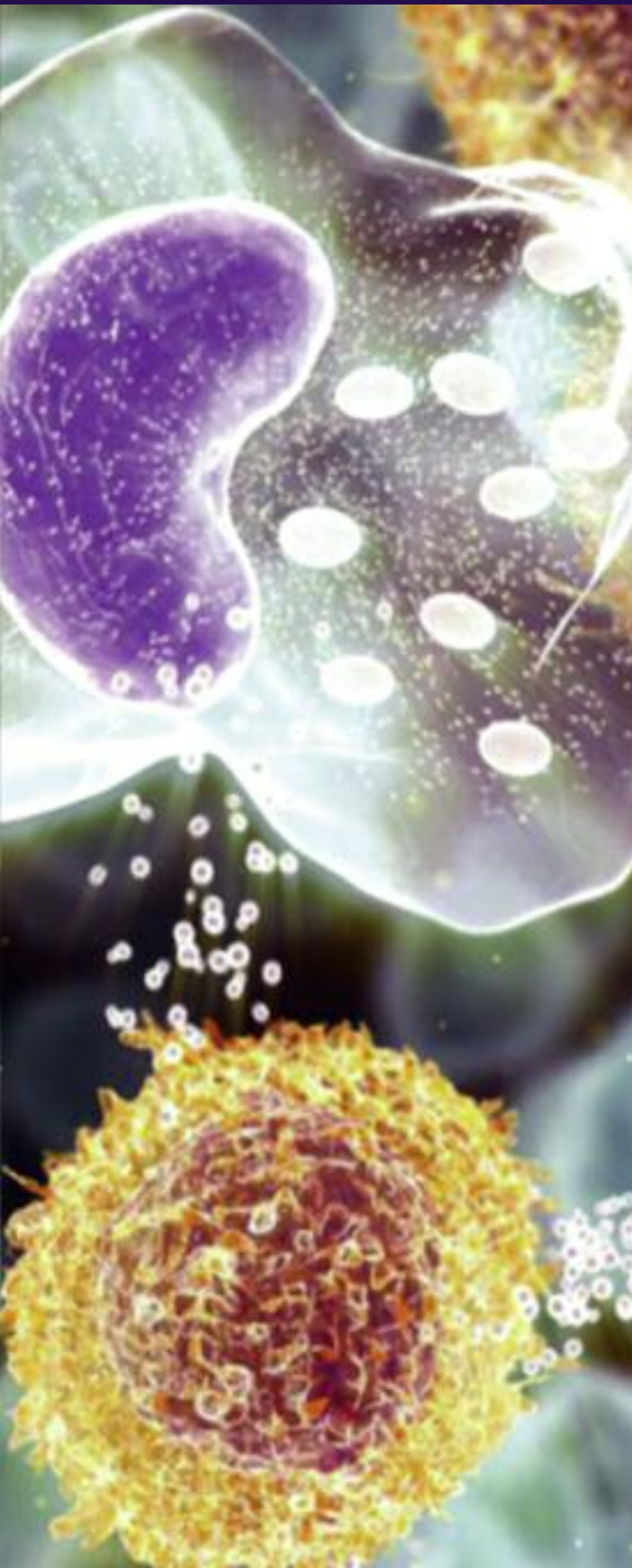


CONSILIUM MEDICUM [ЭНДОКРИНОЛОГИЯ]

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Сахарный диабет типа 2: ВОЗМОЖНОСТЬ профилактики микрососудистых осложнений

О.М.Смирнова

Материал опубликован в №12, 2012 г.

Сахарный диабет типа 2: возможность профилактики микрососудистых осложнений

О.М.Смирнова

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва

Профилактика (от греч. prophylaktikos – предохранительный) – комплекс разного рода мероприятий, направленных на предупреждение какого-либо явления и/или устранение факторов риска.

Народонаселение планеты превысило в 2011 г. 7 млрд человек. По данным Международной диабетической федерации (IDF), число больных сахарным диабетом (СД) в 2011 г. составило 366 200 000 человек [1]. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. их количество превысит 552 млн человек, то есть один из десяти взрослых будет болеть СД.

