

КАМИНСКИЙ А.В.

Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины, г. Киев

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: НОВЫЕ ВЗГЛЯДЫ И СТАРЫЕ ЗАБЛУЖДЕНИЯ

Часть 4. Современные представления о патогенезе и патогенетической терапии СД 2-го типа

Резюме. В статье рассматриваются вопросы патогенеза сахарного диабета 2-го типа. Исходя из приведенных механизмов подчеркивается патогенетическая обоснованность модификации образа жизни у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, а также применения метформина (Сиофора) и глимепирида (Олтар).

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, патогенез, метформин, глимепирид.

Исторические заблуждения

Представления о сахарном диабете (СД) на протяжении веков менялись прямо пропорционально развитию науки. Еще древние индийские, китайские и японские целители заметили, что моча некоторых больных притягивает муравьев, и называли это заболевание «болезнью сладкой мочи». Сам термин «диабет», означавший по-гречески «сифон», т.е. состояние, которое сопровождается потерей жидкости (полиурией), впервые ввел Деметриос из Апамании во II в. до н.э. Однако первым, кто описал еще в I веке нашей эры разрушительный характер СД с клинической точки зрения, был выдающийся античный медик и философ Аретей (Aretaeus) из Каппадокии, чьи труды по психиатрии и эндокринологии сохранились до настоящего времени. Он укоренил этот термин в клинической практике. По отзывам древних, Аретей пользовался славой лучшего после Гиппократов исследователя болезней, т.е. был выдающимся ученым и врачом того времени. В дальнейшем другие лекари определяли диагноз по вкусу мочи, а в 1675 году, основываясь на этом факте, Томас Уиллис показал, что у пациента с полиурией моча может быть как сладкой (диабет сахарный), так и безвкусной (диабет несладкий). Когда химически определили, что СД сопровождается повышением глюкозы в крови и моче, модель гипергликемии стала господствующей в медицине. Однако до сегодняшнего дня, несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов развития этого заболевания, часть врачей наивно полагают, что диабет сахарный развивается у тех, кто ест много сладкого.

Следующим этапом развития медицины стало историческое открытие в 1889 году Джозефом фон Мерингом и Оскаром Минковски инсулиновой недостаточности после удаления поджелудочной железы у собаки с последующим развитием симптомов СД. В дальней-

шем в 1910 году Эдвард Шарпей-Шефер предположил, что диабет вызывается недостаточностью химического вещества, выделяемого островками Лангерганса в поджелудочной железе, названного инсулином (*insula* — островок). В 1921 году Фредерик Бантинг, Чарльз Бест в лаборатории Джона Маклеода выделили инсулин, а химик Джеймс Коллип его очистил. В 2012 году исполняется 90 лет с момента введения (1922 г.) первого препарата инсулина 14-летнему Леонарду Томпсону. В 1936 году сэр Гарольд Персиваль Химсворт, выдающийся ученый, заложил основы современного деления СД на 1-й и 2-й типы и за 50 лет до G. Reaven отметил ассоциацию СД и других составляющих метаболического синдрома [1, 2], что стало другой важной вехой в мировой диабетологии.

Однако до сих пор не все врачи понимают, что имеется значительная разница между типами СД. СД 2-го типа является уникальной, самой частой и абсолютно отличающейся формой от СД 1-го типа и других специфических типов диабета. Такая разница существует между их патогенезом, клиникой, диагностикой и подходами к лечению. Часть врачей, не понимая такой разницы, лечат больных по одинаковым принципам, считая, что во всех случаях имеется дефицит инсулина, а значит, «инсулинотерапия нужна всегда» (?). На самом деле с научной точки зрения все совсем не так.

Если заглянуть в ведущие англоязычные учебные издания и рекомендации последнего десятилетия, в разделе о СД 2-го типа мы прочтем, что он сопровождается инсулинорезистентностью, связанной с ней компенсаторной гиперинсулинемией или нормальной секрецией инсулина в отдельных случаях. Зачем же у таких пациентов применять инсулинотерапию в постоянном режиме, вызывая супергиперинсулинемию?

