

*І.Ю. Головач, О.В. Дячек*

*Клінічна лікарня «Феофанія»  
Державного управління справами*

## МІКРОСУДИННІ УСКЛАДНЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ: НЕОБХІДНІСТЬ ІНТЕНСИВНОГО КОНТРОЛЮ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ

### Резюме

У статті наведено результати оглядового дослідження ролі гіперглікемії в розвитку мікросудинних ускладнень цукрового діабету, зокрема діабетичної нефропатії, а також обґрунтування перспективності застосування комбінованої терапії цукрового діабету 2-го типу пероральними антигіперглікемічними препаратами з різним механізмом дії та інсуліном. Діабетична нефропатія розвивається у 20-45% хворих на цукровий діабет. Найбільш важливими факторами ризику розвитку цього ускладнення є гіперглікемія, артеріальна гіпертензія та дисліпідемія. Згідно з останніми керівництвами з ведення хворих із цукровим діабетом 2-го типу і хронічними захворюваннями нирок, саме гіперглікемія визначається як провідна причина мікросудинних ускладнень, зокрема ураження нирок. Інтенсивний контроль глікемії для попередження розвитку діабетичної нефропатії та гальмування її прогресування припускає досягнення цільового рівня HbA1C <7% незалежно від наявності чи відсутності хронічного захворювання нирок. Для досягнення цільового рівня контролю глікемії чітко визначена тенденція переходу на інсулінотерапію.

### Ключові слова

Цукровий діабет 2-го типу, мікросудинні ускладнення, діабетична нефропатія, фактори ризику, механізми розвитку, глікемічний контроль, інсулінотерапія.

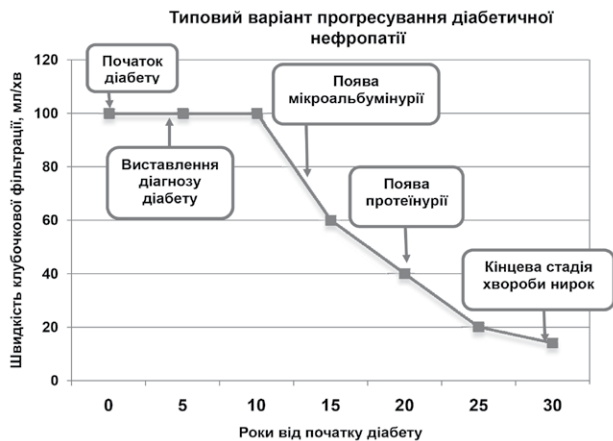
Цукровий діабет (ЦД) у всьому світі визнано одним із найбільш важливих неінфекційних захворювань. Він посідає четверте місце серед провідних причин смертності в розвинених країнах [5]. Як одна з найдраматичніших сторінок сучасної медицини, ЦД характеризується виключно ранньою інвалідизацією і високою летальністю, насамперед через мікро- й макросудинні ускладнення. На момент встановлення діагнозу значна кількість пацієнтів має ці ускладнення. Так, у 10-20% пацієнтів із ЦД 2-го типу діагностують ту чи іншу форму діабетичної ретинопатії. Підвищена екскреція альбуміну з сечею і гіперфільтрація — ранні ознаки діабетичної нефропатії; вони виявляються у 25% пацієнтів із 10-річною тривалістю захворювання. Діабетична ретинопатія є найчастішою причиною сліпоти в середній віковій групі. ЦД також є найчастішою причиною хронічної ниркової недостатності (ХНН) та необхідності проведення нирковозамісної терапії в усьому світі [18]. Крім того, у хворих на ЦД 2-го типу в 2-4 рази частіше, ніж у загальній популяції, реєструється ішемічна хвороба серця (ІХС), у 6-10 разів вищий ризик розвитку гострого інфаркту міокарда, в 4-7 разів зростає ризик мозкового інсульту і в 3-4 рази частіше розвивається недостатність кровообігу; встановлено також гірший прогноз стосовно цереброваскулярних захворювань та уражень периферичних судин [3]. Чинниками, що

© І.Ю. Головач, О.В. Дячек

впливають і визначають розвиток мікроангіопатії, є тривалість ЦД, вік пацієнтів, генетична схильність, ступінь компенсації вуглеводного обміну, артеріальна гіпертензія, паління, попереднє захворювання нирок, вагітність [6, 15, 26].

Нирки є органами-мішенями, які з найбільшою частотою уражаються при ЦД 2-го типу. Діабетична нефропатія вперше описана американськими патологоанатомами Кіммельстилем і Вілсоном у 1936 р., які виявили специфічні зміни ниркової тканини при аутопсії хворих на інсуліннезалежний ЦД; у подальшому це було підтверджено й іншими дослідниками [2, 15].

