

Основные принципы терапии сахарного диабета 2 типа

И.И. Дедов, И.Ю. Демидова

Кафедра эндокринологии (зав. - акад. РАМН И.И. Дедов)
ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Большинство больных сахарным диабетом (СД) 2 типа хронически пребывают в состоянии декомпенсации углеводного обмена, что ускоряет темпы развития и прогрессирования макро- и микрососудистых осложнений, приводящих к снижению качества жизни, преждевременной инвалидизации и смерти пациентов. Анализ причин подобного явления показал, что при подборе терапии далеко не всегда учитываются все известные звенья патогенеза СД 2 типа. В связи с этим подавляющее большинство пациентов получают лишь монотерапию тем или другим пероральным сахароснижающим препаратом (ПССП), чаще - производными сульфонилмочевины (ПСМ). Кроме того, в одних случаях отсутствие строгого контроля и самоконтроля за состоянием углеводного обмена в сочетании с повышенным порогом чувства жажды в пожилом возрасте длительное время поддерживает иллюзию относительного благополучия, которое препятствует принятию решительных мер, направленных на оптимизацию лечения. В других случаях, даже при регулярном контроле гликемии, пациенты,

а нередко и врачи, игнорируют обнаруженные неудовлетворительные показатели состояния углеводного обмена и изменяют терапию лишь в тех случаях, когда гликемия превышает рекомендуемые значения на 50% и более. Наконец, при отсутствии эффекта от проводимой терапии, несмотря на назначение максимальных суточных доз ПССП, инсулинотерапия либо не назначается вообще, либо значительно позже реально необходимых сроков. Вместо добавления к проводимой терапии инсулина делаются попытки достижения компенсации состояния углеводного обмена путем дальнейшего увеличения суточной дозы ПССП или комбинирования двух различных ПСМ.

В патогенезе атеросклероза при СД 2 типа важную роль играют общеизвестные факторы риска: артериальная гипертензия, дислипидемия, центральное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушение фибринолиза, курение и гипергликемия [11]. Многоцентровые исследования показали прямую корреляцию между декомпенсацией СД, т.е. гипергликемией, и прогрессированием ате-

Критерии компенсации ИНСД (European NIDDM Policy Group 1993)

Оцениваемые параметры	Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
Гликемия натощак, ммоль/л	4,6-6,1	<7,8	≥7,8
Гликемия после еды, ммоль/л	4,4-8,0	<9,5	≥10,0
HbA _{1c} , %	<8,0	<9,5	≥9,5
HbA _{1c} , %	<6,5	<7,5	≥7,5
Глюкоза мочи, %	0	<0,5	≥0,5
Триглицериды, ммоль/л	<1,7	<2,2	≥2,2
Холестерин, ммоль/л	<5,2	<6,5	≥6,5
ИМТ муж.	20-25	<27	≥27
жен.	19-24	<26	≥26
АД, мм.рт.ст.	<140/90	<160/95	≥160/90

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; относительные единицы

росклероза. Следовательно, нормализация углеводного обмена является важным звеном борьбы с макроваскулярными осложнениями при данном заболевании [9, 10].

Известно, что одним из критериев компенсации СД 2 типа является гликемия натощак ниже 6,1 ммоль/л и ниже 8,0 ммоль/л после еды. В то же время широко распространено мнение, что у лиц пожилого возраста критерии компенсации могут быть менее жесткими, учитывая опасность возникновения плохо распознаваемых такими больными гипогликемий [3]. Однако не вызывает сомнения тот факт, что декомпенсация сахарного диабета у лиц старческого возраста активизирует катаболические процессы, предрасполагает к развитию острых и ускоряет прогрессирование поздних осложнений сахарного диабета. Десятилетнее наблюдение за пожилыми больными, страдающими СД 2 типа, показало, что при декомпенсации заболевания частота инсультов и сердечно-сосудистых заболеваний резко возрастает независимо от длительности заболевания [5]. При этом смертность от указанных причин прогрессивно увеличивается при возрастании HbA_{1c} с 8,7 до 9,1% [7, 8].

