

Частота выявления новых случаев сахарного диабета 2-го типа и эффективность сахароснижающей терапии у впервые выявленных пациентов: результаты исследования DIABETTER

Б.Н. МАНЬКОВСКИЙ, чл.-корр. НАМН Украины, д. мед. н., профессор

/Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев/

Резюме

Поширеність нових випадків цукрового діабету 2-го типу та ефективність цукрознижуючої терапії у вперше діагностованих пацієнтів: результати дослідження DIABETTER

Б.М. Маньковський

Діагностика цукрового діабету 2-го типу потребує проведення активного скрінінгу. В статті наведено результати обстеження 5349 осіб, з яких у 3805 був високий ризик розвитку цукрового діабету. Протягом дослідження, окрім пацієнтів, направлених до ендокринолога лікарем-терапевтом, частина пацієнтів звернулася безпосередньо до нього. Всього у дослідження лікарем-ендокринологом було включено 2433 пацієнти, із них 1483 (60,95%) прийшли за направленням лікаря-терапевта і 950 (39,05%) – звернулися до ендокринолога самостійно. Призначена цукрознижуюча терапія, в основі якої був препарат Діабетон MR 60 мг, зумовила значне зниження рівня глікозильованого гемоглобіну – з $7,58 \pm 0,76\%$ на початку лікування до $6,50 \pm 0,85\%$ в кінці лікування, $p < 0,001$. Наведені дані зумовлюють необхідність активного виявлення цукрового діабету 2-го типу та призначення інтенсивної цукрознижуючої терапії вже після діагностики хвороби.

Ключові слова: цукровий діабет, цукрознижуюча терапія, Діабетон MR 60 мг

Summary

The Prevalence of Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus and Efficacy of Glucose Lowering Medications in Newly Diagnosed Patients: Results of the DIABETTER Study

B.N. Mankovsky

The active screening is necessary to diagnose type 2 diabetes mellitus. The results of the examination of 5349 persons, including 3805 with high risk of diabetes, are explored. In the study course, some patients were referred to endocrinologist by doctor of general practice, and some reached endocrinologist directly. Totally, 2433 patients were included in the study, including 1483 (60,95%) patients who visited endocrinologist with the doctor's referral, and 950 (39,05%) who came by their own.

The glucose lowering therapy which was based on Diabeton MR 60 mg led to significant decrease of glycosylated hemoglobin – from $7.58 \pm 0.76\%$ before the treatment to $6.50 \pm 0.85\%$ at the end of 3-week period, $p < 0.001$. These data dictate the need for the active screening of type 2 diabetes mellitus and the prescription of intensive glucose lowering therapy immediately after the diagnosis of the disease.

Key words: diabetes mellitus, glucose lowering medications, Diabeton MR 60 mg

В настоящее время во всех странах мира отмечается рост заболеваемости и распространенности сахарного диабета (СД), прежде всего – 2-го типа [1]. Вместе с тем, этот тип диабета может в течение достаточно длительного времени протекать бессимптомно или малосимптомно. Вследствие этих особенностей клинического течения заболевания пациенты самостоятельно не обращаются за медицинской помощью и, соответственно, СД 2-го типа не диагностируется своевременно. Такая поздняя диагностика заболевания приводит к целому ряду отрицательных последствий для течения диабета в дальнейшем. Так, ранее в исследовании UKPDS было показано, что уже при манифестации СД 2-го типа у больного утрачено 50% функционирующих бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, а при прогрессировании болезни каждый год происходит дальнейшая потеря бета-клеток в среднем на 4% в год [2]. Таким образом, становится понятным, что чем позднее происходит выявление СД 2-го типа, тем меньшее количество бета-клеток продолжает функционировать. Следовательно, возможности проведения эффективной сахароснижающей терапии существенно ограничиваются. С другой стороны, длительная гипер-

гликемия, обусловленная недиагностированным и нелеченным СД 2-го типа, ведет к развитию и прогрессированию свойственных этому заболеванию хронических микро- и макрососудистых, а также неврологических осложнений. Именно позднее выявление СД 2-го типа, по всей видимости, и объясняет тот факт, что уже в момент диагностики примерно у половины пациентов имеются осложнения болезни различной степени выраженности [3].

