

Г.С. ШКОЛЬНИК, И.В. МАДЯНОВЧебоксарский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ
Институт усовершенствования врачей МЗ РЧ, г. Чебоксары

УДК 617.735-002-02:616.633.66

Влияние сроков начала инсулинотерапии на развитие и прогрессирование диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Школьник Галина Сергеевна

врач-офтальмолог 4-го микрохирургического отделения

428000, г. Чебоксары, пр. Тракторостроителей, 10, тел. 8-917-652-05-16, e-mail: gshkolnik@mail.ru

Авторы установили, что прогрессирование диабетической ретинопатии после назначения инсулина зависит от сроков, на которых начата инсулинотерапия. При раннем начале инсулинотерапия благотворно влияет на состояние сетчатки и уменьшает риск прогрессирования диабетической ретинопатии. При позднем начале, отложенном по различным причинам, инсулинотерапия значительно ускоряет прогрессирование диабетических изменений глазного дна. Это, вероятно, связано с двумя основными факторами: исходным состоянием сетчатки и частыми состояниями гипогликемии, возникающими при позднем назначении инсулинотерапии в результате истощения регуляторных механизмов.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия; инсулинотерапия; сахарный диабет 2-го типа.

G.S. SHKOLNIK, I.V. MADYANOVCheboksary branch IRTC «Eye Microsurgery» named after acad. S.N. Fedorov» MH of RF
Institute of Postgraduate Medical Education MH of RC, Cheboksary

Effect time of insulin therapy on the development and progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes

The authors found that the progression of diabetic retinopathy after the appointment of insulin depends on the time at which insulin started. With early insulin therapy has beneficial effects on the state of the retina and reduces the risk of progression of diabetic retinopathy. At the beginning of the Late, delayed for various reasons, insulin accelerates the progression of diabetic fundus changes. This is probably due to two main factors: the initial state of the retina and frequent hypoglycemic states arising in late appointment of insulin as a result of depletion of regulatory mechanisms.

Keywords: diabetic retinopathy, insulin, type 2 diabetes.

ЦВЕТНЫЕ ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ НА СТР. 281

Считается, что у подавляющего большинства пациентов потерю зрения, связанную с диабетической ретинопатией (ДР), можно предотвратить [1]. Многочисленные исследования выявили прямую зависимость между степенью компенсации СД и сроками возникновения и темпами прогрессирования макро — и микрососудистых осложнений [2-4]. В связи с этим достижение компенсации нарушений углеводного обмена яв-

ляется важнейшим звеном в комплексе мероприятий, направленных на предотвращение возникновения и прогрессирования поздних осложнений диабета [5].

Исследования «Diabetes Control and Complications Trial» (США), «Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study» (США) и «Prospective Diabetes Study» (Великобритания) достоверно доказали, что контроль гликемии и интенсивная

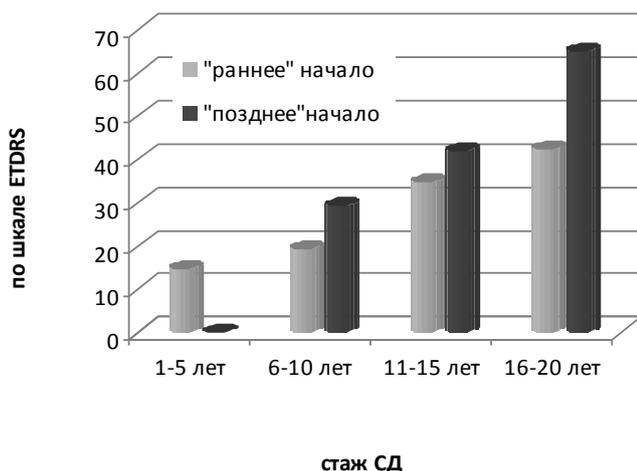
инсулинотерапия значительно уменьшают риск потери зрения. Так, в частности, было показано, что на фоне компенсации СД на 23% снижается риск возникновения и на 58% риск дальнейшего развития диабетического макулярного отека. Говоря о патофизиологических аспектах инсулинотерапии больных СД 2-го типа, следует отметить, что она в определенной степени воздействует на каждое из трех главных звеньев патогенеза: недостаточность секреции инсулина, избыточную продукцию глюкозы печенью и уменьшение периферической утилизации глюкозы [6, 7].