Анализ данных литературы и собственный опыт в достижении компенсации заболевания у больных СД 2 типа позволяет нам отметить следующее. Приоритетными позициями при выборе индивидуальных критериев компенсации углеводного обмена, независимо от возраста больного, являются сохраненный интеллект пациента, наличие у него индивидуальных средств самоконтроля и необходимого объема знаний, обеспечивающих принятие адекватных решений в экстренных и повседневных ситуациях. При наличии перечисленных условий, а также при отсутствии в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения и нестабильной стенокардии необходимо стремиться к достижению компенсации сахарного диабета в соответствии с рекомендациями European NIDDM Policy Group (см. таблицу). В остальных случаях при наличии ограничивающих обстоятельств возможно достижение уровней гликемии и гликированного гемоглобина, соответствующих состоянию субкомпенсации. В любом случае обязательным условием терапии, как было показано выше, является компенсация углеводного обмена.

Достижение компенсации состояния углеводного обмена целесообразно осуществлять поэтапно. Так, на первом этапе у всех больных следует ликвидировать декомпенсацию сахарного диабета, т.е. обеспечить гликемию натощак $<7,8$ ммоль/л, а через 2 ч после приема пищи - $<10,0$ ммоль/л. На втором этапе следует добиться стабильной гликемии, соответствующей состоянию субкомпенсации сахарного диабета, а именно гликемии натощак 6,1-7,8 ммоль/л, а после еды - 8,0-9,5 ммоль/л. Именно на этом этапе тера-

пии следует решить вопрос об индивидуальных критериях компенсации углеводного обмена у каждого конкретного больного. Принятие решения о достижении у больного компенсации СД означает переход к третьему этапу лечения, который обычно сопровождается более интенсивной терапией.

В настоящее время при терапии больных СД 2 типа используют диету, физические нагрузки, производные сульфонилмочевины, метформин, ингибиторы β -глюкозидаз и инсулинотерапию. Расширение знаний о патогенезе СД 2 типа и влиянии тех или иных сахароснижающих мероприятий на течение болезни позволило в настоящее время пересмотреть роль каждого из них в достижении компенсации заболевания.

Субкалорийная диета и физические нагрузки являются важнейшим залогом успешной терапии сахарного диабета вообще и СД 2 типа в частности. Так, даже незначительные физические нагрузки, соответствующие ежедневной ходьбе в объеме 10 000 шагов, приводят к значительному снижению инсулинорезистентности (ИР) и улучшению утилизации глюкозы мышечной тканью. Субкалорийная диета с течением времени приводит к снижению массы тела, что уменьшает имеющуюся ИР и обеспечивает утилизацию глюкозы тканями. Ограничение углеводов в целом и рафинированных, в частности, препятствует постпрандиальной гипергликемии и способствует нормализации гликемии в течение дня. Однако при наличии висцерального ожирения, обычно имеющего место у больных СД 2 типа, диета не в состоянии существенно снизить ночную продукцию глюкозы печенью и, таким образом, уменьшить утреннюю гипергликемию. В случае невозможности достижения желаемой гликемии натощак на фоне монотерапии диетой, независимо от длительности заболевания, следует рассматривать вопрос о добавлении к лечению тех или иных сахароснижающих препаратов. В настоящее время доказано, что гипергликемия натощак является не только важным патогенетическим фактором развития атеросклероза при СД 2 типа, но и главным звеном, нарушающим секрецию инсулина вследствие оказания глюкозотоксического действия на β -клетки. Так, в исследовании UKPDS (6-year Follow Up) было показано, что с течением времени при любой терапии функциональная способность β -клеток истощается, однако наибольшее снижение собственной секреции инсулина в течение первых 6 лет заболевания наблюдалось в группе больных, находившихся на монотерапии диетой, не способной в подавляющем большинстве случаев обеспечить нормогликемию натощак [6].