Таким образом, в настоящее время необходимость проведения активных мероприятий по выявлению больных СД 2-го типа, осуществление так называемого скрининга является обязательным компонентом системы здравоохранения во всех развитых странах.

В результате многочисленных клинических и эпидемиологических исследований были выявлены факторы риска развития СД 2-го типа, учет которых позволяет проводить более целенаправленный скрининг. Согласно последним рекомендациям Американской диабетической ассоциации (2011) рекомендовано проведение скрининга на наличие СД 2-го типа всем лицам старше 45 лет и людям моложе 45 лет при наличии у них избыточной массы тела или ожирения (при показателе индекса массы тела более 25 кг/м^2) и хотя бы одного из нижеперечисленных

факторов риска: наличие родственников, страдающих СД, мало-подвижный образ жизни, артериальная гипертензия, дислипидемия, рождение ребенка с массой тела более 4 кг или аномалиями развития, поликистоз яичников, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе [4]. Можно отметить, что контингент людей, которым следует проводить скрининг на наличие СД 2-го типа, достаточно велик. Разработаны специальные системы оценки риска развития заболевания, выраженного в баллах.

В качестве подходов, которые следует использовать для выявления СД 2-го типа, рекомендуются традиционные определения содержания глюкозы в плазме венозной крови натощак и при случайном определении в течение дня, а также определение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}). Американская диабетическая ассоциация в 2009 году предложила использовать определение уровня HbA_{1c} не только для контроля течения СД, как это было рекомендовано в течение многих лет, но и с целью диагностики заболевания, приняв значение этого показателя выше 6,5% в качестве диагностического критерия [5].

Диагностика СД на основе измерения уровня HbA_{1c} имеет, по нашему мнению, как ряд преимуществ, так и недостатков. К несомненным удобствам такого подхода относится возможность обследования пациента в любое время суток, получение информации о среднем уровне гликемии в течение 3 месяцев, предшествующих обследованию. Однако в настоящее время определение уровня HbA_{1c} является достаточно дорогостоящим (особенно по сравнению с измерением уровня гликемии) и не всегда адекватно стандартизированным методом.

Диагностика СД 2-го типа ни в коей мере не может являться задачей только врачей-эндокринологов, а требует тесного взаимодействия с врачами первичного звена – семейной медицины, общей практики, терапевтами.

Принимая во внимание отсутствие данных об истинной распространенности СД 2-го типа в нашей стране, необходимость изучения возможности диагностики заболевания путем определения уровня HbA_{1c}, важность отработки совместной работы терапевтов и эндокринологов по выявлению СД 2-го типа, было проведено исследование DIABETTER, результаты которого представлены в данной статье.

Целью исследования явилось изучение частоты встречаемости СД 2-го типа у лиц с факторами риска и оптимизация сахароснижающей терапии у пациентов со впервые выявленным заболеванием.

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе, в котором принимали участие врачи – терапевты, общей практики – семейной медицины, проводилось выявление лиц, у которых имелись факторы риска развития СД 2-го типа. Таким людям предлагалось обратиться к эндокринологам для определения уровня HbA_{1c} и назначения при необходимости соответствующего лечения, что составляло 2-й этап.

Полученные данные были обработаны с применением соответствующих методов описательной статистики, однофакторного и двухфакторного дисперсионного анализа с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS 13.1.

При проведении исследования были получены следующие результаты.

