Актуальные вопросы диагностики и лечения сахарного диабета 2 типа и его осложнений

С каждым годом увеличивается число страдающих сахарным диабетом (СД). Хроническая гипергликемия приводит к поражению органов и систем и, как следствие, ранней инвалидизации и смерти пациентов с СД.

В рамках сателлитного симпозиума компании «Берлин-Хеми/А. Менарини», состоявшегося 6 октября 2022 г. в Ростове-на-Дону, ведущие отечественные эксперты в области эндокринологии рассмотрели актуальные вопросы диагностики и лечения СД 2 типа и его осложнений, в частности преимущество комбинаций препаратов, воздействующих на разные механизмы развития патологии.

Поражение нервной системы при сахарном диабете как междисциплинарная проблема

Как отметил к.м.н., доцент кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Алексей Вадимович ЗИЛОВ, сахарный диабет (СД) 2 типа является одной из самых частых причин поражения периферической нервной системы.

Диабетическая нейропатия – комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате СД[1].

В настоящее время выделяют такие виды диабетической нейропатии, как дистальная нейропатия, мононейропатия, автономная нейропатия, радикулопатия или полирадикулопатия.

Наиболее распространенной диабетической нейропатией считается дистальная нейропатия, или периферическая сенсомоторная, при которой поражаются нервные волокна конечностей по типу «носки и перчатки».

Актуальность проблемы СД обусловлена значительной его распространенностью и высоким риском инвалидизации и смерти больных вследствие развившихся осложнений. Так, согласно данным эпидемиологических исследований, в России зарегистрировано около 4 млн пациентов с СД. Кроме того, у 3,5 млн заболевание еще не диагностировано.

У трети пациентов с СД могут иметь место различные варианты поражения нервной системы. При длительном течении СД распространенность диабетической полинейропатии может достигать 60%. Диабетическая нейропатия в свою очередь существенно повышает риск ампутации нижних конечностей[2, 3].

У 10–13% пациентов клинические проявления нейропатии отмечаются уже на начальных стадиях нарушения углеводного обмена (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе)[4].

В ряде российских исследований оценены распространенность, факторы риска развития и выраженность полинейропатии у больных СД 1 типа. При СД 1 типа высока частота субклинической нейропатии – 45,8%. Манифестная нейропатия отмечается в 22,5% случаев. Основополагающим фактором риска развития и тяжести диабетической полинейропатии является длительность нарушения

[1] Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. М., 2020.

[2] Береговский В.Б., Храмилин В.Н., Демидова И.Ю. и др. Диабетическая дистальная полинейропатия. Обзор современных рекомендаций. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015; 9 (1): 60–68.

[3] Аметов А.С., Черникова Н.А. Современные аспекты лечения диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом. Медицинский совет. 2016; 8: 54–57.

[4] Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. Diabetes Care. 2008; 31 (3): 464–469.

углеводного обмена. У больных СД 1 типа с риском развития диабетической полинейропатии коррелируют ретинопатия, повышенный уровень холестерина, триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности, курение. Изучены также распространенность, особенности диагностики и лечения автономной диабетической нейропатии, в частности гастроинтестинальной[5]. Показано, что основными клиническими проявлениями моторно-эвакуаторной дисфункции желудка являются жжение в эпигастрии, тошнота/рвота и отрыжка. Прогрессирование гастроинтестинальной формы автономной нейропатии у пациентов с СД 1 типа приводит к замедлению всасывания пищи, снижению эффективности инсулинотерапии и повышению риска развития гипогликемии. При этом применение у пациентов с СД 1 типа препаратов с прокинетическим действием сопровождается улучшением клинической симптоматики.

При СД 2 типа длительность СД также является главным фактором риска развития диабетической полинейропатии. Дополнительными факторами риска считаются артериальная гипертензия, ретинопатия и нефропатия. Динамика уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) за короткий период времени или текущее значение глюкозы не влияют на выраженность диабетической нейропатии[6].

