

Пути профилактики сахарного диабета типа 2

М.В. Шестакова, И.И. Дедов

ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. — акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Сахарный диабет типа 2 (СД 2) представляет собой одно из наиболее быстро распространяющихся хронических заболеваний, охватывающее население всех, без исключения, стран мира. Скорость разрастания этой «метаболической эпидемии» находится в прямой зависимости от внедрения в повседневную жизнь современных достижений как в области производства общедоступных сверхкалорийных кулинарных излишеств, так и в области новейших технологий (автоматики и электроники), делающих жизнь человека чрезвычайно удобной и малоподвижной. В результате высококалорийная диета в сочетании с гиподинамией привела к тому, что за последние 5 лет количество больных СД 2 увеличилось на 30 млн. и в настоящее время составляет около 160 млн. человек (3% населения всего земного шара). При сохранении таких темпов роста численность больных СД 2 к 2025 г. удвоится [1].

В настоящее время СД занимает 3-4-е место в общей структуре смертности. Наиболее часто больные СД 2 погибают от сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт), реже — от уремической интоксикации вследствие диабетической нефропатии; теряют трудоспособность вследствие полной утраты зрения на фоне диабетической ретинопатии или ампутации конечностей. Уже сейчас затраты на лечение СД 2 и его осложнений в США и развитых странах Европы превысили 15% от всего бюджета здравоохранения этих стран и составляют 1.5-2.0 млрд. \$ США в год [2].

Эпидемиологические исследования показали, что даже в дебюте СД 2 около 50% больных уже имеют то или иное некурабельное сосудистое осложнение. Это свидетельствует о том, что метаболические нарушения возникают задолго до клинической манифестации СД 2 и к моменту диагностики заболевания приводят к необратимым сосудистым изменениям. Проспективное исследование UKPDS (UK prospective Diabetes Study) позволило проанализировать прогрессирование СД 2 в течение более 10 лет и установило, что к моменту клинического дебюта СД только 50-60% от всей массы β -клеток поджелудочной железы продолжают активно секретировать инсулин [3]. Постоянное наблюдение за пациентами, включенными в исследование UKPDS, показало, что не зависимо от лечения (диета, препараты сульфонилмочевины, бигуаниды) заболевание продолжает прогрессировать и в течение 6 лет теряется приблизительно еще 25% инсулинсекреторной способности

β -клеток. К этому моменту практически все больные нуждаются в переводе на инсулинотерапию. При экстраполяции этих данных на годы назад возникает предположение, что метаболические нарушения, ведущие к развитию СД 2, реально развиваются за 10-12 лет до клинического дебюта диабета [3]. При этом за 5-6 лет до манифестации диабета (при снижении функциональной способности β -клеток до 75%) можно диагностировать предстadium сахарного диабета — нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) (рис. 1).

На основании указанного исследования можно предположить, что если начинать лечение раньше, т.е. до клинического дебюта СД 2 (на стадии НТГ), то можно было бы предупредить не только развитие сосудистых осложнений диабета, но и самого СД 2.

Для того чтобы решить вопрос о первичной профилактике СД 2, нужно четко определить несколько позиций: каковы стадии развития СД 2; всегда ли НТГ трансформируется в СД 2; кто входит в группу риска перехода НТГ в СД 2; нужно ли лечить НТГ; как лечить НТГ; ожидается ли экономическая эффективность от профилактики СД 2?

Стадии развития СД 2

В развитии СД 2 ключевую роль играют два генетически опосредованных фактора: инсулинорезистентность (ИР) и недостаточная секреция инсулина. Наиболее вероятно, что вначале у генетически предрасположенного субъекта начинает нарастать ИР. В результате глюкоза крови перестает поступать в инсулинзависимые ткани (мышечную, жировую), и повышается ее концентрация в крови. Долгое время ИР компенсируется гиперинсулинемией, в результате чего показатели углеводного обмена

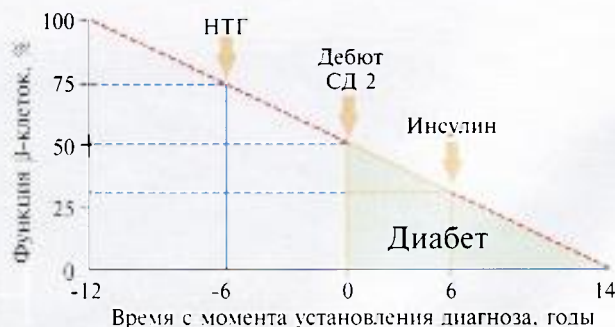


Рис. 1. Эволюция функций β -клеток поджелудочной железы при СД 2 типа.

