

Эффективность применения аналогов инсулина у пациентов молодого возраста с дебютом сахарного диабета 1 типа в период пубертата

Л.Л. Болотская, Ю.И. Сунцов, И.В. Казаков, М.В. Шестакова, И.И. Дедов

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Цель. Определение факторов, влияющих на раннее развитие микрососудистых осложнений и изучение их распространенности, в зависимости от вида инсулина у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1).

Материалы и методы. С мая 2002 по ноябрь 2007 г. на территории Российской Федерации в Центральном, Приволжском, Уральском, Сибирском, Северо-Западном, Южном федеральных округах обследована случайная выборка больных с СД1 ($n=5894$; 100%, ≥ 20 лет) с длительностью заболевания более 10 лет. Всем пациентам проведено исследование глазного дна, осмотр в кабинете диабетической стопы, определение микроальбуминурии (МАУ), мочевины, креатинина и липидного спектра в сыворотке крови, уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Результаты. Средний уровень HbA_{1c} у пациентов первой группы (на аналогах инсулина) был достоверно ниже, чем у пациентов во второй (на инсулине человека) ($Me\ 8,5\pm 0,2\%$; $9,7\pm 0,4\%\ SD^*$ соответственно) $p>0,01$. Среднесуточная доза инсулина в группе 1 была $>1,0$, во второй — $\leq 1,0$ ед. на кг веса. У пациентов, получающих аналоги человеческих инсулинов, распространенность сосудистых и других осложнений диабета была достоверно ниже, чем у пациентов, использующих человеческие инсулины $p<0,05$.

Заключение. Наибольшая корреляция между применением аналогов инсулина и снижением риска развития осложнений в 1 группе выявлена для нефропатии, синдрома диабетической стопы и задержки физического развития.

Ключевые слова: Государственный регистр диабета, гликированный гемоглобин, одномоментное эпидемиологическое исследование, аналоги инсулина, диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, синдром диабетической стопы, задержка физического развития

Efficiency of insulin analogs in young patients with type 1 diabetes mellitus debut during pubertal period

L.L. Bolotskaya, Yu.I. Suntsov, I.V. Kazakov, M.V. Shestakova, I.I. Dedov
Endocrinological Research Centre, Moscow

Aim. To identify factors responsible for the early development of microvascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) and to evaluate dependence of their prevalence on the type of insulin.

Materials and methods. The study carried out from May 2002 to November 2007 included a random sample of patients with DM1 over 10 years in duration ($n=5895$, 100%, ≥ 20 years) from the Central, Volga, Ural, Siberian, North-West and Southern federal districts. All patients underwent examination of eye fundus and feet, measurement of microalbuminuria, creatinine, urea, serum lipid spectrum and HbA_{1c} .

Results. Mean HbA_{1c} level in patients of group 1 (using insulin analogs) was significantly lower than in group 2 (using human insulin) ($Me\ 8,5\pm 0,2\%$; $9,7\pm 0,4\%\ SD^*$ respectively) $p>0,01$. Mean daily insulin dose in group 1 and 2 was $>1,0$ and $\leq 1,0$ U per kg bw. Patients using human insulin analogs had few vascular and other diabetic complications than those using human insulins ($p<0,05$).

Conclusion. The closest correlation between the use of insulin analogs and reduced risk of complications in group 1 was observed for nephropathy, diabetic foot, and delayed physical development.

Key words: state diabetes registry, glyated hemoglobin, one-step epidemiological survey, insulin analogs, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, diabetic foot syndrome, delayed physical development

На современном этапе развития инновационных медицинских технологий, когда распространенность сахарного диабета (СД) приобрела столь угрожающие масштабы, требуется разработка более оперативных мер ранней диагностики диабета и его осложнений, что существенно повышает эффективность его лечения и профилактику осложнений. Основное направление организации здравоохранения — создание протоколов ведения больных на основе принятых стандартов [1].

До настоящего времени не приняты стандарты и протоколы современных подходов лечения и профилактики для пациентов молодого возраста 19–29 лет, обучения больных, контроля и самоконтроля СД.

Для решения и реализации Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» был разработан и осуществлен проект «Скрининг осложнений сахарного диабета», целью которого были изучение фактической распространенности осложнений СД и оценка эффективности диабетологической помощи в России, а также реализация комплексной экономической программы МЗ и СР Российской Федерации [2].

