

ЗУЕВ К.А., КОГУТ Д.Г.

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА

Согласно официальным данным Министерства здравоохранения Украины на 01.01.2013, наше государство завершило 2012 год с официально зарегистрированным общим количеством больных сахарным диабетом (СД) 1 303 157 человек [1]. Эта цифра сама по себе не может не впечатлять своей значительностью. Однако общеизвестно, что эти данные не отражают реальной численности людей, живущих с этим заболеванием в нашей стране. По данным некоторых эпидемиологических исследований, проведенных в Украине в последнее время, на каждого выявленного пациента с СД приходится 2–3 невыявленных, то есть людей, которые даже не подозревают о том, что им уже следовало бы начать лечение во избежание развития тяжелых диабетических осложнений [2].

Инвалидизирующий характер СД, несмотря на длительно бессимптомный характер его течения, не вызывает сомнений. СД является ведущей причиной тяжелых осложнений: слепоты по причине развития диабетической ретинопатии [3], почечной недостаточности с необходимостью почечнозаместительной терапии в связи с развитием диабетической нефропатии [4]. Кроме того, СД является ведущей причиной нетравматических ампутаций в связи с развитием синдрома диабетической стопы [5], а также более чем двукратного увеличения частоты макрососудистых осложнений (инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей) [6].

Выявление СД является в жизни человека не этапом, не эпизодом; это заболевание, которое будет его постоянно сопровождать, внося повседневные коррективы, и влиять на выбор профессиональной деятельности. «Болезнь — это жизнь в стесненных условиях», — говорится в одном из известных ее определений. Как нельзя точно это определение отражает особенности сосуществования со своим заболеванием больного СД, на качество жизни которого постоянно влияют необходимость регулярного приема сахароснижающих препаратов в виде таблеток или инъекций, необходимость самоконтроля глюкозы в крови, а также постоянного амбулаторного контроля у эндокринолога,

скрининга и лечения его осложнений у смежных специалистов.

Успехи современной эндокринологии в поддержании компенсации углеводного обмена при СД известны. Сегодня, пожалуй, не существует случаев гипергликемии, с которой современный врач-эндокринолог не мог бы справиться. В нашем арсенале имеется масса хорошо проверенных временем, а также инновационных сахароснижающих средств. Тем не менее пределы возможностей сахароснижающей терапии были четко ограничены еще в 2008 г. Тогда, после обнародования результатов трех крупнейших интервенционных исследований ADVANCE, ACCORD и VADT, посвященных в том числе изучению эффективности строгого контроля гликемии, стало ясно, что снижение и поддержание в течение длительного периода времени значения гликозилированного гемоглобина (HbA1c) даже до уровня 6 % не позволяет в полной мере гарантировать профилактику осложнений диабета всем пациентам с СД [7–9].

Прилагая, тем не менее, титанические усилия для достижения целевых значений показателей гликемии, липидного обмена, уровня артериального давления (АД), корректируя состояние гиперкоагуляции у больных СД, мы, врачи, вместе с нашими больными сами адаптируемся к необходимости такого образа жизни, основными компонентами которого являются контроль и лечение. И в этой бешеной гонке по достижению компенсации расстройств метаболизма при СД на фоне нарастающего как цунами количества больных как-то уже трудно себе представить, что все эти недюжинные усилия могли бы быть и не нужны, если бы этого заболевания не было. Нелегко себе даже вообразить, какие колоссальные экономические и другие социальные резервы удалось бы сберечь, если бы мы имели действенное средство для профилактики СД.

Следует сказать, что в области профилактики СД на сегодняшний день довольно много уже сделано. Особенно много исследований посвящено изучению

© Зуев К.А., Когут Д.Г., 2013

© «Международный эндокринологический журнал», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

нефармакологических или медикаментозных методов профилактики СД 2-го типа.

Малоподвижный образ жизни и чрезмерное питание стали характерными для многих миллионов современных людей. Именно поэтому возникновение СД 2-го типа приобрело характер эпидемии во всем мире. К нефармакологическим методам профилактики СД 2-го типа относятся профилактические программы, направленные на снижение веса и увеличение физической активности.