Ответ не так прост, как кажется. Инсулин — это метаболически активный гормон, такой же, как другие гормоны (например, надпочечников и щитовидной

железы), а не просто «лекарство», о чем многие забывают. Он обладает рядом свойств, влияющих на активацию всех клеточных механизмов (липогенез, синтез холестерина, мембранный транспорт аминокислот и глюкозы), и митогенными эффектами. Инсулин — мощный фактор роста — стимулирует рост и деление клеток [3], вызывает воспаление, особенно в сердечно-сосудистой системе [3, 4], стимулирует в печени синтез липидов и холестерина липопротеинов низкой плотности [4], в высоких концентрациях способствует развитию атерогенеза [5].

Поэтому избыток инсулина в крови является основой для развития сердечно-сосудистой и онкопатологии. В ряде недавних исследований [6] показано, что длительное, более 5 лет, применение инсулинотерапии при СД 2-го типа связано с повышенным риском выявления онкопатологии различной локализации.

Единственным из существующих сахароснижающих препаратов, уменьшающим вероятность таких рисков, является метформин [7]. Именно поэтому во всех клинических рекомендациях ведущих диабетических ассоциаций мира (АДА, ЕАИД, МДФ и др. [7–10]), изданных начиная с 2009 года, базовым препаратом для лечения СД 2-го типа избран метформин, который при комбинации с другими «неидеальными» сахароснижающими препаратами нивелирует их отрицательные свойства.

Инсулинотерапия при СД 2-го типа направлена на относительно быструю нормализацию углеводного обмена (борьбу с глюкозотоксичностью), назначается при уровне гликозилированного гемоглобина (HbA1c) $\geq 9\%$ [10] или стойком повышении глюкозы > 16 ммоль/л [7]. Она должна быть своевременно назначена и вовремя отменена. Как только будут достигнуты целевые уровни лабораторных показателей, при СД 2-го типа введение любых препаратов инсулина следует прервать и вернуться к таблетированной сахароснижающей терапии. С точки зрения патогенеза при наличии СД 2-го типа заместительная гормональная терапия гормоном инсулин не требуется.

Патогенез сахарного диабета 2-го типа

Самым важным пусковым внешним фактором (триггером), который реализует генетическую склонность к СД 2-го типа, является нарушение пищевого поведения с избыточным употреблением насыщенных жиров, преимущественно класса омега-6 и омега-9 свободных жирных кислот (СЖК). По своей сути СД 2-го типа — болезнь, развивающаяся вследствие неправильного питания (образа жизни) на фоне генетической предрасположенности. Сегодня известно огромное количество генов, которые кодируют СД 2-го типа (например, HNFs, PPARG, IPF-1, IB1, TIEG2/KLF11) и предопределяют склонность и к дислипидемиям [11]. Так, HHEX контролирует деятельность панкреатических структур [12], SLC30A8 — транспорт цинка в островковых β -клетках; активация FSADS1 и PPARG приводит к изменению метаболизма жиров,

IGF2BP2 и FTO — к ожирению и инсулинорезистентности [13], TCF7L2 — к общему снижению секреторного ответа; DGKB, FADS1, GSK, MTNR1B мешают осуществлению 1-й фазы секреции инсулина; WFS1 отвечает за апоптоз β -клеток [14].

Как сказано в наиболее новых и важных рекомендациях 2012 года («Утвержденная позиция Американской диабетической ассоциации (АДА) и Европейской ассоциации по изучению диабета (ЕАИД) по стратегии лечения СД 2-го типа»), «увеличение уровня гликемии обусловлено преобладанием поступления глюкозы в плазму крови над ее высвобождением» [15].

При этом гипергликемия натощак, особенно утренняя, обусловлена избыточным образованием глюкозы в печени, а постпрандиальная гипергликемия — преимущественно недостаточным угнетением образования глюкозы и слабым секреторным ответом, т.е. дисфункцией панкреатических бета-клеток. Таким образом, в основе СД 2-го типа лежат несколько важных нарушений, главными из которых являются: 1) избыточное образование глюкозы в печени; 2) дефект секреции инсулина (базальная компенсаторная гиперинсулинемия и снижение выброса инсулина после приема пищи); 3) инсулинорезистентность на фоне гипертриглицеридемии. Другими недавно ставшими известными механизмами нарушения утилизации глюкозы являются: 1) увеличение уровня глюкагона; 2) повышение уровня глюкозозависимого инсулинотропного полипептида; 3) постпрандиальный дефицит глюкагоноподобного пептида (ГПП-1), которые также требуют медикаментозной коррекции.

