

Сравнительный анализ эффективности гликемического контроля и частоты развития микроангиопатий у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, получающих терапию генноинженерными инсулинами человека или аналогами инсулина человека: данные 10-летнего ретроспективного наблюдения

© Шестакова М.В.^{1,2}, Ефремова Н.В.¹, Болотская Л.Л.¹, Скляник И.А.¹, Филиппов Ю.И.¹, Дедов И.И.¹

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

В лечении сахарного диабета (СД) используются как генноинженерные инсулины человека (ГИЧ), так и генноинженерные аналоги инсулина человека (АИЧ) ультракороткого и длительного действия, которые, в отличие от ГИЧ, имеют более физиологичный профиль действия, максимально приближенный к профилю действия эндогенного инсулина. Исходя из этого, логично было бы предположить, что длительное (многолетнее) применение АИЧ приводит к меньшей частоте развития поздних осложнений СД по сравнению с ГИЧ. Однако до настоящего времени нет данных долгосрочных наблюдений, позволяющих сравнить оба класса препаратов инсулина не только в отношении эффективности гликемического контроля, но и в отношении частоты развития микрососудистых осложнений в отдаленном периоде у пациентов с СД 1 типа (СД1).

Цель. Ретроспективно сравнить эффективность контроля гликемии и частоту развития микрососудистых осложнений (нефропатии и ретинопатии) у пациентов с СД1, получавших в течение 10 лет терапию ГИЧ или АИЧ.

Материалы и методы. На основе данных электронных баз «Регистра сахарного диабета» нескольких регионов РФ была сформирована выборка больных СД1 ($n=260$), которые на протяжении 10 лет получали либо ГИЧ ($n=130$), либо АИЧ ($n=130$). Пациенты обеих групп были попарно сопоставлены по базовым клиническим характеристикам (полу, возрасту дебюта диабета, длительности заболевания и значению HbA_{1c}). Все пациенты наблюдались врачами-эндокринологами в условиях рутинной клинической практики.

Результаты. Через 10 лет наблюдения HbA_{1c} снизился на достоверно большую величину по сравнению с исходным значением у больных, получающих АИЧ по сравнению с больными на ГИЧ (на 1,30% и на 0,81% соответственно; $p<0,05$). К концу наблюдения распространенность диабетической ретинопатии (любой стадии) увеличилась в обеих группах и достоверно не различалась между группами; распространенность диабетической нефропатии также увеличилась в обеих группах, но ее прирост оказался достоверно ниже у пациентов, получавших АИЧ, в сравнении с больными, получавшими ГИЧ (+20,5% и +33,9% соответственно; $p<0,05$). В группе пациентов, получавших ГИЧ, получен достоверно более высокий риск развития микрососудистых осложнений (ОР (отношение рисков): 1,84; 95% ДИ: 1,37–2,48) и, в частности, развития диабетической ретинопатии (ОР: 1,37; 95% ДИ: 0,98–1,90).

Заключение. 10-летний ретроспективный анализ лечения больных СД1 в рутинной клинической практике показал достоверно более эффективное снижение HbA_{1c} и более низкую частоту развития диабетической нефропатии у пациентов, получавших АИЧ, в сравнении с пациентами на терапии ГИЧ.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа; регистр сахарного диабета; ретроспективное исследование; аналоги инсулина человека; генноинженерные инсулины человека; ретинопатия; нефропатия

Comparative analysis of glycemic control effectiveness and microvascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus, treated with genetically engineered human insulin or human insulin analogues: A 10-year retrospective observational study

Marina V. Shestakova^{1,2}, Natalia V. Efremova¹, Lubov L. Bolotskaya¹, Igor A. Sklyanik¹, Yury I. Philippov¹, Ivan I. Dedov¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The treatment of diabetes mellitus generally involves genetically engineered human insulin (GICH) or genetically engineered analogues of human insulin (AIC). Compared to GICH, AIC better physiologically mimics endogenous insulin functionally. It would thus be logical to assume that long-term (multi-year) application of AIC leads to a lower incidence of diabetic angiopathy compared to GICH. To date, however, no long-term comparisons of both classes of insulin preparations (in terms of efficacy of glycemic control or incidence of microvascular complications in patients with type 1 diabetes) have been performed.

Aims. *To retrospectively compare the efficacy of glycemic control and incidence of microvascular complications (nephropathy and retinopathy) in patients with type 1 diabetes treated for at least 10 years with either GICH or AIC.*

Materials and methods. *Based on data from electronic databases (diabetes registry) from several regions within the Russian Federation, the following patient samples were examined (n=260): group 1 received GICH for 10 years (n = 130) and group 2 received AIC for 10 years (n = 130). Patients in both groups underwent pairwise matching for baseline clinical characteristics (sex, age of diabetes onset, duration of disease and HbA_{1c} level). All patients were observed by endocrinologists in the clinic.*

Results. *After 10 years of follow up, HbA_{1c} levels declined more significantly in group 2 than in group 1 (1.30% vs. 0.81%, respectively, P < 0.05). By the end of the observation period, the presence of diabetic retinopathy (any stage) increased in both groups and was not significantly different between groups; the presence of diabetic nephropathy was also increased in both groups, but the increase was significantly lower in group 2 than in group 1 (20.5% vs. 33.9%, respectively, P < 0.05). Overall, the risk of microvascular complications was significantly higher in group 1 than in group 2 [HR (hazard ratio): 1.84; 95% CI: 1.37–2.48], specifically, the risk of diabetic retinopathy (HR: 1.37; 95% CI: 0.98–1.90).*

