

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.155.34-008.931:577.152.34]-074

© Коллектив авторов

О ВОЗМОЖНОМ УЧАСТИИ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ЭЛАСТАЗЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНСУЛИН-НЕЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

В.Л.ДОЦЕНКО¹, Т.Ю.ДЕМИДОВА², Е.А.НЕШКОВА¹, А.С.АМЕТОВ², Г.А.ЯРОВАЯ¹.

Кафедры биохимии¹ и эндокринологии и диабетологии² Российской Медицинской Академии Последипломного Образования. 123836 Москва Баррикадная улица, 2.
Факс: 246-20-20

В работе демонстрируется высокая активность калликреин-кининовой системы (ККС) в плазме крови больных ИНСХ, сопровождающаяся повышением активности калликреина (в 6-8 раз, по сравнению с нормой), высокая активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) (в 4 раза, по сравнению с нормой) и значительно превышающая нормальную активность лейкоцитарной эластазы (в 2,7 раза выше нормы).

Повышение активности ККС происходило одновременно с увеличением активности АПФ, что, вероятно, ускоряло инактивацию брадикинина и способствовало повышению артериального давления. Применение ингибитора АПФ - престариума в качестве гипотензивного средства на протяжении трех месяцев лечения (4-8 мг в день) не только снижало артериальное давление больных на 20-25 мм Hg, но и улучшало показатели углеводного обмена: снижался процент гликозилированного гемоглобина, уменьшался выброс инсулина при пищевой нагрузке, сопровождавшийся, однако, более низким уровнем глюкоземии.

Проведение семи больным гиперинсулинового нормогликемического кламп-теста с применением престариума подтвердило вывод о потенцировании действия брадикинина ингибитором АПФ и инсулиноподобном действии вазоактивного пептида на углеводный обмен.

Высокая активность полиморфноядерных лейкоцитов, проявившаяся в секреции эластазы в плазму крови больных ИНСД и/или нестабильность мембран лейкоцитов в условиях гиперглюкоземии, могла явиться причиной, во-первых, постоянного раздражения эндотелиальных клеток микрососудистого русла и повышенной секреции АПФ; во-вторых - уменьшения чувствительности и даже повреждения рецепторов клеток к действию инсулина и брадикинина.

Мы полагаем, что активация ККС в плазме крови больных ИНСД не влияет на артериальное давление и не может способствовать инсулиноподобному действию брадикинина, в связи с повышенной активностью АПФ. Усиленную секрецию АПФ эндотелиальными клетками микрососудистого русла обуславливает, вероятно, дегрануляционная активность нейтрофилов и высокая активность эластазы в плазме крови больных ИНСД.

Ключевые слова: инсулин-независимый сахарный диабет, ангиотензин-превращающий фермент, брадикинин, калликреин, лейкоцитарная эластаза, нейтрофилы.

ВВЕДЕНИЕ. В патогенезе инсулин-независимого сахарного диабета (диабета II типа) нерешенных проблем гораздо больше, чем в развитии инсулин-зависимого сахарного диабета (диабет I типа). Считается общепризнанной гипотеза, что в развитии

ИНСД играют роль дефекты клеточных рецепторов к инсулину или нарушенный механизм передачи сигнала от рецептора к эффекторным звеньям метаболизма углеводов [1,2,3,4]. Причины формирования таких дефектов неизвестны, но можно предполагать наличие не только врожденных, но и приобретенных аномалий, поскольку инсулин-независимая форма диабета может проявляться у людей в пожилом и старческом возрасте.

Попытки изучения причин уменьшения чувствительности к инсулину со стороны периферических тканей до полной инсулинорезистентности не могли не возбудить новой волны повышенного интереса к известному инсулиноподобному действию брадикинина [5,6,7]. Тем более, что в конце 80-х годов стало известно, что кинины восстанавливают чувствительность периферических тканей к инсулину при ярко выраженной инсулинорезистентности [8]. При этом ни в артериальной, ни в венозной крови больных инсулин-независимой формой диабета даже после значительной мышечной работы, в отличие от здорового человека, не отмечался рост концентрации кининов. Это позволяло предполагать, что при диабете II типа в механизме активации калликреин-кининовой системы (ККС), локальном освобождении кининов или их инактивации в периферических тканях имеется некий дефект, снижающий активную концентрацию вазоактивных пептидов [9,10] и/или уменьшающий порог рецепторной чувствительности к действию этих пептидов. Данные предположения подтверждали клинические наблюдения над больными диабетом, у которых осложнения, связанные с нарушением обмена углеводов, как правило, сопровождались артериальной гипертензией.