Діабетична нефропатія (ДН) — специфічне ураження нирок при ЦД, що супроводжується формуванням вузликового або дифузного гломерулосклерозу, термінальна стадія якого характеризується розвитком хронічної ниркової недостатності (ХНН) [8]. Прогресуючий перебіг ДН через 10 років від початку захворювання спостерігається у 80% хворих на ЦД 1-го типу та в 10% хворих на ЦД 2-го типу (рис. 1). Прогресуванню нефропатії сприяють дебют ЦД у пубертатному віці, обтяжена спадковість, артеріальна гіпертензія. Основні діагностичні критерії ДН — альбумінурія, протеїнурія, зміни швидкості клубочкової фільтрації; на стадії гіперфункції — її збільшення, надалі — прогресуюче зниження протягом 7-12 років. Водночас діабетична нефропатія є найпоширенішою причиною розвитку ХНН у США і країнах Єв-



**Рис. 1. Типове прогресування діабетичної нефропатії**

ропи [2, 10, 26]. За прогнозами, частота ДН у наступні роки зростатиме, на період 2012-2025 рр. передбачається 3,2% щорічний приріст поширеності діабетичної нефропатії ХХН 5 ступеня, що потребуватиме нирковозамісної терапії [16].

Першим симптомом ДН є мікроальбумінурія (МАУ) [15, 22]. При МАУ діапазон екскреції альбуміну з сечею коливається від 30 до 300 мг/добу (або від 20 до 200 мкг/хв). Поява у хворого на цукровий діабет постійної МАУ свідчить про швидкий розвиток (протягом найближчих 5-7 років) діабетичної нефропатії. До чинників ризику МАУ відносять: поганий глікемічний контроль (HbA1C >8,1%); початковий рівень альбумінурії; зростання швидкості клубочкової фільтрації (синдром гіперфільтрації); артеріальну гіпертензію; паління; генетичну схильність.

Процес розвитку ДН можна представити у вигляді каскаду взаємодії пускових факторів і «медіаторів» прогресування ниркової патології. Пусковою причиною, що викликає мікросудинні діабетичні ускладнення, є гіперглікемія, яка при ЦД 2-го типу, поряд з іншими факторами (системна і внутрішньоклубочкова гіпертензія, гіперліпідемія, хронічний піелонефрит тощо), сприяє розвитку ДН. Утім, саме гіперглікемія є найважливішим патогенетичним пошкоджуючим чинником. Встановлено, що гіперглікемія призводить до:

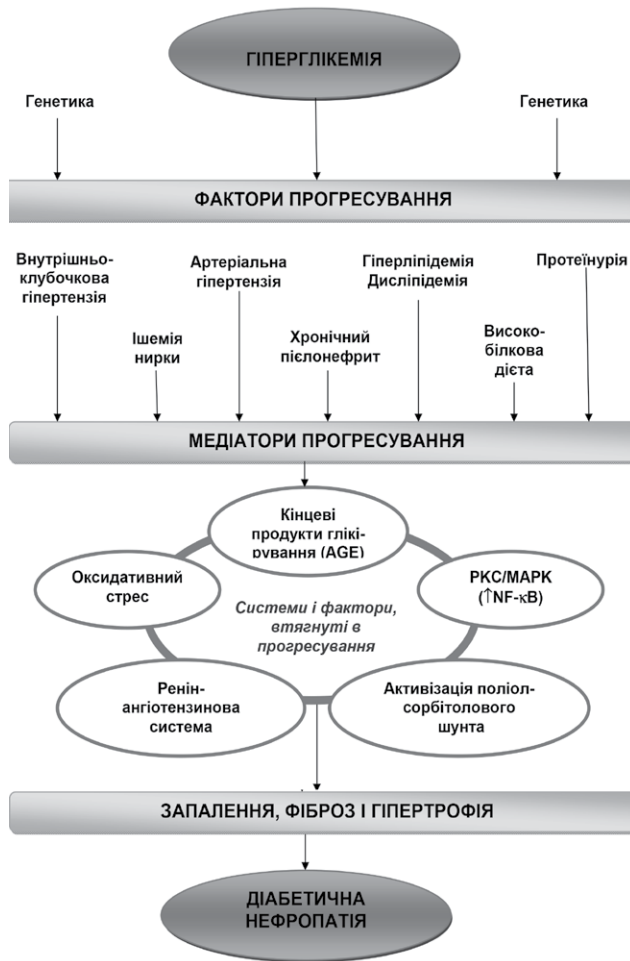
- підвищення неферментативного глікірування білків;
- підвищення активності протеїнази С, що відповідає за проникливість капілярів;
- підвищення активності альдозоредуктази;
- руйнування тканин вільними радикалами і вивільнення різних ростових факторів;
- продукції і вивільнення вазоактивних субстанцій (оксид азоту, простаноїди, ендотелін, гістамін тощо) [15, 18, 22].