В одном из наиболее значительных исследований Diabetes Prevention Study, проведенном в Финляндии, нефармакологическое вмешательство у 522 пациентов с избыточной массой тела или ожирением и предиабетом (нарушенной толерантностью к углеводам (НТГ) и/или гипергликемией натощак) в течение в среднем семи лет привело к снижению частоты новых случаев СД на 57 % (ОР 0,57, 95% ДИ, $p < 0,001$) [10]. При этом пациенты основной группы придерживались следующих рекомендаций: достижение снижения веса на 5 % от исходных показателей, ограничение жиров в рационе до 30 % общей калорийности принимаемой пищи, употребление продуктов, содержащих пищевые волокна > 15 г на каждые 1000 ккал/сут, и увеличение физических нагрузок умеренной интенсивности минимум до 30 минут ежедневно. Тем не менее, несмотря на высокую эффективность в профилактике СД проведенных исследователями мероприятий, влияние изменения образа жизни на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность было незначительным. По окончании исследования в основной и контрольной группах частота сердечно-сосудистых событий (22,9 и 22,0 на 1000 пациенто-лет, ОР 1,04, 95% ДИ 0,21–1,58) и смертности (2,2 и 3,8 на 1000 пациенто-лет, ОР 0,57, 95% ДИ 0,21–1,58) была достаточно низкой. Небольшое число событий в исследуемой популяции пациентов, с одной стороны, не позволяло с более высокой достоверностью оценить полученные результаты, а с другой стороны, не позволяло выявить различия между исследуемыми группами пациентов.

Подобно финскому исследованию, результаты исследования Da Qing Diabetes Prevention Study, проводившегося в Китае с участием 577 пациентов с избыточной массой тела и предиабетом, показали, что применение гипокалорийной диеты и увеличение физических нагрузок в течение шести лет привело к снижению частоты новых случаев СД 2-го типа на 51 % в основной группе по сравнению с контрольной (ОР 0,49, 95% ДИ 0,33–0,73) [11]. Особенностью Da Qing Diabetes Prevention Study было разделение пациентов на группы с отдельным изучением влияния только диетотерапии, только модификации физической активности и влияния комбинированного лечения при помощи гипокалорийной диеты и усиления физических нагрузок на частоту новых случаев СД. Данный эффект по профилактике СД в основной группе сохранялся еще в течение 14 лет после окончания исследования. При этом, несмотря на

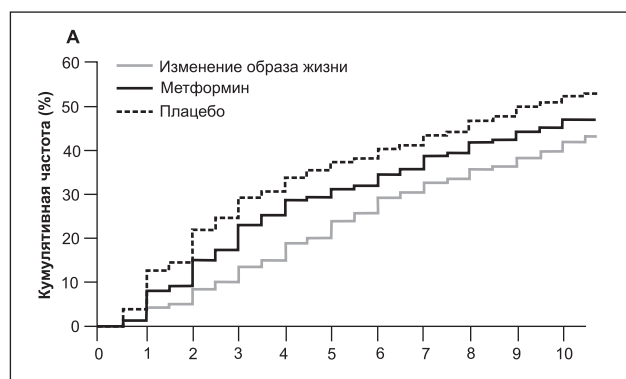


Рисунок 1. Количество новых случаев СД 2-го типа у пациентов, получавших лечение метформинном, и пациентов группы модификации образа жизни по сравнению с плацебо в течение 10 лет наблюдения в исследовании DPPOS [13]

эффективное снижение частоты новых случаев СД, в сравниваемых группах также не отмечалось существенного снижения сердечно-сосудистой заболеваемости (ОР 0,98, 95% ДИ 0,71–1,37) и смертности (ОР 0,83, 95% ДИ 0,48–1,40).

В наиболее известном в области как нефармакологической, так и фармакологической профилактики СД 2-го типа исследовании Diabetes Prevention Program (DPP), проводившемся в США, приняло участие 3324 пациента с предиабетом и индексом массы тела (ИМТ) > 24 кг/м² [12]. Пациенты были разделены на три группы. В группе модификации образа жизни пациентам рекомендовали увеличить физические нагрузки до 150 мин в неделю (30 мин в день 5 раз в неделю) в сочетании с соблюдением гипокалорийной диеты. При этом снижение и удержание в течение всего периода наблюдения ИМТ должно было составить минимум 7 % от исходного значения. В двух остальных группах пациенты рандомизированно получали терапию метформинном либо плацебо. Продолжительность наблюдения составила 2,8 года. По итогам DPP было показано, что модификация образа жизни приводит к снижению частоты новых случаев СД 2-го типа у пациентов с предиабетом на 58 % ($p < 0,001$ по сравнению с группой плацебо и группой пациентов, получавших метформин). В то же время в данном исследовании в группе пациентов, получавших метформин, по сравнению с плацебо было отмечено снижение частоты новых случаев СД на 31 % ($p < 0,001$). С целью изучения влияния интенсивной терапии на отдаленные клинические исходы в дальнейшем всех участников наблюдали в ходе обсервационного исследования Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS) еще в течение 5,7 года [13]. При этом в конце DPPOS по сравнению с группой плацебо отмечено уменьшение числа новых случаев СД 2-го типа на 34 % в группе модификации образа жизни и на 18 % — в группе метформина (рис. 1). Также среди пациентов, получавших метформин, по сравнению с плацебо начало СД отмечалось на 2 года позднее, а в группе

модификации образа жизни первые признаки явного диабета появились на 4 года позднее.