Названный дефект мог состоять, например, в аномально быстрой инактивации брадикинина, вследствие повышенной активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [11], или в снижении чувствительности к инсулину и брадикинину, вследствие повреждающего воздействия на рецепторы активных клеточных ферментов, например, лейкоцитарной эластазы.

В данной работе мы поставили своей целью определить уровень активности калликреин-кининовой системы и активность ангиотензин-превращающего фермента в плазме крови больных инсулин-независимым сахарным диабетом, а также оценить степень участия данного фермента в реализации гипотензивной и инсулиноподобной функции брадикинина. Кроме этого, мы посчитали важным оценить дегрануляционную активность полиморфноядерных лейкоцитов путем определения активности лейкоцитарной эластазы в плазме крови больных со II формой диабета. Нестабильность гранулоцитов в крови больных, сопровождающаяся освобождением больших количеств лейкоцитарной эластазы и являющаяся следствием гипергликемии, может рассматриваться как причина повреждения рецепторного аппарата клеток, в том числе инсулиновых рецепторов.

МЕТОДИКА. Клинический материал для исследования составили 51 пациент с различными клиническими формами сахарного диабета II типа и сочетанной эссенциальной гипертензией. Средний возраст больных составлял $53 \pm 0,8$ года со средней длительностью сахарного диабета $7,8 \pm 0,5$ лет и средней длительностью артериальной гипертензии $13,0 \pm 10$ лет. Больным проводилась обычная гипогликемическая терапия (сульфонил-мочевина с инсулином или без него). Все больные в качестве гипотензивной терапии получали ингибитор АПФ - престариум в дозе 4-8 мг в сутки в течение 3 месяцев.

С целью выявления периферической инсулинорезистентности и ее динамики на фоне приема 4 мг ингибитора АПФ - престариума, семи пациентам с сахарным диабетом II типа и артериальной гипертензией проводился нормогликемический, гиперинсулинемический кламп-тест. Перед исследованием за три недели больным отменялась вся гипотензивная терапия. Кровь для анализа брали до начала процедуры, а затем - через 0,5, 2,0 и 3,0 часа после приема больным престариума и, наконец, по окончании процедуры клампирования.

Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови определялся с помощью стандартных тест-наборов Института биохимии АН Белоруссии "Рио-Инс-ПГ 125". Для определения концентрации С-пептида в сыворотке использовались стандартные радиоиммунологические наборы фирмы "Cis bio international" (Франция). Гликозилированный гемоглобин определяли методом жидкостной ионно-обменной хроматографии под низким давлением на аппарате Diastat фирмы "Bio-Rad" (США).

Об уровне активности калликреин-кининовой системы плазмы крови больных судили по активности калликреина и содержанию его предшественника - прекалликреина. Данные исследования проводили хроматографическим методом на ДЭАЭ-сефадексе [12,13] с последующей активацией прекалликреина трипсином и оценке его количества по конечной активности калликреина с N- α -бензоил-аргинин-этиловым эфиром (БАЭЭ, Reanal) в качестве субстрата.

Активность лейкоцитарной эластазы в плазме крови оценивали методом Visser и Blout по скорости расщепления нитрофенилового эфира N-тетрабутоксикарбонил-аланина (N-t-Boc-L-Ala-ONp, Serva) [14]. За нормальный уровень активности эластазы в плазме крови была принята средняя величина активности, найденная в плазме шести здоровых лиц.

Функциональную активность альфа-1-протеиназного ингибитора (α -1 ПИ) и альфа-2-макроглобулина (α ₂М) определяли методом Пасхиной и Нартиковой [15].

Активность АПФ определяли стандартным иммуноферментным методом (наборы фирмы Buhlmann, Швеция).

Уровень тромбоксана В₂ (ТВ В₂) определяли с использованием стандартных радиоиммунных наборов (фирма Amersham).

Концентрацию глюкозы в плазме крови определяли глюкозоксидазным методом на приборе Autoanalyzer (Technicon Instr.Corp).

В качестве величин, определяющих норму, использовали данные, полученные авторами методов при обследовании здоровых доноров [12,13,15].