Скрининг диабетической периферической нейропатии проводится у всех пациентов с СД 1 типа через пять лет от дебюта заболевания, у пациентов с СД 2 типа – в момент установления диагноза.

При диагностике диабетической нейропатии прежде всего оценивают жалобы и клинические признаки поражения периферических нервов. Так, характерными считаются жалобы на боль в стопах различной интенсивности в покое, чаще в ночные и вечерние часы, парестезии, зябкость стоп, судороги в мышцах голеней и стоп. Осмотр позволяет выявить сухость кожи, атрофию мышц, характерную деформацию пальцев (молоткообразная деформация). Для оценки периферической чувствительности используют различные методики, такие как градуированный камертон на медиальной поверхности головки первой плюсневой кости, касание теплым/холодным предметом (ТипТерм), покалывание неврологической иглой, касание монофиламентом подошвенной поверхности стопы, пассивное сгибание в суставах пальцев стопы, определение сухожильных рефлексов с помощью неврологического молоточка.

В качестве дополнительного метода диагностики показана электронейромиография. На сегодняшний день электронейромиография используется для выявления атипичных клинических случаев.

По словам А.В. Зилова, для оценки выраженности симптомов нейропатии у пациентов с СД в клинической практике используются опросники, в частности MNSI (Michigan Neuropath Screening Instrument). Для верификации болевой диабетической нейропатии применяется DN4 (Douleur Neuropathiqueen 4 questions).

Применяются также методы морфологического исследования, в частности биопсия кожи.

На сегодняшний день для выявления поражения тонких волокон вместо стандартной биопсии все чаще используют конфокальную микроскопию, которая позволяет выявить не только клинические, но и субклинические формы диабетической нейропатии.

Базовые механизмы развития осложнений СД – хроническая гипергликемия и оксидативный стресс. Таким образом, диабетическая нейропатия является следствием структурно-функциональных изменений и метаболического дисбаланса в периферических нервах.

Однако интенсивный контроль гликемии не может полностью предотвратить развитие микрососудистых осложнений, особенно при СД 2 типа. Точками приложения патогенетической терапии и профилактики развития диабетической нейропатии являются:

- торможение полиолового пути метаболизма глюкозы и уменьшение накопления токсичного сорбитола и фруктозы в шванновских клетках миелиновой оболочки аксонов (ингибиторы альдозоредуктазы);
- замещение эссенциальных жирных кислот (гамма-линолевая кислота);
- снижение оксидативного стресса (альфа-липоевая кислота (АЛК), витамин Е);
- блокада протеинкиназы С (рубоксистаурин);
- регенерация нейронов (факторы роста нервов);
- улучшение эндоневрального кровотока (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента);
- торможение образования токсичных продуктов гликирования (АЛК, пимагедин, бенфотиамин).

Итак, патогенетическими эффектами в отношении диабетической нейропатии обладают препараты разных классов. Однако в настоящее время только АЛК является патогенетически обоснованным средством терапии диабетической полинейропатии. Она обладает комплексным действием, охваты-

[5] Буденная И.Ю. Диагностика и лечение нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с другими формами диабетической автономной нейропатии: дис. … канд. мед. наук. М., 2014.

[6] Фокина А.С. Влияние контроля углеводного обмена на течение нейропатии и состояние микроциркуляции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: дис. … канд. мед. наук. М., 2022.

вая большинство перечисленных выше путей патогенеза диабетической полинейропатии.

В большом количестве клинических испытаний подтверждены высокая эффективность и безопасность АЛК при диабетической полинейропатии. Кроме того, в рекомендациях экспертов Международной диабетической федерации 2017 г. АЛК указана как средство для профилактики развития синдрома диабетической стопы.

Эффект АЛК обусловлен ее антиоксидантным действием. Установлено, что АЛК является мощным перехватчиком свободных радикалов, улучшает кровоснабжение нерва, оказывает нейропротективное и нейротрофическое воздействие, подавляет активацию факторов воспаления. При этом АЛК обладает как прямой, так и непрямой антиоксидантной активностью[7].

