

В.М. Скібун, О.В. Корпачева-Зінич, Н.М. Кушнар'ова, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
В.М. Пилипенко, Н.В. Станкевич, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Чи варто боятися раннього призначення інсуліну у хворих на цукровий діабет 2 типу?

Одним з найскладніших і загрозливих захворювань людей переважно похилого віку є цукровий діабет (ЦД) 2 типу, який називають неінфекційною епідемією XXI століття. Сьогодні приблизно 200 млн осіб з усіх країн світу страждають від зазначеної патології, а до 2030 р. кількість хворих може зрости до 366 млн (Jaakko T., 2004). ЦД є глибинною проблемою як медичного, так і соціального характеру. Розповсюдженість, хронічний довівний перебіг, рання інвалідизація, високий рівень смертності – все це ставить його в один ряд з такими тяжкими хворобами, як СНІД й онкологічні захворювання.

Не викликає сумнівів необхідність ранньої й ефективної профілактики діабетичних ускладнень шляхом оптимального лікування з метою отримання цільових метаболічних показників з моменту маніфестації захворювання, основними методами досягнення яких є:

– немедикаментозний: модифікація способу життя, зокрема нормалізація маси тіла, систематичні фізичні навантаження, дотримання дієти, утримання від зловживання алкоголем і відмова від куріння;

– медикаментозний: своєчасне та раціональне призначення цукрознижувальної терапії.

! Призначаючи ту чи іншу терапію, необхідно керуватись алгоритмом лікування ЦД 2 типу, розробленим Американською діабетичною асоціацією, принципом якого є досягнення цільових рівнів глікозильованого гемоглобіну ($\leq 7\%$) шляхом титрації дози пероральних цукрознижувальних препаратів у монотерапії або в комбінації з іншими препаратами й інсуліном (American Diabetes Association, ADA, 2005).

Згідно з рекомендаціями з лікування діабету препаратами першого ряду є бігуаніди, до яких, зокрема, належить метформін, цукрознижувальний ефект якого пов'язаний із специфічним впливом на синтез і пул глюкозних транспортерів у клітині. Кількість останніх збільшується під дією метформіну у плазматичній мембрані як адипоцитів, так і міоцитів, і саме цим впливом автори дослідження пояснювали зниження інсулінорезистентності у хворих на ЦД 2 типу (Kozka I.J. et al., 1993). При цьому підвищення чутливості до інсуліну не супроводжувалося збільшенням його секреції підшлунковою залозою, що є важливим для збереження ендогенних резервів зазначеного гормону.

Зрозуміло, що із зниженням секреторної функції β -клітин виникає необхідність у призначенні одного, потім декількох пероральних гіпоглікемічних засобів.

! При подальшому прогресуванні ЦД 2 типу навіть максимальні дози препаратів не в змозі підтримати необхідний рівень глікозильованого гемоглобіну, тому виникає потреба в ініціації інсулінотерапії, яка в більшості випадків необхідна вже через 5–10 років після встановлення діагнозу.

Проте початок інсулінотерапії дуже часто затримується, що призводить до тривалих неконтрольованих періодів гіперглікемії (Raccan D. et al., 2009). Терапевтичні заходи мають гальмувати апоптоз клітин підшлункової залози, етіологічним чинником якого є глюкозотоксичність.

Вибір цукрознижувального засобу має базуватися не лише на силі основного ефекту, а й на співвідношенні переваги/недоліки стосовно інших варіантів терапії. Отже, необхідно своєчасно розпочинати інсулінотерапію базальним інсуліном, що передбачає швидке досягнення кращих показників контролю глікемії.

! Раннє призначення інсуліну, рекомендоване алгоритмом ADA/EASD, базується на великій кількості даних про ефективність такої терапії щодо зменшення кількості ускладнень ЦД.

Використовуючи інсулін як постійну терапію, необхідно пам'ятати про можливий негативний вплив екзогенного інсуліну на організм хворого на ЦД 2 типу з інсулінорезистентністю й ендогенною гіперінсулінемією (нормоінсулінемією): збільшення маси тіла, погіршення показників ліпідного профілю, гіпоглікемії та ін.

Запропоновано декілька теорій щодо впливу інсулінотерапії на масу тіла, зокрема зменшення глюкозурії через покращення глікемічного контролю, анаболічний ефект інсуліну, додаткові прийоми висококалорійної їжі для попередження виникнення гіпоглікемії.

