

Соотношение дозы инсулина и массы тела как предиктор эффективности помповой инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: пилотное исследование

Левит Ш.¹, Филиппов Ю.И.², Cohen O.³, Weichman M.¹, Azuri J.⁴, Manisteski Y.¹, Левит В.⁵

¹Институт диабета, Больничная касса Маккаби, Петах-Тиква, Израиль

²ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — акад. РАН И.И. Дедов)

³Институт эндокринологии, Медицинский центр Шиба, Тель-ха-Шомер, Израиль

⁴Отдел научных исследований, Больничная касса Маккаби, Тель-Авив, Израиль

⁵ГБУЗ Городская клиническая больница №8, Челябинск

Цель. Оценить эффективность инсулинотерапии в режиме постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) при длительном наблюдении. Определить предикторы эффективности ППИИ в отношении улучшения показателей гликемического контроля (снижение HbA_{1c}) в этой группе пациентов.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 18 пациентов с СД2, переведенных на ППИИ в Институте диабета больничной кассы Маккаби (Петах-Тиква, Израиль). До перевода на ППИИ все пациенты получали интенсифицированную базисно-болюсную инсулинотерапию в режиме множественных ежедневных инъекций генно-инженерными аналогами человеческого инсулина. Длительность инсулинотерапии к моменту перевода на ППИИ составила $54,9 \pm 51,4$ мес.

Результаты. Длительность наблюдения пациентов после перевода на ППИИ составила $42,2 \pm 27,0$ мес. К концу исследования показатели глюкозы в крови натощак снизились (в среднем с $10,5 \pm 2,9$ ммоль/л до $7,6 \pm 1,9$ ммоль/л, $p=0,007$), однако изменения HbA_{1c} не были статистически достоверными ($p=0,064$). За период наблюдения не отмечено значимого изменения массы тела пациентов и частоты эпизодов тяжелой гипогликемии. После завершения исследования пациенты были разделены на 3 группы – в зависимости от изменений HbA_{1c} : А – значимое снижение (5 человек); В – значимое повышение (8 человек); С – незначимые изменения (5 человек). При анализе причин различий результатов инсулинотерапии в режиме ППИИ было обнаружено, что группы значимо отличались по соотношению дозы инсулина и массы тела (И/М) к моменту окончания исследования: $0,41 \pm 0,12$ ЕД/кг и $0,93 \pm 0,6$ ЕД/кг в группах А и В соответственно ($p=0,011$). У пациентов в группе А за время исследования соотношение И/М значимо снизилось и составило $0,81 \pm 0,29$ ЕД/кг и $0,41 \pm 0,12$ ЕД/кг до и после перевода на ППИИ соответственно ($p=0,043$). При этом за время наблюдения отмечена тенденция к увеличению массы тела у пациентов из группы В и снижению – у пациентов из группы А.

Заключение. ППИИ может быть эффективным способом инсулинотерапии у некоторых пациентов с СД2. Вероятно, одним из ранних предикторов эффективности ППИИ у пациентов с СД2 может быть снижение соотношения И/М. Представленная работа, в то же время, может служить очередным доказательством преимущественной роли мероприятий по контролю веса в эффективности лечения пациентов с СД2. Однако требуются дальнейшие более масштабные проспективные контролируемые исследования для изучения отдельных аспектов эффективности и безопасности применения ППИИ у пациентов с СД2.

Ключевые слова: инсулин; масса тела; ожирение; инсулиновая помпа; сахарный диабет 2 типа; пилотное исследование

Insulin/weight ratio may serve as a predictor of success during insulin pump therapy in type 2 diabetes patients: a proof-of-concept study

Levit S.¹, Philippov Y.I.², Cohen O.³, Weichman M.¹, Azuri J.⁴, Manisteski Y.¹, Levit V.⁵

¹Institute of Diabetes, Maccabi health Fund, Petah Tikva, Israel

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

³Institute of Endocrinology, Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

⁴Maccabi health Fund, department of research, Tel Aviv, Israel

⁵City Clinical Hospital №8, Chelyabinsk, Russian Federation

Aims. To evaluate long-term efficacy of CSII for treating type 2 diabetes patients. To make an attempt to predict which patient would be more likely to reduce HbA_{1c} levels (success) on CSII.

Methods. 18 Type 2 diabetes patients who began insulin pump therapy in our institute were included. All patients were previously treated by insulin with a mean duration of 54.9 ± 51.4 months.

Results. Mean duration of follow-up with CSII was 42.2 ± 27.0 months. No significant changes were seen in HbA_{1c} in total cohort ($p=0.064$), but fasting plasma glucose was reduced from $10,5 \pm 2,9$ to $7,6 \pm 1,9$ mmol/l, $p=0.007$. No weight gain and no severe hypoglycemia were noted. All patients were divided to three groups according to their HbA_{1c} levels: those whose treatment was successful (A), failed (B) or neutral (C), (5, 8, 5 patients respectively). A difference was found in insulin/weight (IWR) ratio within the group A: 0.81 ± 0.29 U/kg before vs. 0.41 ± 0.12 U/kg on CSII, $p=0.043$. There was a difference in IWR on CSII in group A compared to group B (0.41 ± 0.12 U/kg vs. 0.93 ± 0.6 U/kg respectively, $p=0.011$). We also noted a trend of weight reduction in the group A vs. weight gain in the group B.