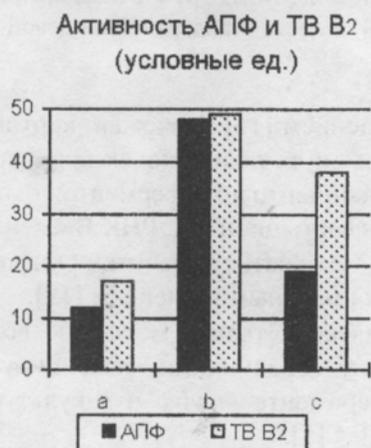
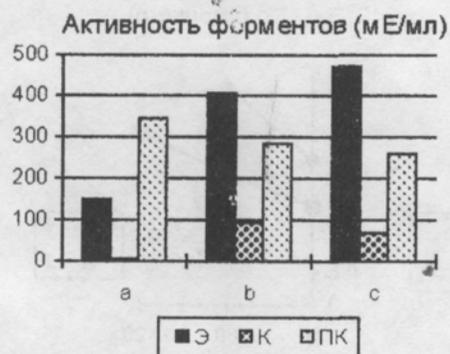
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. *Калликреин-кининовая система (ККС) плазмы, активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и некоторые показатели углеводного обмена у больных ИНСХ до и после лечения престариумом.*

В плазме крови больных ИНСД была найдена повышенная активность ККС: содержание прекалликреина оказалось сниженным до 277 ± 34 мЕ/мл (N - $360 \pm 26,0$ мЕ/мл) (рис.1), активность калликреина возрастала при этом в 6-8 раз, по сравнению с нормой ($87,9 \pm 24,8$, N - $13,8 \pm 0,5$ мЕ/мл). Несмотря на выраженную активность ККС, больные страдали от высокого артериального давления крови ($169,7 \pm 2,3/102,0 \pm 0,9$ мм Hg).

Столь заметное несоответствие известной гипотензивной функции плазменного калликреина и реальной гипертензии у больных нашло объяснение в высокой активности ангиотензин-превращающего фермента в крови обследованных больных. Активность этого фермента возрастала в 4 раза, по сравнению с его активностью у здорового донора (рис.1), что могло значительно уменьшить реальную концентрацию брадикинина в микрососудистом русле.

В результате трехмесячного лечения престариумом активность ККС оставалась столь же высокой: при значительном падении содержания прекалликреина (до 253 мЕ/мл) имелась тенденция небольшого снижения активности калликреина ($63,7 \pm 12,3$ мЕ/мл), по сравнению с таковой до лечения (рис. 1).

Активность АПФ в результате лечения заметно падала: ее уровень после лечения превышал норму менее, чем в 2 раза (рис.1). Это сопровождалось улучшением объективных показателей углеводного обмена (рис.2) и самочувствия больных. Лечение приводило к



Содержание (%) гликозилированного гемоглобина

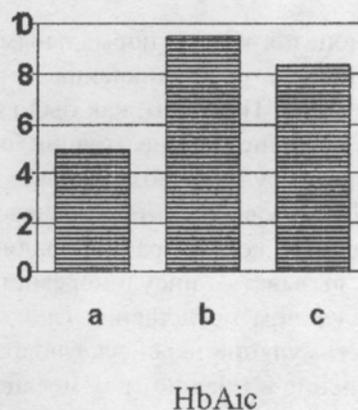


Рисунок 1.

Активность лейкоцитарной эластазы (Э), калликрейна (К), прекаликрейна (ПК), α-1 ПИ, α-2М, ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), а также концентрация тромбосана В₂ (ТВ В₂) и гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в плазме крови доноров (а) и больных ИНСД до (б) и после (с) лечения престариумом.

стабильному уменьшению артериального давления на 20-25 мм Hg и уменьшению инсулинорезистентности: при уменьшении выброса инсулина в ответ на пищевую нагрузку у больных несколько снижался уровень глюкоземии (рис.2). Кроме этого, в результате лечения несколько падал уровень гликозилированного гемоглобина (рис.1).

Таким образом, артериальная гипертензия у больных ИНСД на фоне высокой активности ККС могла быть, хотя бы отчасти, объяснена инактивацией брадикинина ангиотензин-превращающим ферментом в микрососудистом русле. Локальное уменьшение концентрации брадикинина в периферических тканях из-за усиленной его деградации усугублялось еще и снижением концентрации тканевого калликрейна при диабете. Такие данные были получены Uma и Sharma в эксперименте на сердечной мышце диабетических крыс, причем стойкое снижение тканевого калликрейна в линии крыс-гипертоников с экспериментальным диабетом было гораздо заметнее, чем уменьшение концентрации этого