AGE (advanced glycation end products) — кінцеві продукти глікірування — зв'язуються з рецепторами, розташованими на поверхні макрофагів і ендотеліальних клітин. Унаслідок цього відбувається активна продукція макрофагами різних фак-

торів росту та інтерлейкінів, що, у свою чергу, призводить до проліферації клітин та матриксу [18]. Активація ендотеліоцитів викликає активацію тканинних тромбоцитарних факторів, молекул адгезії, підвищену продукцію біологічно активних речовин. Усі разом зумовлюють зміни в'язкості крові, властивостей базальної мембрани і проліферацію [28]. Велике значення також має цикл поліолів, що активізується за умов діабету. Цикл каталізується альдозоредуктазою та сорбітдегідрогеназою, в ньому відбувається утворення сорбіту з глюкози й фруктози з сорбіту, а їх накопичення в підвищених концентраціях пошкоджує клітини. Саме активацією циклу поліолів пояснюється надмірна клітинна токсичність гіперглікемії [19].

Таким чином, хронічна гіперглікемія є пусковим механізмом цілого каскаду метаболічних патологічних реакцій: неферментативного глікозування білків і ліпідів, активації поліолового шляху обміну глюкози, прямої глюкозотоксичності, внаслідок чого порушується внутрішньоклубочкова гемодинаміка, підвищується гідростатичний тиск у капілярах клубочків і розвивається гіперфільтрація [4]. Тривала гіперглікемія сприяє зниженню синтезу глікозаміногліканів, які є основою структури базальної мембрани клубочків і забезпечують її виборчу проникність для молекул білків. Порушується синтез найважливішого структурного глікозаміноглікану мембрани клубочка нирки — гепарансульфату. Зниження його вмісту призводить до втрати базальною мембраною найважливішої функції — зарядоселективності, що супроводжується появою мікроальбумінурії, а в подальшому, при прогресуванні процесу, й протеїнурії (рис. 2). У зв'язку з цим у клініці першорядне значення має досягнення задовільних показників компенсації вуглеводного обміну всіма доступними способами [6].

Численні міжнародні багатоцентрові рандомізовані дослідження, які вивчали вплив глікемічного контролю на прогресування мікросудинних ускладнень, продемонстрували важливість компенсації діабету і контролю гіперглікемії в профілактиці мікросудинних ускладнень. Це, насамперед, дослідження DCCT (Diabetes Control and Complication Trail, 1993 р.), яке довело той факт, що знизити ризик і навіть запобігти розвитку мікроангіопатії при ЦД 1-го типу цілком реально. У даному дослідженні проведено порівняння ефективності стандартної та інтенсивної схем інсулінотерапії в пацієнтів із вперше виявленим ЦД 1-го типу. Результати DCCT показали, що підтримка компенсації вуглеводного обміну в таких хворих знижує ризик розвитку діабетичної ретинопатії на 76%, діабетичної нейропатії — на 60%, мікроальбумінурії — на 39%, альбумінурії — на 54% [27]. Двадцятирічне дослідження UKPDS, яке було завершено в 1997 р., також довело те, що у хворих із вперше виявленим ЦД 2-го типу можливе значне зниження ризику розвитку мікро-



**Рис. 2. Патогенез діабетичної нефропатії (AGE, advanced glycation end products — кінцеві продукти глікірування; РКС/МАРК — система активаторів протеїнкінази С — головний шлях трансформуючих факторів росту)**

макросудинних ускладнень. Головні висновки дослідження засвідчують, що розвиток хронічних ускладнень ЦД можна попередити інтенсивним контролем рівня глікемії та артеріального тиску. Інтенсивний контроль рівня глікемії дозволяє знизити діабетичні мікроангіопатії на 25%; ризик інфаркту міокарда — на 16%; смертність, пов'язану з діабетом, — на 32%; діабетичну ретинопатію (через 12 років) — на 21%; альбумінурію (через 12 років) — на 33%. Головним уроком UKPDS є те, що зниження рівня HbA1c тільки на 1% зменшує ризик розвитку мікросудинних ускладнень при ЦД 2-го типу на 37% [26]. Іншими дослідженнями, що підтвердили значущість контролю глікемії в попередженні мікросудинних ускладнень, є Kumamoto Study (2000), FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes, 2007), DIRECT (The Diabetes Retinopathy Candesartan Trail, 2008), ADVANCE (AdRem; AD Retinal Measurements study, 2009) [9]. Підтверджують цей факт і результати дослідження ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) у хворих із

ЦД 2-го типу [9]. Досягнення цільового рівня глікозильованого гемоглобіну 6,5% дозволило знизити частоту виникнення та прогресування ДН на 21% [2].