Conclusions. CSII is a viable tool in insulin – requiring type 2 diabetes persons, since the insulin dosing and release it provides are much more physiological. CSII is safe and effective for improving glycemetic control, but not in all diabetes patients. We suggest IWR reduction may serve as an early predictor of success on CSII. This work may serve as a "proof-of-concept" study, demonstrating once again the fundamental role of strict weight control in type 2 diabetes. More studies are needed to explore and confirm our experience.

Keywords: insulin; weight; obese; pump; type 2 diabetes; concept

DOI: 10.14341/DM2015170-77

Инсулинотерапия – самый хорошо изученный вид гипогликемизирующей терапии. Инсулинотерапия оказывает наиболее выраженный гипогликемизирующий эффект и является жизненно необходимой пациентам с абсолютным дефицитом инсулина (как при сахарном диабете 1 типа (СД1)). В то же время, при сахарном диабете 2 типа (СД2) соотношение пользы и негативных последствий, а также рисков лечения инсулином могут значительно отличаться в зависимости от применяемых схем, режимов введения и индивидуальных особенностей пациентов [1].

Отношение к месту интенсифицированной инсулинотерапии в лечении пациентов с СД2 в мире неоднозначное и противоречивое. Плюсы и минусы, а также подходы к реализации этого вида лечения у пациентов с СД1 не могут быть безоговорочно экстраполированы на пациентов с СД2 [2]. Более того, некоторые исследования показали отсутствие значимых преимуществ интенсивной самостоятельной адаптации доз болюсов инсулина на еду и коррекцию гипергликемии пациентами с СД2 – продемонстрирована эффективность лишь базовых манипуляций по оптимизации инсулинотерапии (изменение общей дозы инсулина продленного действия или вводимого в базальном режиме, а также введение болюсов инсулина в фиксированном объеме) [3].

В больших рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) преимущества инсулинотерапии в режиме постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) над режимом множественных инъекций инсулина (МИИ) у пациентов с СД2 окончательно не доказаны [4, 5]. В то же время, число пациентов с СД2, получающих инсулинотерапию путем МИИ или ППИИ, прогрессивно увеличивается во всем мире, обуславливая появление все новых, небольших по объему и продолжительности исследований в этой области. Часть из них убедительно демонстрирует не только улучшение показателей гликемического контроля [6], но и различных аспектов качества жизни и удовлетворенности лечением при использовании ППИИ в сравнении с МИИ [7, 8]. Однако работ, оценивающих эффекты ППИИ у пациентов с СД2 при длительном наблюдении, очень мало [3, 14],

что затрудняет создание оптимального протокола отбора пациентов и их ведения.

Цель

Настоящая работа суммирует опыт длительного (в среднем – более 3,5 лет) наблюдения пациентов с СД2, получающих ППИИ, и оценивает изменения эффективности данного вида лечения в течение времени. Работа посвящена поиску принципиальных различий между пациентами с СД2, для которых ППИИ становится эффективным или неэффективным методом инсулинотерапии, а также оценке комплаентности больных в отношении использования инсулиновых помп.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты, переведенные на инсулинотерапию в режиме ППИИ (помпа Medtronic Paradigm) в течение 12 лет. Двенадцать пациентов (67%) до перевода на ППИИ получали метформин и продолжили его прием после перевода на ППИИ. Большинство пациентов также получали статины. Всем пациентам был рекомендован самоконтроль гликемии с помощью индивидуального глюкометра с минимальной частотой 4 раза в сутки (перед каждым приемом пищи и перед сном). Также всем пациентам было предписано количественно оценивать углеводы пищи (в «хлебных единицах» или граммах) и вносить соответствующую информацию в программу помпы для расчета доз. Дозы инсулина (настройки инсулиновой помпы) корректировались не реже, чем 1 раз в квартал. Целевой показатель HbA_{1c} для всех включенных в исследование пациентов был установлен равным $<7\%$ (53 ммоль/моль), также не было ограничений по получаемой суточной дозе инсулина. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

В исследовании приняли участие 18 пациентов, переведенных на инсулинотерапию в режиме ППИИ в Институте диабета (больничная касса Маккаби, Петах-Тиква, Израиль) не ранее, чем через 12 месяцев после

Таблица 1

Основные характеристики участников исследования (M±SD)			
Показатель	Все участники		
Мужчины/женщины	12/6		
Возраст при переводе на ППИИ, годы	63,5		
Возраст постановки диагноза СД2, годы	46,3		
Длительность ППИИ, мес	42,2±27,0		
Длительность инсулинотерапии до ППИИ, мес	54,9±51,4		
Показатель	До перевода на ППИИ	К завершению исследования	p
HbA _{1c} , %	8,4±1,6	7,8±1,2	0,064
Гликемия натощак, ммоль/л	10,5±2,9	7,6±1,9	0,007
Общий холестерин, мг/дл	172,2±31,8	162,8±30,8	>0,05
Холестерин ЛПНП, мг/дл	98,9±32,3	88,9±28,6	>0,05
Холестерин ЛПВП, мг/дл	45,6±11,7	44,3±9,2	>0,05
Триглицериды, мг/дл	177,46±96,7	149,8±65,4	>0,05
Масса тела, кг	89,3±15,8	89,9±15,7	>0,05
ИМТ, кг/м ²	31,7±4,9	32,0±5,2	>0,05
АД систолическое, мм рт.ст.	130,4±20,1	136,7±14,1	>0,05
АД диастолическое, мм рт.ст.	82,4±18,0	74,1±8,3	>0,05
Суточная доза инсулина, ЕД	86,7±72,0	63,5±50,1	>0,05
Инсулин/масса тела, ЕД/кг	0,88±0,56	0,68±0,48	0,093
Доля инсулина пролонгированного действия (вводимого в базальном режиме), %	64,2±14,6	62,78±17,8	>0,05
Доля инсулина короткого действия (вводимого болюсно), %	35,8±14,6	37,2±17,8	>0,05
Общий показатель приверженности лечению	0,8±1,1	0,9±1,2	>0,05
Общий балл оценки частоты гипогликемий	0,63±1,2	2,8±2,9	0,0313