Являясь одной из самых драматичных страниц современной медицины, СД характеризуется исключительно ранней инвалидизацией и высокой летальностью прежде всего из-за сердечно-сосудистых осложнений [2]. Данные статистики показывают, что каждые 7 с в мире умирает один больной СД и вновь заболевают

2 человека. Помимо этого ежегодно умирают около 4 600 000 больных, производится более 1 млн ампутаций нижних конечностей, более 600 тыс. больных полностью теряют зрение, около 500 тыс. пациентов начинают получать заместительную почечную терапию.

По классификации Всемирной организации здравоохранения (1999 г.), «Сахарный диабет – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов».

Хроническая гипергликемия при диабете сочетается с повреждением, дисфункцией и развитием недостаточности различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов».

Хронические сосудистые осложнения СД разделяют на микрососудистые (диабетическая нейропатия, диабетическая ретинопатия и диабетическая нефропатия) и макрососудистые осложнения.

Факторами, влияющими на развитие микроангиопатий, являются:

- продолжительность СД;
- возраст;
- генетическая предрасположенность;
- степень компенсации углеводного обмена;
- гипертония;
- курение;
- заболевание почек;
- беременность.

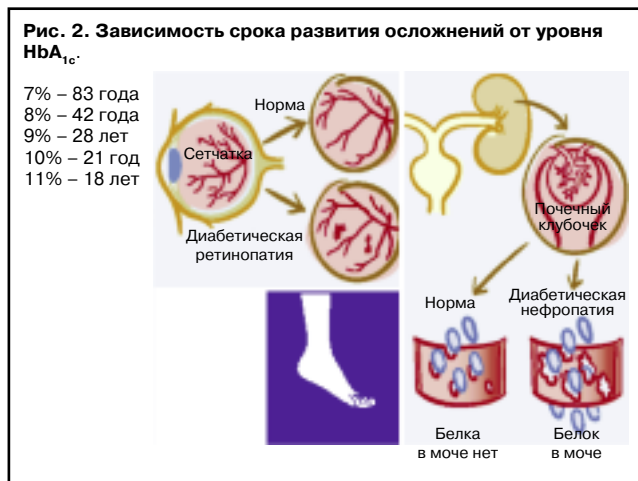
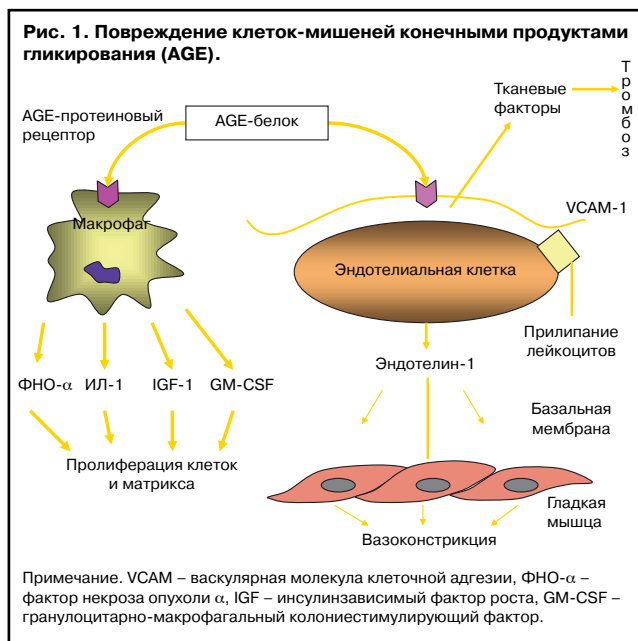
Доказано, что контроль гликемии, близкий к нормальному, является главным условием предотвращения развития и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений СД как типа 1, так и 2.

Зачем необходимо добиваться компенсации показателей углеводного обмена? Установлено, что гипергликемия приводит:

- к повышению неферментативного гликирования белков;
- повышению активности протеинкиназы С, отвечающей за проницаемость капилляров;
- повышению активности альдозоредуктазы;
- выделению вазоактивных субстанций (эндотелин, простаноиды, гистамин, оксид азота);
- разрушению тканей свободными радикалами и выделению разных ростовых факторов.