На первом этапе в исследование было включено 5349 человек, из них 1514 (28,3%) мужчин и 3835 (71,7%) женщин. Средний возраст исходно включенных в обследование лиц составил 58,39±11,22 года (данные здесь и далее представлены как среднее ± средне-квадратичное отклонение), индекс массы тела (ИМТ) – 30,54±5,01 кг/м², систолическое артериальное давление – 148,97±18,97 мм рт.ст. и диастолическое давление – 90,88±10,76 мм рт.ст. Кроме того, на данном этапе обращалось внимание на наличие у обследованных лиц следующих факторов риска – семейный анамнез, отягощенный по сахарному диабету, указания в анамнезе на наличие артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, инсульта, рождения ребенка с массой тела более 4 кг. На основании анализа полученных данных рассчитывался специальный показатель риска развития СД 2-го типа, выраженный в баллах. У обследованных лиц общая сумма баллов риска развития СД 2-го типа была в диапазоне от 0 до 23 баллов (средне-арифметическое значение – 10,51±2,95, медиана – 11).

Согласно условиям проведения исследования лицам, у которых риск развития диабета оценивался в 10 баллов и более, предлагалось пройти дальнейшее обследование у эндокринологов с определением уровня HbA_{1c}.

Из общей когорты исходно включенных в обследование людей показатель риска развития диабета менее 10 баллов отмечался у 1544 (28,87%) человек, а у 3805 (71,13%) – данный показатель был равен или превышал 10 баллов. Таким образом, у более чем 70% включенных в обследование людей отмечался повышенный риск развития СД 2-го типа.

Из 3805 человек, которым было предложено участвовать во втором этапе исследования по диагностике СД, к врачам-эндокринологам обратились 1483 (38,98%) человека.

В процессе исследования, кроме пациентов, направленных к эндокринологу от врача-терапевта, часть пациентов обратились к нему непосредственно. Всего в исследование врачом-эндокринологом было включено 2433 пациента. Из них 1483 (60,95%) пациента пришли по направлению от врача-терапевта и 950 (39,05%) – обратились к эндокринологу самостоятельно.

Среди пациентов, имеющих высокий риск развития СД 2-го типа (бал 10 и выше) и пришедших к эндокринологу от терапевта (1483 пациента), у 454 человек (30,61%) было отмечено повышение уровня HbA_{1c} более 6,5% и поставлен диагноз СД 2-го типа. У 366 человек показатель HbA_{1c} составил 6,5–9%, а у 88 человек (19% от общего числа лиц со впервые диагностированным СД 2-го типа) показатель HbA_{1c} превышал 9,0%.

При этом среди пациентов, обратившихся сразу к эндокринологу, у 437 (46,0%) человек было отмечено повышение уровня HbA_{1c} более 6,5% и поставлен, соответственно, диагноз СД 2-го типа. Из них у 344 человек уровень HbA_{1c} составил 6,5–9%, а у 103 человек (23,57% от общего числа лиц со впервые диагностированным СД 2-го типа) показатель HbA_{1c} превышал 9,0%.

При определении уровня HbA_{1c} эндокринологами у этих лиц было выявлено, что у 891 (36,62%) человека отмечалось повышение значения показателя выше 6,5%, т.е. выше порога для диагностики СД. Более того, у 191 человека (21% от числа лиц со впервые диагностированным СД) уровень HbA_{1c} был весьма высок и превышал 9% (рис. 1).