По результатам исследования были приняты конкретные меры по внедрению инновационных технологий лечения диабета, в том числе рекомендации по преимущественному применению аналогов инсулина с целью достижения целевых значений компенсации СД. По-прежнему одной из актуальных проблем остается ранняя инвалидизация пациентов. Если дебют СД1 приходится на до- и пубертатный период, то манифестация осложнений диагностируется на пятом — шестом году заболевания, а через 10 лет заболевание ведет к необратимым осложнениям — ретинопатии и нефропатии [3]. По данным Государственного регистра сахарного диабета, в РФ за последние 10 лет заболеваемость СД среди подростков увеличилась на 54,2% (рис. 1), подобная тенденция отмечена в Центральной Европе, в странах Восточной Европы, в США, по данным S. Arlanian (материалы Diabetes Faculty Forum Barcelona 2008 год) 40% пациентов, которым диагноз СД1 был поставлен до 20-летнего возраста, имеют тяжелые микрососудистые осложнения при длительности заболевания менее 10 лет [4].

В последнее время наиболее часто средства массовой информации обсуждают вопрос о неоправданном присвоении инвалид-

ности пациентам молодого возраста, страдающим различными хроническими заболеваниями, в том числе и СД1. Особенно остро эта проблема затрагивает пациентов с СД1 молодого возраста 18–29 лет, когда развитие осложнений мешает добиться той или иной цели в жизни. При этом необходимо учитывать, что это возраст наиболее трудоспособного и социально активного населения.

Исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) доказало, что интенсифицированный режим инсулинотерапии снижает риск развития диабетической ретинопатии (ДР) на 76%, а также снижает кардиоваскулярные осложнения на 57% за счет снижения уровня HbA_{1c} до 7% [5]. С появлением в 1995 году аналогов инсулина ультракороткого действия открыты более широкие возможности контроля гликемии в зависимости от выбора режима потребления углеводов, рекомендованы более жесткие требования к контролю постпрандиальной гликемии. IDF (International Diabetes Federation) были определены целевые значения постпрандиальной гликемии – менее 7,5 ммоль/л. Новая эра аналогов инсулина пролонгированного беспикового действия, применяемых в диабетологической практике последние пять лет, позволила сократить до минимума колебания гликемии в течение суток. Согласно ряду данных различных авторов, именно пики колебаний гликемии за пределами рекомендованных целевых значений являются первопричиной в развитии осложнений диабета [6]. На сегодняшний день существуют косвенные подтверждения того, что лечение аналогами инсулина ультракороткого действия для контроля постпрандиальной гликемии оказывает положительный эффект на маркеры риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как эндотелиальная функция, метилглиоксаль (МГ) и 3-деоксигликозон (3-DG), которые являются маркерами развития макрососудистых осложнений, при этом нет исследований на основе доказательной медицины, направленных на изучение роли контроля постпрандиальной гликемии в развитии микрососудистых осложнений у больных СД1 [7].

Результаты недавнего обсервационного проспективного исследования в Японии показали, что постпрандиальная гипергликемия является более сильным предопределяющим фактором развития ДР, чем HbA_{1c} и независимо коррелирует с частотой встречаемости ДР и нейропатии. Постпрандиальная гликемия также имеет связь с частотой встречаемости диабетической нефропатии (ДН) [8].

Целью нашего исследования было определение основополагающих факторов, влияющих на раннее развитие микрососудистых осложнений и изучение их распространенности в зависимости от вида инсулина у пациентов с СД1.

Материалы и методы

В рамках программы «Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным» с мая 2002 по ноябрь 2007 года на территории Российской Федерации (в Центральном, Приволжском, Уральском, Сибирском, Северо-Западном, Южном федеральных округах) нами обследована случайная выборка больных с СД1 (n= 5894) с длительностью заболевания в среднем 10 лет. Мы использовали метод случайной выборки пациентов с целью экстраполяции на изучаемую общность, в нашем случае – на популяцию больных СД1 молодого возраста обследуемого региона. Выбранный нами метод случайных чисел представляет собой таблицу, разработанную на основе теории вероятности с использованием математической модели статистики. Скрининг осложнений пациентов проводился на базе Мобильного диабет-центра, который включал: лабораторные методы исследования (биохимическое исследование крови, МАУ, HbA_{1c}), консультации специалистов ФГУ ЭНЦ: диабетолога, нефролога, офтальмолога, педиатра. Анамнестические данные пациентов (динамика веса и роста, а также возраст дебюта, вид получаемого инсулина) были получены из