верификации диагноза СД2. Сбор данных от участников исследования был завершен в августе 2012 г. и включил информацию о переведенных на ППИИ пациентах, начиная с января 2001 г. Период наблюдения пациентов в исследовании составил от 6 мес. до 11 лет. До перевода на ППИИ все пациенты получали базисно-болюсную инсулинотерапию в режиме МИИ (в том числе, генно-инженерными аналогами инсулина), а также готовые смеси инсулинов. Средняя продолжительность инсулинотерапии в режиме МИИ до перевода на ППИИ составила 4,6 года (табл. 1).

К участию в исследовании были допущены только пациенты с СД2 и неудовлетворительными показателями гликемического контроля (средний HbA_{1c} в группе составил 8,4±1,6%) или высокой вариабельностью гликемии с частыми (>5 раза в неделю) эпизодами гипогликемий, несмотря на проводимую инсулинотерапию в режиме МИИ. Средний возраст постановки диагноза СД составил 46,3 года; в исследование не были включены пациенты с антителами к глутаматдегидрогеназе, инсулину или β-клеткам (для исключения случаев аутоиммунного СД1 с поздним началом).

При переводе с МИИ на ППИИ всем пациентам была уменьшена общая суточная доза инсулина на 20–25%. Для оценки изменений состояния пациентов в ходе исследования были сопоставлены усредненные показатели анализов/измерений (последние три значения), выполненных до перевода на ППИИ, с усредненными показателями анализов/измерений (последние три), выполненных после перевода на ППИИ и до завершения наблюдения (табл. 1).

Статистический анализ

Для сравнения показателей до и после перевода на ППИИ использован метод попарных сравнений (paired samplest-test). Учитывая малый объем выборки и возможное отклонение распределения определяемых показателей от нормального, для оценки достоверности различий был использован тест Вилкоксона (Wilcoxon signed-rank test). Для оценки корреляционных связей был использован метод Пирсона (Pearson correlation coefficient).

Оценка приверженности пациентов рекомендациям лечащего врача

Участник исследования признавался некомплаентным при наличии двух и более условий из списка, приводимого ниже:

- пропуск двух и более назначенных визитов в год;
- отсутствие результатов самоконтроля гликемии во время визита два и более раза за год;
- нарушение рекомендаций по питанию и физической активности;
- отказ от проведения количественной оценки углеводов пищи и использования программы для расчета доз болюсов инсулина в помпе на постоянной основе в течение 6 месяцев и более.

Оценка частоты гипогликемий

В ходе исследований учитывалась частота тяжелых (пациенту потребовалась посторонняя помощь для купирования состояния) и легких гипогликемий. Частота легких гипогликемий оценивалась с помощью шкалы на каждом визите пациента (табл. 2).

Таблица 2

Шкала оценки частоты легких гипогликемий	
Балл	Частота гипогликемий
0	Не было эпизодов
1	Менее 1 эпизода в месяц
2	1–3 эпизода в месяц
3	1 эпизод в неделю
4	2–4 эпизода в неделю
5	5 и более эпизодов в неделю

Результаты

За все время исследования статистически значимого изменения HbA_{1c} у пациентов в общей группе не произошло. При этом у части пациентов за время исследования HbA_{1c} значительно снизился, в то время как у других участников – остался неизменным или повысился. С учетом выявленных различий пациенты были разделены на 3 группы – в зависимости от динамики HbA_{1c} :

- А – эффективного применения ППИИ (статистически достоверное снижение HbA_{1c} , 5 человек);
- В – неэффективного применения ППИИ (значимое повышение HbA_{1c} , 8 человек);
- С – отсутствие эффекта ППИИ (HbA_{1c} значительно не изменился, 5 человек).

Изначально в группу А вошли 6 пациентов, однако для предотвращения смещения данных один пациент был перемещен в группу С в связи с очень низкой потребностью в инсулине в начале исследования (несмотря на отсутствие антител к глутаматдегидрогеназе, инсулину и β -клеткам, нельзя было однозначно говорить о наличии у пациента СД2, а не какой-либо другой формы диабета). Данные групп А и В анализировались отдельно.

Результаты наблюдения общей выборки

HbA_{1c} . После перевода пациентов с МИИ на ППИИ средний показатель HbA_{1c} в общей группе снизился с $8,4 \pm 1,6\%$ до $7,8 \pm 1,2\%$ к концу исследования, однако данные изменения не были статистически достоверными ($p=0,064$), вероятнее всего, в связи с малым количеством участников.