В другом рандомизированном исследовании STOP-NIDDM (Study TO Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) с участием 1429 пациентов с предиабетом и ожирением участники были распределены на группы для приема плацебо либо акарбозы — ингибитора альфа-глюкозидазы, препятствующего расщеплению глюкозы в кишечнике. 31 % пациентов из группы акарбозы и 19 % — из группы плацебо преждевременно прекратили прием препарата в связи с возникновением диспептических расстройств (флатуленции и диареи). Через 3,3 года абсолютное снижение риска возникновения СД 2-го типа в группе акарбозы по сравнению с плацебо составило 9,1 % ($p = 0,0001$) [14].

Исторический интерес имеет исследование DREAM, в котором изучалось влияние розиглитазона на частоту новых случаев СД у пациентов с предиабетом ($n = 5269$) [15]. Надо сказать, что эффект розиглитазона в плане профилактики новых случаев СД у предрасположенных к этой болезни субъектов до сих пор не превзойден ни одним фармакологическим агентом. На фоне лечения розиглитазоном у пациентов отмечалось снижение количества случаев впервые выявленного СД на 62 % (ОР 0,38, 95% ДИ 0,33–0,44; $p < 0,0001$ по сравнению с группой пациентов, не принимавших данный препарат). При этом также отмечалось недостоверное снижение смертности ($p = 0,7$). Несколько позже в связи с появлением метаанализа 42 исследований, проведенного S. Nissen (2007), на фоне терапии розиглитазоном было выявлено увеличение частоты инфаркта миокарда на 43 % (ОР 1,43, 95% ДИ 1,03–1,98, $p = 0,03$) и увеличение сердечно-сосудистой смертности на 64 % (ОР 1,64, 95% ДИ 0,98–2,74, $p = 0,06$). По причине этого, а также из-за ряда других побочных эффектов, выявленных позднее, розиглитазон был отозван в большинстве стран мира.

Несмотря на явное преимущество модификации образа жизни по сравнению с медикаментозной терапией относительно профилактики СД 2-го типа, выявленное в ходе клинических исследований, в условиях реальной клинической практики постоянное соблюдение диеты и удержание физической активности на достаточном уровне становится трудновыполнимой задачей в связи с невысокой мотивацией пациента, этническими особенностями, а также положением в социуме. Поэтому у многих пациентов с ожирением и предиабетом имеется насущная необходимость в дополнительном медикаментозном лечении, а также в лечении ожирения при помощи бариатрической хирургии.

Превентивный эффект бариатрической хирургии в отношении СД 2-го типа у больных ожирением сегодня доказан во многих исследованиях. Так, в шведском исследовании с участием 3429 пациентов с ожирением на фоне бариатрических вмешательств (бандажирование желудка у 19 % пациентов, верти-

кальная гастропластика у 69 % и шунтирование желудка — у 12 %) в течение 15 лет наблюдения частота новых случаев СД составила 6,8 (95% ДИ 5,7–8,3) на 1000 пациенто-лет, тогда как в группе больных ожирением, которые велись консервативно, — 28,4 случая (95% ДИ 25,7–31,3) на 1000 пациенто-лет [16]. При этом, как показано в исследовании T. Adams с соавт. при наблюдении 7925 пациентов с ожирением, подвергшихся операции желудочного шунтирования, снижение веса у них сопровождалось снижением смертности от всех причин на 49 % ($p < 0,001$ по сравнению с группой больных ожирением, получавших консервативное лечение) [17].

В то же время профилактическое в плане развития СД воздействие различных видов оперативных вмешательств неодинаково. D. Pournaras с соавт. (2012) провел анализ частоты новых случаев СД у 1006 пациентов из Великобритании, которые перенесли бариатрические вмешательства. Основываясь на критериях ремиссии СД в соответствии с рекомендациями Американской диабетической ассоциации 2012 г. (уровень HbA1c < 6 % и глюкоза плазмы натощак $< 5,6$ ммоль/л в течение минимум одного года после операции на фоне отсутствия приема сахароснижающих препаратов), было выявлено, что полная ремиссия СД 2-го типа наблюдалась у 40,6 % пациентов после шунтирования желудка, у 26 % — после «рукавной» гастрэктомии и только у 7 % — после бандажирования желудка [18, 19].