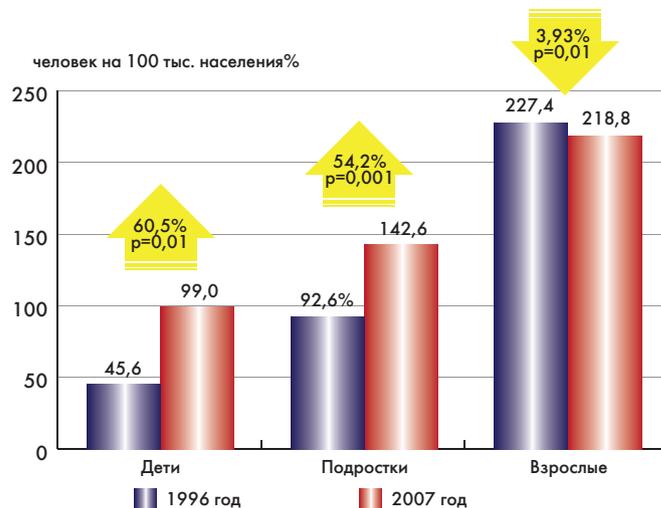


Рис. 1. Динамика распространенности СД1 в Российской Федерации за 1996–2007 гг. (данные Государственного Регистра больных СД)

1. Республика Татарстан
2. Ленинградская обл.
3. Ростовская обл.
4. Свердловская обл.
5. Нижегородская обл.
6. Тюменская обл.
7. Омская обл.
8. Вологодская обл.
9. Республика Башкортостан
10. Курганская обл.
11. Архангельская обл.
12. Кемеровская обл.
13. Томская обл.
14. Воронежская обл.
15. Краснодарский край
16. Алтайский край
17. Челябинская обл.
18. Самарская обл.
19. Тверская обл.
20. Республика Карелия

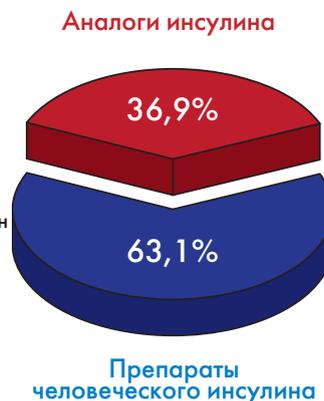


Рис. 2. Использование аналогов инсулина и препаратов человеческого инсулина у пациентов с СД1 в 20 регионах Российской Федерации (данные одномоментного эпидемиологического исследования, 2007 г.)

карты регистра пациента по данным региональных диабетологических центров. Статистическая обработка данных проведена методом дисперсионного анализа ANOVA, непараметрического критерия Стьюдента (значение p , $Me \pm SD^*$).

Результаты и обсуждение

Основываясь на вышеуказанных данных, было решено выделить когорту пациентов в возрастной группе до 25 лет с дебютом СД1 в возрасте до 15 лет и разделить на две группы: первая – пациенты, применяющие аналоги инсулина в течение последних 5 лет ($n=2173$; 36,9%), вторая – получающие препараты человеческого инсулина постоянно от начала заболевания ($n=3721$; 63,13%) (рис. 2). Средний возраст пациентов на момент обследования в группе 1 составил $22,76 \pm 0,8$, во второй – $23,52 \pm 0,99$ лет SD^* . Средний возраст дебюта диабета у пациентов в первой и второй группах на момент обследования был практически одинаковым и в среднем составил – $13,89 \pm 0,74$ и $14,18 \pm 0,65$ соответственно. Средний уровень HbA_{1c} у пациентов первой группы был достоверно ниже, чем у пациентов второй ($Me 8,5 \pm 0,2\%$; $9,7 \pm 0,4\%$ SD^* соответственно) $p > 0,01$. Среднесу-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных		
Показатели	Группа 1	Группа 2
Возраст на момент обследования (годы)	22,7±0,1	23,5±0,9
Возраст дебюта СД (годы)	13,8±0,7	14,2±0,6
Длительность СД (годы)	10,7±0,9	10,3±0,5
Соотношение по полу (ж/м)	1,5/1	1,5/1
Уровень HbA _{1c} (%)	8,5±0,2	9,7±0,4
Среднесуточная доза инсулина (Ед/кг)	>1	≤1
Обучение в «Школе диабета» (%)	100	100
Частота контроля гликемии (раз/сут.)	≤4	≤4

точная доза инсулина в первой группе была >1,0, во второй – <1,0 МЕ/кг веса (табл. 1).

