



Сахарный диабет 2 типа: ключевые моменты для изменения сахароснижающей терапии

В рамках научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями», которая состоялась 7 ноября 2024 г., о последних изменениях в алгоритмах лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа рассказала д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Анна Ральфовна ВОЛКОВА.



В настоящее время основной целью лечения сахарного диабета (СД) 2 типа считается достижение целевой гликемии. Выбор данной цели обусловлен результатами ряда исследований.

Так, в начале 2000-х гг. были проведены масштабные исследования ACCORD и ADVANCE по оценке эффективности интенсивного подхода к лечению СД 2 типа. В исследовании ACCORD сравнивался интенсивный и стандартный гликемический контроль у больных СД 2 типа с высоким сердечно-сосудистым риском¹. Однако данное исследование было досрочно прекращено из-за увеличения в группе интенсивной терапии смертельных исходов преимущественно от сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве основной причины сердечно-сосудистой смерти указывалось повышение частоты гипогликемий².

Более поздние данные подтвердили, что гипогликемии на фоне интенсивной сахароснижающей терапии увеличивают вероятность смерти у пациентов с СД 2 типа³.

Гипогликемия оказывает значительное влияние на сердечно-сосудистую систему и может привести к сердечно-сосудистой дисфункции. Установлено, что при гипогликемии происходит выброс контринсулярных факторов, а секреция адреналина возрастает в 100 раз. Повышение активности симпатoadреналовой системы приводит к подъему артериального давления, увеличению частоты сердечных сокращений и сократимости миокарда, нарушению реполяризации кардиомиоцитов и выраженной гипокалиемии. Вследствие этого повышается потребность миокарда в кислороде, а также его эктопическая активность. Изменения, вызванные гипогликемией, могут приводить к нарушению эндотелиальной функции и вазодилатации, ухудшению кровоснабжения органов и тканей, а также гиперкоагуляции, увеличению риска развития тромбозов, тромбоземболий и воспаления. Перечисленные патофизиологические эффекты гипогликемии связаны с высоким риском развития инсуль-

та, стенокардии, инфаркта миокарда, фатальной аритмии и внезапной смерти.

Пациенты с СД 2 типа могут не распознавать симптомы гипогликемии, поэтому на фоне интенсивного лечения особое внимание следует уделять контролю уровня глюкозы в крови.

В разных группах больных СД соотношение риска и пользы интенсивного контроля гликемии может различаться. Так, потенциальная польза от интенсивного лечения отмечена у лиц молодого и среднего возраста с впервые выявленным СД 2 типа в отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний. Потенциальные риски интенсивного гликемического контроля имеют место у пациентов с длительным течением СД 2 типа, пожилого возраста, с эпизодами тяжелой гипогликемии в анамнезе и прогрессирующим атеросклерозом⁴.

С учетом полученных данных в 2011 г. были обновлены Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД.

¹ Goff D.C., Gerstein H.C., Ginsberg H.N., et al. Prevention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus: current knowledge and rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Am. J. Cardiol. 2007; 99 (12A): 4i–20i.

² Drake J.W. Intensive therapy of type 2 diabetes (ACCORD trial) (october 2008). Cleve. Clin. J. Med. 2009; 76 (2): 83.

³ Christou M.A., Christou P.A., Kyriakopoulos C., et al. Effects of hypoglycemia on cardiovascular function in patients with diabetes. Int. J. Mol. Sci. 2023; 24 (11): 9357.

⁴ Patel A., MacMahon S., Chalmers J., et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2008; 358 (24): 2560–2572.



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

В частности, в них появился раздел по индивидуализированному выбору целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Так, целевой уровень HbA1c зависит от возраста пациента, его функциональной зависимости/независимости, наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и риска гипогликемий⁵.

В соответствии с рекомендациями по лечению СД 2 типа 2023 г. для большинства взрослых пациентов с СД 2 типа адекватным является целевой уровень HbA1c менее 7,0%. У лиц молодого и среднего возраста без атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и/или риска развития тяжелой гипогликемии целевой уровень HbA1c должен составлять менее 6,5 и 7,0% соответственно, при наличии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и/или риска развития тяжелой гипогликемии – менее 7,0 и 7,5% соответственно. В группе функционально зависимых пациентов пожилого возраста без старческой астении и/или деменции целями терапии являются показатели HbA1c менее 8,0%, со старческой астенией и/или деменцией – менее 8,5%⁶.