Conclusions. *A 10-year retrospective analysis of patients treated with AIC for type 1 diabetes in the clinic showed a significantly more effective reduction in HbA_{1c} levels and a lower incidence of diabetic nephropathy, compared with patients treated with GICH.*

Keywords: *type 1 diabetes mellitus; diabetes register; retrospective study; human insulin; insulin analogues; retinopathy; nephropathy*

В последние годы достигнуты значительные успехи в лечении сахарного диабета (СД), позволяющие пациентам эффективнее управлять этим хроническим заболеванием. Между тем, актуальной остается проблема развития сосудистых осложнений СД, являющихся основной причиной инвалидизации и преждевременной смерти больных СД 1 типа (СД1). Средняя продолжительность жизни пациентов с СД1, заболевших в возрасте <18 лет, по разным данным, в среднем на 20 лет меньше, по сравнению с продолжительностью жизни людей в общей популяции [1], что обусловлено развитием острых осложнений СД и прогрессированием диабетических микро- и макроангиопатий. Основной причиной развития микроангиопатий является неудовлетворительный гликемический контроль, особенно у пациентов молодого возраста, которым с увеличением длительности заболевания так и не удается достигнуть целевых значений гликемии [2, 3]. Причинами неудовлетворительного контроля гликемии могут служить не только проблемы комплаентности пациентов, но и особенности фармакокинетики и фармакодинамики используемых инсулинов.

В современной клинической практике в лечении СД1 используются как генноинженерные инсулины человека (ГИЧ), так и более современные препараты — генноинженерные аналоги инсулина человека (АИЧ) ультракороткого и длительного действия. Недостатками ГИЧ являются вариабельность их абсорбции из ткани в месте введения, значительные интра- и межиндивидуальные различия фармакокинетики, отсроченное начало действия у прандиальных инсулинов, выраженные пики действия у базальных инсулинов. Все это обуславливает нестабильность гликемии в течение суток, чередование

гипер- и гипогликемических состояний [4, 5]. В отличие от ГИЧ, современные АИЧ ультракороткого и длительного действия имеют более физиологичный профиль действия, максимально приближенный к профилю действия эндогенного инсулина. АИЧ ультракороткого действия (лизпро, аспарт, глулизин) начинают действовать практически сразу после инъекции, что обеспечивает лучшие показатели гликемического контроля в постпрандиальном периоде. АИЧ длительного и сверхдлительного действия (гларгин, детемир, деглудек) характеризуются беспиковым профилем действия, значительно снижающим риск гипогликемических состояний по сравнению с ГИЧ, особенно в ночные часы [4, 5]. Подобные особенности фармакокинетики АИЧ предполагают, что эти препараты позволяют не только достигать более эффективного контроля гликемии, но и способствуют меньшему развитию микро- и макрососудистых осложнений в отдаленном периоде.

АИЧ ультракороткого действия применяются в клинической практике с 1995 г., когда Россия стала первой страной в мире, зарегистрировавшей первый инсулин нового поколения — инсулин лизпро (Хумалог). Затем последовали регистрации препаратов аспарт (Новорапид) в 2000 г. и глулизин (Апидра) в 2004 г. Первый АИЧ длительного действия — гларгин (Лантус) был зарегистрирован в 2000 г., затем в 2005 г. был одобрен для клинического применения препарат детемир (Левемир). Таким образом к настоящему времени возможность совместного применения в лечении СД1 АИЧ ультракороткого и длительного действия составляет более 15 лет. Однако до настоящего времени исследования, анализирующие долгосрочные эффекты АИЧ в сравнении с ГИЧ в отношении развития микрососудистых осложнений у пациентов с СД1, практически отсутствуют.

Цель

Сравнить эффективность контроля гликемии и частоту развития микрососудистых осложнений (нефропатии и ретинопатии) у пациентов с СД1, использующих в течение 10 лет терапию ГИЧ или АИЧ.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Было проведено ретроспективное когортное исследование по данным Государственного регистра сахарного диабета Российской Федерации.

Методы исследования

Для формирования выборки больных СД1 была использована база данных «Регистра сахарного диабета» семи регионов РФ (Московская область, Республика Башкортостан, Республика Татарстан, Омская область, Ростовская область, Свердловская область, Нижегородская область). В 2003 г., согласно этим базам данных, число больных СД1 с дебютом заболевания в детском возрасте составило 765 человек. Из них для дальнейшего анализа были отобраны только те пациенты ($n=486$), которые в течение 10-летнего периода (с 2003 по 2013 гг.) стабильно получали либо только ГИЧ (инсулин регуляр в комбинации с нейтральным протамином Хагедорна (НПХ)), либо только АИЧ (ультракороткий в паре с длительным беспиковым). Исключались те пациенты, которые получали инсулины из разных классов (например, АИЧ ультракороткий в паре с НПХ, или инсулин регуляр в паре с АИЧ длительного действия), а также исключались те пациенты, которые за 10-летний период наблюдения чередовали терапию ГИЧ и АИЧ.

Необходимо отметить, что пациенты из группы ГИЧ получали эти инсулины с дебюта заболевания, а пациенты из группы АИЧ были переведены на аналоги инсулинов за $2,6 \pm 1,8$ месяцев до их включения в данный ретроспективный анализ.

Обследование пациентов за весь период наблюдения осуществлялось в режиме рутинной клинической практики врачами-эндокринологами согласно методическим рекомендациям, утвержденным Министерством здравоохранения РФ «Федеральная целевая программа «Сахарный диабет» (2002 год) [6] и регистрировались на бумажном носителе (Карта регистра форма № 40-99, утверждена приказом №193 от 31.05.2000 г. Минздрава РФ).