Фармакологическое воздействие, направленное на снижение расщепления жиров в кишечнике и в связи с этим на ограничение поступления калорий, приводящее к снижению веса, также показало позитивный эффект в профилактике развития СД 2-го типа у больных с ожирением. По данным исследования XENDOS (XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects), на фоне терапии конкурентным ингибитором кишечной липазы орлистатом в течение четырех лет снижение веса у 3305 больных с ИМТ > 30 кг/м² достигло 5,8 кг, в то же время в группе плацебо — 3,0 кг ($p < 0,001$). При этом количество новых случаев СД 2-го типа в группе пациентов, принимавших орлистат, составило 6,2 %, тогда как при приеме плацебо — 9 %. Снижение риска развития СД 2-го типа в группе орлистата по сравнению с плацебо, таким образом, составило 37,3 % ($p < 0,0032$) [20].

Сегодня не вызывает сомнений, что инсулинорезистентность и связанная с ней гиперинсулинемия играют одну из ведущих ролей в развитии и прогрессировании СД 2-го типа. Скорее патогенетическая, чем нозологическая концепция метаболического синдрома (МС), ключевое звено которого — резистентность к инсулину, вот уже 25 лет является наиболее распространенным объяснением высокой смертности от макроваскулярных осложнений у больных с абдоминальным ожирением [21].

Гиперинсулинемия на почве инсулинорезистентности (ИР) является фактором, стимулирующим атерогенез на всех его этапах [22], фактором, при-

водящим к повышению АД [23], а также фактором, повышающим свертывание крови по причине развития гиперкоагуляции белков крови и гиперагрегации тромбоцитов [24]. Поэтому является весьма логичным, что уменьшение резистентности к инсулину, например на фоне терапии сенситизатором к инсулину — метформин, независимо от нормализации уровня сахара крови, позволяет снизить количество макроваскулярных событий у пациентов с СД 2-го типа и ожирением. Так, по данным исследования UKPDS, на фоне лечения инсулином в группе больных СД 2-го типа с избыточной массой тела или ожирением нормогликемии удалось достичь и удерживать ее в группе пациентов, получавших как инсулинотерапию, так и метформин. Однако в группе метформина было достигнуто более значительное, чем в группе пациентов, получавших терапию производными сульфонилмочевины (ПСМ) и инсулином, снижение частоты инфаркта миокарда и смертности. Так, в ходе UKPDS через 10 лет наблюдения в группе пациентов, получавших ПСМ и инсулин, смертность от всех причин снизилась на 13 % ($p = 0,007$), а частота ИМ — на 15 % ($p = 0,01$) [25]. В то же время в группе метформина через 10 лет наблюдения было достигнуто почти в два раза большее снижение смертности от всех причин (на 27 %, $p = 0,002$) и частоты ИМ (на 33 %, $p = 0,005$). И если в группе терапии средством, противодействующим ИР и снижающим гиперинсулинемию, позитивное влияние на макроваскулярные исходы вполне понятно и патогенетически обосновано, то улучшение клинических исходов после добавления инсулина к лечению в группе пациентов, которые и так имели исходно гиперинсулинемию, не может не вызывать недоумение.

В действительности влияние инсулина на клинические исходы у пациентов с СД 2-го типа является результатом его комплексного воздействия, имеющего и ряд позитивных эффектов. Инсулин с учетом ряда условий и межмолекулярных взаимодействий в организме больного СД 2-го типа может оказывать противовоспалительный и антиатерогенный эффект (за счет снижения активности ядерного фактора NF- κ B и, как следствие, снижения экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1)), антикоагулянтный эффект (за счет снижения в плазме крови PAI-1 и усиления фибринолиза), антиагрегантный эффект, вазодилататорный эффект (за счет высвобождения NO вследствие стимуляции активности эндотелиальной NO-синтазы), эффект снижения уровня свободных жирных кислот в плазме крови, а также антиоксидантный эффект [26–30]. Именно благоприятное действие на вышеперечисленные сердечно-сосудистые факторы риска, по-видимому, было причиной снижения смертности от всех причин на 28 % у пациентов с острым ИМ на фоне терапии инсулином в исследовании DIGAMI [31].