остаются в пределах нормальных значений. Однако впоследствии при большем нарастании степени ИР β -клетки перестают справляться с увеличившейся нагрузкой, что приводит к постепенному истощению инсулинсекреторной способности. При этом в первую очередь страдает функция быстрой секреции инсулина в ответ на пищевую нагрузку (т.е. 1-я фаза секреции инсулина), в то время как 2-я фаза (фаза базальной секреции инсулина) остается избыточной (рис. 2).

Недостаточность 1-й фазы секреции инсулина проявляется в развитии **постприандиальной гипергликемии**. Типичным примером постприандиальной гипергликемии является нарушенная толерантность к глюкозе, которая характеризуется, прежде всего, повышением гликемии через 2 ч после еды при нормальных или слегка повышенных значениях гликемии натощак. НТГ диагностируется при проведении перорального теста толерантности к глюкозе (75 г). **Критериями диагностики НТГ являются:** гликемия натощак (капиллярная кровь) <6.1 ммоль/л; гликемия через 2 ч после нагрузки глюкозой ≥ 7.8 и ≤ 11.1 ммоль/л.

При дальнейшем снижении инсулинсекреторной способности β -клеток до 50% (от нормальных значений) и сохраняющейся ИР стадия НТГ переходит в стадию явного СД 2.

Всегда ли НТГ трансформируется в СД 2? Распространенность НТГ достаточно велика и составляет от 10% в странах Европы до 25% в США [4]. Многолетние исследования показали, что естественная эволюция углеводного обмена у лиц с НТГ может идти по трем путям: возвращаться к нормальным показателям углеводного обмена; оставаться на стадии НТГ; переходить в стадию явного СД 2 [5,6].

Ежегодно трансформация НТГ в СД 2 происходит в среднем у 5-8% пациентов [7]. При 5-летнем наблюдении эта цифра увеличивается до 35-40%, а при сочетании НТГ с гипергликемией натощак (≥ 5.6 ммоль/л) — до 65% [8].

Таким образом, НТГ — это не фатальное нарушение

углеводного обмена, неизбежно ведущее к развитию СД 2, а обратимое при определенных обстоятельствах и своевременно принятых мерах.

Группа риска перехода НТГ в СД 2. В проспективном исследовании STOP-NIDDM [9], включавшем около 1500 человек с НТГ, было проанализировано, какие predisposing факторы более всего сцеплены с риском трансформации НТГ в СД 2. Наиболее достоверными факторами риска оказались: наследственная отягощенность по СД 2 (т.е. наличие СД 2 у родственников первой линии родства) — 95%; ожирение (ИМТ > 27 кг/м²) — 75%; гипертриглицеридемия — 60%; артериальная гипертензия — 50%; гестационный сахарный диабет в анамнезе — 30%.

До сих пор не проведено ни одного исследования, в котором был бы дан ответ, с какого возраста следует опасаться развития СД 2 у лиц, predisposed к этому заболеванию. По совокупности нескольких исследований (STOP-NIDDM, DPP и Finnish Study) [9-11] сложилось мнение, что риск развития СД 2 повышается в возрасте старше 45 лет. Таким образом, *группу риска перехода НТГ в СД 2 составляют лица с наследственной отягощенностью по СД 2, имеющие избыточную массу тела, дислипидемию и артериальную гипертензию, в возрасте старше 45 лет.*