Основными изучаемыми параметрами были: анамнестические данные, показатель HbA_{1c} (%), данные осмотра глазного дна, величина экскреции белка (альбумина) с мочой. В случае многократного определения концентрации HbA_{1c} за год для анализа использовался усредненный среднегодовой показатель HbA_{1c} . При отсутствии того или иного изучаемого показателя в регистрационных картах в течение одного года мы принимали за актуальные показатели данные, зарегистрированные в предыдущем или последующем году. Пациенты,

не имеющие зарегистрированных данных в течение 2 лет, были исключены из исследования.

Из оставшихся пациентов для выполнения задач исследования были сформированы пары больных СД1, сопоставимые по полу, возрасту дебюта диабета, длительности заболевания и уровню HbA_{1c} в 2003 г.: всего 260 человек — по 130 человек в группах АИЧ и ГИЧ.

При анализе данных учитывали результаты проводимого в рутинной клинической практике ежегодного обследования.

1. Определение уровня HbA_{1c} в период 2003–2013 гг. методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) на анализаторах типа BioRad (D-10) с использованием стандартных наборов (приборы BioRadD-10 были поставлены в лечебные учреждения семи регионов в рамках Федеральной целевой программы «Сахарный диабет»).
2. Тест на определение альбумина в утренней порции мочи проводился на различных стандартных анализаторах с помощью диагностических наборов. Если результат теста был положительным (концентрация альбумина в моче превышала 20 мг/л или альбуминурия в утренней порции мочи превышала 20 мкг/мин), то тест проводили повторно. Если повторный тест также был положительным, то ставился диагноз «диабетическая нефропатия (стадия микроальбуминурии, протеинурии, хронической почечной недостаточности — в соответствии с результатами дополнительного обследования)». Поскольку исследование начиналось в 2003 г., когда в России не была принята классификация по стадиям «хронической болезни почек», то в данной статье мы придерживались ранее принятой классификации диабетической нефропатии (ДН).
3. Осмотр глазного дна выполнялся офтальмологом стандартным методом после расширения зрачка без фотографирования. Диагноз «диабетическая ретинопатия» (ДР) был поставлен пациентам на основании наличия в парамакулярной области микроаневризм и/или геморрагий (кровоизлияния в сетчатку), твердых или мягких экссудатов, отека макулы, пролиферации сосудов сетчатки, отслойки сетчатки. Пациентам с ДР была определена стадия: непролиферативная, препролиферативная или пролиферативная.

Данные ежегодного обследования отражены в базах региональных регистров.

Локальным этическим комитетом при ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России 12.05.2016 было дано заключение (протокол №11А2) об отсутствии необходимости проведения подробной этической экспертизы протокола исследования в связи с особенностями планируемого исследования (обработка ретроспективных данных регистра пациентов в деперсонифицированной форме).

Статистическая обработка

Обработка результатов проводилась с помощью программ StatSoft® STATISTICA® 6.0. Нормально рас-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов на момент начала исследования

Показатели	АИЧ ¹ (n=130)	ГИЧ ² (n=130)	Общая группа (n=260)	p ¹⁻²
Пол, м/ж	69/61	57/73	126/134	>0,05
Возраст дебюта диабета, годы	10,9±1,3	11,03±1,3	10,9±0,3	>0,05
Длительность диабета, годы	4,0±0,5	4,8±0,6	4,5±1,9	>0,05
HbA _{1c} , %	9,38±1,4	9,31±1,2	9,34±1,9	>0,05
Ретинопатия (любая стадия), %	6,2	13,8	10,0	>0,05
Нефропатия (любая стадия), %	6,2	9,2	7,7	>0,05

предельные количественные признаки по группам представлены в виде дисперсного анализа (среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \sigma$)). Внутригрупповые изменения показателя проверялись с использованием парного t-теста Стьюдента или, в случае ненормального распределения данных, – критерия Вилкоксона. Сравнение зависимых групп по качественным признакам осуществлялось непараметрическим методом путем сравнения частот бинарного признака с использованием критерия МакНемара. Анализ течения болезни без осложнений был проведен с использованием кривых Каплана-Майера и лог-рангового теста. Для определения риска развития микрососудистых событий в группах АИЧ и ГИЧ использовалась модель пропорциональных рисков (регрессия Кокса). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ эффективности гликемического контроля

Исходная характеристика пациентов с СД1 на момент начала ретроспективного наблюдения представлена в табл. 1. Больные, получавшие ГИЧ или АИЧ, были сопоставимы по полу, возрасту дебюта диабета и длительности СД1, а также по величине HbA_{1c}.

Через 10 лет в обеих группах пациентов не удалось достичь целевых значений гликемии (HbA_{1c} < 7%), однако показатель HbA_{1c} у пациентов на АИЧ был до-

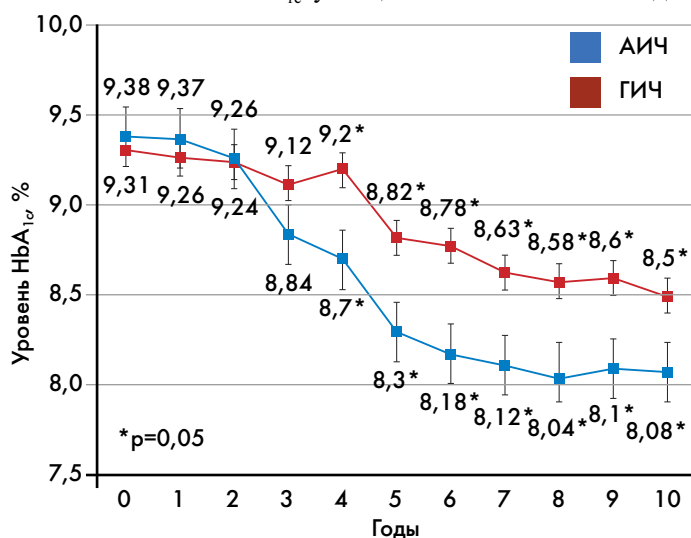


Рис. 1. Динамика уровня HbA_{1c} в группах пациентов с СД1, получающих терапию АИЧ или ГИЧ, в течение 10 лет.