Гликемия натощак. Как и HbA_{1c} , показатели гликемии натощак у пациентов после перевода на ППИИ снизились и составили к концу исследования в среднем $7,6 \pm 1,9$ ммоль/л (против $10,5 \pm 2,9$ ммоль/л на МИИ, $p=0,007$).

Соотношение инсулина, вводимого болюсно и в базальном режиме. Соотношение общей суточной дозы инсулина, вводимого в базальном режиме, к общей суточной дозе болюсов составило $64,2/35,8\%$ соответственно. Это соотношение, вероятно, отражает физиологические особенности пациентов с СД2 в отношении потребности в инсулине. Полученные данные также могут говорить о вероятно большем соответствии соотношения 30/70 в готовых смесях инсулинов разной продолжительности действия потребностям пациентов с СД2 (в противовес смесям с отношением 50/50 и 70/30).

Гипогликемия. Случаев тяжелой гипогликемии у пациентов не было зафиксировано на всем протяжении исследования. В то же время частота легких гипогликемий в ходе исследования возросла с $0,63 \pm 1,2$ балла до $2,8 \pm 2,9$ балла ($p=0,03$).

Приверженность рекомендациям врача. Общая оценка комплаентности пациентов после перевода на ППИИ и до завершения наблюдения не изменилась.

Масса тела. В целом масса тела участников исследования после перевода на ППИИ значимо не изменилась: $89,3 \pm 15,8$ кг на МИИ и $89,9 \pm 15,7$ кг на ППИИ к моменту завершения исследования ($p > 0,05$). Эти данные совпадают с результатами предыдущих наблюдений, показавших отсутствие значимого увеличения веса пациентов с СД2 при использовании готовых смесей инсулинов [9].

Сравнение результатов в группах «эффективного» и «неэффективного» применения ППИИ

Изменения массы тела и ИМТ. В группе А была отмечена тенденция к снижению МТ с $88,0 \pm 21,1$ кг до $83,7 \pm 19,2$ кг после перевода пациентов на ППИИ ($p=0,08$). Изменения среднего ИМТ с $31,3 \pm 4,6$ кг/м² до $29,8 \pm 4,4$ кг/м² в ходе наблюдения также не достигли статистической значимости ($p > 0,05$).

В то же время, у пациентов из группы В отмечено достоверное увеличение массы тела (с $94,6 \pm 15,1$ кг до $98,6 \pm 14,1$ кг; $p=0,017$) и ИМТ (с $33,7 \pm 5,6$ до $35,2 \pm 5,8$; $p=0,017$) за время исследования.

Таблица 3

Показатели в группах «эффективного» (А) и «неэффективного» (В) применения ППИИ					
Группа В (N=8)	Группа А (N=6)	Показатель	Достоверность различий (p)		
			группа В: МИИ/ППИИ	группа А: МИИ/ППИИ	группа А/Группа В
$1,02 \pm 0,8$	$0,81 \pm 0,29$	И/М на этапе МИИ, ЕД/кг	0,67	0,043	0,4852
$0,93 \pm 0,6$	$0,41 \pm 0,12$	И/М на этапе ППИИ, ЕД/кг			0,011
$94,6 \pm 15,1$	$88,0 \pm 21,1$	Масса тела на этапе МИИ, кг	0,017	0,08	0,572
$98,6 \pm 14,1$	$83,7 \pm 19,2$	Масса тела на этапе ППИИ, кг			0,307
$33,7 \pm 5,6$	$31,3 \pm 4,6$	ИМТ на этапе МИИ, кг/м ²	0,017	0,14	NS
$35,2 \pm 5,8$	$29,8 \pm 4,4$	ИМТ на этапе ППИИ, кг/м ²			NS
$8,9 \pm 1,8$	$8,2 \pm 1,8$	HbA_{1c} на этапе МИИ, %	>0,05	>0,05	0,435
$8,5 \pm 1,1$	$6,9 \pm 0,7$	HbA_{1c} на этапе ППИИ, %	>0,05	0,042	0,065

Примечание: И/М – соотношение дозы инсулина к массе тела пациента.

Таблица 4

HbA _{1c} , суточная доза инсулина, масса тела и И/М в группе А, начиная с момента, когда было зарегистрировано снижение HbA _{1c} у каждого из пациентов								
Пациент	СДИ, ЕД		Масса тела, кг		И/М, ЕД/кг		HbA _{1c} %	
	этап МИИ	этап ППИИ (через 6 мес)	этап МИИ	этап ППИИ (через 6 мес)	этап МИИ	этап ППИИ (через 6 мес)	этап МИИ	этап ППИИ (через 6 мес)
1	134	100,5	106,3	96	1,261	1,047	6,8	6,3
2	56	42	99,5	97	0,563	0,433	8,0	7,5
3	89	57,1	104	96	0,856	0,595	7,3	6,3
4	34	25,5	63,5	64,3	0,535	0,397	7,4	7,0
5	56	42	66,5	66,5	0,842	0,632	9,8	7,3

Примечание: СДИ – суточная доза инсулина

Изменение соотношения дозы инсулина к массе тела пациентов (И/М). Единственным статистически достоверным различием между группами пациентов с «эффективным» и «неэффективным» применением ППИИ по итогам исследования было соотношение И/М, установившееся после перевода на ППИИ (табл. 3): 0,41±0,12 ЕД/кг в группе А и 0,93±0,6 ЕД/кг в группе В (p=0,011). При этом у пациентов в группе А значение И/М значительно снизилось в ходе исследования: с 0,81±0,29 ЕД/кг на этапе МИИ до 0,41±0,12 ЕД/кг к моменту завершения наблюдения на ППИИ (p=0,043). Также статистически значимо снизился HbA_{1c}: с 8,2±1,8% на этапе МИИ до 6,9±0,7% – после перевода на ППИИ (p=0,042).