Рисунок 1.
Шкала выраженности ДР (ETDRS)

Уровень	Стадия ретинопатии
10	Нет ретинопатии
35	Начальная непролиферативная
43	Умеренная непролиферативная
47	Выраженная непролиферативная
53	Тяжелая непролиферативная
61	Начальная пролиферативная
65	Выраженная пролиферативная
71	Тяжелая пролиферативная (риск А)
75	Тяжелая пролиферативная (риск Б)
81	Далекозашедшая пролиферативная
90	Градации невозможна

Рисунок 2.

Средние показатели выраженности диабетической ретинопатии у больных с сахарным диабетом 2-го типа по шкале ETDRS в зависимости от сроков начала инсулинотерапии при различном стаже диабетической ретинопатии



В течение последних 20 лет проводилось множество клинических исследований с целью определения влияния интенсивной инсулинотерапии и уровня гликемического контроля на прогрессирование диабетической ретинопатии. Оценивалась взаимосвязь изменений на глазном дне с уровнем гликемии, гликированного гемоглобина, изначальным состоянием глазного дна [8-13]. Многие авторы сообщают о прогрессировании ДР у пациентов со 2-м типом СД после перевода на ИТ, которое встречается, по различным данным, в 26,3-66,7% случаев [8-10]. По мнению исследователей, это может быть объяснено рядом причин: тяжелым поражением сетчатки к моменту пере-

вода, длительно существующим высоким уровнем гипергликемии или его резким снижением, большой длительностью СД, высоким уровнем АД и наличием нефропатии [8, 9]. Продолжительные исследования от 1 до 3 лет показали, что инсулинотерапия заметно увеличивает риск прогрессирования ретинопатии по сравнению с пероральными сахарснижающими препаратами. Однако пролонгированные клинические исследования обнаружили, что инсулинотерапия в отдаленном периоде уменьшает частоту и тяжесть диабетической ретинопатии, однако в первые 2 года после начала терапии большинство исследователей наблюдали ухудшение состояния глазного дна [12-15]. Рядом авторов были получены данные о том, что перевод на ИТ вообще не влияет на состояние сетчатки у больных СД 2-го типа [16-20].

Проводились экспериментальные исследования для определения механизма прогрессирования диабетической ретинопатии после начала инсулинотерапии. В этих исследованиях было обнаружено, что инсулин увеличивает уровень мРНК VEGF в ганглионарном, ядерном слое и пигментном эпителии сетчатки. Инсулинотерапия также повышала уровень белка VEGF в клетках пигментного эпителия сетчатки, причем эффект был дозозависимым со средней концентрацией 5 нмоль [20]. Однако в экспериментах использовались фармакологические концентрации инсулина, поэтому эти данные не могут быть применены в практике. Другие исследования продемонстрировали уменьшение уровня белка VEGF при использовании физиологических концентраций инсулина [21]. Таким образом, данные противоречивы и вопрос оптимальных сроков начала инсулинотерапии остается открытым.

В последние годы показания к проведению инсулинотерапии у больных сахарным диабетом 2-го типа значительно расширились. По данным Британского проспективного исследования диабета (UKPDS), ежегодно 5-10% больных со впервые диагностированным СД 2-го типа требуется терапия инсулином, а спустя 10-12 лет — уже около 80% пациентов нуждаются в постоянной инсулинотерапии [22].

Целью нашего исследования является определение влияния сроков начала инсулинотерапии на прогрессирование диабетической ретинопатии при сахарном диабете II типа на основе анализа клинко-функциональных проявлений диабетической ангиоретинопатии.