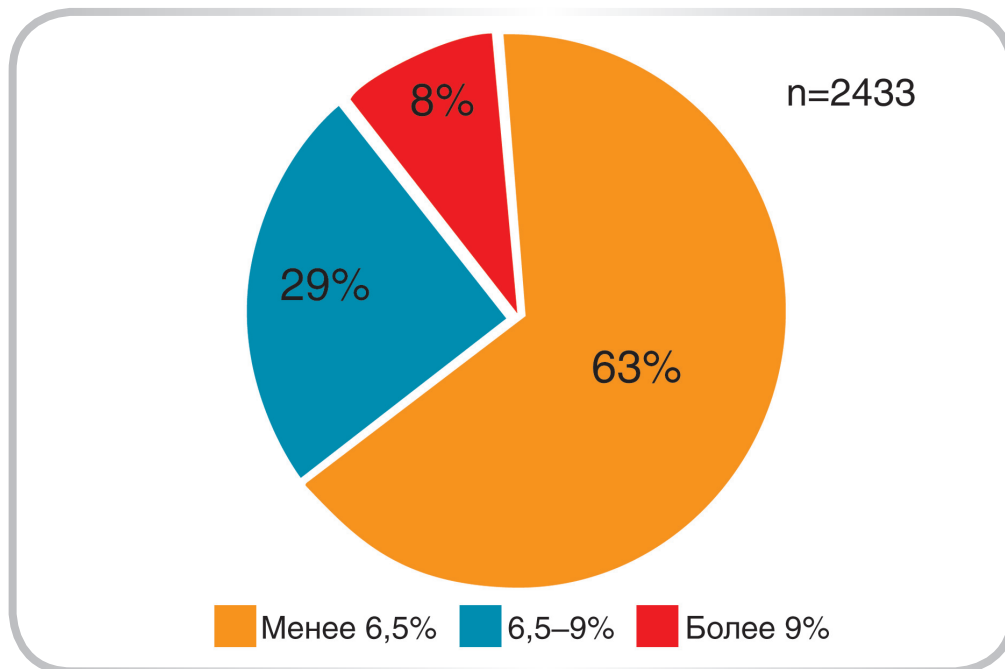


Рис. 1. Количество обследованных лиц, %, с различными показателями HbA_{1c}

Таким образом, частота впервые диагностированного, ранее не выявленного СД 2-го типа оказалась весьма высокой. Даже если рассчитать частоту встречаемости новых случаев диабета среди всех исходно включенных в обследование лиц, этот показатель составит 16,6%, что значительно превышает показатель распространенности СД в стране (2,5%). Среди людей, исходно принявших участие в исследовании, у которых имелся высокий риск развития диабета (10 и более баллов), частота выявления новых случаев заболевания составила 11,93%. Вместе с тем, можно предположить, что частота встречаемости новых случаев диабета существенно выше, поскольку из группы лиц, у которых был выявлен высокий риск СД, на обследование пришло только менее 40% человек. Представляется весьма вероятным, что при более массовом обращении лиц с факторами риска к врачам-эндокринологам число людей со вновь диагностированным заболеванием возросло бы значительно.

Обращает на себя внимание факт, что среди лиц, непосредственно обратившихся к эндокринологам, частота выявления СД была выше, чем у людей, исходно обратившихся к терапевтам. По всей видимости, у людей, которые обратились к эндокринологу, отмечались симптомы заболевания, что и объясняет, возможно, большую частоту выявления у них заболевания.

Таким образом, мы можем констатировать высокую распространенность ранее не выявленного СД 2-го типа, показатель которой среди лиц с установленными факторами риска развития заболевания достигает около 11,93%, даже при определении показателя HbA_{1c} у менее половины лиц с повышенным риском СД. Более того, обращает на себя внимание тот факт, что около 20% пациентов, у которых был впервые диагностирован СД 2-го типа, имели весьма высокие показатели HbA_{1c} (более 9%), что, с одной стороны, указывает, вероятно, на длительность течения болезни

и необходимость проведения активной сахароснижающей терапии (возможно, включающей различные сахароснижающие средства с разным механизмом терапевтического действия) уже в момент диагностики заболевания, с другой – на вероятность наличия у таких пациентов сосудистых и неврологических осложнений, вызванных хронической гипергликемией.