Избыточная продукция глюкозы печенью и роль липидов

Продукция глюкозы печенью (глюконеогенез) преимущественно происходит в ночное время суток за счет съеденных за день жиров — свободных жирных кислот, их накопления и окисления в печени. В самом начале развития СД 2-го типа СЖК активируют глюконеогенез, затем стимулируют позднюю секрецию инсулина, которая ингибирует эндогенную продукцию глюкозы. Компенсаторными механизмами, которые сдерживают влияние повышенных уровней СЖК, являются гиперинсулинемия и, как ни странно, сама гипергликемия, направленные на поддержание утилизации глюкозы в чувствительных к инсулину тканях (мышцы, печень, жировая ткань). Подтверждено, что СЖК усиливают стимулируемую глюкозой секрецию инсулина на 30–50%. Однако длительное существование избытка СЖК приводит к усилению инсулинорезистентности, истощению инсулярного ответа и, в конечном счете, к стойкой гипергликемии. Еще одним эффектом, опосредованным СЖК, является ингибирование окисления углеводов, т.е. снижение утилизации глюкозы и увеличение ее концентрации в крови.

Единственным препаратом, ключевые механизмы действия которого — подавление ночного глюконеогенеза, снижение уровня липидов и инсулинорезистентности, является метформин, эффективно ис-

пользуемый в профилактике и лечении СД 2-го типа (среднее снижение HbA1c — 1,5 %). В последние годы появились сведения о том, что метформин способствует увеличению уровней инкретинов, прежде всего ГПП-1, блокирует дипептидилпептидазу-4 (ДПП-4), что снижает секрецию глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы [16]. В Украине метформин представлен препаратом Сиофор.

Дефект секреции инсулина

Дисфункция панкреатических β -клеток является важной и сложной чертой СД 2-го типа. На ранних стадиях заболевания образование проинсулина, образующихся из него инсулина и С-пептида не нарушено или даже увеличено. Одновременно наблюдается два процесса — базальная гиперинсулинемия (за счет избытка СЖК) и слабый инсулярный ответ на пищевые стимуляторы, нарушены как первая (быстрая) фаза секреции инсулина, так и вторая (поздняя). Известно, что на момент установления диагноза СД 2-го типа эффективность стимулированной секреции инсулина уже снижена на 50 %, однако не следует путать ее с уменьшением числа β -клеток вследствие деструкции, наблюдаемой при СД 1-го типа и других специфических типах диабета. В последнее время появились данные о том, что в основе β -клеточной дисфункции также лежит исходный генетический дефект.

Соблюдение строгой диеты с ограничением жиров (т.е. СЖК) постепенно улучшает стимулированный инсулярный ответ, способствует снижению базального уровня инсулина, а значит, улучшает чувствительность тканей к нему, способствует эффективному уменьшению гликемии до и после приема пищи. Сегодня делается важный акцент на том, что дисфункция островковых клеток, как правило, обратима [16]. Секреторный инсулиновый дефект усиливается как из-за токсического воздействия свободных жирных кислот (липотоксичности) на панкреатические β -клетки, так и из-за развития гипергликемии (глюкозотоксичности), поэтому коррекция таких нарушений способствует эффективному восстановлению или сохранению эндокринной функции поджелудочной железы [17].

У тех пациентов, которые недостаточно ограничивают в питании количество жиров или имеют длительное течение заболевания, лечение приходится дополнять метформином, а также применением медикаментов, усиливающих ответную инсулярную реакцию на глюкозу.

К самым изученным препаратам, восстанавливающим стимулированную секрецию панкреатических β -клеток, относят производные сульфонилмочевины. Рано или поздно в лечении СД 2-го типа врачам приходится использовать комбинированную терапию, включающую метформин в сочетании с другими сахароснижающими препаратами, из которых наиболее часто используемыми и эффективными остаются производные сульфонилмочевины (среднее снижение HbA1c — 1,5 %). Они улучшают постпрандиальный (стимулированный) и базальный выброс инсулина.