Оценка связи И/М с показателями гликемического контроля и метаболическим статусом

Так как показатель И/М оказался единственным достоверно различающимся показателем между группами пациентов А и В, был проведен корреляционный анализ для оценки возможной взаимосвязи И/М с остальными параметрами.

Установлена прямая зависимость И/М с ИМТ как на этапе МИИ, так и после перевода пациентов на ППИИ. Чем больше масса тела (и ИМТ) пациента на этапе МИИ, тем выше значение И/М (p<0,001). Чем меньше масса тела (и ИМТ) после перехода на ППИИ, тем меньше значение И/М (p=0,011). Также прямая зависимость отмечена между И/М и HbA_{1c} после перевода на ППИИ: чем меньше значение И/М, тем ниже HbA_{1c} (p=0,029).

Кроме того, обнаружена прямая положительная корреляция между И/М и содержанием триглицеридов в крови на этапе ППИИ. Учитывая, что содержание триглицеридов в меньшей степени зависит от приема статинов участниками исследования, снижение концентрации триглицеридов может в большей мере отражать изменения (улучшения) метаболического статуса пациентов в ходе исследования и их различия между группами.

Оценка клинической значимости изменений коэффициента И/М

Выявленные отличия в соотношении И/М поставили вопрос о возможности использования данного показателя как предиктора эффективности ППИИ у пациентов с СД2. С этих позиций при анализе результатов исследования значения И/М попарно сравнили с показателями HbA_{1c} у каждого участника исследования в группе А после перевода на ППИИ. В проведенном исследовании снижение HbA_{1c} отмечалось через 3–6 месяцев после перевода на ППИИ. У всех пациентов в группе А отмечено синхронное снижение показателя HbA_{1c} и И/М по сравнению с исходными значениями (табл. 4, рис. 1).

Обсуждение

ППИИ – вероятно, является перспективным направлением в лечении СД2, однако результаты клинических исследований эффективности этого способа инсулинотерапии в данной группе пациентов до сих пор немногочисленны и противоречивы [6].

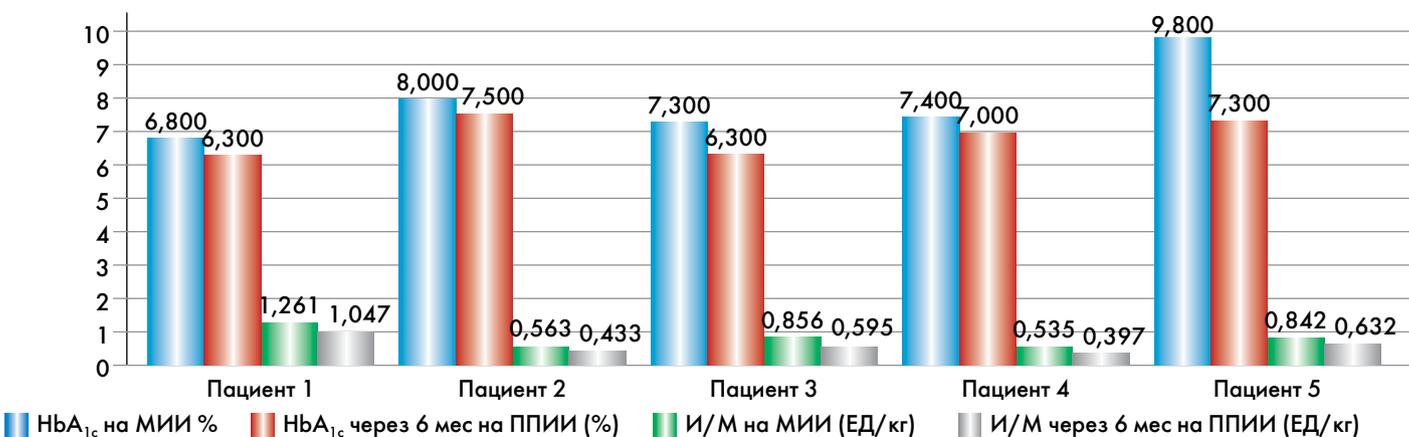


Рис. 1. HbA_{1c} и И/М в группе «успешного» применения ППИИ (группа А) с момента первого зафиксированного снижения HbA_{1c} у каждого из пациентов.

В то время как эффективность ППИИ при лечении СД1 хорошо изучена и доказана [10], целесообразность применения ППИИ для лечения пациентов с СД2 остается предметом споров: часть авторов указывают на значительные преимущества ППИИ [11], другие остаются настроенными скептически [12], остальные утверждают, что ППИИ не уступает, но и не превосходит эффективность МИИ у пациентов с СД2 [13, 5].