Наиболее распространенными проблемами компенсации СД у пациентов молодого возраста являются невозможность регулярного приема пищи и нарушение режима инсулинотерапии вследствие индивидуального режима обучения или работы. Также частыми причинами снижения качества гликемического контроля являются боязнь гипогликемических состояний, особенно в ночное время, при физической нагрузке и, как следствие, возникновение различных невротических состояний, повышающих риск развития депрессий. По результатам исследования у пациентов в первой группе выявлено нарушение режима инсулинотерапии у 31,7% (n=689), присутствовали ночные гипогликемии у 18,1% (n=393), отмечены неврозоподобные состояния у 6,9% (n=150) пациентов; во второй группе пациенты, испытывающие ночные гипогликемии, составили 73,1% (n=2721), имеющие неврозоподобные состояния – 69,2% (n=2538), нарушавшие режим инсулинотерапии – 38,8% (n=1444) (рис. 3). Аналоги инсулина ультракороткого действия были разработаны для имитации нормальной физиологической секреции инсулина. Для них характерно быстрое начало действия, достижение пиковой активности и короткая длительность общего действия [9].

Таким образом, применение аналогов инсулина имеет преимущество перед препаратами человеческого инсулина в повышении качества жизни пациентов с СД молодого возраста.

Обследуя пациентов в различных регионах РФ, мы достаточно часто сталкиваемся с низкими среднесуточными дозами инсулина, при этом 57,4% пациентов имеют гликированный гемоглобин HbA_{1c}>8% (рис. 4). Анализ полученных данных показал, что в первой группе среднесуточная доза аналогов инсулина была равна или больше 1 Ед/кг веса по сравнению со второй группой, где она не превышала 1 Ед/кг веса. При этом средний уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} был достоверно ниже в первой группе, чем у пациентов второй группы (Me 8,5±0,2%; 9,7±0,4% SD* соответственно) p>0,01. Инициация занижения дозы инсулина часто исходила, со слов пациентов, от диабетологов на местах. Полученные данные доказывают необходимость расчета суточной дозы инсулина не на кг веса, а на количество употребляемых ХЕ в данный прием пищи. Известно, что базис-болюсная инсулинотерапия является режимом выбора для поддержания адекватного гликемического контроля у пациентов с СД1, в том числе и в нашей возрастной группе. В результате проведенных многоцентровых исследований разработаны рекомендации, где базальный инсулин с беспииковым профилем длительного действия должен быть объединен с болюсным инсулином (прандиальным), который имеет быстрое начало и более короткую продолжительность действия для уменьшения вероятности развития постпрандиальных гипер- и гипогликемических состояний. Данная методика наиболее полно компенсирует лабильное течение гликемии у пациентов молодого возраста и способствует быстрой стабилизации углеводного обмена на уровне индивидуальных целевых значений гликемии, достижения рекомендованного уровня гликированного гемоглобина, а значит и улучшения качества жизни.

Ряд авторов утверждают, что распространенность макро- и микрососудистых осложнений у пациентов с СД, заболевших в