Антиоксидантный эффект АЛК позволяет уменьшить клинические проявления поражения периферических нервов у пациентов с ранними формами диабетической нейропатии, а на субклинических стадиях – задержать прогрессирование заболевания.

АЛК обладает не только антиоксидантным потенциалом, но и способностью восстанавливать энергетический обмен нейронов, что делает ее патогенетически значимым препаратом в лечении диабетической нейропатии.

Как было отмечено ранее, эффективность и патогенетическое действие АЛК доказаны в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях. Так, в исследовании эффективности АЛК у больных СД 2 типа с манифестной диабетической полинейропатией было выделено две группы: первая – с HbA1c менее 7%, вторая – с HbA1c 7% и более. Пациенты обеих групп получали АЛК в течение четырех месяцев. АЛК была эффективна в обеих группах. Однако эффективность была статистически более выраженной в группе хорошего контроля гликемии.

> АЛК является мощным перехватчиком свободных радикалов, улучшает кровоснабжение нерва, оказывает нейропротективное и нейротрофическое воздействие, подавляет активацию факторов воспаления. Обладает как прямой, так и непрямой антиоксидантной активностью. Антиоксидантный эффект АЛК позволяет уменьшить клинические проявления поражения периферических нервов у пациентов с ранними формами диабетической нейропатии, а на субклинических стадиях – задержать прогрессирование заболевания

Инфузионная терапия АЛК (препаратом Берлитион, компания «Берлин-Хеми/А. Менарини») приводит к значительному снижению выраженности позитивных (боль, жжение, парестезии) и негативных (онемение, гипостезия) симптомов диабетической полинейропатии. Согласно данным исследований, у 95,5% пациентов имели место достоверное снижение симптомов диабетической полинейропатии, улучшение вибрационной чувствительности.

Как отметил докладчик, более чем за два десятилетия использования АЛК в России произошли определенные изменения в подходах к ее назначению. Ранее АЛК назначалась в виде внутривенного капельного курса в течение 20–21 дня. Далее больные переводились на пероральный прием препарата (капсулы) до трех месяцев с дальнейшим перерывом. Предполагалось использовать препарат девять месяцев в году с месячным перерывом.

На сегодняшний день наблюдается тенденция к уменьшению длительности курсов внутривенных инъекций АЛК, тогда как в исследованиях достоверно доказано, что более длительный внутривенный капельный курс (до 20 дней) эффективнее короткого (10 дней) в отношении уменьшения выраженности симптомов диабетической полинейропатии.

В ходе многоцентрового рандомизированного исследования NATHAN было показано, что пероральный прием АЛК в дозе 600 мг/сут в течение четырех лет предупреждал прогрессирование диабетической полинейропатии и развитие синдрома диабетической стопы[8].

При сосудистых осложнениях СД следует начинать терапию с внутривенных инфузий препарата, далее переходить на пероральную форму. Рекомендуемая схема лечения: внутривенное капельное введение раствора АЛК в дозе 600 мг/сут в течение двух-трех недель с последующим приемом 600 мг/сут перорально в течение двух – четырех месяцев.

Докладчик отметил, что на фоне СД может развиться диффузное дегенеративное поражение головного мозга – диабетическая энцефалопатия. Одним из препаратов, оказывающих воздействие сразу на несколько звеньев патогенеза

[7] Соловьева Э.Ю., Джутова Э.Д., Тютюмова Е.А. Современные подходы к антиоксидантной терапии диабетической нейропатии в амбулаторной практике. Эффективная фармакотерапия. 2016; 25: 38–46.

[8] Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. Diabetes Care. 2011; 34 (9): 2054–2060.

диабетической энцефалопатии, является дипиридамол (препарат Курантил, компания «Берлин-Хеми/А. Менарини»). Он вызывает обратное развитие периферической ишемии, уменьшает оксидативный стресс, улучшает микроциркуляцию, стимулирует ангиогенез и коллатеральное кровообращение, а также улучшает кровоток в периферических артериях, увеличивает образование и биодоступность оксида азота в тканях.

Под влиянием дипиридамола у пациентов с диабетической энцефалопатией улучшаются когнитивные функции, концентрация внимания, память, повышается качество жизни.