AGE – конечные продукты гликирования – связываются с рецепторами, расположенными на поверхности макрофагов и эндотелиальных клеток. В результате этого происходит активная продукция макрофагами разных факторов роста и интерлейкинов (ИЛ), что в свою очередь приводит к пролиферации клеток и матрикса. Активация эндотелиоцитов вызывает активацию тканевых тромбоцитарных факторов, молекул адгезии, повышенную продукцию разных биологически активных веществ. Все вместе приводит к изменению вязкости крови, свойств базальной мембраны и пролиферации (рис. 1).

Таким образом, хроническая гипергликемия является пусковым механизмом целого каскада последующих патологических реакций. В связи с этим в клинике первостепенное значение имеет достижение удовлетворительных показателей компенсации углеводного обмена всеми доступными способами.



Установлена взаимосвязь уровня гликогеоглобина HbA_{1c} и предполагаемой продолжительности жизни больных СД (рис. 2).

Главные международные многоцентровые исследования, изучавшие влияние гликемического контроля на прогрессирование микрососудистых осложнений, следующие:

- DCCT – Diabetes Control and Complication Trial (1993 г.);
- UKPDS – UK Prospective Diabetes Study (1998 г.);
- Kumamoto Study (2000 г.);
- FIELD – Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (2007 г.);
- DIRECT – The Diabetes Retinopathy Candesartan Trail (2008 г.);
- ADVANCE (AdRem) – AD Retinal Measurements study (2009).

Первым подобным исследованием было DCCT, доказавшее, что при СД типа 1 снизить риск и даже предотвратить развитие микроангиопатии вполне реально.

В данном исследовании проведено сравнение эффективности стандартной и интенсифицированной схем инсулинотерапии у пациентов с выявленным впервые СД типа 1. Результаты DCCT показали, что поддержание компенсации углеводного обмена у данных больных снижает риск развития диабетической ретинопатии на 76%, диабетической нейропатии – 60%, микроальбуминурии – 39%, альбуминурии – 54% [3].

Двадцатилетнее исследование UKPDS, завершённое в 1997 г., также доказало, что у больных с впервые выявленным СД типа 2 возможно значительное снижение риска развития микро- и макрососудистых осложнений. Главные выводы исследования: развитие хронических осложнений СД можно предупредить интенсивным контролем уровня гликемии и артериального давления. Интенсивный контроль уровня гликемии позволяет снизить:

- диабетические микроангиопатии на 25%;
- риск инфаркта миокарда – 16%;
- смертность, связанную с диабетом, – 32%;
- диабетическую ретинопатию (через 12 лет) – 21%;
- альбуминурию (через 12 лет) – 33%.

Таким образом, главным уроком UKPDS является то, что снижение уровня HbA_{1c} только на 1% снижает риск развития микрососудистых осложнений при СД типа 2 на 37% [4].

Следующим важным многолетним международным исследованием при СД типа 2 было исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease Preterax And DiamicriN MR Controlled Evaluation), в котором принимали участие 215 клинических центров из 20 стран мира [5].

Исследовали риски возникновения и прогрессирования макро- и микроангиопатии (диабетической ретинопатии и нефропатии). Учитывали следующие события.

Новая или прогрессирующая нефропатия:

- Развитие макроальбуминурии – соотношение альбумин/креатинин >300 мкг/мг (33,9 мг/ммоль), удвоение креатинина плазмы выше 200 мкмоль/л (2,3 мг/%), необходимость почечно-заместительной терапии или смерть по причине патологии почек.