С целью изучения долгосрочных эффектов терапии инсулином гларгин (Лантус®) на макро- и микроваскулярные события и сердечно-сосудистую

смертность у пациентов с ранним СД 2-го типа и предиабетом, а также на риск прогрессирования предиабета в собственно СД 2-го типа у больных с избыточной массой тела было спланировано многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) [32]. В исследование было вовлечено 12 537 пациентов (средний возраст 63,5 года, ИМТ $\geq 29,8$ кг/м², 33 % женщин). Согласно критериям включения в исследование ORIGIN набирались пациенты с тяжелым атеросклеротическим поражением сосудов и уже перенесенными ранее сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИМ, инсультом, перенесшие операции реваскуляризации коронарных или периферических артерий, с подтвержденной ишемической болезнью сердца, нестабильной стенокардией) либо симптомами, подтверждающими наличие поражения органов-мишеней (микроальбуминурией, гипертрофией левого желудочка, плечелодыжечным индексом $< 0,9$). Это отличает исследование ORIGIN, например, от исследования UKPDS, в которое включались менее тяжелые пациенты с впервые выявленным СД 2-го типа, но без перенесенных ранее сердечно-сосудистых заболеваний [33].

Общее количество больных с предиабетом (гипергликемией натощак и/или НТГ), включенных в исследование ORIGIN, составило 1452 (11,7 % в группе инсулина гларгин и 11,4 % — в группе контроля).

Первичные конечные точки в исследовании ORIGIN были комбинированными, а именно: сочетание сердечно-сосудистой смерти и нефатального ИМ или нефатального инсульта; либо сочетание сердечно-сосудистой смерти и нефатального ИМ, или нефатального инсульта, или процедуры реваскуляризации, или госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН). Основными вторичными конечными точками были комбинированная конечная точка микрососудистой патологии (заболевание почки или глаза), частота новых случаев СД 2-го типа у пациентов с предиабетом, общая смертность, а также каждый из сердечно-сосудистых компонентов комбинированной первичной конечной точки отдельно.

Исследование ORIGIN продолжалось в среднем 6,2 года, и его результаты были обнародованы в 2012 г. Дизайн исследования был факториальным 2×2 . Две ветви исследования были посвящены изучению эффективности и безопасности инсулина гларгин по сравнению с плацебо, остальные две ветви были посвящены исследованию преимуществ терапии препаратом омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ω -3-ПНЖК). В ходе исследования пациентам основной группы вводился инсулин гларгин один раз в сутки вечером до достижения целевого значения глюкозы плазмы крови натощак 5,3 ммоль/л. К концу исследования пациенты в основной группе получали инсулин гларгин в дозе 0,4 ЕД/кг, что, например, для пациента весом 70 кг составляло 28 ЕД в сутки. Таким образом, в исследо-

вании ORIGIN, по сути, применялись те дозировки инсулина гларгин, которые в большинстве случаев применяются в рутинной клинической практике при ведении пациентов с СД.

Дозировка инсулина гларгин повышалась в основном в течение первого года терапии, а затем оставалась стабильной на протяжении всего периода наблюдения. К концу исследования только 17 % пациентов из группы инсулина гларгин отказались от его приема, что подтверждает высокую приверженность пациентов к лечению этим препаратом.

В течение всего периода исследования гликемический контроль оставался стабильным. При этом в группе инсулина гларгин был достигнут и удерживался в течение семи лет наблюдения достоверно более низкий уровень HbA1c — 6,2 % по сравнению со стандартной терапией — 6,5 % ($p < 0,001$).

Терапия инсулином гларгин к концу исследования ORIGIN привела к достоверному снижению частоты новых случаев СД в группе пациентов с предиабетом на 28 % по сравнению с группой контроля (ОР 0,80, 95% ДИ 0,64–1,00; $p = 0,05$).

По окончании исследования ORIGIN не было отмечено как достоверного снижения, так и увеличения смертности, а также частоты макро- и микроваскулярных событий. Случаи нефатального ИМ, нефатального инсульта или сердечно-сосудистой смерти, составившие первую первичную комбинированную конечную точку, встречались с частотой 2,94 на 100 пациенто-лет и 2,85 на 100 пациенто-лет в группе пациентов, получавших инсулин гларгин и стандартную терапию соответственно (ОР 1,02, 95% ДИ 0,94–1,11; $p = 0,63$). Частота случаев сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального инсульта, процедуры реваскуляризации, госпитализации по поводу СН, составившие вторую первичную комбинированную конечную точку, составила 5,52 в течение 100 пациенто-лет в группе гларгина и 5,28 на 100 пациенто-лет в контрольной группе (ОР 1,04, 95% ДИ 0,97–1,11; $p = 0,27$). Не было отмечено также статистически достоверных отличий в оценке комбинированной вторичной конечной точки микрососудистых осложнений — частоты ретинопатии и нефропатии (ОР 0,97, 95% ДИ 0,90–1,05; $p = 0,43$).