Это справедливо в отношении всех современных их форм — глибенкламида, глимепирида и гликлазида.

Если сравнивать сахароснижающую активность сульфонилуретиков, то у глимепирида она выше, чем у гликлазида MR. Одним из главных преимуществ глимепирида перед другими производными сульфонилмочевины является то, что он не только стимулирует секрецию инсулина путем закрытия КАТФ-зависимых каналов панкреатических β -клеток, но и обладает выраженными внепанкреатическими эффектами, что приводит к минимальной стимуляции таких β -клеток в сравнении с другими представителями этой группы препаратов, обуславливает менее выраженное повышение уровня инсулина и, как следствие, более редкое развитие нежелательных эффектов. Глимепирид подавляет липолиз и увеличивает чувствительность тканей печени и мышц к инсулину, что уменьшает инсулинорезистентность [18].

На сегодняшний день среди всех производных сульфонилмочевины глимепирид обладает наиболее мощным сахароснижающим эффектом, при этом вызывает наиболее мягкую, щадящую дозозависимую стимуляцию β -клеток. Кратность приема глимепирида не влияет на время достижения максимальной концентрации препарата в крови. Глимепирид эффективно нормализует постпрандиальный выброс инсулина на протяжении суток. В Украине глимепирид доступен в виде препарата Олтар.

Роль нарушений секреции инкретинов

До 70 % секреции инсулина после приема пищи у здоровых людей обусловлено именно эффектами инкретинов, которые вырабатываются в кишечнике. У больных СД 2-го типа такой эффект, направленный на утилизацию глюкозы, значительно снижен.

В настоящее время в арсенале эндокринологов появились новые по своей сути, революционные группы сахароснижающих препаратов, ставшие результатом научных достижений в области физиологии, патофизиологии, молекулярной биологии и клинической фармакологии. Их создание связано с достижениями в познании новых гормонов и механизмов регуляции [19]. Эти препараты будут полезны в лечении СД, однако уже известно, что все они обладают более низкой эффективностью (среднее снижение HbA1c менее 1 %), чем метформин и производные сульфонилмочевины, их безопасность остается сомнительной, а высокая стоимость не соответствует эффективности. Возможно, такие недостатки новых сахароснижающих средств (ингибиторы ГПП-1, ДПП-4 и др.) в будущем исчезнут после разработки новых поколений, пока же это экспериментальные препараты с неизвестными на сегодня особенностями использования и ограниченной эффективностью. Все существующие рекомендации советуют применять ингибиторы ДПП-4 только в комбинации с метформином.

Таким образом, несмотря на современные достижения в познании механизмов развития СД 2-го

типа, основний ефективного патогенетического лікування хворих залишається модифікація образу життя (дієтотерапія і посилені фізичні навантаження) і класическа пероральна сахароснижуюча терапія препаратами метформіна як в формі монотерапії, так і в формі комбінації з производними сульфонілмочевини (фіксованою або роздільною комбінацією).

Список літератури

1. Федорова О.С. Гарольд Хімсворт — основоположник класифікації сахарного діабета: 105 лет со дня рождення [Текст] / О.С. Федорова // Сахарний діабет. — 2010. — № 1. — С. 134-135.
2. Sir Harold Himsforth MD FRS (1905–1993) // *Diabetologia*. — 2007. — № 2. — P. 2.
3. DeFronzo R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009 [Text] / R.A. DeFronzo // *Diabetologia*. — 2010. — Vol. 53. — P. 1270-1287.
4. Coletta D. Effect of acute physiological hyperinsulinemia on gene expression in human skeletal muscle in vivo [Text] / D. Coletta, B. Balas, A.O. Chavez et al. // *Am. J. Physiol. Endo Metab.* — 2008. — Vol. 294. — P. 910-917.
5. Kashyap S.R. The insulin resistance syndrome: physiologic considerations [Text] / S.R. Kashyap, R.A. DeFronzo // *Diab. Vasc. Dis. Res.* — 2007. — № 4. — P. 13-19.
6. Currie C.J. Mortality After Incident Cancer in People With and Without Type 2 Diabetes Impact of metformin on survival [Text] / C.J. Currie, Ch.D. Poole, S. Jenkins-Jones et al. // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol. 35, № 2. — P. 299-304.
7. Nathan D.M. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [Text] / D.M. Nathan, J.B. Buse, M.B. Davidson et al. // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32. — P. 193-203.
8. Standards of Medical Care in Diabetes — 2012 [Text] // *Diabetes Care*. — 2012 January. — Vol. 35. — Suppl. 1. — P. 11-63.
9. Bray G.A. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study

[Text] / Bray G.A., Edelstein S.L., Crandall J.P. et al. // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol. 35, № 4. — P. 731-737.