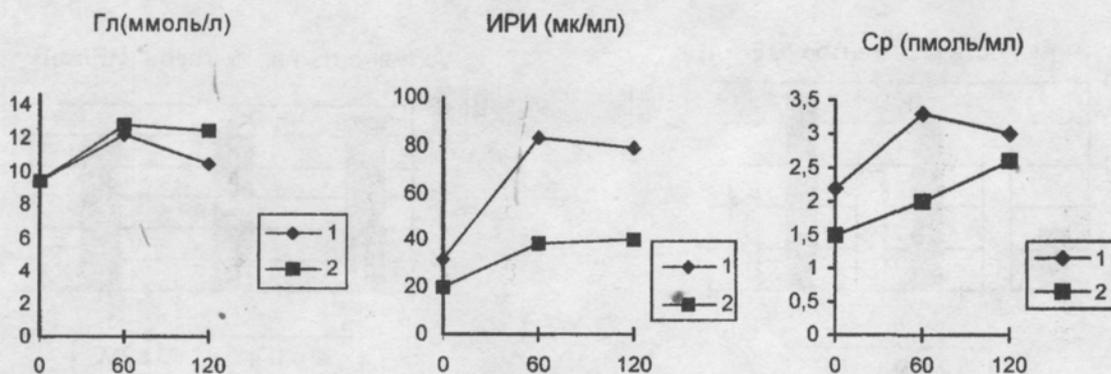


Рисунок 2.

Концентрация глюкозы (Гл), иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида (Ср) в плазме крови больных ИНСД перед (1) и после (2) лечения Престариумом [до (0) и после стандартной пищевой нагрузки (через 60 и 120 мин)].

фермента в миоцитах крыс с нормальным артериальным давлением [16]. Похожая картина уменьшения тканевого калликреина и ренина наблюдалась и в ткани почек крыс при ментальном диабете. При этом, как было показано, снижение концентрации ферментов было обусловлено снижением концентрации соответствующей информационной РНК. Введение лечебной дозы инсулина возвращало экспрессию генов, скорость наработки информационной РНК и уровень синтеза тканевого калликреина к нормальным значениям [17].

Уменьшение концентрации брадикинина в периферических тканях могло, по всей вероятности, вызывать инсулинорезистентность, поскольку брадикинин потенцирует вызванное инсулином поглощение глюкозы клеткой в эксперименте *in vivo* и в культуре клеток путем стимуляции переноса глюкозы с помощью GLUT 4 [1].

Применение в течение трех месяцев в качестве лечебного средства ингибитора АПФ действительно улучшало объективные показатели болезни и самочувствие больного и, что самое главное, несколько снимало инсулинорезистентность периферических тканей.

Вывод о зависимости степени инсулино- и глюкозорезистентности тканей от активности АПФ, а следовательно, от локальной концентрации брадикинина, сделанный на основании изложенных выше фактов, получил подтверждение при анализе результатов тест-клампа. Метод гиперинсулинемического и нормогликемического клампирования позволяет изучить степень инсулинорезистентности при воздействии определенных лекарственных веществ. В нашей работе семью клампированными больными были приняты *per os* 4 мг периндоприла. Через несколько минут у больных резко увеличивалось потребление глюкозы периферическими тканями на фоне практически неизменной концентрации экзогенного инсулина (ИРИ) и уменьшения освобождения собственного инсулина (С-пептид). При этом у больного происходила дальнейшая активация ККС и снижение артериального давления на 10-15 мм Hg. На Рис.3 показано резкое увеличение количества вводимой глюкозы (верхняя кривая) для поддержания постоянной концентрации глюкозы в крови этих больных после приема периндоприла. Это явление свидетельствовало о повышении чувствительности клеток периферических тканей к инсулину и снижении устойчивости к глюкозе. Таким образом, клампирование с применением ингибитора АПФ демонстрировало разрушение барьера инсулинорезистентности и повышение чувствительности к инсулину периферических тканей, что происходило при повышении локальной концентрации брадикинина.