Следует отметить, что ожидаемые побочные эффекты инсулинотерапии, а именно повышение массы тела и увеличение числа эпизодов гипогликемии, были довольно редки. Частота тяжелой гипогликемии в группе инсулина гларгин по сравнению с контрольной группой составила 1,0 и 0,31 случая на 100 пациенто-лет соответственно ($p < 0,001$). Также количество случаев нетяжелой симптоматической гипогликемии в группе инсулина гларгин по сравнению с контрольной группой составило 9,8 и 2,7 случая на 100 пациенто-лет соответственно ($p < 0,001$). Количество пациентов, никогда не испытывавших гипогликемию, составило 43 % на фоне инсулина гларгин и 75 % — в контрольной группе ($p < 0,001$). Среднее увеличение массы тела в группе инсулина

гларгин было незначительным и составило +1,6 кг, тогда как в группе стандартной терапии было отмечено снижение веса на 0,5 кг.

В исследовании ORIGIN также было доказано, что терапия инсулином гларгин не повышает риска всех видов злокачественных новообразований (ОР 1,00, 95% ДИ 0,88–1,13; $p = 0,97$), а также смертности от злокачественных новообразований любой локализации (ОР 0,94, 95% ДИ 0,77–1,15; $p = 0,52$). Это многолетнее проспективное наблюдение за таким большим количеством пациентов наконец поставило точку в изучении связи терапии инсулином гларгин и риска возникновения злокачественных новообразований, опровергнув все подозрения и подтвердив его безопасность.

Отсутствие влияния на смертность и макроваскулярные исходы у пациентов с СД 2-го типа с отягощенным анамнезом относительно сердечно-сосудистых событий на фоне интенсивной сахароснижающей терапии в 2013 г. ни у кого уже не вызывает удивления. Так, например, у пациентов с СД 2-го типа с ранее перенесенными макрососудистыми осложнениями на фоне интенсивной сахароснижающей терапии на основе гликлазида МВ в течение пяти лет в ходе исследования ADVANCE не было отмечено достоверного снижения смертности, а также макроваскулярных событий [7]. В ходе других крупных исследований, таких как ACCORD и VADT, также были получены неутешительные результаты в популяции пациентов с СД 2-го типа, имеющих макроваскулярные осложнения в анамнезе [8, 9]. Появление еще одного исследования, направленного на вторичную профилактику макроваскулярной заболеваемости и смертности у данной категории пациентов, во времена, когда данный вопрос уже достаточно хорошо изучен, не может не вызвать удивления. Но не стоит забывать, что исследование ORIGIN планировалось и начиналось до 2008 года, когда еще не были известны результаты таких крупных исследований, как ADVANCE, ACCORD и VADT, продемонстрировавших наши ограниченные возможности улучшения клинических исходов у больных СД 2-го типа при помощи сахароснижающей терапии [34].

Следует, однако, отметить, что отсутствие увеличения смертности на фоне терапии инсулином у исходно гиперинсулинемичных пациентов с СД 2-го типа и ожирением никого не может оставить равнодушным. В чем причины благоприятного профиля безопасности данного терапевтического подхода? В дизайне исследования ORIGIN с плавным, в течение одного года достижением компенсации гипергликемии при помощи инсулина гларгин? В свойствах самого инсулина гларгин (отсутствие пика действия, более низкая частота гипогликемий и меньшая прибавка веса по сравнению с инсулином НПХ) [35, 36]? На эти вопросы еще предстоит ответить будущим исследователям. Последние рекомендации по ведению пациентов с СД указывают на то, что основным критерием выбора антигипергликемической терапии

является сердечно-сосудистая безопасность препаратов, а основной целью лечения СД является профилактика сердечно-сосудистых и специфических осложнений заболевания. Полученные в результате исследования ORIGIN данные об отсутствии прогрессирования как макро-, так и микрососудистой патологии, а также увеличения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с уже отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом свидетельствуют о сердечно-сосудистой безопасности инсулина гларгин, что является очень важным обоснованием для назначения инсулина гларгин в качестве препарата выбора при инсулинотерапии пациентов с СД 2-го типа.

Также следует отметить, что подход, примененный в исследовании ORIGIN, а именно назначение инсулина пациентам на стадии предиабета, сегодня не является рутинным и не поддерживается ни одним клиническим руководством по ведению пациентов с предиабетом. В современных клинических рекомендациях по ведению пациентов с СД 2-го типа терапия базальным инсулином появляется только у больных с ранее диагностированным диабетом в качестве второго препарата при неэффективности метформина, либо в качестве третьего препарата при неэффективности комбинации двух сахароснижающих средств, либо в случае значительной декомпенсации гликемического контроля при уровне HbA1c $\geq 9\%$ [37, 38]. Поэтому необходимо отметить, что исследование ORIGIN предоставило исследователям диабета неоценимые данные об эффективности и переносимости терапии инсулином гларгин у пациентов с предиабетом, что, возможно, уже в ближайшее время найдет отражение в клинических рекомендациях.