Ликвидация гипергликемии в утренние часы - чрезвычайно важное звено в комплексе мероприятий, направленных на улучшение состояния угле-

водного обмена. Хроническая гипергликемия натощак является одним из наиболее ранних и постоянных лабораторных признаков СД 2 типа. Доказательство наличия такого явления, как глюкозотоксичность, приводящего со временем к нарушению функции β -клеток, заставило изменить взгляд на гипергликемию только как на маркер сахарного диабета. В настоящее время гипергликемию вообще и натощак, в частности, рассматривают как важнейшее звено патогенеза СД 2 типа, фактор риска развития атеросклероза и как самостоятельное явление, препятствующее достижению компенсации данного заболевания. Этот факт диктует необходимость достижения и поддержания нормального или близкого к нему уровня гликемии натощак и в течение дня [1, 4].

При наличии периферической ИР происходят значительные колебания уровня глюкозы крови натощак. Островки Лангерганса очень чувствительны к этим изменениям и в норме немедленно отвечают на них повышением продукции инсулина и снижением выработки глюкагона. Исследования базальной и стимулированной секреции инсулина у больных СД 2 типа явно указывают на наличие признаков относительного дефицита гормона. Так, в частности, доказан факт недостаточной базальной секреции инсулина в ночные часы, несмотря на наличие гиперинсулинемии. При этом величина инсулинсекреторного дефекта прямо коррелирует со степенью гипергликемии натощак. Так, при утренней гликемии ниже пороговой базальная инсулинемия и инсулинсекреторный ответ на различные стимулы практически не отличаются от нормы. Однако при наличии гипергликемии натощак стимуляция β -клеток глюкозой в большей и аргинином в меньшей степени тут же выявляет значительные нарушения инсулинового ответа. С клинической точки зрения данное явление означает, что при наличии гипергликемии натощак инсулинсекреторный ответ β -клеток на стимуляцию производными сульфонилмочевины в течение последующего отрезка времени, т.е. в первой половине дня, как минимум окажется недостаточным, а достижение компенсации заболевания будет практически невозможно. Определенную роль в поддержании гипергликемии натощак при СД 2 типа отводят нарушению секреции глюкагона, которое проявляется неспособностью β -клеток подавлять секрецию глюкагона и последующей гиперглюкагонемией. Кроме того, ИР гепатоцитов в сочетании с нарушенной секрецией инсулина приводит к относительному дефициту этого гормона в печени, который играет важную роль в метаболизме СЖК. В исследованиях было четко показано, что в тех случаях, когда имеет место наибольшая утренняя гипергликемия, а, следовательно, наименьшая

инсулинемия, в крови больных СД 2 типа выявляется максимальная концентрация СЖК. Введение таким больным инсулина приводит к поддержанию нормогликемии утром и снижению уровня СЖК, т.к. адекватное количество инсулина подавляет липолиз и гиперпродукцию СЖК [6].

СЖК, в свою очередь, играют важнейшую роль в усугублении инсулинорезистентности и поддержании гипергликемии у больных СД 2 типа. Кроме изложенных выше эффектов СЖК, следует отметить, что последние оказывают прямое подавляющее действие на связывание и интернализацию инсулина гепатоцитами (липотоксичность). Это в свою очередь усиливает периферическую гиперинсулинемию, приводит к снижению синтеза гликогена и активизации глюконеогенеза в печени.

Таким образом, очевидно, что последствия событий, происходящих в печени в ночные часы, выражающиеся гипергликемией натощак, в значительной степени препятствуют достижению компенсации углеводного обмена как минимум в последующее дневное время.