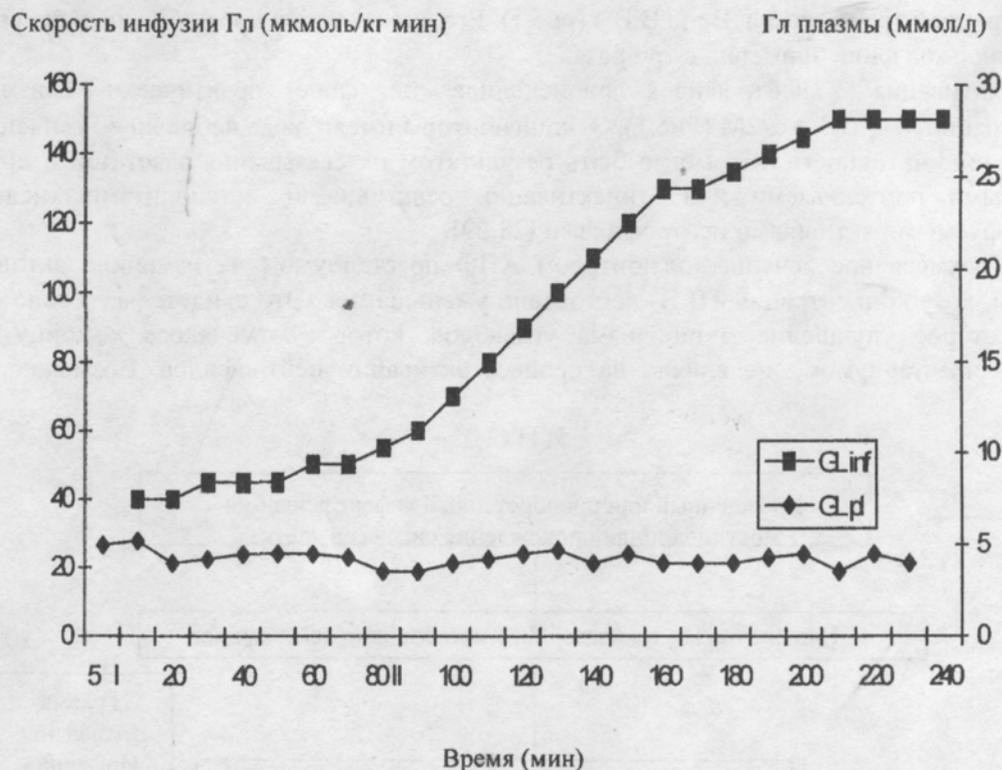


Рисунок 3.

Влияние ингибитора АПФ (престариума) на чувствительность к инсулину периферических тканей во время гиперинсулинемического, нормогликемического кламп-теста. I - начало инфузии инсулина (0,75 мЕ/кг·мин). II - прием больным престариума (per os, 4 мг).

Активность лейкоцитарной эластазы и основных протеиназных ингибиторов в плазме крови больных ИНСХ.

В плазме крови больных ИНСХ была отмечена высокая активность лейкоцитарной эластазы. У больных до начала лечения эта была равной $407,9 \pm 29,7$ мЕ/мл, а после трех месячного лечения ингибитором АПФ - Престариумом еще более увеличивалась и достигала $464,0 \pm 29,0$ мЕ/мл при норме $150,0 \pm 15,3$ мЕ/мл.

Увеличение активности эластазы свидетельствовало либо об активации полиморфноядерных нейтрофильных лейкоцитов (гранулоцитов) и их дегрануляции, которая обычно происходит у адгезированных к эндотелиальной выстилке клеток, либо просто о нестабильности плазматической и гранулярных мембран в условиях гипергликемии [18].

Известно, что лейкоцитарная эластаза является сериновой протеиназой с очень широкой субстратной специфичностью и нейтральным оптимумом pH. Поэтому при дегрануляции нейтрофилов в ткани она повреждает коллагеновые и эластиновые волокна [19,20]; при дегрануляции на эндотелиальной выстилке микрососудистого русла эластаза способна повредить плазматические мембраны эндотелиальных клеток, межклеточные контакты, базальные мембраны [21-24] и рецепторы клеток [25]. В плазме крови лейкоцитарная эластаза способна подвергнуть деструкции практически все белки, включая факторы свертывания крови, фибринолиза и других протеолитических систем [26,27].

Факт активации клеток в крови больных ИНСХ, в том числе гранулоцитов, подтверждается не только высокой активностью эластазы в плазме, но и высокой

концентрацией тромбоксана B_2 ($TB B_2$) (рис.1). Его активность в крови больных превышала нормальное значение примерно в три раза.

Активация нейтрофилов происходила на фоне практически неизменной концентрации α -1 ПИ и α -2М (Рис.1). Эти ингибиторы имели даже небольшую тенденцию к уменьшению активности, что могло быть результатом их связывания эластазой и другими сериновыми протеиназами или инактивации реактивными метаболитами кислорода, продуцируемыми активными нейтрофилами [28,29].