Нужно ли лечить НТГ? Согласно последней классификации ВОЗ (1999), НТГ не является заболеванием — это предстадия СД 2, которая может перейти, а может и не перейти в стадию явного СД. Поэтому возникает вопрос: нужно ли активно лечить относительно здоровых людей только потому, что в перспективе 30-40% из них станут больными СД 2? Если «ДА», то как убедить таких людей в необходимости получать лечение? Ответ кроется в большинстве эпидемиологических исследований (DECODE, Whitehall Study, Paris Study, Helsinki Policemen Study), показавших, что НТГ (или постприандиальная гипергликемия) является независимым мощным фактором риска преждевременной смертности от сердечно-сосудистых осложнений. Установлено, что у лиц с НТГ частота развития ИБС в 2 раза выше, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 1.5 раза выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена [7,12,13]. Исследование DECODE продемонстрировало, что повышение гликемии через 2 ч. после пищевой нагрузки более 8-9 ммоль/л сопровождается двукратным риском сердечно-сосудистой смертности, а выше 14 ммоль/л — трехкратным риском [12] (рис. 3).

При этом гликемия натощак и показатель HbA_{1c} могут оставаться в пределах нормальных значений.

Следовательно, для предупреждения высокой сердечно-сосудистой смертности и других осложне-

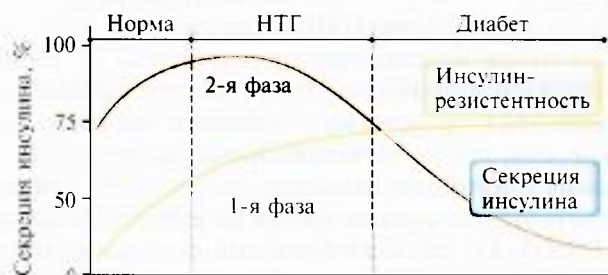


Рис.2. Стадии развития СД 2.

ний СД 2 необходимо начать лечение на стадии НТГ, характеризующейся постпрандиальной гипергликемией.

НТГ и методы первичной профилактики СД 2. В основе развития СД 2 и НТГ лежат два генетически обусловленных механизма: ИР и снижение 1-й фазы секреции инсулина (см. рис. 2). ИР периферических тканей усиливается при воздействии таких факторов, как избыточная масса тела и ожирение (индекс массы тела $>25 \text{ кг/м}^2$), гиперкалорийное питание, гиподинамия [14]. Для устранения НТГ и профилактики развития СД 2 необходимо воздействовать на оба патофизиологических звена, нарушающих углеводный обмен: снижать степень ИР и восстанавливать 1-ю фазу секреции инсулина. Развивающаяся при НТГ постпрандиальная гипергликемия сама по себе губительно воздействует на остаточную секрецию инсулина (феномен глюкозотоксичности). Поэтому вполне оправдан метод профилактики СД 2, направленный на снижение всасывания глюкозы после еды.

Устранение ИР в профилактике СД 2. Возможны два способа уменьшения ИР — немедикаментозный и медикаментозный. Первый способ заключается в изменении образа жизни, направленном на снижение массы тела и основанном на соблюдении жесткой гипокалорийной диеты и регулярном выполнении режима физических нагрузок. Второй способ основан на применении препаратов, устраняющих ИР, и одобренных для лечения СД 2: бигуанидов (метформин) или тиазолидиндионов (глитазонов).

Изменение образа жизни. Проведены несколько проспективных контролируемых исследований, анализирующих эффективность изменения образа жизни в профилактике СД 2: в США [10], Финляндии [11], Китае [15]. Исходно все пациенты имели НТГ, ожирение (в среднем ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$), возраст старше 50 лет. Во всех исследованиях ставилась цель снижения веса на 5-10%. Снижение веса должно было быть достигнуто при соблюдении низкокалорийной диеты, содержащей $<30\%$ жиров,

$<10\%$ насыщенных жиров, $>15 \text{ г/ккал}$ клетчатки, а также при регулярном режиме физических нагрузок до 30 мин в день (или 3 ч в неделю). Исследования длились в среднем 3 года. Все это время пациенты регулярно занимались с диетологом (от 20 до 40 раз), посещали спортивные залы, занимались с инструкторами по 3-4 нед. каждые 3 мес. При этом целевого снижения веса достигли 50% пациентов в исследовании в США и 43% — в финском исследовании. В обоих исследованиях по истечении 3 лет **риск развития СД 2 у лиц с НТГ снизился на 58%**. К сожалению, в обоих исследованиях после прекращения активного наблюдения за пациентами их вес вновь нарастал.