И все-таки у представителей медицинской общест-венности терапия инсулином у лиц, по сути, без СД пока вызывает опасение и недоверие. Возможными причинами этого являются инъекционный путь вве-

дения инсулина или традиционное соотношение инсулина с «последней линией обороны» при неэффективности пероральных сахароснижающих средств. Что касается инъекционного пути введения сахароснижающих препаратов, то с появлением препаратов — агонистов ГПП-1, единственным путем применения которых является инъекционный, в вопросе о путях введения сахароснижающих средств появилось новое понимание. Действительно, сегодня не так уже пугает пациентов и врачей необходимость инъекций с целью снижения сахара крови при применении препарата «не инсулина». Поэтому на современном этапе развития диабетологии, когда находятся все новые и новые преимущества терапии инсулином гларгин, вопрос о пути его введения должен отойти на второй план. Что же касается пользы инсулина гларгин в отношении профилактики такого тяжелейшего заболевания, коим является СД 2-го типа, то чем больше будет появляться исследований в этой области, тем чаще современные врачи будут рекомендовать именно этот подход для достижения такой благородной цели, не отодвигая инсулинотерапию на «задворки» своих назначений. В табл. 1 суммированы наиболее значительные среди имеющихся на сегодня исследований в области профилактики СД 2-го типа у пациентов с ожирением и предиабетом.

Что же из всех вышеперечисленных подходов к профилактике СД 2-го типа внедрено в практических рекомендациях? Так, в стандартах медицинской помощи больным диабетом Американской диабетической ассоциации, выпущенных в 2013 г., с целью профилактики СД 2-го типа рекомендуется следующее [39]. Пациентам с гипергликемией натощак (ГГН), или НТГ, или с HbA1c 5,7–6,4 % необходимо рекомендовать уменьшить массу тела на 7 % и увеличить физические нагрузки минимум до 150 мин в неделю. Что касается медикаментозной терапии, то для профилактики СД 2-го типа пациентам с ГГН и НТГ или с HbA1c 5,7–6,4 %, особенно лицам с ИМТ > 35 кг/м², в возрасте < 60 лет или с перенесенным ранее гестационным диабетом, рекомендуется метформин. В то же время имеющиеся уже сегодня данные об эффективности уменьшения количества новых случаев СД у пациентов с предиабетом на фоне применения инсулина гларгин в исследовании ORIGIN (на 28 %) наводят на мысль о сопоставимой эффективности этого терапевтического подхода со снижением новых случаев СД, полученным в исследовании DPP при применении метформина (на 31 %). И это при том, что инсулин гларгин в отличие от метформина является препаратом, не влияющим на ИР. Возможно, в скором времени, после тщательного изучения официальными органами результатов исследования ORIGIN и, при необходимости, проведения дополнительных исследований, эндокринологическая общественность может ожидать официального признания инсулина гларгин как одного из средств профилактики развития СД 2-го типа у лиц с предиабетом с последующим включением в клинические рекомендации.

Таблица 1. Профилактика СД 2-го типа у пациентов с ожирением и предиабетом

Исследование	Вмешательство	Относительное снижение риска возникновения новых случаев СД 2-го типа, %
Финское DPS	Модификация образа жизни	57
DPP	Модификация образа жизни	58
Da Qing	Модификация образа жизни	51
DPP	Метформин	31
STOP-NIDDM	Акарбоза	9
XENDOS	Орлистат	37
DREAM	Розиглитазон	62
ORIGIN	Инсулин гларгин	28

Таким образом, имеющиеся в арсенале современного врача фармакологические и нефармакологические подходы к профилактике СД 2-го типа позволяют эффективно предотвращать развитие этого заболевания. Среди всех известных подходов к профилактике СД 2-го типа новые данные об эффективности и безопасности терапии инсулином гларгин в когорте пациентов с предиабетом и отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом позволяют существенно расширить сферу его применения для наилучшего оказания помощи этой категории больных.