Действительно, при более детальном обследовании таких пациентов со впервые выявленным СД 2-го типа ретинопатия была выявлена у 18%, нефропатия – у 10%, нейропатия – у 26,31%, язвенно-некротическое поражение нижних конечностей – у 1,23% обследованных лиц. У 8,46% и 6,31% пациентов в анамнезе имелись указания на перенесенный инфаркт миокарда и инсульт соответственно. Можно предположить, что истинное число

пациентов, перенесших ранее эти сердечно-сосудистые заболевания, еще больше, принимая во внимание частое бессимптомное, «немое» течение этих болезней на фоне СД. Эти данные еще раз подтверждают необходимость проведения активного скрининга на наличие микро- и макрососудистых осложнений, нейропатии уже в момент диагностики СД 2-го типа.

Пациентам, у которых был диагностирован СД 2-го типа и уровень HbA_{1c} 6,5–9% была назначена сахароснижающая терапия для коррекции выявленной гипергликемии и достижения, тем самым, состояния компенсации заболевания.

В это исследование было включено 650 больных – 191 мужчина и 459 женщин, в возрасте 60,39±9,99 года с показателем ИМТ 31,78±5,12 кг/м², систолическим артериальным давлением – 147,00±17,08 мм рт.ст. и диастолическим – 89,50±10,72 мм рт.ст., уровнем HbA_{1c} в пределах 6,5–9,0%. Больные, у которых уровень HbA_{1c} превышал 9,0% в момент постановки диагноза, не включались в данное исследование, поскольку они нуждались в назначении комбинированной терапии или инсулина.

При инициации сахароснижающей терапии у больных СД 2-го типа важным вопросом является: какой уровень HbA_{1c} является целевым. В настоящее время на основании крупнейших исследований, проведенных с позиций доказательной медицины, таких как UKPDS, VADT, ACCORD, ADVANCE, данных крупных эпидемиологических исследований, выработаны определенные рекомендации касательно активности назначаемой сахароснижающей терапии [6–9]. Принимая во внимание наличие у пациентов впервые выявленного СД, отсутствие ранее проводимой терапии, относительно небольшой возраст больных (чуть более 60 лет) и, соответственно, высокую ожидаемую продолжительность жизни, отсутствие кардиоваскулярных заболеваний в анамнезе у большинства пациентов, представляется обоснованным стремление

к достижению уровня гликемии и HbA_{1c} , максимально приближенного к нормальным значениям – менее 6,5%. В настоящее время не вызывает сомнений, что поддержание уровня HbA_{1c} именно в таких пределах является мощной профилактикой развития сосудистых и неврологических осложнений СД.

Несомненно, актуальным вопросом является выбор сахароснижающего препарата для инициации терапии у больных СД 2-го типа. Существует несколько возможных подходов к выбору оптимального лечения у таких пациентов. Активно назначается в качестве препарата первого ряда метформин, что обосновывается, прежде всего, данными исследования UKPDS, в котором была показана возможность снижения риска развития макрососудистых осложнений и смертности у пациентов с избыточной массой тела и ожирением под влиянием этого препарата, что не было показано для других примененных в этом исследовании препаратов – глибенкламида, хлорпропамида, инсулина [6]. Назначение метформина представляется оправданным в качестве «стартовой» терапии, однако только при отсутствии у пациентов противопоказаний к этому препарату, часто остающихся незамеченными (например, злоупотребление алкоголем). В последнее время активно обсуждается вопрос о возможности использования при впервые выявленном СД 2-го типа так называемых препаратов инкретинового ряда – агонистов рецепторов к глюкагоноподобному пептиду-1 (ГЛП-1) или ингибиторов фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Однако при выборе этих препаратов следует помнить об их относительно невысокой сахароснижающей эффективности (ингибиторы ДПП-4), инъекционном пути введения, высокой цене (агонисты рецепторов к ГЛП-1) и продолжающемся накоплении данных об эффективности и безопасности этой группы лекарственных препаратов. У ряда пациентов при уровне HbA_{1c} выше 9,0%, несмотря на недавнее выявление заболевания, представляется необходимым начинать терапию с одновременного назначения нескольких сахароснижающих препаратов или даже с инсулинотерапии для более эффективного контроля имеющейся у них гипергликемии.