Внедрение в клиническую практику ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), глиптинов, позволило обеспечивать безопасный гликемический контроль даже у коморбидных и пожилых пациентов с СД 2 типа. Преимуществами ингибиторов ДПП-4 перед другими классами сахароснижающих препаратов являются хорошая переносимость лечения, однократный прием (кроме вилдаглиптина), низкий

риск гипогликемий, возможность использования при сниженной функции почек.

Ингибиторы ДПП-4 могут применяться в качестве терапии первой линии при условии доступности и невысокой стоимости, а также в качестве терапии второй или третьей линии в комбинации с метформином или в составе тройной комбинации пероральных сахароснижающих препаратов, а также в сочетании с инсулином.

Препараты данного класса блокируют ДПП-4, что препятствует деградации глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). На сегодняшний день установлено, что данный инкретиновый гормон стимулирует секрецию инсулина при высоких значениях гликемии и снижает секрецию глюкагона. При СД 2 типа инкретиновый эффект снижен из-за уменьшения массы β -клеток и секреции ГПП-1⁷.

По словам профессора А.Р. Волковой, ингибиторы ДПП-4 были разработаны позднее агонистов рецепторов ГПП-1. Данные препараты связываются с рецепторами ГПП-1 в тканях и таким образом активируют глюкозависимую секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы.

Возможности ранней комбинированной терапии ингибитором ДПП-4 ситаглиптином и метформином в коррекции гипергликемии у пациентов с СД 2 типа были оценены в ряде исследований. В частности, показано, что стартовая комбинированная терапия обеспечивала снижение уровня HbA1c на протяжении 104 недель.

При этом оптимальной терапевтической опцией в отношении достижения контроля гликемии является комбинация ситаглиптина в дозе 50 мг два раза в сутки и метформина в дозе 1000 мг два раза в сутки (Велметия®)⁸.

Метформин остается основным препаратом для инициации медикаментозной терапии у большинства пациентов с СД 2 типа. Он подавляет продукцию глюкозы печенью и снижает инсулинорезистентность. На уровне инсулинового рецептора метформин активирует тирозиновую киназу – ключевой фермент, который опосредует проведение сигнала внутрь клетки.

Ситаглиптин нормализует секрецию глюкагона, что позволяет значительно улучшить контроль гликемии. Согласно результатам рандомизированного исследования, в рамках которого пациенты с СД 2 типа получали ситаглиптин или плацебо, ситаглиптин угнетал постпрандиальную секрецию глюкагона α -клетками поджелудочной железы⁹.

При выборе сахароснижающей терапии следует учитывать ее способность влиять на вариабельность гликемии. В ряде работ была доказана роль ситаглиптина в снижении вариабельности гликемии у пациентов с СД 2 типа. Так, добавление ситаглиптина в дозе 50 мг два раза в день к текущей терапии метформином улучшило 24-часовой контроль гликемии и функцию β -клеток¹⁰.

Кроме того, представлены многочисленные доказательства сердечно-сосудистой безопасности

⁵ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 5-й выпуск. М., 2011.

⁶ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М., 2023.

⁷ Nauck M.A., Meier J.J. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4 (6): 525–536.

⁸ Williams-Herman D., Johnson J., Teng R., et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2010; 12 (5): 442–451.

⁹ Muscelli E., Casolaro A., Gastaldelli A., et al. Mechanisms for the antihyperglycemic effect of sitagliptin in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (8): 2818–2826.

¹⁰ Brazg R., Xu L., Dalla Man C., et al. Effect of adding sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, to metformin on 24-h glycaemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2007; 9 (2): 186–193.



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

ингибиторов ДПП-4, включая ситаглиптин^{11,12}.

В рандомизированном исследовании TECOS показано, что у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями добавление ситаглиптина к обычной терапии не увеличивало риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности или других нежелательных явлений¹³.

В рамках многоцентровой наблюдательной программы «Диа-Да» в амбулаторных условиях проводилась оценка эффективности и безопасности применения ситаглиптина в комбинации с метформином у больных СД 2 типа из десяти городов России. Анализ данных показал, что через шесть месяцев терапии ситаглиптином в комбинации с метформином у пациентов с исходным уровнем HbA1c более 10% его снижение составило 4,1%. При этом оно было тем больше, чем выше был исходный уровень. Был сделан вывод, что комбинация ситаглиптина и метформина эффективна в уменьшении частоты гипогликемий и массы тела, а также в достижении целевых показателей HbA1c¹⁴.