В заключение А.В. Зилов отметил, что для эффективной профилактики и лечения осложнений у пациентов с СД необходимым условием является достижение целевых значений гликемического контроля. Следует помнить, что именно врачу-эндокринологу отводится ведущее место в диагностике диабетической нейропатии и определении группы риска. Своевременная диагностика, профилактика и раннее начало патогенетической терапии осложнений СД, таких как диабетическая нейропатия и энцефалопатия, позволяют предотвратить инвалидизацию и улучшить прогноз пациентов.

Роль ингибиторов дипептидилпептидазы 4 в управлении сахарным диабетом 2 типа с позиции патогенеза

Продолжила симпозиум к.м.н., доцент кафедры урологии и репродуктивного здоровья семьи Ростовского государственного медицинского университета Залина Руслановна ГУСОВА. Она отметила, что СД по-прежнему остается вызовом современной медицине.

На сегодняшний день наблюдаются изменения в методиках лечения СД и понимании глубинных процессов, определяющих его патогенез.

Несмотря на широкий перечень препаратов для коррекции гликемии при СД 2 типа, у большой группы пациентов контроль гликемии неудовлетворительный. Во многом это обусловлено спецификой течения заболевания и клинической инертностью специалистов.

Учитывая прогрессирующий характер течения СД 2 типа, необходимо своевременно интенсифицировать терапию, назначая эффективные комбинации сахароснижающих препаратов.

В патогенезе СД 2 типа наряду с гипергликемией важную роль играют такие механизмы, как нарушение функции бета-клеток поджелудочной железы в секреции инсулина, уменьшение их массы, снижение инкретинового эффекта, дефект альфа-клеток, инсулинорезистентность. Следовательно, все они являются потенциальными мишенями для фармакологического вмешательства.

Метформин – препарат, улучшающий чувствительность тканей к инсулину. В клинической практике метформин остается препаратом первой линии на старте лечения СД 2 типа. Однако у значительной части пациентов монотерапия метформином не позволяет добиться и длительно поддерживать целевые показатели углеводного обмена.

В связи с этим встает вопрос: препарат какой группы нужно добавить к метформину для повышения эффективности терапии СД 2 типа – ингибитор дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) или натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2)?

По словам З.Р. Гусовой, предпочтение следует отдать ингибиторам ДПП-4, поскольку они обладают инкретиновой активностью, глюкозозависимым эффектом. Кроме того, низкий риск гипогликемий при их применении, отсутствие негативного влияния на артериальное давление и потенциальная способность положительно влиять на функцию бета-клеток позволяют рассматривать их в качестве компонента комбинированной терапии СД 2 типа.

Преимуществами ингибиторов ДПП-4 перед препаратами других классов также являются нейтральное влияние на массу тела и отсутствие неблагоприятного эффекта на сердечно-сосудистые исходы.

Инкретиннаправленная терапия воздействует на большинство звеньев патогенеза СД 2 типа.

Исследования последних лет продемонстрировали положительное влияние ингибиторов ДПП-4 на функцию почек, что обусловлено как гликемическими, так и внегликемическими эффектами.

Метаанализ исследований эффективности ингибиторов ДПП-4 у пациентов с терминальной хронической болезнью почек показал, что на фоне приема ингибитора ДПП-4 снижался риск смерти от любых причин на 57%, ишемического инсульта – на 23%, сердечно-сосудистых событий – на 24%. При этом риск развития инфаркта миокарда, госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности и гипогликемии значимо не изменился.

В ряде исследовательских работ получены данные о потенциальном влиянии ингибиторов ДПП-4 на сердечно-сосудистую систему. Установлено, что ингибиторы ДПП-4 за счет воздействия на механизмы апоптоза, воспаления, атерогенеза оказывают кардиопротективный эффект, снижая сердечно-сосудистый риск, осуществляя защиту миокарда от ишемии и артериальную вазодилатацию.