Трехмесячное лечение ингибитором АПФ престариумом не изменило активности эластазы, хотя концентрация $TB B_2$ достоверно уменьшалась. Это свидетельствовало о том, что некоторое улучшение метаболизма углеводов, которое отмечалось к концу срока лечения престариумом, не влияло на процесс активации нейтрофилов. Возможно, для

ИНСД

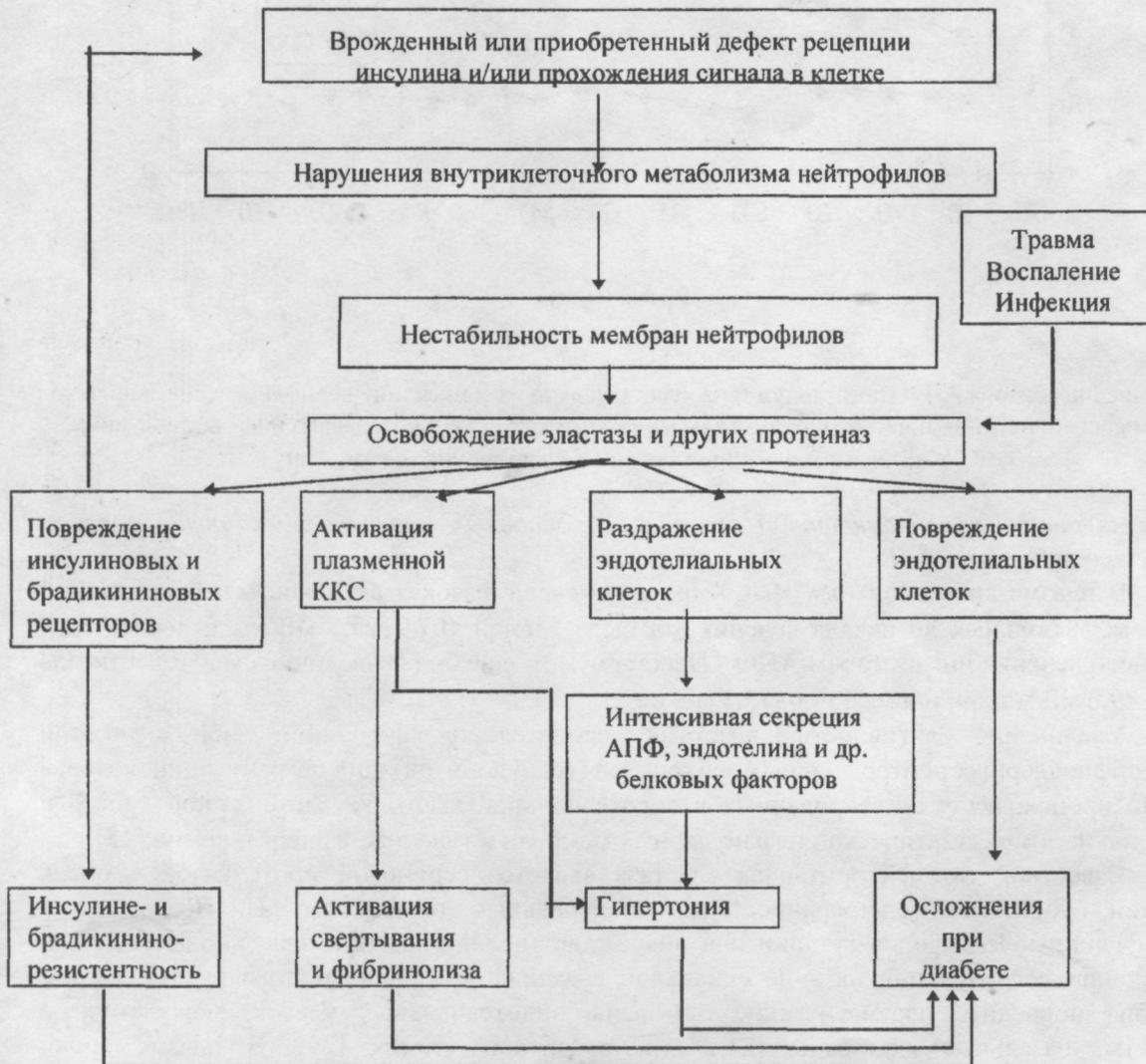


Рисунок 4.

Гипотетическая схема событий, имеющих патогенетическую значимость и происходящих в микрососудистом русле больных ИНСД.

достижения цели следовало увеличить сроки лечения. Возможно также, что порог активации нейтрофилов в крови больных с гипергликоземией превышен настолько, что некоторое снижение ее концентрации не повлияло на степень активности клеток.