На сегодняшний день опубликованы данные о значимой роли метаболической хирургии в лечении ожирения и СД 2 типа. Метаболическая хирургия рекомендуется для лечения СД 2 типа у взрослых пациентов с индексом массы тела (ИМТ) 35 кг/м² и более, не достигших контроля гликемии после нескольких попыток нехирургического лечения ожирения (изменение образа жизни, медикаментозная терапия). Возможность

применения метаболической хирургии также может рассматриваться у лиц с ИМТ 30 кг/м² и более, не достигающих снижения массы тела и контроля гликемии на фоне нехирургического лечения⁶.

На данный момент времени наиболее распространенными вариантами бариатрических операций являются продольная резекция желудка и гастрощунтирование. При этом выбор вида операции строго не регламентирован. Однако гастрощунтирование считается золотым стандартом лечения ожирения у пациентов с СД 2 типа. При использовании данного метода снижение массы тела обеспечивается за счет рестрикции и мальабсорбции, а также повышения уровня ГПП-1.

В работах отечественных авторов отмечено, что эффективность продольной резекции желудка и гастрощунтирования в отношении снижения массы тела была сопоставима у пациентов без диабета и у пациентов с СД 2 типа. Не вызывает сомнений эффективность бариатрических операций и в достижении ремиссии СД 2 типа¹⁵. Согласно современным отечественным клиническим рекомендациям, критериями ремиссии СД 2 типа служат⁶:

- отмена сахароснижающей терапии;
- удержание HbA1c на уровне 6,5% и менее в течение как минимум трех месяцев после отмены сахароснижающих препаратов;
- уровень глюкозы в плазме натощак менее 7,0 ммоль/л и расчетный уровень HbA1c менее 6,5% (при наличии факторов, искажающих уровень лабораторно измеренного HbA1c).

Достижение ремиссии СД 2 типа у пациентов с ожирением после бариатрической операции ассоциировано с такими факторами, как исходно сохраненный уровень С-пептида натощак, СД 2 типа легкой и средней степени тяжести (не слишком высокие исходные значения глюкозы натощак и HbA1c), регулярные визиты к врачу и посещение школы здоровья. Согласно зарубежным рекомендациям по лечению пациентов с СД 2 типа и ожирением, после бариатрических операций предпочтение следует отдавать методам лечения, которые не вызывают гипогликемий, нейтральны в отношении массы тела или способствуют ее снижению, таким как метформин в сниженных дозах, агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4. Ингибиторы ДПП-4 считаются наиболее подходящими для пациентов, перенесших бариатрическую операцию, вследствие относительно мягкого профиля побочных эффектов¹⁶.

Следует отметить, что повторный набор массы тела ассоциирован с ухудшением течения артериальной гипертензии и СД 2 типа. Клинически значимым считается повторный набор на 15% от потерянной массы тела¹⁷. Установлено, что регулярные визиты к врачу – наиболее эффективный подход к удержанию массы тела у пациентов после бариатрических операций¹⁸.

По мнению российских ученых, к предикторам клинически значимого повторного набора массы тела после бариатрического вмешательства относятся недостаточное снижение уровня инсулина, низкая двигательная активность, редкие контакты с врачом по инициативе пациента¹⁷. ☼

¹¹ Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E., et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 2013; 369 (14): 1317–1326.

¹² White W.B., Cannon C.P., Heller S.R., et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2013; 369 (14): 1327–1335.

¹³ 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.

¹⁴ Шестакова М.В. Опыт применения ситаглиптина (первого ингибитора ДПП-4) в лечении сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты наблюдательной программы диа-Да? Сахарный диабет. 2010; 13 (3): 57–60.

¹⁵ Мозгунова В.С., Семикова Г.В., Волкова А.Р., Ковалева А.А. Ремиссия сахарного диабета 2 типа у пациентов с ожирением после бариатрических операций. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023; 12 (1): 22–27.

¹⁶ Mulla C.M., Baloch N.M., Hafida S. Management of diabetes in patients undergoing bariatric surgery. Curr. Diab. Rep. 2019; 19 (11): 112.

¹⁷ Волкова А.Р., Фишман М.Б., Семикова Г.В. Динамика массы тела и сопутствующих состояний у пациентов с ожирением после выполнения бариатрических вмешательств. Эндокринная хирургия. 2019; 13 (4): 175–182.

¹⁸ Yumuk V., Frühbeck G., Oppert J.M., et al. An EASO position statement on multidisciplinary obesity management in adults. Obes. Facts. 2014; 7 (2): 96–101.