Результаты доклинических исследований свидетельствуют о том, что ингибиторы ДПП-4 способны обеспечить дополнительные

сердечно-сосудистые эффекты, замедляя прогрессирование атеросклероза.

Ситаглиптин (препарат Кселевия, компания «Берлин-Хеми/А. Менарини») – наиболее часто назначаемый препарат из группы ингибиторов ДПП-4. Ситаглиптин влияет на содержание активных форм инкретинов, инсулина, снижает уровень глюкагона и постпрандиальной глюкозы.

Важно, что ситаглиптин обеспечивает достижение целей гликемического контроля без осложнений и побочных эффектов, в частности не вызывает развития гипогликемии и прибавку массу тела.

Благоприятный профиль безопасности ситаглиптина позволяет применять его у пожилых и пациентов с нарушением функции печени и почек.

Возраст пациентов не оказывает клинически значимого воздействия на фармакокинетические параметры ситаглиптина. По сравнению с молодыми пациентами у пожилых концентрация ситаглиптина выше на 19%.

Коррекции дозы препарата в зависимости от возраста больного не требуется.

Масштабное исследование TECOS по оценке сердечно-сосудистых исходов ситаглиптина продемонстрировало высокий профиль его сердечно-сосудистой безопасности. Показано отсутствие статистически достоверных различий по частоте достижения комбинированных сердечно-сосудистых событий (смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, нестабильной стенокардии, требующей госпитализации) по сравнению с традиционным лечением, а также отсутствие увеличения числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у получавших ситаглиптин по сравнению с получавшими плацебо.

> Метаанализ исследований эффективности ингибиторов ДПП-4 у пациентов с терминальной хронической болезнью почек показал, что на фоне их приема снижался риск смерти от любых причин на 57%, ишемического инсульта – на 23%, сердечно-сосудистых событий – на 24%. При этом риск развития инфаркта миокарда, госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности и гипогликемии значимо не изменился

Кроме того, терапия ситаглиптином не увеличивала риск сердечно-сосудистых событий или снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации у пациентов с установленным сердечно-сосудистым и почечным заболеванием.

Полученные в ходе многолетнего наблюдения данные подтверждают профиль сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина у больных СД 2 типа с высоким сердечно-сосудистым риском[9].

Таким образом, спектр показаний к применению ситаглиптина широк и включает пациентов с сахарным диабетом, лиц с различной степенью нарушения функции почек, в том числе с терминальной стадией хронической болезни почек.

По словам докладчика, к исследованным негликемическим эффектам ситаглиптина можно отнести способность снижать систолическое артериальное давление у пациентов с артериальной гипертензией и СД 2 типа, при этом независимо от снижения массы тела и улучшения качества гликемического контроля.

Одним из важных преимуществ ситаглиптина (препарата Кселевия) является удобство применения, что значительно повышает приверженность пациентов лечению.

Рекомендуемая доза препарата составляет 100 мг/сут независимо от приема пищи.

Современная сахароснижающая терапия должна быть комбинированной.

На сегодняшний день доказана эффективность комбинации метформина с ингибиторами ДПП-4.

В клинической практике широко применяется фиксированная комбинация метформина и ситаглиптина (препарат Янумет, компания «Берлин-Хеми/А. Менарини») с доказанной высокой сахароснижающей активностью и низким риском гипогликемий и побочных эффектов.

Препарат Янумет обеспечивает уникальное глюкозозависимое действие у пациентов с СД 2 типа, в том числе пожилого возраста, и сопутствующими заболеваниями.

Доказанные эффективность и безопасность фиксированной комбинации «метформин + ситаглиптин» позволяют рекомендовать Янумет в качестве препарата выбора при инициации терапии, а также на всех этапах интенсификации лечения СД 2 типа.

Подводя итог, З.Р. Гусова подчеркнула необходимость комплексного подхода к ведению пациентов с СД 2 типа. Важными требованиями при выборе препарата являются широкое патогенетическое действие, длительный гликемический эффект и подтвержденная безопасность, в том числе в отношении сердечно-сосудистой системы.

[9] Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2015; 373 (3): 232–242.