стоверно ниже ($p < 0,05$), чем у пациентов на ГИЧ (8,08 и 8,5% соответственно) (рис. 1). Достоверные различия между уровнями HbA_{1c} (в пользу АИЧ) стали отмечаться с 4-го года наблюдения (рис. 1). Суммарно за 10 лет наблюдения снижение уровня HbA_{1c} от исходного у пациентов на АИЧ составило 1,3%, у пациентов на ГИЧ – 0,81% ($p < 0,05$).

Частота развития диабетических микроангиопатий

Кумулятивная доля пациентов, у которых развились микрососудистые осложнения в течение 10 лет наблюдения, составила 58,4% в группе АИЧ и 81,5% в группе ГИЧ. На рис. 2 представлен анализ исходов по развитию микрососудистых осложнений в данных группах. У группы пациентов, получающих терапию АИЧ, достоверно снижен риск микрососудистых осложнений: кривые «течения болезни без осложнений» показывают достоверную разницу между пациентами двух групп (лог-ранговый критерий: 20,79, $p < 0,001$).

Коэффициенты риска модели регрессии Кокса представлены в табл. 2. Риск развития микрососудистых осложнений в целом был достоверно ниже у пациентов, принимающих АИЧ ($p < 0,01$). При раздельном анализе рисков развития нефро- и ретинопатии мы выявили статистически значимое снижение риска развития нефропатии в группе АИЧ ($p < 0,02$).

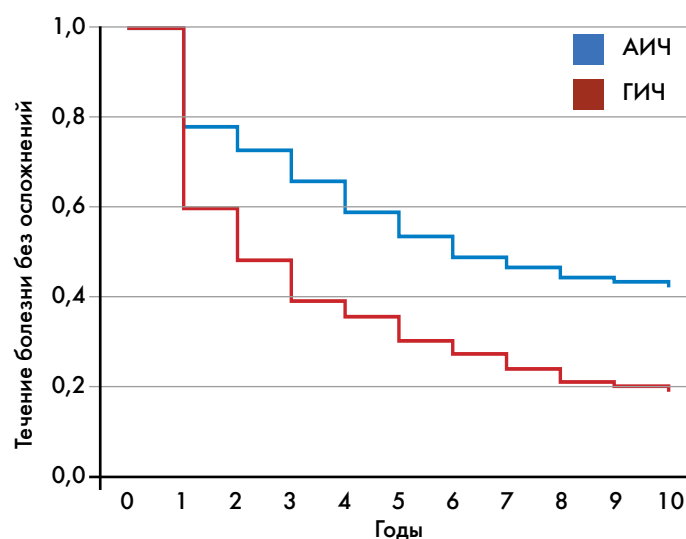


Рис. 2. Кривые Каплана-Майера для определения «течения болезни без осложнений» (исходы по микрососудистым осложнениям) у пациентов с СД1 в группах, получающих терапию АИЧ и ГИЧ в течение 10 лет.

Таблица 2

Ассоциация применения АИЧ и ГИЧ с частотой развития микрососудистых осложнений: регрессия Кокса

Исходы	АИЧ (событие/пациент)	ГИЧ (событие/пациент)	Отношение рисков (95% ДИ)	P
Микрососудистые осложнения	76/130	106/130	1,84 (1,37–2,48)	<0,01
Диабетическая ретинопатия	64/130	77/130	1,37 (0,98–1,90)	<0,64
Диабетическая нефропатия	47/130	72/130	1,76 (1,22–2,54)	<0,02

Диабетическая ретинопатия. Установлено, что риск развития ДР при дебюте СД1 в детском возрасте коррелирует с длительностью заболевания. По данным исследования WESDR, частота развития ДР (любой стадии) составляет: при длительности диабета от 3 лет – 8%, от 5 лет – 25%, от 10 лет – 60%, от 15 лет – 80% [7].

В нашем исследовании исходно распространенность ДР (любой стадии) в группах АИЧ и ГИЧ достоверно не различалась и составила 6,2% и 13,8% соответственно при средней длительности заболевания, не превышающей 5 лет, что соответствует общемировой статистике. По заключениям офтальмологов, выявленные случаи ДР соответствовали непролиферативной стадии в обеих группах (табл. 2). К концу 10-летнего периода наблюдения распространенность ДР (любой стадии) увеличилась в обеих группах до 48,5% и 59,2% в группах АИЧ и ГИЧ соответственно и достоверно не различалась между группами ($p=0,11$) (рис. 3).

Распространенность ДР на различных стадиях в обеих группах исходно и через 10 лет наблюдения представлена в табл. 3.

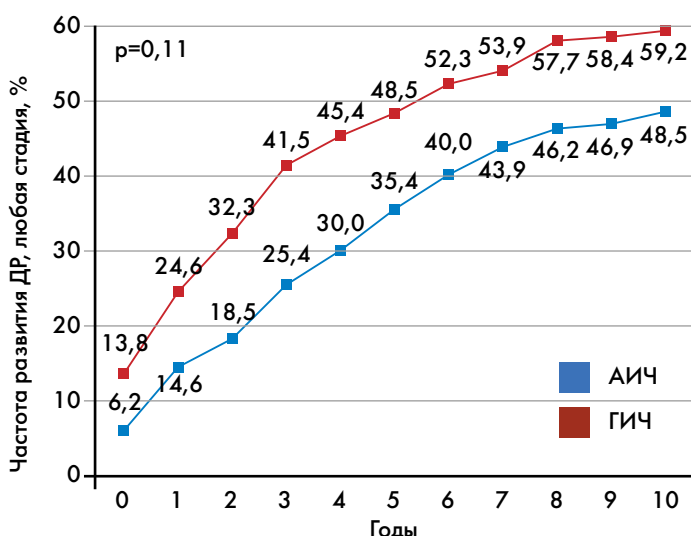


Рис. 3. Динамика частоты развития любой стадии ДР в группах пациентов с СД1, получающих терапию АИЧ или ГИЧ в течение 10 лет.

Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие и прогрессирование ДР в течение 10 лет рутинного клинического наблюдения происходило в обеих группах (как на ГИЧ, так и на АИЧ). По распространенности любой из стадий ДР группы не различались. Однако можно утверждать, что прогрессирование ДР до препролиферативной и пролиферативной стадий происходило несколько реже в группе АИЧ, чем в группе ГИЧ.

Диабетическая нефропатия. Частота выявления ДН при СД1 также зависит от длительности заболевания. Согласно данным исследования EURODIAB, в котором изучалась частота развития ДН в 26 странах Европы, микроальбуминурия была выявлена у 13% больных СД1 с длительностью диабета около 7 лет [8]. Протеинурическая стадия ДН обнаружена у 5–6% при длительности СД1 до 10 лет, 25–30% – до 20 лет и около 40% – при длительности более 30 лет [9].

В нашем исследовании распространенность ДН (любой стадии) на период начала наблюдения составила 6,2% и 9,2% в группах АИЧ и ГИЧ соответственно при средней длительности заболевания, не превышающей 5 лет, что не противоречит общемировым тенденциям. Через 10 лет наблюдения распространенность ДН (любой стадии) увеличилась в обеих группах и достигла 32,3% и 52,3% в группах АИЧ и ГИЧ соответственно. Эти различия были статистически значимыми ($p<0,05$) (рис. 4).

Распространенность ДН на различных стадиях в обеих группах исходно и через 10 лет наблюдения представлена в табл. 4.

Как следует из представленных данных, через 10 лет наблюдения распространенность ДН и ее тяжесть были существенно выше в группе пациентов, получавших терапию ГИЧ, по сравнению с применявшими АИЧ больными. У 8 человек на терапии ГИЧ через 10 лет наблюдения развилась почечная недостаточность, в том числе потребовавшая начала заместительной почечной терапии гемодиализом (1 человек). В то же время на терапии АИЧ случаев развития хронической почечной недостаточности не было. Напротив, у 4 человек микро-

Таблица 3

Распространенность ДР на различных стадиях в группах больных СД1, получающих терапию АИЧ или ГИЧ через 10 лет наблюдения

Стадия ДР	Группа АИЧ (n=130)		Группа ГИЧ (n=130)	
	Исходно	Через 10 лет	Исходно	Через 10 лет
Нет ДР, n (%)	122 (93,8)	67 (51,6)	112 (86,2)	53 (40,8)
Непролиферативная, n (%)	8 (6,2)	54 (41,5)	18 (13,8)	55 (42,3)
Препролиферативная, n (%)	0	6 (4,6)	0	19 (14,6)
Пролиферативная, n (%)	0	3 (2,3)	0	3 (2,3)

Таблица 4

Частота выявления различных стадий ДН в группах больных СД1, получающих терапию АИЧ или ГИЧ через 10 лет наблюдения

Стадия ДН	Группа АИЧ (n=130)		Группа ГИЧ (n=130)	
	Исходно	Через 10 лет	Исходно	Через 10 лет
Нет ДН, n (%)	122 (93,8)	87 (66,9)	118 (90,8)	62 (47,7)
Микроальбуминурия, n (%)	7 (5,4)	34 (26,2)	11 (8,4)	46 (35,4)
Протеинурия, n (%)	1 (0,8)	9 (6,9)	1 (0,8)	14 (10,8)
Хроническая почечная недостаточность, додиализная стадия, n (%)	0	0	0	7 (5,3)
Терминальная почечная недостаточность (диализ), n (%)	0	0	0	1 (0,8)

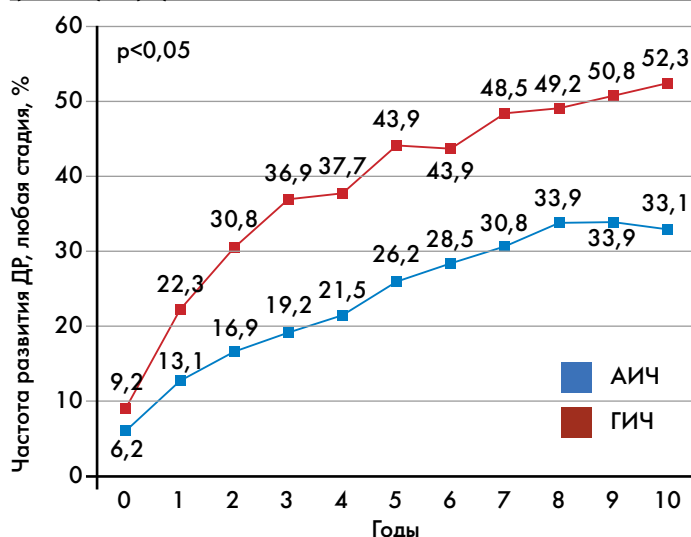


Рис. 4. Динамика частоты развития любой стадии ДН в группах пациентов с СД1, получающих терапию АИЧ или ГИЧ в течение 10 лет.