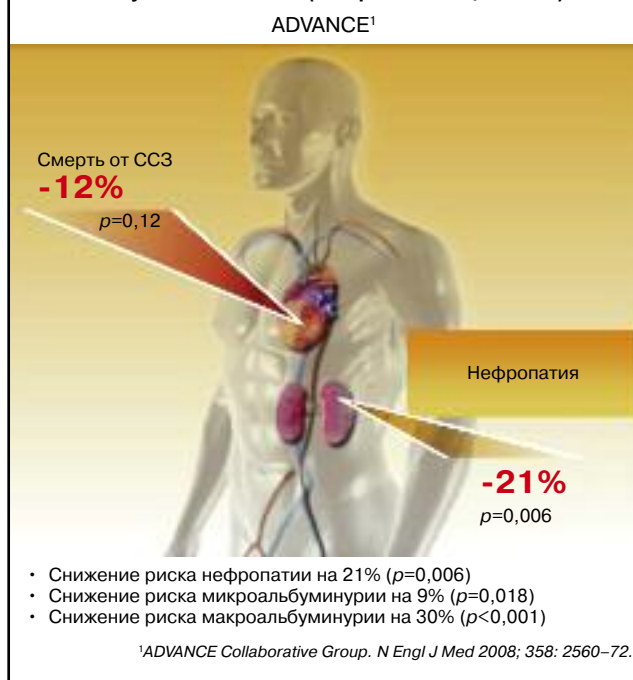
Новая или прогрессирующая ретинопатия:

- Развитие пролиферативной ретинопатии, макулярного отека, слепоты по причине диабета или проведение ретиальной фотокоагуляции.

В качестве вторичных конечных точек по отношению к микроангиопатии оценивали появление микроальбуминурии, нарушения зрения, новой или прогрессирование имевшейся нейропатии.

В основу интенсифицированной терапии в данном исследовании было положено назначение Диабетона МВ в группе больных интенсивного контроля в сравнении со стандартным лечением гипергликемии обычными пероральными сахароснижающими препаратами

Рис. 3. Результаты ADVANCE (сахароснижающая ветвь).



ми, в том числе и с помощью комбинированной терапии. В группе интенсивного контроля из производных сульфонилмочевины использовали только Диабетон МВ с соответствующей титрацией дозы, а в группе стандартного лечения следовали национальным рекомендациям, принятым в стране, т.е. можно было использовать любые препараты.

После анализа полученных результатов было отмечено, что снижение уровня HbA_{1c} на 1% приводило к снижению частоты микрососудистых осложнений на 26% [5].

Наибольший интерес в исследовании ADVANCE (сахароснижающая ветвь) представляют данные о возможности снижения рисков, относящихся к диабетической нефропатии (рис. 3).

На основании прямого сравнения через 6 лет наблюдения в исследовании UKPDS все еще не было статистически значимых различий по риску развития как микро-, так и макроальбуминурии, в то время как исследование ADVANCE к этому времени уже подтвердило статистически значимое снижение риска и микро-, и макроальбуминурии (табл. 1).

Таким образом, на основании полученных данных был сделан важный вывод, что интерес может быть перемещен в сторону возможностей снизить риск развития и прогрессирования диабетической нефропатии.

Установлено, что:

- Альбуминурия является сильным предиктором смерти от любой причины, особенно сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ).
- Заболеваемость хронической почечной недостаточностью (ХПН) составляет 6 на 1 тыс. человек в год, из них:
- 2/3 нуждаются в диализе – 50% умирают в течение 3 лет;

Таблица 1. Сравнение результатов UKPDS (6 лет) и ADVANCE (5 лет) [6]

	UKPDS, ОР (p)	ADVANCE, ОР (p)
Новые случаи микроальбуминурии	0,88 (0,13)	0,91 (0,018)
Макроальбуминурия	0,9 (0,61)	0,70 (0,001)

Примечание. ОР – относительный риск.

Таблица 2. DIAMOND. Результаты [7]

Результаты исследования по разным критериям эффективности

Параметры	При включении	Через 6 мес терапии	Изменения за время терапии	p
HbA _{1c} , %	8,4±0,9	6,7±0,7	1,6±0,9	<0,000001
Гликемия натощак, ммоль/л	9,1±1,8	6,0±0,7	3,0±1,8	<0,000001
Уровень альбуминурии, мг/сут	59±115	43±92	16,6±49,1	<0,000001
САД, мм рт. ст.	142,6±17,4	131,6±10,9	10,9±15,3	<0,000001
ДАД, мм рт. ст.	86,1±9,8	81,2±6,7	4,9±9,9	<0,000001
ЧСС, уд/мин	76,9±8,7	74,5±6,5	2,4±7,9	<0,000001
Масса тела, кг	85,4±14,5	83,5±13,5	1,9±4,0	<0,000001

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений; *p – различия между уровнем при включении и через 6 мес терапии.