Дегрануляционную активность нейтрофилов в русле крови больных ИНСХ и стабильно высокую активность лейкоцитарной эластазы можно рассматривать, по всей вероятности, не только как следствие глюкоземии, но и как возможную причину, во-первых, постоянного раздражения эндотелиальных клеток и стимулированной секреции АПФ, а во-вторых, повреждения рецепторных структур клеток периферических тканей [23,25].

Высокая концентрация АПФ в плазме крови больных ИНСД, установленная в представленной работе, в большой мере является причиной не только инсулинорезистентности, но и артериальной гипертензии у больных ИНСД. Если рассматривать активацию нейтрофилов и их дегрануляцию как возможную причину раздражения (стимуляции) эндотелия микроваскулярного русла и усиленной секреции АПФ, а также как возможную причину повреждения рецепторов клеток, вследствие чего для осуществления обычной реакции клеток, требуются более высокие концентрации лигандов (в частности, инсулина и брадикинина) то повышение артериального давления и временная инсулинорезистентность должны проявляться и при других патологических состояниях, сопровождающихся активацией нейтрофилов.

Действительно, описана так называемая постоперационная инсулинорезистентность. При этом, если больному ввести небольшую дозу брадикинина, то ассимиляция глюкозы в тканях резко увеличивается [8]. Такой же эффект наблюдается при введении малых доз брадикинина на фоне высокой толерантности к глюкозе [30]. По всей вероятности, не только неподвижность, снижающая физиологическую активацию ККС в периферических тканях и уменьшающая реальную концентрацию брадикинина, обуславливает глюкозо- и инсулинорезистентность, но и высокая активность АПФ, а также, возможно, снижение чувствительности рецепторного аппарата клеток, вследствие высокой активности нейтрофилов и значительной концентрации лейкоцитарной эластазы в плазме крови оперированного (травмированного) больного [31,32].

На рис. 4 представлена гипотетическая схема последовательности патогенетически значимых событий, приводящих, по нашим представлениям, к раздражению эпителиальной выстилки микрососудистого русла и секреции АПФ, повреждению рецепторного аппарата клеток, инсулинорезистентности и известным диабетическим сосудистым осложнениям.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Isami S., Kishikawa H., Araki E., Uehara M. et al.* (1996). *Diabetologia*. **39**. 412-420.
2. *Kahn C.R.* (1994). *Diabetes* - **43**. 1066-1084.
3. *Ferrannini E., Galvan A.G.* (1992). *Hypertens.Res.* - **15**. 67-75.
4. *Reaven G.M.* (1988) *Diabetes* - **37**. 1595-1607.
5. *Mc Conn R., Wassermann F., Haberland G.L.* (1979). *Fed.Proc.* - **38**. 2414-
6. *Dietze G., Wickimayr M., Boettger J. et al.* (1980) *Agents and Actions* - **10**. 335-
7. *Rett K., Maerker E., Lodri C., Wickimayr M., Dietze G.* (1984). "Kinin IV, Part B" / Eds. *Greenbaum L.M., Margolius H.S.* - Plenum Press, New-York, 379.
8. *Jauch K.-W., Guenther B., Hartl W., Rett K., Wickimayr M., Dietze G.* (1986) *Hoppe - Seyler's Z.Biol.Chem.* - **367**. 207-
9. *Wickimayr M., Rett K., Dietze G., Mehnert H.* (1989). *Horm.Metabol.Res.* - **21**. 222-223.
10. *Wickimayr M., Rett K., Dietze G., Mehnert H.* (1989). *Horm.Metabol.Res.* - **21**. 292-293.
11. *Елисеєва Ю.Е.* (1993) *Успехи биол.химии.* - **33**. 106-129.
12. *Пасхина Т.С., Яровая Г.А.* (1970). *Биохимия* - **35**. 1055 - 1058.
13. *Пасхина Т.С., Доценко В.Л., Блиникова Е.М.* (1973) *Биохимия* - **38**. 420 - 427.
14. *Visser L., Blout E.R.* (1972) *Biochim.Biophys. Acta* - **268**. 257-260.
15. *Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С.* (1979) *Вопросы мед.химии* - **25**. 499-502.
16. *Uma K., Sharma J.N.* (1995). "Bradikinin and related kinins", *Abstract Book o 14th Intern.Symp. on kinins*, 10-15 Sept. - Denver, 47.
17. *Jaffa A.A., Vio C., Le Roith D., Mayfield R.* (1995). "Bradikinin and related kinins", *Abstract Book of 14th Intern.Symp. on kinins*, 10-15 Sept. - Denver, 46.
18. *Kazimirko V.K.* (1995) *Likars'ka Sprava* - **1-2**. 105 -108.
19. *Jasin H.E., Turog J.D.* (1991). *J.Clin.Invest.* - **87**. 1531-1536.
20. *Werb Z., Banda M.J., McKerrow J., Sandhaus R.A.* (1982) *J.Invest.Dermatol.* **79**.154-159
21. *Abe H., Okajima K., Okabe H., Takatsuki K., Binder B.R.* (1994) *J.Lab.Clin.Medicine* **123**. 874-881.
22. *Brown D.M., Brown G.M., Macnee W., Donaldson K.* (1992) *Inflammation* **16**. 21-30.23.
23. *Klebanoff S.J., Kinsella M.G., Wight Th.N.* (1993). *Am.J.Pathol.* **143**. 907-917.
24. *Heck L.W., Blackburn W.D., Irwin M.H., Abrahamson D.R.* (1990) *Am.J.Pathol.* **136**. 1267-1274.
25. *Pidard D., Renesto P., Rabbi S., Chignard M.* (1994) *Nouvelle Revue Francaise d'Hematol.* **36** (Suppl.1) 99 - 101.
26. *Anderssen T., Halvorsen H., Paul S., Osterud Bajaj, Osterud Bjarne* (1993) *Thromb.Haemostasis* **70**. 414-417.
27. *Bach-Gansmo E.T., Halvorsen S., Godal H.Ch., Skjonberg O.H.* (1994) *Thromb.Res.* **73**. 61-68.
28. *Abbing J.J., Kamp A.M., Neuwenhuys E.J. et.al.* (1991). *Arthritis Rheum.* - **34** 1139-1150.
29. *Otonello L., Dapino P., Scirocco M., Dallergi F., Sacchetti C.* (1994) *Eur.J.Clin.Invest.* **24**. 42-49.
30. *Wickimayr M., Dietze G., Guenther B. et al.* (1980) *Agents and Actions* **10/4**. 339-343.
31. *Jochum M., Machleidt W., Fritz H.* (1993) *Handbook of Mediators in Septic Shock.*/ Eds. *E.A.Neugebauer, J.W.Holaday* - CRC Press. Boca Baton, London, Tokyo, 335-361.
32. *Nishiyama T., Hirasaki A., Odaka Y. et.al.* (1992). *Jpn.J.Anesthesiol.* - **41**. 733-739.