Список литературы

1. Официальные данные МЗ Украины (<http://www.moz.gov.ua>).
2. Маньковский Б.Н. Частота выявления новых случаев сахарного диабета 2-го типа и эффективность сахароснижающей терапии у впервые выявленных пациентов: результаты исследования DIABETTER // *Ліки України*. — 2011. — № 10(156). — С. 14-19.
3. Williams R., Airey M., Baxter H. et al. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review // *Eye (Lond)*. — 2004. — 18(10). — P. 963-983.
4. De Boer I.H., Rue T.C., Hall Y.N. et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States // *JAMA*. — 2011 Jun 22. — 305(24). — P. 2532-2539.
5. Boulton A.J. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2008. — Vol. 24, Suppl. 1. — S. 3-6.
6. Diabetes and Cardiovascular Disease. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association // *Circulation*. — 1999. — Vol. 100. — P. 1134-1146.
7. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 2560-2572.
8. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 2545-2559.
9. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 129-139.
10. Lindström J., Ilanne-Parikka P. et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: The follow-up results of the Finnish Diabetes Prevention Study // *Lancet*. — 2006. — Vol. 368. — P. 1673-1679.
11. Li G., Zhang P., Wang J. et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study // *Lancet*. — 2008. — 371. — P. 1783-1789.
12. The Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — 346. — P. 393-403.
13. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler W.C., Fowler S.E., Hamman R.F. et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study // *Lancet*. — 2009. — 14(374). — P. 1677-1686.
14. Chiasson J.L., Gomis R., Hanefeld M. et al. The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus // *Diabetes Care*. — 1998. — 21(10). — P. 1720-1725.
15. The DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial // *Lancet*. — 2006. — 368. — P. 1096-1105.
16. Carlsson L.M.S., Peltonen M., Ahlin S. et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — 367. — P. 695-670.
17. Adams T.D., Gress R.E., Smith S.C. et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 357. — P. 753-61.
18. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes // *Diabetes Care*. — 2012. — 35. — S11-S63.
19. Pourmaras D.J., Aasheim E.T., Sovik T.T. et al. Effect of the definition of type II diabetes remission in the evaluation of bariatric surgery for metabolic disorders // *Br. J. Surg.* — 2012. — 99(1). — P. 100-103.
20. Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients // *Diabetes Care*. — 2004. — 27(1). — P. 155-61.
21. Reaven G.M. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. — 1988. — 37. — P. 1595-1607.
22. Reddy K.J., Singh M., Bangit J.R., Batsell R.R. The role of insulin resistance in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease: an updated review // *J. Cardiovasc. Med.* — 2010. — 11. — P. 633-47.
23. Sowers J.R. Insulin resistance and hypertension // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2004. — 286. — H1597-H1602.
24. Vaidyula V.R., Rao A.K., Mozzoli M. et al. Effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on circulating tissue factor procoagulant activity and platelet CD40 ligand // *Diabetes*. — 2006. — 55. — P. 202-208.
25. Holman R.R., Sanjoy K.P., Bethel M.A. et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 359. — P. 1577-1589.
26. Golovchenko I., Goalstone M.L., Watson P. et al. Hyperinsulinemia enhances transcriptional activity of nuclear factor-kappaB induced by angiotensin II, hyperglycemia, and advanced glycosylation end products in vascular smooth muscle cells // *Circ. Res.* — 2000. — 87. — P. 746-752.
27. Worthley M.I., Holmes A.S., Willoughby S.R. et al. The deleterious effects of hyperglycemia on platelet function in diabetic patients with acute coronary syndromes mediation by superoxide production, resolution with intensive insulin administration // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — 49(3). — P. 304-310.
28. Montagnani M., Chen H., Barr V.A., Quon M.J. Insulin-stimulated activation of eNOS is independent of Ca²⁺ but requires phosphorylation by Akt at Ser(1179) // *J. Biol. Chem.* — 2001. — 276(32). — P. 30392-30398.
29. Goldstein B.J., Mahadev K., Wu X. Redox paradox: insulin action is facilitated by insulin-stimulated reactive oxygen species with multiple potential signaling targets // *Diabetes*. — 2005. — 54(2). — P. 311-321.

30. Dandona P., Chaudhuri A., Ghanim H., Mohanty P. Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — 99. — 15B-26B.
31. Malmberg K., Ryden L., Hamsten A. et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1995. — 26. — P. 56-65.
32. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — 367. — P. 319-328.
33. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet.* — 1998. — 352. — P. 837-853.
34. Gerstein H., Yusuf S., Riddle M.C. et al. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) // *Am. Heart J.* — 2008. — 155. — P. 26-32.
35. Dailey G., Strange P. Lower severe hypoglycemia risk: insulin glargine versus NPH insulin in type 2 diabetes // *Am. J. Manag. Care.* — 2008. — 14(1). — P. 25-30.
36. Rosenstock J., Dailey G., Massi-Benedetti M. et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes // *Diabetes Care.* — 2005. — 28. — P. 950-955.
37. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care.* — 2012. — 35(6). — P. 1364-79.
38. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm // *Endocr. Pract.* — 2013. — 19(№ 2). — P. 327-336.
39. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes-2013 // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36, Suppl. 1.

UA.GLA.13.07.01

Получено 07.06.13 □