Применение метформина. В двух исследованиях изучали эффективность метформина у лиц с НТГ для профилактики развития СД 2 в США [10] и Китае [6]. Исследование в США, упомянутое ранее, сравнивало эффективность интенсивного изменения образа жизни с эффективностью применения метформина (850 мг 2 раза в день) в профилактике СД 2. Группа пациентов не меняли привычного образа жизни и соблюдали стандартные рекомендации по диете и физическим нагрузкам. Как уже отмечалось ранее, риск развития СД 2 снизился на 58% у лиц, изменивших образ жизни, и только на 31% — у лиц, получавших метформин [10]. Применение метформина оказалось малоэффективным у пациентов в возрасте старше 60 лет и ИМТ $<30 \text{ кг/м}^2$, но одинаково эффективным (как и изменение образа жизни) у более молодых пациентов с ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$. Однако китайское исследование показало высокую эффективность метформина (250 мг 3 раза в день) в профилактике СД 2. Так, через 3 года риск развития СД 2 у лиц, получавших метформин, снизился на 77%. Возможно, различия в эффективности метформина в указанных исследованиях могут быть обусловлены разным количеством пациентов (более 3000 в США и около 300 в Китае), более низким ИМТ (в китайском исследовании) или этническими особенностями.

Применение тиазолидиндионов (глитазонов). Глитазоны — это относительно новая группа препаратов, устраняющих ИР мышечной и жировой тканей путем воздействия на рецепторы ядер клеток (PPAR γ -рецепторы). В результате такого взаимодействия в клетках-мишенях повышается экспрессия генов, ответственных за метаболизм глюкозы и липидов. В частности, повышается активность переносчиков глюкозы в ткани (ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4), глюкокиназы, липопротеинлипазы и других ферментов [16]. Первым зарегистрированным препаратом из группы глитазонов был троглитазон (Резулин), который активно с 1997 г. начал использоваться в США для лечения тучных

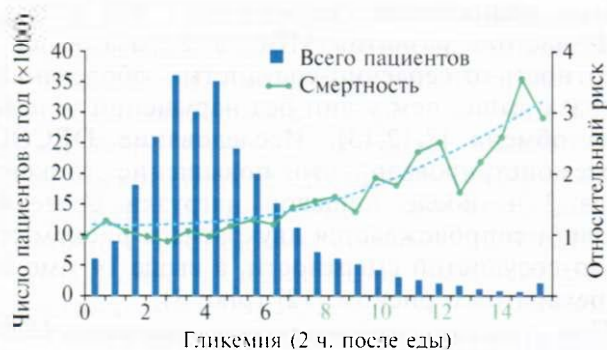


Рис. 3. Взаимосвязь риска смерти больных СД 2 и уровня постпрандиальной гликемии.

больных СД 2. Однако в 2000 г. препарат был запрещен и снят с производства в связи с высокой гепатотоксичностью. Два других препарата из этой группы — пиоглитазон (Актос) и розиглитазон (Авандиа) — в настоящее время зарегистрированы во многих странах мира и в России и активно используются для лечения больных СД 2, имеющих ИР. К настоящему времени описано только 2 случая острой печеночной недостаточности на фоне применения Авандиа и ни одного — на фоне применения Актоса.

Применение препаратов, устраняющих ИР, для первичной профилактики СД 2 представляется перспективным. Первая попытка была предпринята в исследовании DPP в США [10], где сравнивались три вида вмешательства: изменение образа жизни (см. выше), метформин (см. выше) и троглитазон (Резулин). Однако в связи с запретом применения троглитазона в 2000 г. все больные, получавшие этот препарат, были переведены на метформин. Профилактическая эффективность троглитазона все же была испытана в исследовании TRIPOD у 235 женщин с НТГ, имевших гестационный диабет в анамнезе [8]. Через 2,5 года наблюдения риск развития СД 2 снизился на 56%. Примечательно, что эффект этого препарата сохранялся более 8 мес. после его отмены. Возникает предположение, что глитазоны полностью корректируют генетический дефект метаболизма глюкозы, что позволяет не только отсрочить дебют СД 2, но и полностью исключить его развитие.