альбуминурия регрессировала до нормоальбуминурии, в связи с чем на 10-м году наблюдения частота выявления ДН оказалась ниже, чем в предшествующие 2 года (рис. 4).

Обсуждение

АИЧ в рутинной клинической практике применяют уже более 15 лет, что позволяет оценить не только эффективность и стабильность гликемического контроля у лиц, получающих эту группу препаратов, но и отдаленные риски развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД в сравнении с традиционными инсулинами человека. В зарубежных источниках не удалось найти полного аналога нашего исследования. Нами обнаружено лишь несколько публикаций, касающихся анализа развития микро- и макрососудистых осложнений у больных СД 2 типа, длительно получающих АИЧ ультракороткого действия в сравнении с ГИЧ короткого действия [10, 11], или базальный АИЧ гларгин в сравнении с инсулином НПХ [12]. Исследования представляли собой либо ретроспективный анализ баз данных регистров [10, 11], либо наблюдательные проспективные исследования в рутинной клинической практике [12, 13]. В этих исследованиях авторы не обнаружили существенных различий в частоте развития микрососудистых осложнений

(ретино- и нефропатии) у больных СД 2 типа [10, 11], но зарегистрировали значимо меньшую частоту развития макрососудистых осложнений у лиц, получающих терапию базальным АИЧ гларгином в сравнении с базальным ГИЧ [13] или же более позднее по времени развитие макрососудистых осложнений у лиц, получающих терапию АИЧ ультракороткого действия в сравнении с ГИЧ короткого действия [10].

Наше исследование отличалось от описанных выше тем, что для анализа мы выбрали когорту молодых пациентов с СД1 с дебютом заболевания в детском возрасте, небольшой длительностью болезни на момент начала исследования и не имеющих в связи с этим тяжелых сопутствующих заболеваний и осложнений. Такой выбор пациентов гарантировал нам, что при 10-летнем сравнительном анализе применения ГИЧ и АИЧ на результат лечения и на развитие микрососудистых осложнений не будут оказывать влияние иные факторы риска, такие как артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение и прочие, которые имеют место у больных СД 2 типа. Кроме того, мы принципиально включали в анализ только тех пациентов, которые все 10 лет наблюдения получали «чистую» терапию либо только АИЧ (аналог ультракороткого действия в паре с базальным аналогом), либо только ГИЧ (прандиальный инсулин короткого действия в паре с базальным инсулином НПХ). Это было сделано для того, чтобы все фармакокинетические преимущества АИЧ ультракороткого и длительного действия были оценены в совокупности. Попарное сопоставление включенных в исследование больных по полу, возрасту дебюта и длительности заболевания и показателям HbA_{1c} позволило нам также исключить влияние этих факторов на результаты исследования.

Ограничения исследования

Следует подчеркнуть, что проведенное нами ретроспективное исследование не позволяет точно установить причинно-следственную связь между показателем HbA_{1c}, частотой развития осложнений и каким-либо фактором, оцененным в рамках исследования, а обнаруженные различия могут лишь указывать на необходимость формулировки и проверки соответствующих гипотез в рандомизированных контролируемых проспективных исследованиях. Ретроспективный дизайн проведенного исследования не позволил нам провести детальный анализ всех возможных факторов, способных повли-

ять на результаты лечения у пациентов в сформированных группах, однако обнаруженная нами разница HbA_{1c} и частоты развития осложнений между группами может быть обусловлена несколькими вполне очевидными причинами.

Так, по мнению авторов, объяснить разницу в показателях гликемического контроля можно не только описанными выше фармакокинетическими особенностями действия АИЧ, но и рядом не учтенных при планировании исследования факторов и косвенных влияний, которые невозможно было исключить в ретроспективном исследовании. Ретроспективные когортные наблюдательные исследования в целом традиционно демонстрируют превосходство относительно новых препаратов (АИЧ) над «старыми» препаратами (ГИЧ) по эффективности. Набор пациентов в группы осуществлялся без рандомизации, что могло привести как к ложному «завышению» эффекта новых препаратов, так и к извращению реального эффекта. В то же время, в проведенном нами исследовании отсутствие рандомизации не должно было значимо повлиять на результаты, так как пациентов в основную и контрольную группы набирали путем подбора пар, сопоставимых по полу, возрасту дебюта, длительности СД и исходному HbA_{1c} .

Однако мы можем предположить, что сформированные группы изначально не были сопоставимы по многим другим факторам, потенциально способным повлиять на эффективность лечения и развитие микроангиопатий (таким, как уровень знаний и мотивации пациентов, их комплаентность, социальный статус и др.). Вполне вероятно, что среди пациентов, получавших «новый препарат» (АИЧ), было значительно больше людей, стремившихся к хорошему гликемическому контролю. Таким образом в группе получавших АИЧ пациентов могли оказаться более комплаентные и внимательно относящиеся к контролю гликемии участники исследования (обычно они имеют и более высокий уровень образования, и социальный уровень — связь комплаентности с этими параметрами хорошо известна). Такое смещение выборки могло значимо отразиться на результатах и независимо от особенностей фармакокинетики АИЧ обусловить более низкие показатели HbA_{1c} в группе получавших АИЧ пациентов.

Это предположение нельзя считать необоснованным, если учитывать полученные данные о среднем возрасте, в котором группы пациентов начали значимо различаться по HbA_{1c} — спустя 4 года от начала исследования, когда пациентам было в среднем 18–20 лет. Это как раз тот возраст, когда после окончания средней школы усиливаются социальные различия и различия в образе жизни. Поэтому появляющаяся в этом возрасте разница HbA_{1c} вполне может отражать дивергенцию образовательного и социального уровня пациентов. Обращает также внимание и то, что большинство больных в обеих группах не достигли целевого уровня гликемического контроля, который был ранее достигнут в исследовании DCCT, проведенном с использованием только ГИЧ.