- 20% пациентов с диабетом умирают от ХПН.
- СД является ведущей причиной терминальной стадии ХПН:
- 50% пациентов находятся на заместительной почечной терапии (диализ и др.) [6].

Результаты по изучению возможности нефропротекции в исследовании ADVANCE были доложены на конгрессе Европейской ассоциации по изучению СД в 2010 г. [7]. Доказано, что интенсивный контроль гликемии при СД типа 2 обеспечивает ренопротективный эффект. Новый анализ результатов исследования ADVANCE позволил сделать следующие важные выводы: «В группе интенсивного контроля гликемии регрессия нефропатии отмечалась у 62% пациентов, и у большинства из них, примерно 57% пациентов, уровень альбуминурии вернулся к норме».

«Ренопротекция доказана только для пациентов с уровнем HbA_{1c} <7%, при более высоком уровне гликемии благоприятные почечные эффекты теряются».

Обобщения всех имеющихся данных, в том числе и блестящие доказательства исследования ADVANCE, позволили пересмотреть и дополнить показания к назначению препарата Диабетон МВ, которые были официально включены в рекомендации по применению препарата: «Профилактика осложнений СД: снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых (инфаркт миокарда, инсульт) осложнений у пациентов СД типа 2 путем интенсивного

контроля гликемии».

В заключение необходимо обсудить результаты отечественного наблюдательного многоцентрового исследования DIAMOND – программы наблюдения эффективности и безопасности Диабетона МВ в ежедневной клинической практике, координатором которой являлся академик РАН и РАМН И.И.Дедов [7]. В исследовании принимали участие эндокринологические центры Москвы, Московской области, Санкт-Петербурга, Архангельска, Казани, Ростова-на-Дону, Екатеринбурга, Твери, Белгорода, Волгограда, Красноярска, Новосибирска.

Целью клинической программы DIAMOND, созданной на основе идеи ADVANCE, стала оценка эффективности и безопасности стратегии увеличения дозировки Диабетона МВ до 120 мг/сут в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами и изучение влияния интенсивной терапии на развитие микрососудистых осложнений.

Всего в исследование было включено 390 пациентов с СД типа 2 по следующим критериям:

- мужчины и женщины с СД типа 2 старше 35 лет;
- неудовлетворительный контроль гликемии (HbA_{1c} >7,0% и <10,0%);
- неэффективность диетотерапии;
- неэффективность или непереносимость монотерапии каким-либо пероральным сахароснижающим препаратом: метформином, глитазоном, глинидом, ингибитором дипептидилпептидазы-4 или сульфонилмочевинной (кроме Диабетона МВ).

В зависимости от предшествующей терапии на этапе включения в программу пациенты были распределены по двум группам:

- группа А – пациент не получал ранее пероральных сахароснижающих препаратов, ему сразу назначали Диабетон МВ, доза титровалась при необходимости за 1,5–2 мес в зависимости от гликемии до 4 таблеток (120 мг);
- группа В – пациент получал секретагог (глинид или производное сульфамочевины, но не Диабетон МВ). Перевод осуществляли с учетом эквивалентности дозировок (2 таблетки манинила 3,5 мг – на 2 таблетки Диабетона МВ 60 мг, амарил – 1 мг=30 мг, 2 мг=60 мг и т.д.);
- группа В – пациент уже получал монотерапию, но не секретагогом.