В 2002 г. стартовало новое международное контролируемое исследование DREAM, в котором поставлена цель оценить превентивный эффект розиглитазона (Авандиа) у больных с НТГ в отношении риска развития СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Результаты планируется оценить через 5 лет лечения.

Таким образом, в настоящий момент профилактическая роль глитазонов — чрезвычайно перспективной группы препаратов, воздействующих непосредственно на механизм развития ИР, практически не изучена.

Снижение всасывания глюкозы в профилактике СД 2. В 2 исследованиях изучали возможность профилактики СД 2 у лиц с НТГ при применении препарата из группы ингибиторов α -глюкозидазы — акарбозы (Глюкобай). Этот препарат, конкурентно блокируя ферменты, расщепляющие сложные углеводы, снижает всасываемость углеводов в тонкой кишке и тем самым уменьшает пики постпрандиальной гипергликемии. Европейское исследование [9] включало около 1500 пациентов с НТГ (средний ИМТ 31 кг/м², средний возраст 55 лет). Максимальная доза акарбозы

составляла 100 мг 3 раза в день. Через 3,3 года риск развития СД 2 снизился на 25%. В китайском исследовании [6] в группе из 88 лиц с НТГ применение акарбозы (50 мг 3 раза в день) в течение 3 лет снизило риск развития СД 2 на 88%. Столь высокая эффективность акарбозы у населения Китая требует специального изучения. При отмене акарбозы и наблюдении за пациентами в течение последующих 3 мес. риск развития СД 2 вновь повышался [9].

Восстановление 1-й фазы секреции инсулина в профилактике СД 2. Восстановление 1-й фазы секреции инсулина представляет собой не менее перспективный подход к предупреждению развития СД 2, чем устранение ИР. Именно недостаточность быстрой секреции инсулина в ответ на пищевую нагрузку приводит к развитию постпрандиальной гипергликемии и сопровождается высоким риском сердечно-сосудистой смертности. Совсем недавно появились препараты (секретагоги), способные быстро (в течение нескольких минут или секунд) стимулировать выброс инсулина при введении углеводов. К этим препаратам относятся репаглинид (Новонорм) — производное бензойной кислоты и натеглинид (Старликс) — производное D-фенилаланина.

До настоящего времени возможная профилактическая роль этих препаратов в предупреждении развития СД 2 не изучалась. Только в ноябре 2001 г. стартовало крупное международное исследование «NAVIGATOR», целью которого было оценить превентивную роль натеглинида в развитии СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с НТГ. Преимуществами этого препарата является его быстрое и обратимое связывание с рецепторами на поверхности β -клеток, что обеспечивает кратковременную стимуляцию секреции инсулина, действующую только в момент принятия пищи. Быстрый период полувыведения препарата позволяет избежать опасности гипогликемических состояний. В исследование «NAVIGATOR» планируется включить 7,5 тыс. пациентов. Длительность наблюдения составит 6 лет. Возможно, результаты этого исследования позволят диабетологам получить еще один ключ к управлению метаболизмом углеводов еще до развития явного СД 2.

Сводные данные о всех завершившихся исследованиях по профилактике СД 2 представлены в табл. 1.

Экономическая эффективность профилактики СД 2

Сравним затраты, которые приходятся на лечение СД 2 и его осложнений, с затратами на профилактику диабета (табл. 2).