**POSSIBLE PARTICIPATION OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME AND OF
LEUKOCYTE ELASTASE IN PATHOGENESIS OF NON-INSULIN
DEPENDENT DIABETES MELLITUS**

V.L.DOTSENKO¹, T.YU.DEMIDOVA², H.A.NESHKOVA¹, A.S.AMETOV²,
• G.A.YAROVAYA¹.

¹ Departments of Biochemistry and. ²Endocrinology and Diabetology, Russian Medical Academy
for Postgraduate Education, Moscow 123836, Barrikadnaya, ,
Fax: (095) 246-20-20

It is commonly accepted that the tolerance to insulin and hyperglucosemia of the patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) is due to some defect of insulin receptors or disturbances in the signaling pathway of the cell. This disease is often accompanied by hypertension.

In this paper the high activity of plasma kallikrein-kinin system (KKS) (kallikrein activity was 6-8 times higher than normal), of angiotensin-converting enzyme (ACE) (4 times greater than normal), and of leukocyte elastase (2,7 times higher than normal) were demonstrated in plasma of patients with NIDDM. Increasing of KKS activity was coincident with rising of ACE activity, which may be the cause of the fast bradykinin inactivation and arising of hypertension.

The treatment with ACE inhibitor during 3 months (4 mg of Perindopril per day) decreased ACE activity in patients' plasma which was accompanied with decreasing of the arterial pressure and some restoration of the carbohydrate metabolism indicators.

The hyperinsulinemic euglycaemic clamping of 7 patients with NIDDM and essential hypertension showed that ACE-inhibitor (Perindopril, 4 mg) prevented bradykinin from destruction and increased the glucose consumption by tissues.

The high activity of polymorphonuclear leukocytes and secretion of the elastase in NIDDM patients' plasma and/or instability of plasmatic and granular membranes of leukocyte in conditions of hyperglycaemic plasma are probably the cause of endothelial irritation and high ACE secretion. Secondly, the leukocyte may be the cause of injuring and decreasing of susceptibility of the cell receptors for insulin and bradykinin.

Key-words: non insulin-dependent diabetes mellitus, angiotensin-converting enzyme, bradykinin, kallikrein, leukocyte elastase, neutrophils.