На наш взгляд, одним из наиболее доказанных подходов к проведению сахароснижающей терапии у больных СД 2-го типа является метод интенсивной, но не агрессивной терапии, успешно примененный в крупнейшем на сегодняшний день исследовании – ADVANCE. Как известно, в этом исследовании в качестве основы терапии выбран Диабетон MR и при необходимости (сохранении повышенных значений гликемии на фоне приема целевой дозы препарата) добавлялись сахароснижающие средства, относящиеся к другим

группам. Именно в результате такого подхода было достигнуто главное снижение уровня HbA_{1c} , поддержание его на уровне 6,5% и, что представляется самым важным, достоверное снижение риска развития микро- и макрососудистых осложнений на 10% по сравнению с группой сравнения (в которой средний показатель HbA_{1c} составил 7,3%) [9].

Стоит также обратить внимание, на новый алгоритм лечения пациентов с СД 2-го типа, который был представлен на Международном Диабетическом Конгрессе в Дубаи всего месяц назад (4–8 декабря 2011 года). Согласно новому алгоритму лечения пациентов с СД 2-го типа, препараты сульфонилмочевини можно рекомендовать первой линией терапии.

Руководствуясь положительными результатами, полученными в исследовании ADVANCE, при инициации сахароснижающей терапии пациентам назначался препарат Диабетон MR 60 мг, чаще всего – в дозировке 60 мг (1 таблетка) однократно утром перед приемом пищи. В дальнейшем, при последующих визитах, в зависимости от показателя гликемии натошак производилась коррекция дозы препарата с увеличением ее на 30 мг (1/2 таблетки) каждые 2 недели и добавлением метформина при достижении целевой дозы Диабетона MR 60 мг 120 мг и сохранении уровня гликемии натошак выше 6 ммоль/л. Уровень HbA_{1c} оценивался повторно через 3 месяца после начала лечения.

В результате проведения такого лечения было достигнуто достоверное снижение HbA_{1c} у обследованных пациентов – с $7,58 \pm 0,76\%$ в начале лечения до $6,50 \pm 0,85\%$ в конце лечения, $p < 0,001$ (рис. 2).

Дополнительно было проанализировано, какое количество пациентов достигло целевого значения HbA_{1c} . При этом было отмечено, что уровень HbA_{1c} менее 6,5% был достигнут у абсолютного большинства леченных пациентов – 480 (75,24%) больных. При более детальном анализе выявлено, что у 22,88% больных