Таблица 1

Завершившиеся исследования по профилактике СД 2

Исследования (ссылка)	Метод профилактики	Длительность, годы	Количество пациентов	Возраст, лет	ИМТ кг/м ²	Снижение риска СД 2 на...%
DPP [10]	Образ жизни	2.8	1079	51	34	58
	Метформин		1073	51	34	31
Finnish Study [11]	Образ жизни	3.2	257	55	31	58
Китайское [6]	Образ жизни		60	46	25	0
	Метформин	3.0	88	51	25	77
	Акарбоза		88	51	25	88
STOP-NIDDM [9]	Акарбоза	3.9	715	55	31	25

Таблица 2

Сравнение расходов на профилактику СД 2 и на его лечение

Затраты на профилактику СД 2	Затраты на лечение СД 2
• Скрининг в группах риска (тест толерантности к глюкозе) • Диета + спорт • Препараты (дозы минимальные) • Мониторинг (1 раз в год)	• Контроль гликемии ежедневно и HbA1c 1 раз в 3 мес. • Средства самоконтроля • Препараты (дозы максимальные) • Скрининг и лечение осложнений (ретинопатии, нефропатии, ИБС, диабетической стопы) • Мониторинг 1-4 раза в год (в зависимости от тяжести осложнений)

По экономическим подсчетам J.Caro [17] стоимость лечения 1 больного СД 2 длительностью более 10 лет составляет: без осложнений – 10 тыс. \$ США в год, при наличии макроангиопатий – 25 тыс. \$ США в год, при наличии микро- и макроангиопатий – 40 тыс. \$ США в год.

Таким образом, предупреждение развития СД 2 и его осложнений позволит не только увеличить численность здорового трудоспособного населения, но и сэкономить от 20 до 30 \$ США на 1 больного в год.

Задача профилактики СД 2 уже перестала носить чисто медицинский характер. Эта проблема все больше приобретает государственные масштабы. Для эффективного осуществления программы профилактики СД 2 недостаточно проводить скрининг только в группах повышенного риска, необходим системный популяционный подход. Во многих странах мира постепенно стала внедряться система всеобщей диспансеризации населения – то, что долгие годы считалось одним из лучших достижений системы здравоохранения в России, к сожалению, ут-

рянной в последние годы. Создание четкой программы скрининга и профилактики СД 2 и ее выполнение на центральном и региональных уровнях позволит оздоровить население страны и существенно увеличить среднюю продолжительность жизни людей.

Литература

1. King H., Aubert RE., Herman WH. // Diabetes Care.-1998.-Vol.21.-P.1414-1431.
2. Geiss LS., Herman WH., Smith PJ. // In: Harris M. ed. Diabetes in America, Second edition Bethesda: National Institutes of Health.-1995.-P.429-456.
3. UKPDS // Diabetes.-1995.-Vol.44.-P.1249-1258.
4. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC et al. // Diabetes Care.-1998.-Vol.21.-P.518-524.
5. Ferrannini E. // Diabetes and Related Disorders (An international Educational Newsletter).-2001.-December.-P.4-6.
6. Wenying Y., Lixiang L., Jinwu Q. et al. // Chinese J.Endocrinol.-2001.-N 3.-P.1-7.
7. DECODE // BMJ.-1998.-Vol.137.-P.371-375.
8. ADA. // Diabetes Care.-2002.-Vol.25.-P.742-749.
9. Chiasson J.-L., Gomis R., Hanefeld M. et al. // Lancet.-2002.-Vol.359.-P.2072-2077.
10. Diabetes Prevention Study Group. // N.E.J.Med.-2002.-p.393-403.
11. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson JG. Et al. // N.E.J.Med.-2001.-Vol.344.-P.1343-1350.
12. The DECODE Study Group // Arch.Intern.Med.-2001.-Vol.161.-P.397-405.
13. Balkau B., Shipley M., Jarrett RJ., et al. // Diabetes Care.-1998.-Vol.21.-P.360-367.
14. Eriksson J., Lindstrom J., Tuomilehto J. // British Med. Bul.-2001.-Vol.60.-P.183-199.
15. Pan XR., Li GW, Hu YH et al. // Diabetes Care.-1997.-Vol.20.-P.537-544.
16. Saltiel AR., Olefsky JM. // Diabetes.-1996.-Vol.45.-P.1661-1669.
17. Caro J., Ward A., Gruger J. et al. // Diabetes Care.-2002.-Vol.25.-P.476-481.