В свою очередь, разница между группами по частоте развития микроангиопатий также может быть обусловлена многими причинами. С одной стороны, относительно низкая частота развития микроангиопатий в группе пациентов, получающих АИЧ, может быть результатом преимуществ фармакокинетики АИЧ, которые, как показывают многочисленные исследования, обуславливают меньшую вариабельность гликемии [14, 15]. Все больше исследований убедительно демонстрируют взаимосвязь вариабельности гликемии с развитием поздних осложнений диабета [16, 17]. В нашем исследовании не оценивалась вариабельность гликемии в целом и показатели препрандиальной и постпрандиальной гликемии в отдельности, что не дает нам право рассматривать данное объяснение иначе, чем одно из возможных.

С другой стороны, меньшая частота развития осложнений в группе пациентов, получавших АИЧ, может являться прямым следствием лучшего гликемического контроля в целом: группы статистически достоверно отличались по HbA_{1c} с 4-го года исследования, а связь между HbA_{1c} и развитием микроангиопатий хорошо известна [18, 19]. Также при оценке связи развития осложнений непосредственно с HbA_{1c} в нашем исследовании установлено, что на 10-м году исследования пациенты с микроангиопатиями имели статистически достоверно более высокий показатель HbA_{1c} ($8,4 \pm 1,4\%$ и $7,9 \pm 1,2\%$ у пациентов с микроангиопатиями и без них соответственно, $p=0,0085$). Та же закономерность отмечена отдельно для ретинопатии (HbA_{1c} в 2012 г. составил $8,5 \pm 1,5\%$ и $8,0 \pm 1,2\%$ у пациентов с диабетической ретинопатией и без нее соответственно, $p=0,0057$) и нефропатии (HbA_{1c} в 2012 г. составил $8,5 \pm 1,5\%$ и $8,1 \pm 1,2\%$ у пациентов с диабетической нефропатией и без нее соответственно, $p=0,0448$). Таким образом, можно утверждать, что развитие микроангиопатий в нашем исследовании следует связывать не только с типом применявшихся инсулинов, но и непосредственно с уровнем гликемического контроля. С этой точки зрения применение АИЧ для лечения СД может влиять на развитие поздних осложнений лишь опосредованно — позволяя достичь лучших показателей гликемического контроля в рутинной клинической практике.

Интересно отметить, что в ходе анализа нам удалось обнаружить статистически значимые отличия в развитии диабетической ретинопатии в зависимости от исходного значения HbA_{1c} на момент включения пациентов в исследование. Так, пациенты, имевшие к концу 10-летнего периода наблюдения диагностированную ретинопатию (на любой стадии), исходно имели более высокие показатели HbA_{1c} ($p=0,0011$). Более того, при оценке влияния различных факторов на развитие микроангиопатий была обнаружена весьма парадоксальная связь: пациенты, у которых за период наблюдения была диагностирована диабетическая ретинопатия, значимо отличались более сильным снижением HbA_{1c} от исходного (в среднем HbA_{1c} снизился на $0,87 \pm 1,75\%$ и на $1,15 \pm 1,96\%$ у пациентов без ретинопатии и с ретинопатией к 2012 г. соответственно, $p=0,039$). Также эти пациенты отличались более

высоким значением HbA_{1c} на момент включения в исследование (HbA_{1c} на момент включения в исследование составил $8,90 \pm 1,89\%$ и $9,66 \pm 1,99\%$ у пациентов, которым за время наблюдения диагностировали и не диагностировали диабетическую ретинопатию соответственно, $p < 0,00003$).

Все указанные соображения не позволяют делать выводы о том, что само по себе применение АИЧ, по сравнению с ГИЧ, в рутинной клинической практике непосредственно дает лучшую компенсацию и тормозит развитие нефропатии, ретинопатии и микроангиопатий в целом. Сами же выводы нуждаются в подтверждении в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях.

Выводы

В результате 10-летнего ретроспективного анализа баз данных региональных регистров сахарного диабета установлено, что у больных СД1:

- применение АИЧ в рутинной клинической практике ассоциировано с более низкими показателями HbA_{1c} , чем применение традиционных ГИЧ;
- длительное применение АИЧ ассоциировано с меньшей частотой развития и прогрессирования диабетической нефропатии;
- длительное применение АИЧ не ассоциировано с частотой развития диабетической ретинопатии (любой стадии).

Дополнительная информация

Источник финансирования

Исследование проведено в рамках утвержденной темы научно-исследовательской работы при поддержке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Конфликт интересов

Все авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведением исследования и публикацией данной статьи.

Участие авторов

М.В. Шестакова — концепция и дизайн исследования, анализ данных, интерпретация результатов, написание текста; Н.В. Ефремова — сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста; Л.Л. Болотская — анализ данных, написание текста; И.А. Склиник — статистическая обработка результатов исследования, написание текста; Ю.И. Филиппов — интерпретация данных, редактирование текста; И.И. Дедов — концепция и дизайн исследования, редактирование и утверждение итогового варианта текста рукописи.

Благодарности

Авторы искренне благодарят д.м.н. Майорова Александра Юрьевича (ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России) и д.м.н. Старостину Елену Георгиевну (ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского) за существенный вклад в интерпретацию результатов исследования и конструктивную критику.