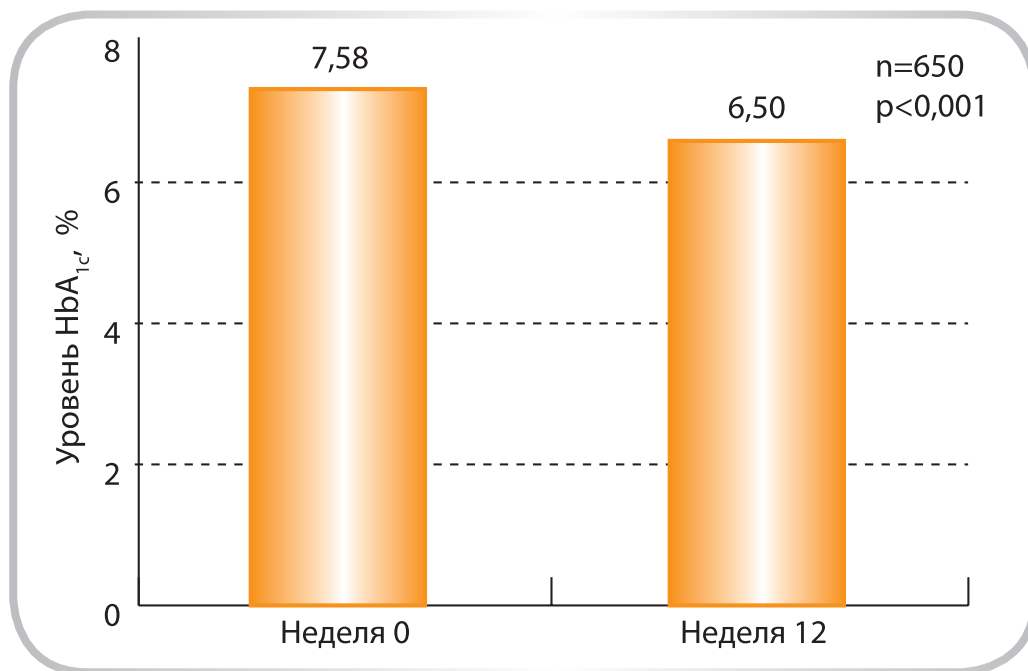


Рис. 2. Показатели гликозилированного гемоглобина до и после лечения Диабетон MR 60 мг