Материалы и методы

Обследованы 65 больных СД 2-го типа со стажем заболевания от 4 до 19 лет. Среди них подавляющее большинство — женщины (61%). Всем больным проводилось офтальмологическое обследование, анализ получаемого лечения основного заболевания и показателей компенсации гликемии, анкетирование больных. Исследование органа зрения включало в себя визометрию, тонометрию, офтальмоскопию, биомикроскопию глазного дна и оптическую когерентную томографию сетчатки. Анкета включала в себя вопросы об отношении пациентов к своему заболеванию, сложностях лечения, контроля течения диабета, информированности о возможных осложнениях, а также отношении к инсулинотерапии и причинах отказа от нее. Для определения состояния сетчатки использовалась итоговая классификация диабетической ретинопатии (ETDRS4) (рис. 1).

Компенсацію нарушений углеводного обмена оценивали по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c).

Проводился ретроспективный анализ проводимого лечения, показателей компенсации углеводного обмена и оценивалось состояние глазного дна у пациентов через 2-7 лет после начала инсулинотерапии, назначенной на разных стадиях заболевания,

при различных показателях уровня гликемического контроля. Все данные заносились в специально разработанную карту.

Результаты и обсуждение

При осмотре больных, получающих инсулинотерапию в течение 2-7 лет, начатую на различных сроках от начала заболевания при наличии или отсутствии микро- и макрососудистых осложнений из-за отсутствия компенсации гликемии, выявлены некоторые закономерности. Пациенты, которым инсулинотерапия начата вовремя, т.е. при отсутствии компенсации гликемии на фоне лечения пероральными сахарснижающими препаратами до развития макро- и микрососудистых осложнений сахарного диабета, отличались более мягким течением диабетической ретинопатии, преобладанием начальных стадий диабетической ретинопатии в сопоставимых группах. При этом, у пациентов, которым инсулинотерапия была начата в более поздние сроки, в качестве «крайней меры» в связи с длительной значительной декомпенсацией показателей гликемии, мы обнаруживали более тяжелые стадии диабетической ретинопатии, зачастую требовавшие лазеркоагуляции, в т.ч. повторной. Данные по выраженности диабетической ретинопатии у пациентов из группы «раннего» и «позднего» начала инсулинотерапии представлены на рисунке 2.

Таким образом, ухудшение состояния сетчатки чаще встречается у больных с более тяжелыми стадиями ДР до начала ИТ и реже — при отсутствии изменений на глазном дне либо при минимальных проявлениях ретинопатии.

По данным анкетирования, «психологическая инсулинорезистентность», то есть желание отсрочить момент начала инсулинотерапии, была связана с беспокойством по поводу болезненности инъекций, опасением возможных трудностей при соблюдении сложных и неудобных режимов дозирования, убежденностью в ухудшении общего состояния, самообвинением, беспокойством по поводу возможных гипогликемий, повышения массы тела и повышенного риска развития осложнений диабета, а также с недостатком знаний об эффективности инсулинотерапии.

Исходное состояние сетчатки является самым значимым фактором риска прогрессирования ДР после начала инсулинотерапии. Это также подтверждают данные, полученные в результате исследования распространенности и прогрессирования ДР, проведенного в Санкт-Петербурге в 1995-1999 гг. [19]. В том исследовании длительностью 30 месяцев в группе больных СД 2-го типа с отсутствием изменений на глазном дне в начале наблюдения появление ретинопатии было отмечено в 16,8% случаев, в то время как у пациентов с исходной непролиферативной ДР — в 23,0%, а с препролиферативной — в 42,1% случаев [23-24]. Таким образом, ухудшение состояния сетчатки чаще встречается у больных с более тяжелыми стадиями ДР до начала ИТ и реже — при отсутствии изменений на глазном дне либо при минимальных проявлениях ретинопатии. И в нашем исследовании более выраженные изменения сетчатки в группе с поздним началом инсулинотерапии мы связываем с тем, что исходный уровень ретинопатии до перевода на ИТ был выше, чем у пациентов с ранним началом инсулинотерапии.