Список литературы

References

1. Miller RG, Secrest AM, Sharma RK, et al. Improvements in the Life Expectancy of Type 1 Diabetes: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study Cohort. *Diabetes*. 2012;61(11):2987-2992. doi: 10.2337/db11-1625
2. Petitti DB, Klingensmith GJ, Bell RA, et al. Glycemic control in youth with diabetes: the SEARCH for diabetes in Youth Study. *J Pediatr*. 2009;155(5):668-672 e661-663. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.05.025
3. Bryden KS, Dunger DB, Mayou RA, et al. Poor Prognosis of Young Adults With Type 1 Diabetes: A longitudinal study. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1052-1057. doi: 10.2337/diacare.26.4.1052
4. Rolla A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic advantages of insulin analogues and premixed insulin analogues over human insulins: impact on efficacy and safety. *Am J Med*. 2008;121(6 Suppl):S9-S19. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.03.022
5. Grunberger G. Insulin analogs-are they worth it? Yes! *Diabetes Care*. 2014;37(6):1767-1770. doi: 10.2337/dc14-0031
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Методические рекомендации МЗ РФ. — Москва, 2002. [Dedov II, Shestakova MV, Maksimova MA. Federal program «Diabetes Mellitus». Guidelines of the Ministry of Health of Russian Federation. Moscow; 2002. (in Russ.)]
7. Klein R. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Archives of Ophthalmology*. 1984;102(4):520. doi: 10.1001/archophth.1984.01040030398010
8. Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R, et al. Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycemic threshold. *Kidney Int*. 2001;60(1):219-227. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00789.x
9. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, et al. Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: An epidemiological study. *Diabetologia*. 1983;25(6). doi: 10.1007/bf00284458
10. Rathmann W, Schloot NC, Kostev K, et al. Macro- and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes treated with rapid-acting insulin analogues or human regular insulin: a retrospective database analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(2):92-99. doi: 10.1055/s-0033-1363684
11. Kress S, Kostev K, Dippel FW, et al. Micro- and macrovascular outcomes in Type 2 diabetic patients treated with insulin glulisine or human regular insulin: a retrospective database analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012;50(11):821-829. doi: 10.5414/CP201653
12. Rathmann W, Kostev K. Lower incidence of recorded cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes using insulin aspart vs. those on human regular insulin: observational evidence from general practices. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(4):358-363. doi: 10.1111/dom.12035
13. Cammarota S, Bruzzese D, Catapano AL, et al. Lower incidence of macrovascular complications in patients on insulin glargine versus those on basal human insulins: a population-based cohort study in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(1):10-17. doi: 10.1016/j.numecd.2013.04.002
14. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47(4):622-629. doi: 10.1007/s00125-004-1365-z
15. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, et al. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(11):1666-1671. doi: 10.2337/diacare.23.11.1666
16. Hsu CR, Chen YT, Sheu WH. Glycemic variability and diabetes retinopathy: a missing link. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):302-306. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.11.013
17. Sartore G, Chillelli NC, Burlina S, Lapolla A. Association between glucose variability as assessed by continuous glucose monitoring (CGM) and diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2013;50(3):437-442. doi: 10.1007/s00592-013-0459-9
18. The Relationship of Glycemic Exposure (HbA_{1c}) to the Risk of Development and Progression of Retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1995;44(8):968-983. doi: 10.2337/diab.44.8.968
19. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, et al. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial—revisited. *Diabetes*. 2008;57(4):995-1001. doi: 10.2337/db07-1618

Информация об авторах [Authors Info]

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, academician of Russian Academy of Sciences]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; [Http://orcid.org/0000-0002-5057-127X](http://orcid.org/0000-0002-5057-127X); eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru.

Ефремова Наталья Владимировна, аспирант [Natalia V. Efremova, MD, PhD candidate]; [Http://orcid.org/0000-0002-9789-0788](http://orcid.org/0000-0002-9789-0788); eLibrary SPIN: 3796-9529; e-mail: nattalia28@mail.ru; Болотская Любовь Леонидовна, к.м.н. [Lubov L. Bolotskaya, PD, PhD]; [Http://orcid.org/0000-0002-8436-9029](http://orcid.org/0000-0002-8436-9029); eLibrary SPIN: 7094-0832; e-mail: bolotskayaliubov@gmail.com. Сляник Игорь Александрович, аспирант [Igor A. Sklyanik, MD, PhD candidate]; [Http://orcid.org/0000-0002-7768-4717](http://orcid.org/0000-0002-7768-4717); eLibrary SPIN: 7081-8077; e-mail: sklyanik.igor@gmail.com. Филиппов Юрий Иванович, н.с. [Yury I. Philippov, research associate]; [Http://orcid.org/0000-0002-0317-6592](http://orcid.org/0000-0002-0317-6592); eLibrary SPIN: 5678-0839; e-mail: yuriyivanovich@gmail.com. Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor, academician of Russian Academy of Sciences]; [Http://orcid.org/0000-0002-8175-7886](http://orcid.org/0000-0002-8175-7886); eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru.

Цитировать:

Шестакова М.В., Ефремова Н.В., Болотская Л.Л., Сляник И.А., Филиппов Ю.И., Дедов И.И. Сравнительный анализ эффективности гликемического контроля и частоты развития микроангиопатий у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, получающих терапию генноинженерными инсулинами человека или аналогами инсулина человека: данные 10-летнего ретроспективного наблюдения // Сахарный диабет. — 2016. — Т.19. — №5. — С. 388-396. doi: 10.14341/DM8050

To cite this article:

Shestakova MV, Efremova NV, Bolotskaya LL, Sklyanik IA, Philippov YI, Dedov II. Comparative analysis of glycemic control effectiveness and microvascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus, treated with genetically engineered human insulin or human insulin analogues: A 10-year retrospective observational study. *Diabetes mellitus*. 2016;19(5):388-396. doi: 10.14341/DM8050