Обсуждая вопрос о целесообразности использования ППИИ у людей с СД2, следует принимать в расчет то, что все больше людей заболевают в молодом возрасте. Учитывая возможное повышение качества жизни при использовании ППИИ, у врачей должны быть не только основания для назначения, но и причины для неназначения ППИИ пациентам с СД2, в том числе молодым. Особенно это актуально в свете результатов публикуемых исследований, подтверждающих преимущества ППИИ для лечения СД2 [14, 6].

Настоящее исследование отличается большой продолжительностью периода наблюдения пациентов с СД2 на ППИИ. Полученные в ходе исследования данные могут помочь в поиске предикторов эффективного длительного использования ППИИ у пациентов с СД2, что крайне важно для формирования критериев отбора пациентов и рекомендации данного вида лечения.

Отсутствие эпизодов тяжелых гипогликемий в настоящем исследовании подтверждает высокий уровень безопасности ППИИ у пациентов с СД2. Данный вывод можно сделать даже с учетом возросшей в ходе исследования частоты легких гипогликемий (с $0,63 \pm 1,2$ до $2,8 \pm 2,9$ баллов; $p=0,03$), так как реальная частота не достигла клинически значимых показателей: она увеличилась в среднем с 0–1 до 1–4 эпизодов в месяц. Увеличение частоты легких гипогликемий может быть как следствием снижения показателей гликемии у части участников исследования, так и увеличением частоты самоконтроля и повышением качества ведения записей у пациентов в ходе исследования (последнее, вероятно, оказало наибольшее влияние на изменение показателей, так как оценка частоты гипогликемий проводилась именно по данным записей результатов самоконтроля, а не со слов участников).

Отдельного обсуждения заслуживает факт отсутствия роста массы тела и снижение дозы инсулина у пациентов на фоне улучшения показателей гликемии после перевода на ППИИ. В целом тактика лечения СД2 на инсулинотерапии на базе Института диабета больничной кассы Маккаби сводится к трем основополагающим принципам [2, 9]:

- осторожное назначение инсулинотерапии (в частности, в режиме МИИ) пациентам с морбидным ожирением;
- использование по возможности минимальных доз инсулина, не превышающих $0,6$ ЕД/кг массы тела пациента в сутки (так называемые «физиологические» дозы) [9, 15, 18];
- назначение инсулинотерапии вместе с гипогликемизирующими препаратами, не стимулирующими

увеличение массы тела и улучшающими чувствительность к инсулину (в т.ч. метформин – если он не противопоказан).

Эта же тактика использована и при проведении настоящего исследования. По нашему мнению, именно она позволила добиться снижения HbA_{1c} (несмотря на то, что снижение HbA_{1c} не было статистически достоверным, его можно считать индикатором тенденции к улучшению показателей гликемического контроля у пациентов на фоне ППИИ в целом). В то же время, достоверное снижение показателей гликемии натощак, вероятно, обусловлено более физиологичной фармакокинетикой вводимого путем ППИИ в базальном режиме инсулина.

Полученные результаты, отражающие улучшение показателей гликемического контроля у пациентов с СД2 на фоне снижения доз инсулина, могут показаться неоднозначными. В то же время, они согласуются с результатами ранее опубликованных исследований [16], в которых значительное улучшение показателей гликемического контроля было достигнуто на фоне существенного снижения суммарных суточных доз инсулина, демонстрирующего таким образом преимущества ППИИ перед, в первую очередь, современными генно-инженерными аналогами инсулина пролонгированного действия.

Все пациенты на всем протяжении исследования получали статины как часть комплексного лечения при СД2. Таким образом, зарегистрированное снижение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности в ходе исследования (с $95,7 \pm 33,3$ мг/дл до $79,0 \pm 20,4$ мг/дл; $p=0,06$) можно лишь частично связать с влиянием инсулинотерапии в режиме ППИИ на метаболический статус пациентов в целом.

В целом у участников исследования не произошло значимых изменений массы тела, ИМТ и И/М. При этом, несмотря на отсутствие значимых изменений И/М в общей группе пациентов в ходе исследования ($p=0,09$), этот показатель оказался единственным отличием между теми пациентами, у которых гликемический контроль на фоне ППИИ улучшился, и теми, у кого он ухудшился (группа А и группа В, см. табл. 3).

Учитывая физический смысл показателя И/М (отношение суточной дозы инсулина к массе тела пациента), снижение его может быть следствием либо уменьшения дозы инсулина при сохранении стабильной массы тела, либо увеличения массы тела при сохранении неизменной общей суточной дозы инсулина. Принимая во внимание стандартный алгоритм перевода пациентов на ППИИ, в ходе которого общая суточная доза инсулина снижается на 20–25%, мы ожидали, что значение И/М снизится у всех участников в ходе исследования. Однако у пациентов в группе В и С показатель И/М к концу периода наблюдения существенно не отличался от исходного (в первую очередь, в связи со значимым увеличением общей суточной дозы инсулина у этих пациентов). При этом у пациентов из группы В за время исследования увеличилась и масса тела (с $94,6 \pm 15,1$ кг до $98,6 \pm 14,1$ кг; $p=0,017$), и ИМТ (с $33,7 \pm 5,6$ до $35,2 \pm 5,8$; $p=0,017$). Показатель И/М

у пациентов из группы В, тем не менее, не снизился — в связи со значительным повышением общей суточной дозы инсулина (дозы инсулина корректировались для улучшения показателей гликемии на всем протяжении исследования). В результате пациенты из группы В к концу периода наблюдения получали в среднем $0,93 \pm 0,6$ ЕД/кг инсулина в сутки. Этот феномен широко обсуждается, в том числе в ранее опубликованных работах [2, 18]: это некий вариант «замкнутого круга», в котором увеличение массы тела приводит к необходимости значительного увеличения доз инсулина в связи с прогрессивно нарастающей потребностью в инсулине (в том числе, в связи с увеличением степени инсулинорезистентности), а высокая доза инсулина провоцирует дальнейший набор веса.

