трансплантация

Панкреас

Трансплантация на панкреас е извършвана в продължение на много години. Днес е възможно да направите трансплантация на панкреаса, ако имате нужда от нов бъбрек. Бъбречната трансплантация се извършва доста често, превръщайки се в рутинен метод. Ако трансплантацията на панкреаса работи добре, тогава човек не се нуждае от повече инжекции с инсулин. Пациентите могат да следват нормална диета и техният HbA1c се нормализира.

След трансплантацията възникват проблеми поради отхвърляне на трансплантанта (имунната система не харесва „чуждите“ органи и се опитва да ги отхвърли). След една година около 80% от трансплантатите на панкреаса функционират добре, ако се трансплантират едновременно с бъбреците. Въпреки това, резултатите след трансплантация на панкреас не са много задоволителни. Причината е, че отхвърлянето на панкреаса е по-трудно за откриване

от отхвърлянето на бъбреците, където тестовете за урина са много информативни. Когато бъбречната трансплантация е под заплаха от отхвърляне, лечението може да започне по-рано, като се защитава и трансплантация на панкреаса. Друг проблем е възможното увреждане на тъканите на храносмилателни ензими на трансплантирания панкреас.

След трансплантацията трябва да се вземат няколко лекарства, включително кортизон, които противодействат на отхвърлянето. В същото време кортизонът повишава нивата на кръвната глюкоза, което усложнява ситуацията. Лекарствата, използвани за предотвратяване на отхвърлянето (наричани цитостатици или имуномодулиращи лекарства), също могат да доведат до множество странични ефекти, някои от които са сериозни.

Бета клетките на новия панкреас са чувствителни към атаки на имунната система, водещи до връщане на диабета, особено ако трансплантацията е от идентичен близък. Но това може да бъде ефективно предотвратено чрез имуномодулиращи лекарства, които са предписвани за предотвратяване на реакцията на отхвърляне.

Дори ако всички проблеми с отхвърлянето се разрешат, трансплантацията на панкреаса никога не може да бъде метод за избор при рутинното лечение на диабета, тъй като просто няма да има достатъчно човешки трансплантанти на панкреаса.

Трансплантация на островчета

Островчетата на Лангерханс (виж илюстрацията на страница 38), съдържащи бета-клетките, произвеждащи инсулин, могат да бъдат получени от донор. Тези островчета могат да се инжектират в черния дроб на човек с диабет и след това могат да произведат определено количество инсулин. Този метод все още е на етап проучване и само няколко стотин хора по света са го тествали.

Доскоро само 12% от пациентите, получили нови островчета, можеха да живеят



Всяка година се публикуват над 10 000 статии за различни диабетни изследвания. Много от тях водят до някакъв напредък, но досега все още никой не може да даде отговор на въпроса защо човек развива диабет и как да го излекува. Въпреки това има много причини да бъдем оптимисти за бъдещето. Има дискусии за това как да се използват собствените стволови клетки (способни да се развият в бета-клетки), така че с помощта на генното инженерство те да започнат да произвеждат инсулин.

без инсулин повече от една седмица след трансплантацията. През 2000 г. в Едмънтън (Канада) е направен голям пробив, като се приложила имunosупресивна програма без кортизон (въпреки че кортизонът повишава кръвната глюкоза, той винаги е бил неразделна част от имunosупресивната програма). Седем души са получили островчетата от два или три донора, които са били инжектирани във порталната вена на черния дроб. Те са живяли без инсулин средно 9 месеца, като средният им HbA1c намалел от 8,4% на 5,7%. Този „Протокол от Едмънтън“ беше повторен в Канада, САЩ и Европа, а около 200 души вече са получили това лечение по целия свят. Делът на успешните резултати при 46 пациенти от Едмънтън през 2003 г. е 80% без инсулин.

Основният проблем с трансплантацията на островите е, че антителата и реакциите на отхвърляне могат да атакуват тези клетки, както и целите трансплантирани органи. Опитват се да се използват методи, при които островчетата са поставяни в малки епруветки или запечатвани в пластмаса, за да се предотвратят атаките на антителата срещу островчетата.

Клетки, продукт на на генното инженерство

Провеждат се и експерименти с така наречените стволови клетки, които са генетично модифицирани, за да произвеждат инсулин. Тази идея е много привлекателна, защото ако някои от нашите собствени клетки могат да произвеждат инсулин, няма да има проблеми с отхвърлянето.