Выше было рассмотрено, почему диета и ПСМ при относительной гипоинсулинемии не в состоянии в достаточной степени снизить повышенную продукцию глюкозы печенью в ночные часы. Исходя из этого, препаратом первого выбора при отсутствии противопоказаний является метформин, назначаемый перед сном. В последние годы стало известно, что под действием метформина не только повышается аффинность инсулиновых рецепторов и изменяется их конформация, но и стимулируются рецепторные и пострецепторные пути передачи инсулинового сигнала. Параллельно с этим усиливаются эффекты инсулина, ответственные за транслокацию собственных транспортеров глюкозы на плазматическую мембрану, что приводит к увеличению поглощения глюкозы печеночными, мышечными и жировыми клетками. Усиление транслокации GLUT-1 и GLUT-4, т.е. снижение имеющейся инсулинорезистентности, тесно коррелирует с поступлением глюкозы в клетки [2, 14].

Применение метформина способствует значительному снижению гликемии натощак в связи с повышением под его воздействием чувствительности печеночных клеток к инсулину, угнетением в печени процессов глюконеогенеза и гликогенолиза, а также увеличением синтеза гликогена. В результате проведенных исследований доказано, что метформин уменьшает продукцию глюкозы печенью (ПГП) в среднем на 30%, что приводит к снижению уровня глюкозы крови натощак. Так, было показано, что при уменьшении ПГП на 17,6% гликемия натощак снижается примерно на 40%. Основным механизмом, за счет которого происходит снижение ПГП,

является подавление печеночного глюконеогенеза. Метформин снижает продукцию глюкозы из аланина, пирувата, лактата, глутамина и глицерола. Это происходит прежде всего вследствие торможения поступления перечисленных субстратов глюконеогенеза в гепатоциты и ингибирования его ключевых ферментов - пируваткарбоксилазы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы. Назначать метформин целесообразно перед сном, начиная с 500 мг. В случае недостаточного снижения гликемии натошак необходимо постепенно увеличивать дозу препарата до 850-1000 мг. При отсутствии желаемого эффекта или при наличии у больного противопоказаний к применению метформина следует рассмотреть вопрос о назначении перед сном (в 22 ч) пролонгированного или комбинированного инсулина в дозе 0,1 ед/кг. Для исключения ночной гипогликемии, а также для решения вопроса о скорости увеличения дозы пролонгированного инсулина перед сном необходим контроль гликемия в 3 ч ночи. Если гликемия в это время суток выше 10 ммоль/л, доза инсулина перед сном сразу же увеличивается на 4 единицы, а если в пределах 6-10 ммоль/л, то на 2 единицы. Необходим ежедневный контроль гликемии натошак, а каждые 2-3 дня - в 3 ч ночи. Дозу метформина при этом целесообразно снизить до 500-850 мг. Нормализация гликемии натошак и снижение продукции СЖК на фоне инсулинотерапии ликвидирует имеющиеся глюкозо- и липотоксичность, что улучшает инсулиносекреторную способность β -клеток и позволяет в дальнейшем отказаться от инсулина. Сочетанная терапия метформин и инсулином, назначаемая перед сном, уменьшает риск прибавки веса и уменьшает потребность в экзогенном инсулине.

У больных с преобладающей инсулинорезистентностью и ожирением метформин следует рассматривать как препарат первого выбора и для нормализации гликемии в дневное время. Помимо перечисленных выше эффектов действия данного препарата, таких как снижение ИР и повышенной ПГП, метформин задерживает интестинальную абсорбцию глюкозы. При использовании терапевтических доз метформина скорее имеет место именно задержка всасывания углеводов, т.к. общий объем введенной меченой глюкозы не уменьшается. Безусловно, данный эффект метформина играет важную роль в достижении компенсации углеводного обмена, т.к. "сглаживает" пики постпрандиальной гипергликемии.

В исследованиях было показано, что метформин значительно повышает утилизацию глюкозы в кишечнике, усиливая там анаэробный гликолиз как в состоянии насыщения, так и натошак. Скорее всего, это обусловлено повышением утилизации глю-

козы в кишечнике, которая превышает активность данного процесса в мышцах в состоянии покоя. Наибольшую активность метформин проявляет в слизистой оболочке тонкой кишки.