С другой стороны, у пациентов из группы А показатель И/М на протяжении исследования снизился ($p=0,043$), несмотря на тенденцию к уменьшению и массы тела (с $88,0 \pm 21,1$ кг до $83,7 \pm 19,2$ кг; $p=0,08$), и ИМТ (с $31,3 \pm 4,6$ до $29,8 \pm 4,4$; $p=0,08$) после перевода на ППИИ. Это легко объяснить, проанализировав данные каждого из пациентов группы А до и через 6 мес. после перевода на ППИИ (см. табл. 4): общая суточная доза инсулина у каждого из них значительно снизилась. При этом у трех пациентов снизилась и масса тела (у четвертого осталась неизменной, у пятого — незначительно повысилась), что, тем не менее, не привело к увеличению показателя И/М.

Таким образом, эффект снижения общей суточной дозы у этих трех пациентов превосходил влияние снижения массы тела и выражался в снижении значения И/М. У четвертого пациента наблюдалось незначительное увеличение массы тела, но при этом общая суточная доза инсулина у него также снизилась с $0,54$ ЕД/кг до $0,40$ ЕД/кг, как и показатель HbA_{1c} — с $7,4\%$ до $7,0\%$. У пятого пациента общая суточная доза инсулина снизилась с 56 ЕД до 42 ЕД в сутки на фоне сохранения стабильной массы тела, значение И/М при этом изменилось с $0,84$ ЕД/кг до $0,63$ ЕД/кг. Исходя из вышесказанного, можно предположить, что более высокая чувствительность к инсулину может быть предиктором более эффективного использования ППИИ у пациентов с СД2, или что для пациентов с СД2 и значительной инсулинорезистентностью следует использовать специальные терапевтические подходы при проведении ППИИ.

Следует отметить, что снижение показателя И/М наблюдалось довольно рано в ходе исследования — в течение 6 мес. от начала ППИИ. Это позволяет расценивать данную особенность как ранний предиктор высокой эффективности ППИИ у пациентов с СД2 (см. табл. 3–4, рис. 1).

Обсуждая феномен снижения показателя И/М при применении инсулинотерапии в режиме ППИИ, можно предположить, что он связан с более физиологичным действием инсулина, а также более выраженным гипогликемизирующим эффектом одинаковых доз инсулина, при введении их в режиме ППИИ в сравнении с МИИ. Таким образом, при применении ППИИ

мы можем добиться сходного с МИИ гипогликемизирующего эффекта, используя значимо меньшие дозы инсулина. В свою очередь, меньшие дозы инсулина позволят комплаентным пациентам легче удерживать и/или снижать массу тела и предотвращать нарастание инсулинорезистентности. Стратегию лечения в этом случае можно представить последовательностью связанных событий:

физиологичная доставка инсулина → меньший вес (ИМТ) → лучший метаболический статус → меньше значение И/М → меньше HbA_{1c}

Как и ранее опубликованные статьи [2, 18], данная работа показывает ключевое значение массы тела и ее динамики в лечении пациентов с СД2. Несмотря на существенные ограничения (небольшая выборка, неодинаковый период наблюдения пациентов), полученные в ходе настоящего исследования, данные позволяют по-новому взглянуть не только на роль помповой инсулинотерапии, но и инсулинотерапии в целом у пациентов с СД2.

Заключение

ППИИ — потенциально эффективный и безопасный способ инсулинотерапии при СД2, позволяющий улучшить показатели гликемического контроля у определенных групп пациентов. Снижение соотношения И/М после перевода на ППИИ может быть ранним предиктором эффективности данного способа лечения в течение длительного времени. Строгий контроль массы тела может быть ключевым фактором, определяющим эффективность лечения СД2, в том числе путем ППИИ. Необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные исследования с привлечением большего числа участников для подтверждения и уточнения полученных в ходе настоящей работы данных.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Проведенное исследование и процесс публикации рукописи осуществлялись при поддержке организаций-работодателей членом авторского коллектива.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов (двойственности) интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.

Благодарности

Мы благодарим доктора Рейчел С. Леви-Драммер, координатора программ вычислительной биологии и биостатистики и зав. отделом поддержки факультета естественных наук Университета Бар-Илан (Рамат-Ган, Израиль) за тщательный и прекрасный статистический анализ, проведенный в этой статье. Мы также благодарны профессору Аврааму Карасику — заведующему Институту эндокринологии медицинского центра Шиба (Тель-Авив) за помощь в подготовке данной рукописи.