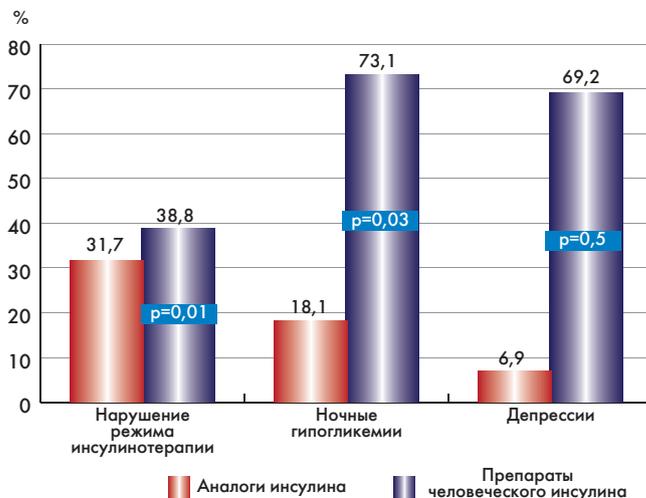


Рис. 3. Нежелательные явления у пациентов с СД1 в зависимости от вида инсулинов

период пубертата, прогрессирует быстрее [3, 4, 8]. Нами проанализированы различия распространенности осложнений диабета в зависимости от вида получаемого инсулина (рис. 5). Так, при применении аналогов инсулина в течение пятилетнего периода (длительная компенсация углеводного обмена) у пациентов первой группы развитие ДР, ДН, диабетической дистальной полинейропатии (ДПНП) было достоверно ниже по сравнению с пациентами во второй группе (p=0,03; 0,006; 0,004 соответственно). Безусловно, определенный процент выявления микро- и макрососудистых осложнений у наших пациентов обусловлен генетической предрасположенностью, однако ряд многолетних исследований доказал приоритетную роль гликемического контроля в ранней манифестации осложнений. По данным Государственного регистра СД, средний уровень HbA_{1c} у подростков в РФ составляет 10,13±2,37%, а процент пациентов, имеющих оптимальные показатели углеводного обмена HbA_{1c} до 7,6%, всего 15,1%, при этом 12,3% пациентов этой группы имели те или иные стадии сосудистых осложнений диабета [2]. Данный факт определяет приоритетное значение частоты и амплитуды колебаний гликемии в течение суток, а не только нормальные показатели гликированного гемоглобина, интегративно отражающего показатель среднесуточной гликемии до HbA_{1c} 7% (ISPAD Consensus Guidelines, 2000).

В рамках нашего проекта, который стартовал в 2002 году и охватил более 20 регионов РФ, получены и проанализированы результаты одномоментного эпидемиологического исследования пациентов с СД1, в том числе в возрастной группе 19–25 лет. Полученные данные скрининга позволили ретроспективно определить, что же является основной причиной раннего развития макро- и микрососудистых осложнений у этой группы пациентов, а также что ведет к потере работоспособности и ранней инвалидизации.

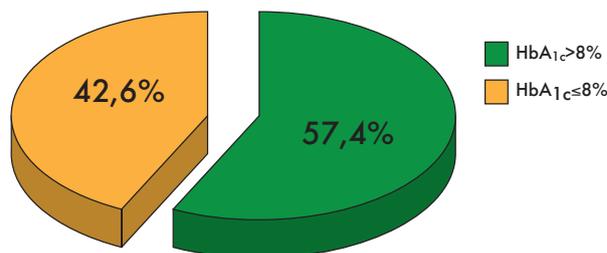


Рис. 4. Пациенты с СД1 в России: гликемический контроль (ФГУ ЭНЦ, 2007)

В нашем исследовании мы определили достоверную разницу распространенности осложнений у пациентов первой и второй групп. У пациентов первой группы распространенность сосудистых и других осложнений диабета была достоверно ниже, чем у пациентов второй группы ($p < 0,05$) [12]. Наибольшая корреляция между применением аналогов инсулина и снижением риска развития осложнений в первой группе выявлена для нефропатии, синдрома диабетической стопы и задержки физического развития (рис. 4). Необходимо отметить, что данные виды осложнений у пациентов, получающих аналоги человеческого инсулина (последние пять лет), встречались в два раза меньше, чем у пациентов, получающих человеческий инсулин независимо от незначительной разницы уровня среднего показателя гликированного гемоглобина (табл. 1).

При исследовании удовлетворенности различными видами инсулинотерапии пациенты позитивно оценивали лечение аналогами инсулина и были удовлетворены базис-болюсной схемой терапии по сравнению с применением препаратов человеческого инсулина, а также считали лечение более гибким.

По данным Государственного регистра СД, в большинстве регионов РФ (9 из 20) обеспечение аналогами человеческого инсулина пациентов с СД1 составляет менее 10%. Так, в Северном, Западном и Уральском регионах только 7,09%, 5,9% и 6,1% пациентов обеспечены данными видами инсулинов, а в Сибирском — 18,7%. В результате работы Мобильного диабет-центра определено, что в 20 регионах Российской Федерации только 36,9% из всего числа обследованных пациентов молодого возраста постоянно получают аналоги инсулина. По данным Государственного регистра СД, 69,2% этих пациентов имеют до 81-го дня нетрудоспособности в год из-за осложнений диабета, 48,1% — вследствие декомпенсации заболевания.