Таким образом, действие метформина в кишечнике вносит существенный вклад в предотвращение постпрандиального подъема гликемии. Так, клинические наблюдения показывают, что на фоне терапии метформином сахар крови после приема пищи снижается в среднем на 20 - 45%.

Обычно дневная доза метформина составляет 500-1700 мг, а суточная - до 3000 мг. Максимальное насыщение препаратом обычно достигается при приеме дозы равной 3 г. В связи с этим назначение более высоких доз считается нецелесообразным, т.к. не способствует дальнейшему усилению антигипергликемического эффекта.

В том случае, если имеются противопоказания к назначению метформина или повышенный риск развития лактацидоза, в дневное время целесообразно применение ингибиторов β -глюкозидаз с каждым приемом пищи. Препараты данной группы ингибируют ферментирование полисахаридов, что замедляет процесс всасывания глюкозы в кровь и тем самым уменьшает постпрандиальную гипергликемию. Учитывая механизм действия ингибиторов β -глюкозидаз, очевидно, что они не могут оказывать значительного эффекта на гликемию натошак.

Невозможность обеспечения желаемого уровня гликемии через 2 ч после приема пищи на фоне лечения метформином свидетельствует о значительном нарушении секреции инсулина β -клетками, его относительном дефиците и необходимости добавления ПСМ с целью стимуляции эндогенной секреции гормона.

На начальных этапах заболевания при выборе типа ПСМ предпочтение следует отдавать тем препаратам, которые обладают наименьшим риском развития гипогликемических состояний (глимепирид, пролонгированный глипизид, микронизированные формы глибенкламида, гликлазид, гликвидон). При отсутствии компенсации углеводного обмена через 2 ч после еды необходимо назначить максимальную суточную дозу получаемого ПСМ, а при сохранении гипергликемии - заменить его глимепиридом, глипизидом или глибенкламидом, обладающими наибольшим аффинитетом к рецепторам АТФ-зависимых калиевых каналов β -клеток.

В последнее время успешно зарекомендовали себя как новые производные сульфонилмочевины, так и новые формы известных препаратов данной сахароснижающей группы, а именно глимепирид (амарил), ГИТС форма глипизид (глюкотрол XL), микронизированные формы глибенкламида (манинил 1,75 и 3,5).

Благодаря связыванию глимепирида с белком с молекулярной массой 65 Kd на рецепторе АТФ-зависимых катионных каналов β -клеток (все остальные известные ПСМ связываются с белком 140 Kd), данный препарат обладает рядом фармакокинетических и фармакодинамических особенностей, которые положительно сказываются на его действии. Так, глимепирид вступает во взаимодействие с рецептором β -клеток в 2,5 раза быстрее глибенкламида, а диссоциирует с ним в 9 раз быстрее. Этим достигается очень быстрое начало действия препарата и обеспечивается низкий риск развития гипогликемии при пропуске пищи и физических нагрузках. Однократное употребление препарата, обеспечивающее его необходимую концентрацию в течение суток, снижает вероятность пропуска приема лекарства. Широкий спектр доз таблетированных форм глимепирида облегчает подбор необходимой суточной дозы и его прием пациентами.

ГИТС форма глипизид — глюкотрол XL, также обладает рядом положительных свойств, выгодно отличающих его от традиционной. Так, особая форма таблетки обеспечивает постепенное поступление препарата в кровь и его постоянную концентрацию в течение суток при однократном приеме. Преимущества фармакокинетики глипизид заключаются в быстром начале действия препарата после приема. Образование в процессе инактивации глипизид 4 метаболитов, не обладающих гипогликемизирующим эффектом, снижает до минимума риск развития гипогликемических реакций при физических нагрузках, пропуске пищи и у лиц пожилого возраста [12, 13].