! Проте призначення інсуліну не завжди супроводжується зміною маси тіла.

Так, у 2006 р. були опубліковані результати рандомізованого дослідження LANMET, у якому брали участь 110 пацієнтів з ЦД 2 типу з 6 центрів Фінляндії та Великої Британії. Дослідження продемонструвало, що комбіноване використання інсуліну гларгін (Лантус[®]) з метформіном та інсуліну НПХ+метформін дозволило ефективно контролювати рівень глікемії (HbA_{1c}: 7,14% і 7,16% відповідно), проте комбінація Лантус[®]+метформін призводила до кращого контролю рівня глюкози в обідню пору. Крім того, застосування препарату Лантус[®] з метформіном характеризувалося зменшенням випадків гіпоглікемії на 54,4% протягом перших двох тижнів дослідження, а також меншим зростанням маси тіла порівняно з комбінацією НПХ + метформін протягом усього дослідження (Yki-Jarvinen H. et al., 2006).

Нейтральний вплив інсуліну Лантус[®] у комбінації з цукрознижувальними засобами на масу тіла був підтверджений і в іншому відкритому багаточетривому дослідженні, згідно з даними якого через рік терапії індекс маси тіла хворих на ЦД 2 типу становив 28,5 кг/м² при початковому значенні 29,0 кг/м² (Schreiber S.A. et al., 2007).

Гіпоглікемічні стани небезпечні через можливість виникнення раптової смерті (особливо в людей похилого

віку з тим чи іншим ступенем ураження судин серця та мозку). Часті гіпоглікемії можуть призвести до незворотних змін у вищій нервовій діяльності, прогресування деменції, збільшення ризику виникнення серцево-судинних ускладнень.

! Проте, враховуючи профіль дії препарату Лантус[®], ризик виникнення гіпоглікемії менший, ніж при застосуванні інсулінів НПХ, що доведено в багатьох дослідженнях.

Перший безпіковий аналог інсуліну тривалої дії – інсулін гларгін (Лантус[®]), що не лише забезпечує кращий фізіологічний профіль дії, а також точно відтворює доставку інсуліну в організм без необхідності змішування суспензії для рівномірного розподілу часток.

Інсулін гларгін отримано методом рекомбінації ДНК бактерій виду Escherichia coli (штам K12). Від людського інсуліну він відрізняється додаванням двох залишків аргініну в кінець В-ланцюга та заміною аспарагіна на гліцин в положенні А21. Внаслідок цих двох модифікацій була створена стабільна структура, яка є розчинною в кислому середовищі й утворює мікропреципітати при нейтральній кислотності лужній реакції, що уповільнює всмоктування. Додавання невеликої кількості цинку стабілізує преципітати, які утворюються в організмі, за рахунок чого додатково збільшується тривалість дії препарату.

! Таким чином, характерною ознакою інсуліну гларгін є уповільнене надходження в кров без піків концентрації протягом тривалого часу, а за своїми фармакокінетичними властивостями він подібний до безперервної підшкірної інфузії інсуліну.

Інсулін може призначатися на короткий чи тривалий період. Одним із прикладів тимчасової інсулінотерапії є його призначення з метою компенсації діабету й усунення глюкозотоксичності. Термін «глюкозотоксичність» був запропонований для опису негативних наслідків впливу глюкози на β -клітини.

Дослідження останніх 20 років переконливо продемонстрували, що гіперглікемія може бути важливою детермінантою прогресуючого зниження функції β -клітин й замикати хибне коло, що призводить до їхнього незворотного ураження. Гіперглікемія порушує транспорт глюкози в тканинах: інкубація міоцитів, адипоцитів і гепатоцитів у середовищі з високим рівнем глюкози супроводжується ураженням глюкози транспортних систем.

Були проведені експерименти, у яких у здорових пацієнтів протягом двох діб підтримували гіперглікемію

вище 20 ммоль/л, вводячи 50% розчин глюкози. Виявлено, що секреторна відповідь β -клітин різко знижувалася. При зниженні глікемії до 10 ммоль/л ця відповідь дещо зростала, а у пацієнтів з пороговою гіперглікемією < 8 ммоль/л здатність секретувати інсулін збільшувалася. Отримані результати дали можливість переконалися в існуванні глікемічного порогу, який токсично впливає на β -клітини.

Дані інших досліджень показали, що глюкозотоксичність є функціональним і зворотним феноменом. Подальше вивчення глюкозотоксичності дозволило пояснити недостатній ефект препаратів сульфонілсечовини через десенситизацію β -клітин.

! Тривала гіперглікемія вище за 6,4 ммоль/л – це межа, за якою глюкозостимульована секреція інсуліну пригнічується і є підґрунтям розвитку резистентності до препаратів сульфонілсечовини. Ефект лікарських засобів може бути відновлений після проведення інсулінотерапії та підтримання нормоглікемії протягом декількох тижнів (Залевская А.Г., 2005).

Мета дослідження – вивчення впливу короткого курсу інсулінотерапії в комбінації з метформіном за умов декомпенсації вуглеводного обміну.

Матеріали та методи

Обстежено 62 особи із встановленим діагнозом ЦД 2 типу (35 чоловіків та 27 жінок), що знаходилися на лікуванні у відділенні вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Середній вік пацієнтів становив 53,2 \pm 2,2 року, стаж діабету – 3,8 \pm 1,26 року. Всі хворі перебували в стані декомпенсації вуглеводного обміну.

У дослідження включали пацієнтів, які приймали пероральні цукрознижувальні препарати (препарати сульфонілсечовини в комбінації з метформіном) у максимальних чи субмаксимальних терапевтичних дозах. З метою компенсації захворювання й усунення глюкозотоксичності призначався курс інсулінотерапії, зокрема інсулін гларгін (Лантус[®]) один раз на добу. До та після призначення інсуліну усім вимірювали масу тіла, об'єм талії, обчислювали індекс маси тіла, протягом дослідження визначали рівень глікемії натще та протягом доби, вільних жирних кислот (ВЖК) і власного інсуліну до початку інсулінотерапії. Для оцінки інсулінорезистентності використовували показник Homeostasis model assessment (НОМА-IR), який розраховували з використанням початкових значень глікемії та інсуліну натще. Показник НОМА-IR віддзеркалює активність глюконеогенезу і залежить від чутливості клітин печінки до інсуліну (Bonora E., 2000, Matthews D.R., 2002).

З початком інсулінотерапії препарати сульфонілсечовини відміняли, а метформін залишали в дозі 850–3000 мг, оскільки індекс інсулінорезистентності НОМА-IR до лікування інсуліном становив 7,22 \pm 0,66. Доза метформіну не змінювалася протягом усього періоду інсулінотерапії. Середня доза інсуліну гларгін (Лантус[®]) становила 35,1 \pm 1,4 Од, середня тривалість інсулінотерапії – 26,3 \pm 2,62 дня.

Продовження на стор. 4.

В.М. Скібун, О.В. Корпачева-Зінич, Н.М. Кушнарьова, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», В.М. Пилипенко, Н.В. Станкевич, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Чи варто боятися раннього призначення інсуліну у хворих на цукровий діабет 2 типу?

Продовження. Початок на стор. 3.

Після компенсації вуглеводного обміну (оцінювали за показниками глікемії натще та протягом доби) пацієнтам поступово відміняли інсулін і призначали пероральні цукрознижувальні препарати (Мкртумян А.М. і соавт., 2005), після чого знову визначали рівень власного інсуліну (через 2 тижні після відміни інсулінотерапії) й обчислювали індекс інсулінорезистентності НОМА-IR. Рівень глюкози крові визначали гексокіназним методом, рівень інсуліну та ВЖК – методом імуноферментного аналізу (ІФА).

Враховуючи те, що отримані результати повністю відповідали нормальному розподілу, статистичний аналіз здійснювали методом варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента (t) та визначенням мінімального (досягнутого) рівня значущості (p). Різницю між показниками вважали статистично значущою при $p < 0,05$, що свідчило про 95% вірогідність (Сергиенко В.И. і соавт., 2006).

Результати та їх обговорення

Відомо, що хронічна гіперглікемія зменшує здатність β -клітин відповідати секрецією інсуліну на стимуляцію глюкозою. Феномен глюкозотоксичності пояснює клінічні спостереження, які свідчать, що нормалізація рівня глюкози будь-якими методами призводить до покращення секреції інсуліну та відновлення чутливості до нього периферичних тканин.