Генетично променените мускулни клетки на мишки са в състояние да произвеждат инсулин с постоянно ниво, независимо от кръвната глюкоза. Това би било ефективна заместителна терапия за нощта и вместо базалния инсулин, използван сега, такива клетки биха могли да произвеждат много стабилно ниво на инсулин в кръвообращението. Генетично променени клетки на хипофизата успели да разпознаят различни нива на глюкоза в кръвта и да произведат достатъчно инсулин, за да излекуват диабет при мишки. За разлика от трансплантираните клетки на островчетата, клетките на хипофизата са резистентни към автоимунни атаки.

Други начини за прилагане на инсулин

Назален спрей

Инсулинът, прилаган като назален спрей, се абсорбира по-бързо през носната лигавица, отколкото при подкожно приложение. Много хора са изследвани, но все още не е сигурно дали това може да стане клинична реалност. Може да има проблеми с абсорбцията на инсулин при хора, които имат висока температура или са алергични, или страдат от настинка. Също така, ние все още не знаем как инсулинът може да повлияе на носната лигавица след дълго време. Според едно проучване, е необходимо двадесет пъти повече инсулин, когато

се прилага в носа, отколкото с инжекции. Въпреки това, 7 от 31-те участници преждременно са прекъснали проучването поради проблеми с висока или ниска кръвна глюкоза. В това изследване HbA1c леко се е увеличил от 7,1 на 8,1%.

Таблетки

Проблемът при създаването на инсулин в таблетна форма е, че той се разгражда (разрушава се от киселината в стомаха). Това може да бъде разрешено чрез поставянето на инсулиновата таблетка в капсула, така че инсулинът да се освобождава само след като таблетката достигне до червата. След това инсулинът може да се абсорбира в кръвта, но това е много бавен процес с риск от нередовно инсулиново действие. Едно от предимствата е, че инсулинът, който се абсорбира в кръвта от червата, преминава през черния дроб преди да влезе в общото кръвообращение, по същия начин, както инсулина, който се произвежда от здрав панкреас. Инсулиновите таблетки имат изключително дълготраен ефект и еднократната доза може да бъде ефективна до една седмица. Това може да предизвика затруднения при избора на подходящи дози.

Инсулин в супозитории

Инсулинът може да се абсорбира от ректума при прилагане под формата на супозитории (свещички). Поради слабата абсорбция, е необходима инсулинова доза 10 пъти повече от обикновено, за да се постигне приемлив ефект на намаляване на кръвната глюкоза.

Инхалиран инсулин

Експерименти с въвеждането на инсулин под формата на аерозолен спрей (така както и хората с астма вземат своите лекарства) бяха успешно проведени при възрастни. Клиничните проучвания при юноши и деца с инхалиран инсулин са също толкова окуражаващи, колкото

и тези при възрастните. Инсулинът се абсорбира по-бързо през лигавицата на белите дробове. Може да има някои практически ограничения на този метод: при хора с астма, абсорбцията на инхалирания инсулин се намалява, а при пушачите се увеличава. Дългосрочните ефекти върху белите дробове при инхалирането на инсулин обаче няма да са известни още много години.

Химична промяна на молекулата на инсулина

Промените в структурата на молекулата на инсулина могат да доведат до по-кратък или по-дълъг ефект на инсулина. Примери за това са новите ултрабързи инсулинови аналози (НовоРапид, Хумалог и Апидра), които действат много по-бързо от регулярния бърз инсулин (виж стр. 87). Има голяма нужда от по-добър нощен и базален инсулин с по-равномерно действие. Това е постигнато чрез заместване на някои аминокиселини в молекулата на инсулина, както при инсулина Гларгин (Лантус), който сега е регистриран в много страни (вж. стр. 88). Друг инсулин с удължено действие се създава с помощта на свързването му с протеин в кръвообтърщението (албумин). Инсулинът се освобождава бавно, за да се поддържа стабилно ниво през деня между храненията и през нощта. Този инсулинов аналог се нарича Детемир (Левемир, виж стр. 88).

Алтернативни начини за поставяне на инсулин

- | | |
|--|---|
| ■▶ Назален спрей | Бързо действие, добър метод за поставяне на инсулин преди хранене. Но е малко вероятно това да стане клинична реалност. |
| ■▶ Перорален инсулин (таблетки) | Бавно действие, добро за базален инсулин. |
| ■▶ Свещички | Бързо действие, но са необходими големи дози. |
| ■▶ Аерозол за инхалация | Бързо действие, но трудно се определят дозите. |
| ■▶ Химически свързан инсулин | Освобождава се само при висока кръвна глюкоза. Технически трудно. |
| ■▶ Промяната в структурата на инсулина | По-бързо или по-забавено действие. |
| ■▶ С-пептид (виж стр. 356) | Той се произвежда от човешкия панкреас, но не е включен в съвременния инсулин. |