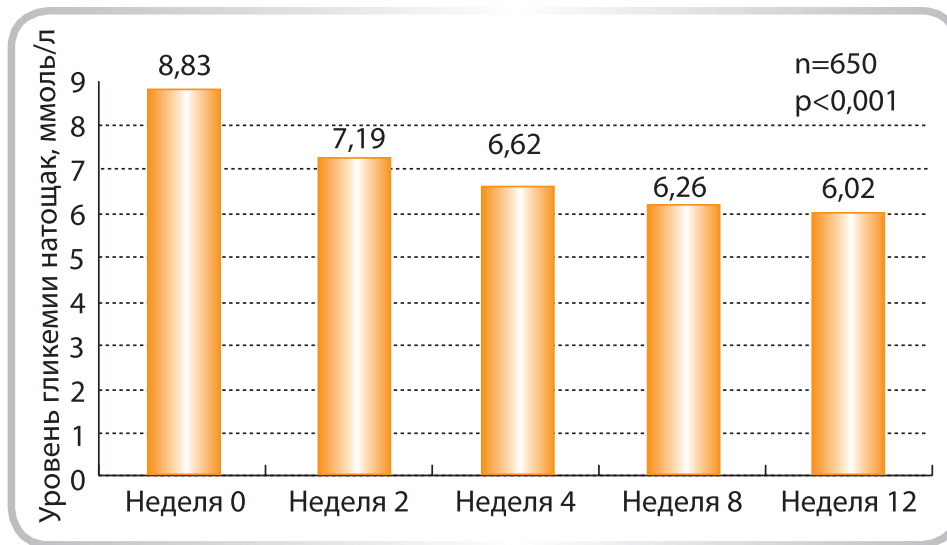


Рис. 3. Уровень гликемии натощак до и после проведенного лечения

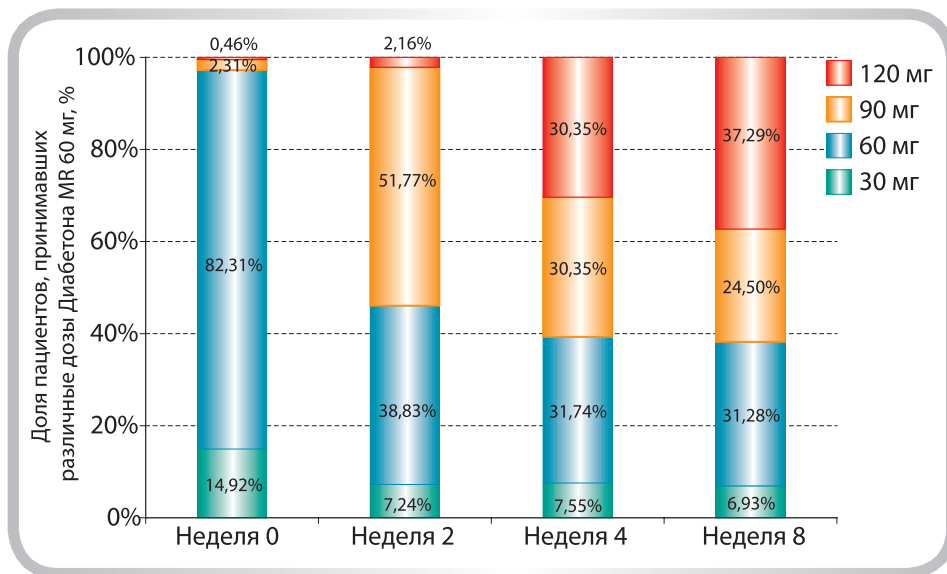


Рис. 4. Число пациентов, % от общего количества больных, получающих различные дозы Диабетона MR 60 мг в динамике проводимого лечения

была достигнута полная нормогликемия с уровнем HbA_{1c} менее 6,0%, у 28,68% пациентов указанный показатель был в пределах 6,0–6,49%, у 26,65% – в пределах 6,5–7,0%, у 12,36% – 7,1–7,5% и у 9,40% уровень HbA_{1c} был выше 7,5%.

Во время исследования отмечалась стойкая тенденция к снижению уровня гликемии натощак (рис. 3) – с $8,83 \pm 1,94$ ммоль/л до лечения до $6,02 \pm 1,00$ ммоль/л через 3 месяца лечения, $p < 0,0001$. При этом обращает на себя внимание плавность снижения гликемии, отсутствие резких колебаний, что является важным компонентом эффективной сахароснижающей терапии.

Средние дозы – Диабетона MR 60 мг в динамике проводимого лечения были следующими: исходно – $56,53 \pm 12,60$ мг, через 2 недели – $74,65 \pm 19,87$ мг, через 4 недели – $85,05 \pm 28,48$ мг, через 8 недель – $87,64 \pm 29,37$ мг. Количество пациентов, получающих различные дозы

Диабетона MR 60 мг в различные сроки исследования, представлено на рисунке 4. Отмечено, что у большинства пациентов возникла необходимость в некотором увеличении дозы препарата, и через 8 недель после начала терапии более чем половине больных назначалась доза 90–120 мг в сутки однократно.

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на высокую распространенность недиагностированного СД 2-го типа, особенно среди лиц с факторами риска развития заболевания и, соответственно, на необходимость активного скрининга для раннего своевременного выявления заболевания. Скрининг на СД 2-го типа является возможным и эффективным при координации усилий врачей первичного звена – терапевтов, врачей семейной практики и эндокринологов. Определение уровня HbA_{1c} представляет собой новую возможность в диагностике СД. У лиц со впервые выявленным СД следует начинать активную сахароснижающую терапию, направленную на достижение целевых значений показателей гликемии и HbA_{1c} , с обязательным учетом данных доказательной медицины. Такое лечение приводит к существенному снижению показателей гликемии и HbA_{1c} и достижению стойкой компенсации СД.

Таким образом, на основании представленных результатов исследования мы можем утверждать, что в условиях ежедневной клинической практики возможно проводить лечение пациентов, страдающих СД 2-го типа, согласно алгоритму сахароснижающей терапии, использованной в исследовании ADVANCE. Такой протокол сахароснижающей терапии,

закрывающийся в назначении Диабетона MR 60 мг в основе терапии с последующей (при необходимости для снижения уровня гликемии) титрацией дозы до 90–120 мг в сутки и добавлением других сахароснижающих средств, позволяет достичь целевых значений гликемии, гликозилированного гемоглобина у абсолютного большинства пациентов. В свою очередь, как было доказано в исследовании ADVANCE, именно такой алгоритм сахароснижающей терапии позволяет значительно снизить риск развития микро- и макрососудистых осложнений СД 2-го типа. Резюмируя, следует подчеркнуть, что результаты исследования DIABETTER указывают на возможность и целесообразность применения алгоритма сахароснижающей терапии на основе назначения Диабетона MR 60 мг в клинической практике лечения больных СД 2 типа.