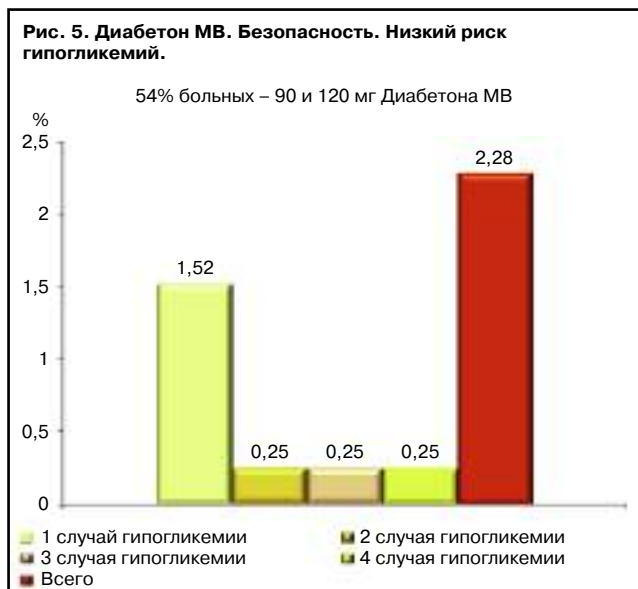
Возможна была комбинация или назначение Диабетона МВ в монотерапии после отмены предшествующей терапии.

В результате 6-месячного наблюдения были получены следующие результаты (табл. 2).

Для достижения компенсации углеводного обмена до целевых значений потребовалось увеличение дозы Диабетона МВ до 90–120 мг у большинства пациентов группы интенсивного контроля (в среднем доза была увеличе-

Рис. 4. Диабетон МВ достоверно снижает число больных с протеинурией и микроальбуминурией.





на на 75%). Очень важно полученное снижение числа больных с протеинурией и микроальбуминурией (рис. 4).

Кроме этого, в исследовании подтверждена безопасность Диабетона МВ с точки зрения частоты развития гипогликемических состояний и прибавки массы тела (рис. 5).

Таким образом, данное исследование подтвердило благоприятный клинический эффект применения Диабетона МВ как с точки зрения поддержания стабильной компенсации углеводного обмена, так и предупреждения прогрессирования нефропатии при минимальном риске развития гипогликемий и прибавки массы тела. В результате было сделано следующее заключение:

- программа DIAMOND показала, что терапия Диабетом МВ позволяет эффективно достигать целе-

вых параметров контроля СД без увеличения риска гипогликемий и повышения массы тела на фоне улучшения контроля гликемии;

- несмотря на непродолжительный период наблюдения, отмечались нефропротективные эффекты (снижение уровня альбуминурии и регресс микроальбуминурии до нормоальбуминурии у 7% пациентов).

На сегодняшний день неоспоримым фактом является необходимость достижения максимально возможного контроля гликемии у больных СД. При этом право выбора целевых значений гликемии, схем терапии и комбинаций препаратов всегда остается за лечащим врачом. Поэтому данные о новых свойствах препаратов необходимы и весьма полезны в реальной клинической практике.

«В новом тысячелетии хотелось бы видеть диабет без осложнений, а может быть, и мир без диабета» (Н.Кееп, 2004).

Литература

1. Atlas IDF 5-th ed. 2011.
2. Липатов Д.В., Кузьмин А.Г., Толкачева А.А., Чистяков Т.А. Особенности пролиферативного процесса у пациентов с диабетической ретинопатией. Сахарный диабет. 2012; 2: 15–20.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993; 329: 977–86.
4. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ et al. UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. Diabetologia 2001; 44: 156–63.
5. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560–72.
6. ADVANCE Collaborative Group. EASD Congress 2011. Lisbon, Portugal. Abstract.
7. Шестакова М.В., Викулова О.К. Результаты открытой наблюдательной программы DIAMOND. Сахарный диабет. 2011; 3: 74–80.

Индекс лекарственных препаратов:

Гликлазид МВ: ДИАБЕТОН МВ (Лаборатории Сервье)

НОВАЯ ФОРМА для эффективного контроля гликемии



ДИАБЕТОН® MB 60

ADVANCE

ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE: PRETERIA AND DIAMORON MB 60 CONTROLLED EVALUATION

- ➔ Простота достижения максимально эффективной дозы
- ➔ Повышение приверженности больных к лечению
- ➔ Сохранение всех преимуществ: снижение риска осложнений, низкий риск гипогликемий

На правах рекламы

115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел. (495) 937 0700, факс: (495) 937 0701.

Материал предназначен для врачей

132DIABR006