В заключение мы хотим обозначить вектор дальнейших исследований, т.к. эпоха аналогов инсулина открыла новые возможности для пациентов с СД1, позволяющие избежать ранней манифестации макро- и микрососудистых осложнений. Применение аналогов инсулина на постоянной основе способствует уменьшению сроков нетрудоспособности и является профилак-

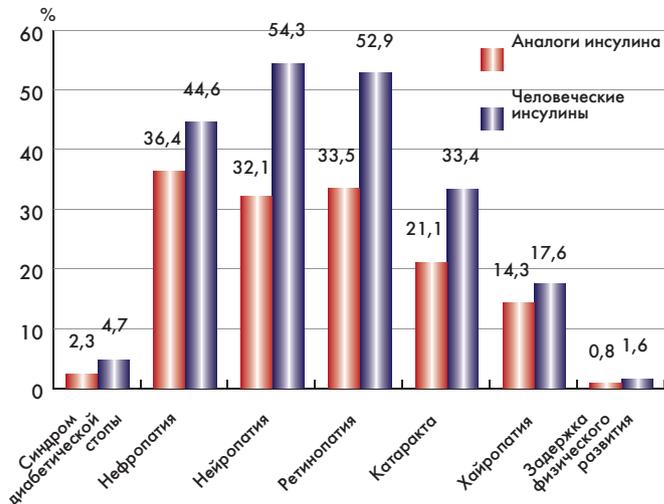


Рис. 5. Снижение риска развития осложнений СД в возрастной группе 18–25 лет при применении аналогов инсулина в течение 5 лет ($n=5894$)

тикой развития ранней инвалидизации. Необходимо разработать протоколы ведения данной категории больных, в том числе на основании экономических расчетов. Так, по данным нашего исследования, у пациентов молодого возраста с манифестацией диабета в пубертатном периоде.

1. Применение аналогов инсулина более пяти лет достоверно снижает риск развития и прогрессирования микрососудистых осложнений.

2. Применение аналогов инсулина достоверно снижает риск развития гипогликемических состояний.

3. Контроль постпрандиальной гликемии аналогами инсулина ультракороткого действия, а также беспииковое действие базального инсулина достоверно сильнее способствует приверженности рекомендованной терапии по сравнению с применением препаратов человеческого инсулина.

Литература

1. Дедов И.И. Новые технологии в диагностике и лечении патологии почек при сахарном диабете. Пленарная лекция. Всероссийский конгресс «Диабет и почки» 17-20 мая, Москва – 2009.
2. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Шестакова М.В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. Результаты 5-летней деятельности научно-практического проекта «Мобильный диабет-центр». М. – 2008.
3. Андрианова Е.А., Кураева Т.Л., Щербачева Л.Н. и др. Опыт применения аналога человеческого инсулина ультракороткого действия НовоРапид® (Аспарт) у детей // Сахарный диабет. – №4 (21). – 2003. – с. 22–27.
4. Silva Arslanian Management of T1DM from children to adults Diabetes Faculty Forum. Barselona. 2008, P. 24.
5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group // N. Engl. J. Med. 1993; 329: P. 977–86.
6. The DIAMOND Project Group // Diabet Med. 2006; 23: P. 857–66.
7. Ceriello A. The post-prandial state and cardiovascular disease: relevance to diabetes mellitus // Diabetes Metab Res Rev 200; 16(2): P. 125–132.
8. Ohkudo Y., Kishikawa H., Araki E., et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study // Diabetes Res Clin Pract 1995; 28(2): P. 103–117.
9. DeWitt D.E., Hirsch I.B. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review // JAMA 2003; 289(17): P. 2254–2264.
10. Marfella R., Quagliaro L., Nappo F., Ceriello A., Giugliano D. Acute hyperglycemia induces an oxidativ stress in healthy subjects // J. Clin. invest 2001; 108(4): P. 635–636.
11. Gerich J.E. Clinical significance, pathogenesis and management of postprandial hyperglycemia // Arch intern Med. 2003; 163(11): P. 1306–1316.
12. Bolotskaya L.L., Shestakova M.V., Yu.I. Sountsov. Efficiency of insulin analogs application with patients suffering from Type 1 DM in the Russian population. ISPAD UAR. 2008, P. 158.

Болотская Любовь Леонидовна

к.м.н., старший научный сотрудник отделения эпидемиологии и Государственного регистра сахарного диабета ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: endo2001@rambler.ru

Сунцов Юрий Иванович

д.м.н., профессор, заведующий отделением эпидемиологии и Государственного регистра сахарного диабета ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Казаков Игорь Владиславович

научный сотрудник Института диабета ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Шестакова Марина Владимировна

д.м.н., профессор, директор Института диабета ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Дедов Иван Иванович

академик РАН и РАМН, директор ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва