

Алгоритм лечения сахарного диабета 2 типа в свете «гравичесентрической концепции»

Левит Ш.¹, Дзеранова Л.К.², Филиппов Ю.И.²

¹Медицинский центр Ассута, Тель-Авив, Израиль

²ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва, Россия

Резюме. Эпидемический рост числа больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) во всем мире продолжается, несмотря на все усилия, предпринимаемые международным врачебным сообществом. Появление новых лекарственных средств не способствует сдерживанию заболеваемости, ужесточение критериев диагностики обуславливает скачкообразный прирост численности больных, а пересмотр основных целей лечения (снижение целевых показателей гликемического контроля) часто становится аргументом в пользу излишне агрессивного подхода к фармакотерапии диабета. Используемые в мире алгоритмы ведения пациентов с СД2 [1] основной терапевтической целью ставят достижение и длительное поддержание показателей гликемического контроля, максимально близких к нормальным значениям, при этом практически не акцентируются на устранении факторов, патогенетически связанных с развитием и прогрессированием основного заболевания, таких как гиподинамия и избыток массы тела. Во имя достижения целевых показателей гликемии пациенты нередко получают лечение, которое заведомо способствует набору массы тела, прогрессированию инсулинорезистентности и усилению относительного дефицита инсулина, приводящему в итоге к потребности в экзогенном инсулине. В то же время, активное воздействие на патогенетические факторы развития СД2 — избыток массы тела и гиподинамию — может приводить к восстановлению регуляции углеводного обмена, снижая потребность в фармакотерапии вплоть до полной ее отмены, что было показано во многих крупных исследованиях [2]. «Гравичесентрическая концепция» лечения СД2 призвана пересмотреть основные терапевтические цели и изменить расстановку акцентов в схеме ведения пациентов. Ее задача состоит в том, чтобы создать у врачей и пациентов ясное представление о возможности деинтенсификации фармакотерапии при определенных условиях и сфокусировать максимум усилий на устранении факторов прогрессирования заболевания с надеждой на излечение или ремиссию.

The gravicentric Concept in type 2 Diabetes: practical implementation

Levit Sh.^{1*}, Dzeranova L.K.², Philippov Yu.I.²

¹Assuta Medical Center; 20 Habarzel St, Ramat Hachayil, Tel Aviv 69710, Israel

²Endocrinology Research Centre; 11 Dmitry Ulyanov st, Moscow, Russia, 117036

Abstract. The epidemic rise of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) worldwide continues, despite all efforts taken by the international medical community to curb it. It seems that the advent of new drugs does not contribute to a better control of the disease, the tightening up of diagnostic criteria causes an abrupt increase in the number of patients, while a revision of the main goals of treatment (a reduction of targets for glycemic control) often becomes an argument in favor of an overly aggressive approach to drug therapy in diabetes. The main therapeutic goal of existing algorithms for the management of T2DM patients is to achieve and maintain long-term indicators of glycemic control, as close to normal values as possible. However, almost none of these algorithms address the factors associated with the pathogenesis of development and progression of the underlying disease, such as lack of exercise and excessive adiposity. For the sake of achieving glycemic target values, patients often receive treatment that is known to be conducive to weight gain, insulin resistance and increased progression of relative insulin deficiency, eventually leading to the prescription of exogenous insulin. At the same time, an active modification of the pathogenetic factors of T2DM — excess body weight and physical inactivity — may lead to restoration of glucose tolerance, reducing the need of pharmacotherapy until its complete withdrawal, as has been shown in many major studies [2]. The "gravicentric concept" of treatment of T2DM is designed to redefine the basic therapeutic targets and change the emphasis in the of patients' management scheme. Its mission is to create a clear idea for both doctors and patients about the possibility of de-intensification of pharmacotherapy under certain conditions, and to focus maximum effort to address the factors of progression of the disease with the hope of a cure or remission. *Keywords: type 2 diabetes; body weight; algorithm; therapy*

*Автор для переписки/Correspondence author — shlevit@gmail.com

Ожирение признано величайшей медицинской проблемой современного общества, поскольку создает серьезную угрозу для здоровья и благополучия миллионов людей. Американская карди-

ологическая ассоциация на протяжении многих лет отводит ожирению роль независимого фактора развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [3, 4]. Не так давно Американская медицинская

ассоциация также присвоила ожирению статус заболевания, определяющего прогноз развития заболеваний сердечно-сосудистой системы — основной причины смерти взрослого населения в развитых странах [5].

Накоплено множество доказательств того, что снижение массы тела является ключевым звеном профилактики и лечения не только сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с ожирением, но и позволяет успешно лечить СД2 вплоть до достижения длительной ремиссии [2]. Подход к лечению СД2, при котором на место главной терапевтической цели вместо показателей гликемического контроля ставится снижение индекса массы тела (ИМТ), ранее был назван «гравитационной концепцией» [6]. Данный подход не согласуется с большинством рекомендованных международным врачебным сообществом «глюкоцентрических» алгоритмов [7], центральное место в которых занимает достижение целевых показателей гликемического контроля (концентрация глюкозы в крови, гликированный гемоглобин). Вместе с тем он направлен на постепенную деинтенсификацию сахароснижающей фармакотерапии по мере устранения одного из ведущих патогенетических механизмов развития и прогрессирования заболевания — избытка массы тела. Это также отличает «гравитационную концепцию» от традиционных подходов, подразумевающих постепенную однонаправленную интенсификацию фармакотерапии по мере прогрессирования нарушений механизмов регуляции углеводного обмена.

Представленный алгоритм лечения пациентов с СД2 в свете «гравитационной концепции» весьма прост в применении, в его основу положено правило пяти отрицаний [6]:

«Нет»:

- каскадному наращиванию фармакотерапии у полнющих пациентов;
- набору массы тела при любой разновидности лечения;
- сахароснижающим препаратам с гипогликемическим потенциалом и тиазолидиндионам (предпочтение антигипергликемическим средствам);
- хронической инсулинотерапии у пациентов с морбидным ожирением;
- сверхфизиологическим дозам инсулина (более 0,5–0,6 ЕД/кг массы тела в сутки).

В отличие от традиционных алгоритмов, лечение с позиции «гравитационной концепции» не предполагает каскадного наращивания числа сахароснижающих фармакопрепаратов и их доз в схеме лечения СД2. Подавляющему большинству пациентов с СД2, нуждающихся в лечении инсулином для поддержания оптимальных показателей гликемического контроля, рекомендуется использование только препаратов средней продолжительности действия и генно-инженерных аналогов продленного действия, но не базисно-болюсная инсулинотерапия в режиме множественных инъекций. Длительное лечение инсулином категорически не рекомендуется пациентам, страдающим морбидным ожирением, при этом акцент делается на назначении инсулинотерапии в «физиологических» дозах (менее 0,5–0,6 ЕД/кг массы тела больного) [8].

Представленный алгоритм лечения предполагает возможность деинтенсификации фармакотерапии при любой исходной схеме лечения — по мере нормализации массы тела пациента. Так же он предлагает разные подходы к лечению впервые выявленного и длительно текущего СД2. Ниже подробно рассмотрен алгоритм лечения пациентов с впервые выявленным СД2 с позиции «гравитационной концепции» (рис. 1).

Описание алгоритма

Все больные с впервые выявленным СД2 подразделяются на 3 группы в зависимости от выраженности жировых отложений: нормальный или сниженный вес ($\text{ИМТ} \leq 25$), избыточный вес или ожирение ($\text{ИМТ} 25\text{--}40$) и морбидное ожирение ($\text{ИМТ} \geq 40$). Такое разделение позволяет врачу исходить из потенциальных возможностей инсулин-продуцирующего аппарата поджелудочной железы пациента при назначении лечения. Совершенно очевидно, что больные с ожирением, продолжающие в дебюте СД2 набирать вес (особенно при морбидном ожирении), имеют очень низкую вероятность наличия абсолютного дефицита инсулина.

Нормальная или низкая масса тела ($\text{ИМТ} \leq 25$)

В отличие от пациентов с ожирением, развитие СД2 у людей с нормальным или низким ИМТ гораздо менее вероятно. В связи с этим, людям с впервые выявленным СД2 на фоне нормальной массы тела или с выраженным похудением в дебюте заболевания следует в первую очередь исключить другие типы сахарного диабета (аутоиммунный сахарный диабет 1 типа с поздним началом, MODY-диабет, митохондриальный диабет и различные типы вторичного/синдромального диабета) как причину нарушений углеводного обмена. Вместе с тем, у данной категории больных высока вероятность наличия абсолютного дефицита инсулина различной степени, поэтому инсулинотерапия в дебюте заболевания весьма оправдана. Такое непродолжительное лечение, устранив эффект глюкозотоксичности и сняв нагрузку с β -клеток поджелудочной железы, может спровоцировать развитие ремиссии как у людей с сахарным диабетом 1 типа, так и с СД2 [9].

После исключения всех вероятных причин нарушения углеводного обмена, кроме СД2, оправдано назначение метформина (Mt) как в виде монотерапии, так и в комбинации с препаратами на основе инкретинов (Mt-IBT). Если диабет по-прежнему остается некомпенсированным, возможен переход к множественным инъекциям инсулина (MDI) или помповой инсулинотерапии (CSII). Применение инсулина в физиологических дозах и в соответствии с правилом «пяти отрицаний» имеет первостепенное значение.

Избыточный вес или ожирение ($\text{ИМТ} 25\text{--}40$)

В эту категорию попадает подавляющее большинство пациентов с СД2. Модификация образа жизни, характера питания и максимально возможное повышение степени физической активности имеют решающее значение для лечения данной группы больных.

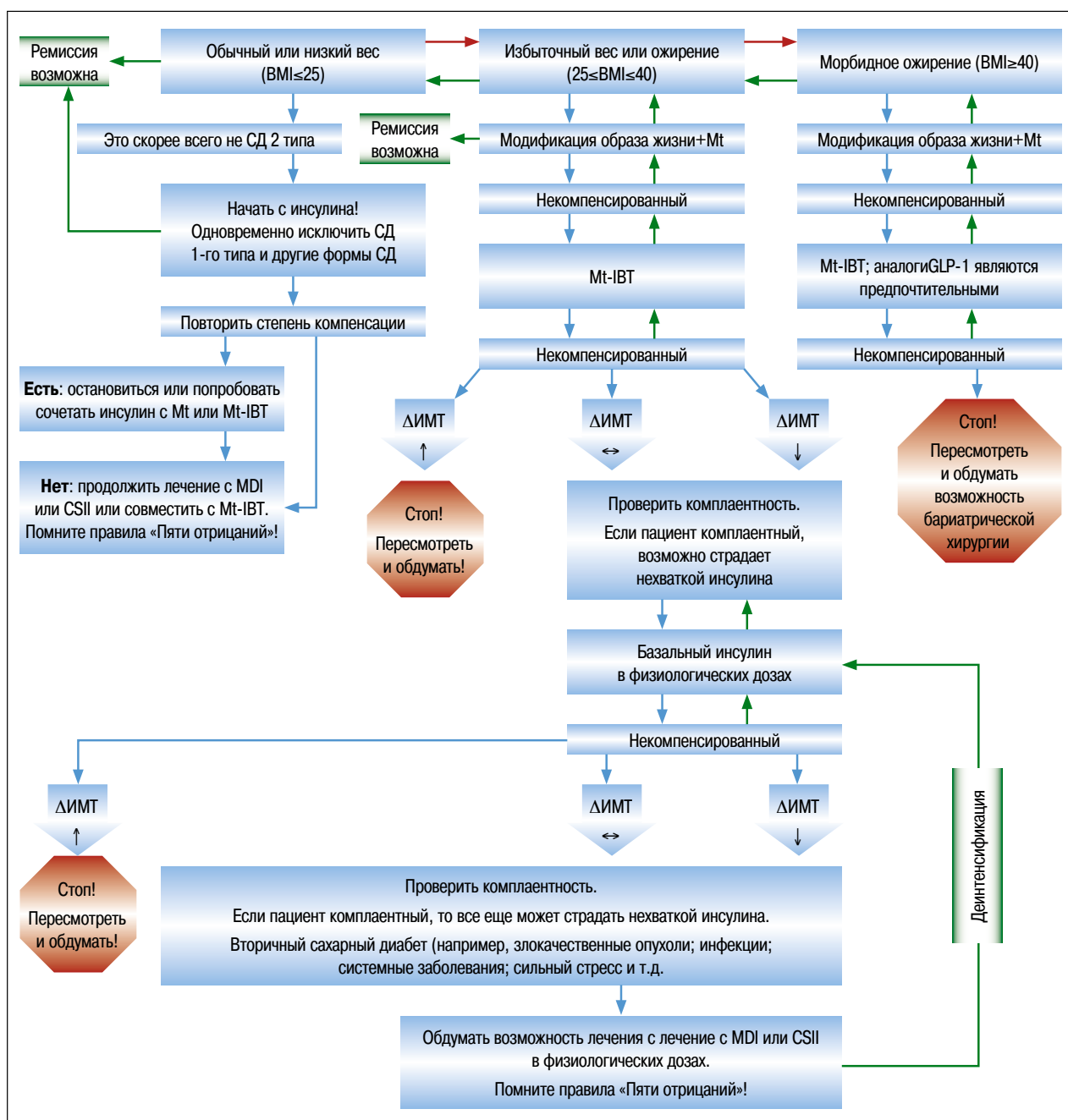


Рис. 1. Алгоритм лечения пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа, согласно «гравитационной концепции». Mt – метформин; IBT – лечение агонистами/аналогами инкретин (Incretin Based Therapy); СГ – скрытая гипогликемия; MDI – многократные ежедневные инъекции (Multiple Daily Injections); CSII – постоянная подкожная инфузия инсулина (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion); Δ – разница между изначальным и текущим значением признака.

Результаты исследования «LookAhead» убедительно показывают, что в результате только лишь модификации образа жизни до 11,5% пациентов с СД2 ежегодно могут отказываться от приема сахароснижающих препаратов на фоне достижения стабильной компенсации углеводного обмена. При этом эффект более здорового (большая физическая активность в сочетании с низкокалорийным рационом питания) образа жизни сохранялся на всем протяжении четырехлетнего периода исследования, хотя и с меньшей частотой развития ремиссий в последующие годы [2].

Первая беседа о диабете – один из важнейших моментов в жизни пациента с впервые выявленным СД2.

Нельзя недооценивать значимость информации о возможной обратимости заболевания. Подобные сведения могут сыграть решающую роль в создании правильной мотивации пациента и формировании его комплаентности.

Вполне обоснованно назначение метформина в дополнение к рекомендациям по модификации образа жизни и рациона питания. По современным представлениям, молекулярный механизм действия этого препарата связан с подавлением аэробного гликолиза и снижением энергетической эффективности катаболизма глюкозы (вместо 38 АТФ из каждой молекулы глюкозы в анаэробном гликолизе образуются лишь

2 АТФ) [10–12]. Расценивая в рамках «гравитационной концепции» СД2, как «энергетическое отравление», назначение метформина для подавления процесса получения организмом энергии можно считать патогенетическим лечением.

Не менее выражен эффект метформина на инсулинорезистентность, устранение или снижение выраженности которой приводит к понижению концентрации инсулина в крови с сохранением нормальной концентрации глюкозы. Снижение содержания инсулина в крови ведет к ослаблению его липотропного действия и существенно облегчает процесс похудения.

Для достижения целевых показателей гликемии пациентам данной категории наиболее целесообразно назначать препараты с нейтральным воздействием на вес либо способствующие снижению массы тела. Учитывая то, что прогрессивный набор веса является частью «естественного течения» СД2 [6], можно считать, что препараты, «не влияющие на массу тела» (метформин, ингибиторы α -глюкозидазы и дипептидилпептидазы-4), фактически являются снижающими вес медикаментами.

Пациентам, принимающим метформин и не достигающим индивидуальных целевых показателей гликемического контроля, некомплаентным или не способным в должной степени модифицировать образ жизни, следует дополнить схему лечения препаратами агонистов/аналогов инкретинов (IncretinBasedTherapy). Эта комбинация должна оказаться достаточно эффективной в подавляющем большинстве случаев. Однако, при отсутствии должного эффекта от рекомендованного лечения и сохранении повышенных показателей гликемического контроля, необходимо дополнительно изменить терапевтический подход, исходя из динамики массы тела пациента.

- 1. В случае прогрессивного увеличения массы тела,** указывающего на несоблюдение рекомендаций по диете, физической активности и говорящего, вероятно, о низкой комплаентности в отношении приема лекарственных препаратов, врачу следует провести дополнительно оценку общего состояния пациента. В том числе, необходимо убедиться в отсутствии дополнительных «внешних» причин прогрессивного увеличения массы тела (гиперкортицизм, акромегалия, гипотиреоз, психические расстройства, прием препаратов с анаболическим действием или стимуляторов аппетита и др.).
- 2. В случае сохранения стабильной массы тела,** наиболее вероятной причиной следует считать низкую комплаентность в отношении приема сахароснижающих лекарственных препаратов. В то же время следует исключить вероятность нарастания абсолютного дефицита инсулина.
- 3. В случае клинически значимого снижения массы тела** причиной сохранения повышенных показателей гликемического контроля следует считать (в первую очередь) абсолютный дефицит инсулина. При подозрении на абсолютный дефицит инсулина лечение СД2 с применением инсулинов средней продолжительности действия и их аналогов длительного действия вполне оправдано.

Динамику массы тела следует повторно оценивать каждые 3–6 месяцев.

- В случае сохранения повышенных показателей гликемического контроля на фоне прогрессивного увеличения массы тела (при условии достаточной комплаентности пациента в отношении образа жизни и приема лекарственных препаратов) назначение дополнительной сахароснижающей терапии нецелесообразно. Даная ситуация, напротив, может указывать на избыточность лечения (например, пациенты могут съедать много дополнительных углеводов для лечения или профилактики частых гипогликемий). В этом случае проводимая терапия должна быть тщательно пересмотрена.
- Если вес остается стабильным или продолжает снижаться, следует рассмотреть возможность применения инсулинотерапии в режиме MDI или CSII, но только после исключения сопутствующих заболеваний (способных вызвать декомпенсацию углеводного обмена и снижение массы тела), таких как злокачественные новообразования, инфекционные заболевания (туберкулез, ВИЧ-инфекция и др.), системные заболевания, гормональные нарушения (надпочечниковая недостаточность) и т.д.

Следует подчеркнуть, что даже на этапе лечения СД2 инсулином нередко сохраняется возможность деинтенсификации фармакотерапии, вплоть до ремиссии.

Морбидное ожирение (ИМТ $\geq$ 40)

Пациенты с СД2 на фоне морбидного ожирения, как правило, отличаются наихудшим пищевым поведением в сочетании с катастрофически низкой физической активностью. Несомненно, модификация образа жизни в данной ситуации крайне важна, но, к сожалению, весьма затруднительна, а порой невозможна по медицинским причинам. Схема сахароснижающей терапии у таких пациентов должна быть ориентирована на фармакологическую поддержку похудения или, как минимум, сохранение имеющегося веса. Поэтому наиболее оптимальным следует считать сочетание метформина и аналогов глюкагоноподобного пептида-1, ввиду их наиболее благоприятного воздействия на массу тела. Учитывая признание бариатрической хирургии эффективным средством лечения СД2 (Американская диабетическая ассоциация), хирургическую тактику лечения ожирения следует рассматривать как одну из наиболее эффективных. Длительного лечения инсулином пациентов данной группы следует избегать, поскольку оно неизменно вызовет еще большее увеличение веса.

Учитывая, что в рамках «гравитационной концепции» наибольший акцент ставится на фармакотерапию сахароснижающими препаратами без гипогликемического потенциала, целевые показатели гликемического контроля у пациентов с СД2 могут быть низкими: $HbA_{1c} < 7,0\%$ или даже $< 6,5\%$, вне зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия сопутствующих заболеваний и поздних осложнений. Это обусловлено крайне низкой вероятностью наступления гипогликемии даже при условии столь строгих целей лечения.

Заключение

Представленный алгоритм лечения СД2 в свете «гравитационной концепции» может стать полезным инструментом в руках эндокринологов и терапевтов. Он дает наглядное представление об оптимальной последовательности действий врача при лечении пациентов, мотивированных на достижение ремиссии и способных следовать предписанным рекомендациям по модификации образа жизни и питания.

К сожалению, далеко не всем больным СД2 удастся следовать по пути деинтенсификации фармакотерапии, что связано не только с низкой мотивацией и некомплаентностью, но и с многообразием форм диабета, наличием сопутствующей патологии, препятствующей снижению массы тела или существенно ограничивающей физическую активность, а также с другими

причинами. Приведенный подход имеет и известные недостатки, неразрывно связанные со сложностями оценки роста-весовых показателей у людей нестандартного телосложения (спортсмены, дети моложе 18 лет и др.), а также с самой верификацией диагноза СД2 (как известно, патогномичных признаков, позволяющих с вероятностью более 95% отличить СД2 от других типов диабета, не существует).

И все же приведенный алгоритм призван быть основой патогенетического лечения СД2 и мощным инструментом мотивации пациентов на модификацию образа жизни — важнейшую составляющую эффективного лечения неинфекционной эпидемии современности.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с рукописью.

Литература

- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JL, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocrine Practice*. 2013 Mar-Apr;19(2):327-336.
- Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, Clark JM, Delahanty LM, Bantle J, et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA*. 2012 Dec 19;308(23):2489-2496. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.67929>
- Eckel RH, Committee FfN. Obesity and heart disease: a statement for health-care professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*. 1997 November 4, 1997;96(9):3248-3250. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.96.9.3248>
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):898-918. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016>
- Frellick M. AMA Declares Obesity a Disease: Medscape; 2013 [09.09.2013]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/806566>
- Levit S, Philippov YI, Gorelyshev AS. Type 2 Diabetes Mellitus: time to change the concept. *Diabetes Mellitus*. 2013 (1):91-102.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2006 Aug;49(8):1711-1721. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-006-0316-2>
- Levit S, Toledano Y, Wainstein J. Improved glycaemic control with reduced hypoglycaemic episodes and without weight gain using long-term modern premixed insulins in type 2 diabetes. *International Journal of Clinical Practice*. 2011 Feb;65(2):165-171. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02513.x>
- Ilkova H, Glaser B, Tunçkale A, Bagriacik N, Cerasi E. Induction of Long-Term Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients by Transient Intensive Insulin Treatment. *Diabetes Care*. 1997 September 1, 1997;20(9):1353-1356. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.20.9.1353>
- El-Mir M-Y, Nogueira V, Fontaine E, Avéret N, Rigoulet M, Leverve X. Dimethylbiguanide Inhibits Cell Respiration via an Indirect Effect Targeted on the Respiratory Chain Complex I. *Journal of Biological Chemistry*. 2000 January 7, 2000;275(1):223-228. DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.275.1.223>
- Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochemical Journal*. 2000 Jun 15, 2000;348(3):607-614. DOI: <http://dx.doi.org/10.1042/0264-6021:3480607>
- Foretz M, Hebrard S, Leclerc J, Zarrinpashneh E, Soty M, Mithieux G, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *Journal of Clinical Investigation*. 2010 Jul;120(7):2355-2369. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI40671>

Левит Ш.	MD, PhD, глава Института диабета и эндокринологии, Медицинский центр Ассута, Тель-Авив, Израиль. E-mail: shlevit@gmail.com
Дзеранова Л.К.	д.м.н., главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий Института клинической эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва, Россия. E-mail: dzeranovalk@yandex.ru
Филиппов Ю.И.	Научный сотрудник отделения программного обучения и лечения Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва, Россия. E-mail: yuriyivanovich@gmail.ru