Заключение

Развитие и прогрессирование диабетической ретинопатии зависит от многих факторов и каждый из них влияет на прогноз заболевания. В международных консенсусах EASD (European Association for the Study of Diabetes) и ADA (American Diabetes Association) показанием для инсулинотерапии является уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) $\geq 7\%$. При анализе сахароснижающей терапии четко сформулированы преимущества инсулинотерапии: нет ограничения дозы, не-

высокая стоимость, улучшение липидного профиля. Однако, зачастую момент начала инсулинотерапии откладывается не только из-за нежелания пациента, но и из-за опасений врача в результате неправильного понимания смысла инсулинотерапии. Преодолеть «психологическую инсулинорезистентность» реально и в действительности достаточно просто. Стратегия преодоления этих барьеров должна заключаться в заверении пациентов с диабетом в том, что их беспокойство является совершенно нормальным, выявлять специфические проблемы и решать их с помощью соответствующих средств и возможностей. Основной акцент следует сделать на долгосрочных (улучшение гликемического контроля, снижение риска развития осложнений) и краткосрочных (больше энергии, лучше самочувствие) преимуществах, которые инсулинотерапия предоставляет пациентам с диабетом.

Своевременное начало инсулинотерапии улучшает прогноз развития осложнений сахарного диабета, в частности диабетической ангиоретинопатии. Для пациентов с ранним началом инсулинотерапии характерно более мягкое течение диабетической ретинопатии, преобладание начальных стадий. Мы связываем это с изначально лучшим состоянием сетчатки на момент начала инсулинотерапии и с уменьшением риска частых гипогликемий при исходной умеренной декомпенсации гликемии. Учитывая небольшой срок и объем исследования, результаты являются спорными и требуют дальнейшего изучения проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. National Diabetes Data Group. Diabetes in America. 2d ed. Bethesda, Md.: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995. — NIH publication. — Vol. 95. — P. 1468.
2. Abaira C., Colwell J.A., Nuttall F.Q. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes (VA CSDM): results of the feasibility trial // *Diab. Care.* — 1995. — Vol. 18. — P. 113-1123.
3. Klein R., Klein B.E., Moss S.E. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 124 (1 Pt 2). — P. 90-96.
4. Nathan D.M. Long-term complications of diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328, №23. — P. 1676-1685.
5. WHO. Report of the expert committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diab. Care.* — 1999. — Vol. 23, №1. — P. 4-19.
6. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию: Руководство для врачей. — М.: Берг, 1998. — 200 с.
7. Майоров А.Ю., Науменкова И.В. Современные сахароснижающие средства в лечении сахарного диабета 2-го типа // *PMЖ.* — 2001. — Т. 9, № 24. — С. 1105-1112.
8. Frazier L., Mulrow C., Alexander L. Need for insulin therapy in type 2 diabetes mellitus // *Arch. Intern. Med.* — 1987. — Vol. 147. — P. 1085-1089.
9. Goddijn P.P., Bilo H.J., Feskens E.J., Groenier K.H., Van der Zee K.I., Meyboom-de Jong B. Longitudinal study on glycaemic control and quality of life in patients with Type 2 diabetes mellitus referred for intensified control // *Diab. Med.* — 1999. — Vol. 1, № 16. — P. 23-30.
10. Guillausseau P.J., Massin P., Charles M.A., Allaguy H., Guvenli Z., Virally M., Tielmans D., Assayag M., Warnet A., Lubetzki J. Glycaemic control and development of retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a longitudinal study // *Diab. Med.* — 1998. — Vol. 15, №2. — P. 151-155.

Полный список литературы на сайтах
www.mfv.ru, www.pmarchive.ru