Список литературы

- Currie CJ, Poole CD, Evans M, et al. Mortality and Other Important Diabetes-Related Outcomes With Insulin vs Other Antihyperglycemic Therapies in Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(2):668–677. doi: 10.1210/jc.2012-3042.
- Левит Ш., Филиппов Ю.И., Горельшев А.С. Сахарный диабет 2 типа: время изменить концепцию. // Сахарный диабет. – 2013. – №1 – С. 91–102. [Levit S, Phillipov YI, Gorelyshev AS. Type 2 Diabetes Mellitus: Time to change the concept. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(1):91–102.] doi: 10.14341/2072-0351-3603
- Labrousse-Lhermine F, Cazals L, Ruidavets JB, Hanaire H. Long-term treatment combining continuous subcutaneous insulin infusion with oral hypoglycaemic agents is effective in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2007;33(4):253–260. doi: 10.1016/j.diabet.2007.01.007.
- Herman WH, Ilag LL, Johnson SL, et al. A Clinical Trial of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Versus Multiple Daily Injections in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1568–1573. doi: 10.2337/diacare.28.7.1568.
- Raskin P, Bode BW, Marks JB, et al. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Multiple Daily Injection Therapy Are Equally Effective in Type 2 Diabetes: A randomized, parallel-group, 24-week study. *Diabetes Care*. 2003;26(9):2598–2603. doi: 10.2337/diacare.26.9.2598.
- Bode BW. Insulin Pump Use in Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol. Ther*. 2010;12(S1):S-17-S-21. doi: 10.1089/dia.2009.0192.
- Testa MA, Turner RR, Hayes JF, Simonson DC. Patient acceptance and satisfaction with intensive insulin therapy in type 2 diabetes: A randomized trial of the insulin pen vs. pump. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2):A428.
- Peyrot M, Rubin RR, Chen X, Frias JP. Associations Between Improved Glucose Control and Patient-Reported Outcomes After Initiation of Insulin Pump Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Technol. Ther*. 2011;13(4):471–476. doi: 10.1089/dia.2010.0167.
- Levit S, Toledano Y, Wainstein J. Improved glycaemic control with reduced hypoglycaemic episodes and without weight gain using long-term modern premixed insulins in type 2 diabetes. *Int. J. Clin. Pract*. 2011;65(2):165–171. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02513.x.
- Pickup J. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2002;324(7339):705–705. doi: 10.1136/bmj.324.7339.705.
- Frias JP, Bode BW, Bailey TS, et al. A 16-Week Open-Label, Multicenter Pilot Study Assessing Insulin Pump Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Suboptimally Controlled with Multiple Daily Injections. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(4):887–893. doi: 10.1177/193229681100500410.
- Lenhard MJ, Reeves GD. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Arch. Intern. Med*. 2001;161(19):2293. doi: 10.1001/archinte.161.19.2293.
- Saudek CD, Duckworth WC, Giobbie-Hurder A, et al. Implantable Insulin Pump vs Multiple-Dose Insulin for Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *JAMA*. 1996;276(16):1322. doi: 10.1001/jama.1996.03540160044031.
- Reznik Y, Morera J, Rod A, et al. Efficacy of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Type 2 Diabetes Mellitus: A Survey on a Cohort of 102 Patients with Prolonged Follow-Up. *Diabetes Technol. Ther*. 2010;12(12):931–936. doi: 10.1089/dia.2010.0110.
- Rubin DJ, Rybin D, Doros G, McDonnell ME. Weight-Based, Insulin Dose-Related Hypoglycemia in Hospitalized Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1723–1728. doi: 10.2337/dc10-2434.
- Leinung MC, Thompson S, Luo M, et al. Use of Insulin Pump Therapy in Patients with Type 2 Diabetes After Failure of Multiple Daily Injections. *Endocr. Pract*. 2013;19(1):9–13. doi: 10.4158/ep12104.or.
- Wainstein J, Metzger M, Boaz M, et al. Insulin pump therapy vs. multiple daily injections in obese Type 2 diabetic patients. *Diabet. Med*. 2005;22(8):1037–1046. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01597.x.
- Левит Ш., Дзеранова Л.К., Филиппов Ю.И. Алгоритм лечения сахарного диабета 2 типа в свете «гравитационной концепции». // Ожирение и метаболизм. – 2013. – №3 – С. 50–54. [Levit S, Dzeranova LK, Phillipov YI. The gravicentric Concept in type 2 Diabetes: practical implementation. *Obesity and metabolism*. 2013;(3):50–54.] doi: 10.14341/2071-8713-3865.

Левит Шмуэль

MD, PhD, Институт диабета, Больничная касса Маккаби, Петах-Тиква; Институт эндокринологии, диабета и метаболизма Медицинского Центра Ассута, Тель Авив, Израиль.
Email: shlevit@gmail.com

Филиппов Юрий Иванович

н.с. отделения программного обучения и лечения Института диабета
 ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация.

Cohen Ohad

профессор, Институт эндокринологии и метаболизма, Медицинский центр Шеба, Тель-Авив, Израиль.

Weichman Maria

сотрудник Института диабета, Больничная касса Маккаби, Петах-Тиква, Израиль.

Azuri Joseph

MD, Отдел научных исследований при больничной кассе Маккаби, Тель-Авив, Израиль.

Manisteski Yossi

MD, Институт диабета, Больничная касса Маккаби, Петах-Тиква, Израиль.

Левит Вячеслав Моисеевич

зав. отделением профилактики заболеваний, МБУЗ ГКБ №8, Челябинск, Российская Федерация.