При сохранении гипергликемии в дневное время перед завтраком назначается пролонгированный или комбинированный инсулин в дозе 0,1 ед/кг с постепенным увеличением последней до достижения желаемых значений гликемии. При отсутствии явных признаков дефицита инсулина (прогрессирующее снижение массы тела, снижение базального и стимулированного С-пептида, кетоацидоз) целесообразно назначать комбинированную терапию ПСМ и инсулином, преимущества которой очевидны. Так, ПСМ обеспечивают секрецию эндогенного инсулина непосредственно в воротную вену, синтез гликогена и снижение глюконеогенеза в печени, а также уменьшение постпрандиальной гипергликемии. Инсулин, введенный перед завтраком и действующий в дневные часы, уменьшает относительный дефицит и обеспечивает необходимый базальный уровень гормона, что проявляется нормализацией

гликемии в периоды между приемами пищи. Назначение инсулина перед сном подавляет ночную продукцию глюкозы и СЖК печенью и нормализует гликемию натощак. Суточная потребность в экзогенном инсулине при комбинированной терапии (инсулин + ПСМ/метформин) снижается инсулином на 25-50% по сравнению с монотерапией.

При условии сохранения собственной секреции инсулина следует воздержаться от назначения инсулина короткого действия с целью нормализации гликемии после еды сначала. В некоторой степени роль инсулина короткого действия может выполнять сам акт приема пищи. Поступление пищи и пищеварение активизируют важнейшие неглюкозные стимуляторы секреции инсулина (ацетилхолин, холецистокинин, глюкагоноподобный пептид-1, желудочный ингибиторный полипептид и пр.), которые совместно с ПСМ в состоянии обеспечить достаточный уровень секреции гормона, необходимый для утилизации принятой с пищей глюкозы.

При наличии подтвержденных признаков дефицита инсулина или при наличии абсолютных показаний к его назначению к пролонгированному инсулину добавляется инсулин короткого действия перед основными приемами пищи, а все ПССП отменяют.

Список литературы

1. Дедов И.И., Демидова И.Ю.//РМЖ.- 1998. - Т. 6. - №12. - С. 759-764.
2. Демидова И.Ю., Игнатова Н.Г., Рейдис И.М.// Реферативный сборник ВИНТИ, Выпуск "Клиническая эндокринология". - 1998. - №1. - С. 3-23.
3. Niskanen L.//Drugs and aging. - 1996. - Vol. 8. - №3. - P.183-192.
4. Riddle M.//Diabetes Care - 1990. - Vol.13. - P.676-686.
5. Ruoff G.//J.of Family Practice - 1993. - Vol.36. - №3. - P.329-335
6. The U.K. Prospective Diabetes Study Group: U.K. Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years(therapy of type II diabetes: a progressive disease// Diabetes. - 1995. - Vol.44. - P.1249-1258.
7. Kuusisto J., Mykkanen L., Pyorala K. et al.//Diabetes. - 1994. - Vol. 43. - P. 960-967.
8. Kuusisto J., Mykkanen L., Pyorala K. et al.//Stroke. - 1994. -Vol.25. - P.1157-1164.
9. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group//Br. J. Med.- 1995. - Vol.310. - P.83-88.
10. UK Prospective Diabetes Study Group//Diabetes - 1995. - Vol. 44. - P.1249-1258.
11. Chait A, Bierman E. Joslin's Diabetes Mellitus/Kahn C., Weir G. eds. Philadelphia: Lea Bc Febiger. - 1994. -P.648-664.
12. Simonson D., Kourides I., Feinglos M. et al.//Diabetes Care.- 1997. - Vol. 20. - P. 597-606.
13. Berelowitz M., Fischette C., Cefalu W., et al.//Diabetes Care. - 1994. - Vol.17. - P.1460-1464.
14. Bailey C., Turner R.//N. Engl. J. Med. - 1996. -Vol. 334. - P.574-579.