10. International Diabetes Federation. Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence [Text]. — Brussels: IDF, 2011. — 130 p.
11. Wheeler E. Genome-wide association studies and type 2 diabetes [Text] / Wheeler E., Barroso I. // *Brief Funct. Genomics*. — 2011. — Vol. 10, № 2. — P. 52-60.
12. Lindgren C.M. Mechanisms of disease: genetic insights into the etiology of type 2 diabetes and obesity [Text] / C.M. Lindgren, M.I. McCarthy // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 4, № 3. — P. 156-163.
13. Ukkola O. Insulin-like growth factor 2 (IGF2) and IGF-binding protein 1 (IGFBP1) gene variants are associated with overfeeding-induced metabolic changes [Text] / O. Ukkola, G. Sun, C. Bouchard // *Diabetologia*. — 2001. — Vol. 44, № 12. — P. 2231-2236.
14. Sandhu M.S. Common variants in WFS1 confer risk of type 2 diabetes [Text] / Sandhu M.S., Weedon M.N., Fawcett K.A. et al. // *Nat. Genet.* — 2007. — Vol. 39, № 8. — P. 951-953.
15. Inzucchi S.E. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [Text] / S.E. Inzucchi, R.M. Bergenstal, J.B. Buse et al. // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol. 35, № 6. — P. 1364-1379.
16. Halimi S. Combination treatment in the management of type 2 diabetes: focus on vildagliptin and metformin as a single tablet [Text] / Halimi S., Schweizer A., Minic B. et al. // *Vascular Health and Risk Management*. — 2008. — Vol. 4, № 3. — P. 481-492.
17. Harrison L.B. MSCS1. β -Cell Function Preservation After 3.5 Years of Intensive Diabetes Therapy [Text] / L.B. Harrison, B. Adams-Huet, Ph. Raskin, I. Lingvay // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol. 35, № 7. — P. 1406-1412.
18. Mori R.C.T. Glimperide as insulin sensitizer: increased liver and muscle responses to insulin [Text] / R.C. Mori, S.M. Hirabara, A.E. Hirata et al. [Text] // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. — 2008. — Vol. 1111. — P. 1463-1326.
19. Каминський А.В. Особливості патогенеза і лікування сахарного діабета 2-го типу: дилемми, заблудження і консенсуси [Текст] / А.В. Каминський // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2011. — № 7 (39). — С. 60-62.

Получено 15.10.12 □

Камінський А.В.
Національний науковий центр радіаційної медицини
НАМН України, м. Київ

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ: НОВІ ПОГЛЯДИ ТА СТАРІ ПОМИЛКИ Частина 4. Сучасні уявлення про патогенез і патогенетичну терапію ЦД 2-го типу

Резюме. У статті розглядаються питання патогенезу цукрового діабету 2-го типу. З огляду на наведені механізми підкреслюється патогенетична обґрунтованість модифікації способу життя у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, а також застосування метформіну (Сіофору) й глімепіриду (Олтару).

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, патогенез, метформін, глімепірид.

Kaminsky A.V.
National Scientific center of Radiation Medicine of National
Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

DIABETES MELLITUS: NEW VIEWS AND OLD DELUSIONS Part 4. Modern Views on the Pathogenesis and Pathogenetic Treatment of DM Type 2

Summary. The article deals with questions of pathogenesis of diabetes mellitus type 2. Based on the above mechanism, the validity of pathogenic lifestyle changes in patients with diabetes mellitus type 2, as well as the use of metformin (Siofor) and glimepiride (Oltar) is highlighted.

Key words: diabetes mellitus type 2, pathogenesis, metformin, glimepiride.