У нашому дослідженні методом нормалізації вуглеводного обміну була інсулінотерапія. Незважаючи на тривалість лікування, рівень власної секреції інсуліну після його відміни вірогідно не змінився. Проте за рахунок зниження глікемії (з $12,6 \pm 2,1$ ммоль/л до лікування до $7,01 \pm 0,18$ ммоль/л після нього) відбулося зменшення інсулінорезистентності, про що свідчить статистично достовірне зниження індексу НОМА-IR з $7,22 \pm 0,66$ до $4,51 \pm 0,5$ (табл.).

Крім того, завдяки призначенню комбінованої терапії інсуліном і метформіном у всіх пацієнтів відмічалось зниження концентрації ВЖК у сироватці крові майже вдвічі. Отримані

нами дані підтверджують, що своєчасне призначення таким хворим інсулінотерапії не лише сприяє корекції глікемії, а й знижує рівень ВЖК через пригнічення адекватною кількістю інсуліну ліполізу та, відповідно, гіперпродукції ВЖК. Причому цей позитивний ефект відмічено переважно за призначення дози інсуліну $42 \pm 4,1$ Од/добу.

Автори одного з досліджень, у якому вивчали вплив короткого курсу інсулінотерапії при вперше діагностованому ЦД 2 типу на секрецію власного інсуліну, показали, що за стимуляції глюкозою секреція інсуліну покращувалася ($8,25 \pm 1,88$ до лікування, $18,40 \pm 4,04$ відразу після інсулінотерапії та $42,37 \pm 8,52$ пмоль/хв через рік) (Edmond A. Ryan et al., 2004). У нашому дослідженні такі тести не проводились, але, оскільки стаж діабету досліджуваної групи пацієнтів нетривалий ($3,8 \pm 1,26$ року), можна припустити, що завдяки короткостроковій інсулінотерапії стимульована секреція інсуліну у них також покращилася.

Необхідно зазначити, що інсулінотерапія може супроводжуватися збільшенням маси тіла, що є небажаним у пацієнтів з ЦД 2 типу, які загалом мають надлишкову масу тіла та знаходяться в зоні підвищеного серцево-судинного ризику (Anderson J.W. et al., 2003). У цьому дослідженні не зафіксовано вірогідне збільшення маси тіла, що можна пояснити короткостроковою інсулінотерапією ($26,3 \pm 2,62$ дня) та прийомом метформіну.

! Отже, застосування короткострокової інсулінотерапії в комбінації з метформіном є патогенетично обґрунтованим і доцільним методом корекції порушеного вуглеводного обміну, інсулінорезистентності та зниження глюкозотоксичності.

Висновки

1. У цьому дослідженні продемонстровано позитивний вплив короткого курсу інсулінотерапії на показники вуглеводного обміну й інсулінорезистентності.

2. У дослідженні не зафіксовано порушень власної секреції інсуліну та збільшення маси тіла.

3. Після усунення глюкозотоксичності, при стійкій нормалізації показників глікемії та позитивної динаміки в загальному соматичному стані хворого під контролем глікемії поступово призначають цукрознижувальну терапію з одночасним зменшенням дози інсуліну до його повної відміни.

4. Доцільність цього методу інсулінотерапії при ЦД 2 типу полягає в раціональному та більш тривалому використанні ендогенних резервів підшлункової залози завдяки відновленню секреції інсуліну та підвищенню чутливості до нього периферичних тканин.

Список літератури знаходиться в редакції. 

Передилама з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Українська»!
За передплатними індексами:

Здоров'я України®

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – XXI СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПЕДІАТРІЯ, АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ»

37638

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день

Показники	До лікування	Після лікування
Індекс маси тіла (кг/м ²)	33,2±1,18	33,7±1,17
НОМА-IR	7,22±0,66	4,51±0,5 p<0,05
Інсулін (мкОД/мл)	13,5±0,72	12,1±0,78
Маса тіла (кг)	88,6±4,8	89,1±6,4
Глікемія натще (ммоль/л)	12,6±2,1	7,01±0,18 p<0,05
ВЖК, ммоль/л	1,74±0,36	0,62±0,17 p<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці досліджуваних показників до та після лікування.