Компенсація вуглеводного обміну, що відіграє ключову роль на початкових стадіях ДН, продовжує зберігати своє значення навіть при термінальних стадіях хвороби. Хворі на ЦД 2-го типу із незадовільним контролем глікемії в період, що передує початку діалізу, мають гірший прогноз, ніж пацієнти з компенсацією вуглеводного обміну. Неадекватний глікемічний контроль у хворих на стадії ХНН є небезпечним схильністю до інфекційних ускладнень, може призводити до різкого збільшення об'єму позаклітинної рідини, включаючи механізм спраги. Жорсткий контроль глікемії, починаючи з дебюту ЦД і впродовж усього перебігу захворювання, є важливим чинником у запобіганні розвитку та прогресуванню ниркових та мікросудинних ускладнень загалом [4, 12].

У 2007 р. Робочою групою National Kidney Foundation — KidneyDisease Outcomes Initiative (NKF-KDOQI) розроблено посібник із ведення хворих із ЦД і хронічною хворобою нирок (ХНН), у 2012 р. вийшов перегляд цих рекомендацій. Згідно з керівництвом Робочої групи NKF-KDOQI з ведення хворих із ЦД і ХНН, гіперглікемія визначається як провідна причина мікросудинних ускладнень, зокрема ураження нирок [10, 22].

Немедикаментозні методи лікування є не менш важливим компонентом нефропротективної терапії. Принципи дієтотерапії хворих на ЦД із нирковою патологією охоплюють адекватну калорійність їжі, обмеження солі, білка, тваринних жирів, профілактику гіперкаліємії, корекцію порушень фосфорно-кальцієвого і пуринового обмінів. Споживання солі до 5 г/добу є необхідним для адекватного контролю артеріального тиску, підвищення ефективності терапії інгібіторами АПФ і БРА.

Інтенсивний контроль глікемії для попередження розвитку ЦД і гальмування її прогресування передбачає цільовий рівень глікозильованого гемоглобіну <7,0% незалежно від наявності або відсутності ХНН. Задля досягнення цільового рівня глікемії чітко визначена тенденція переходу на інсулінотерапію у хворих на ЦД 2-го типу. Це особливо очевидно для пацієнтів із порушенням функції нирок. Однак при вираженій нирковій патології виникають відомі труднощі в контролі вуглеводного обміну, пов'язані зі змінами в потребі інсуліну. Глікемічний контроль у таких хворих є досить складним і повинен здійснюватися в індивідуальному режимі [1, 7].

Досягнення компенсації вуглеводного обміну, що відіграє ключову роль на ранніх стадіях ураження нирок, стає проблематичним на пізніх стадіях ХНН. Насамперед це ризик гіпоглікемії — одна з провідних причин невідкладної госпіталізації через причину побічних ефектів цукрознижувальних

медикаментів [11]. Розвиток гіпоглікемії внаслідок зниження ренального глюконеогенезу, кумуляції інсуліну, а також інших антиглікемічних агентів та їх метаболітів, порушення нутритивного статусу реально загрожує хворим із ХХН і є великою небезпекою за наявності серцево-судинної патології.

Інша проблема — сумніви в можливості точно оцінювати компенсацію вуглеводного обміну при розвитку ХХН, особливо в осіб, що отримують нирковозамісну терапію, за рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) в умовах анемії, значної варіабельності глікемії, застосування засобів, що стимулюють еритропоез. На відміну від HbA1c, глікований альбумін не асоційований із рівнем гемоглобіну та еритропоетинзамісною терапією, що проводиться. Все частіше обговорюється перевага його визначення для оцінки глікемічного контролю в пацієнтів із діабетом, що перебувають на програмному хронічному гемодіалізі [24]. Створюється складна клінічна ситуація, що визначає максимально індивідуальний підхід для визначення цільових показників глікемічного контролю і вибору цукрознижувальних препаратів при ЦД з урахуванням наявних обмежень (табл.).

Патологія нирок накладає серйозні обмеження на вибір цукрознижувальних препаратів та їх дозування при ЦД.

Спільний Консенсус ADA (American Diabetes Association) і EASD (European Association for the Study of Diabetes) з лікування хворих на ЦД 2-го типу від 2006 і 2009 рр. і нова версія цього документа від квітня 2012 р. пропонують використовувати метформін як препарат першої лінії при лікуванні ЦД 2-го типу, оскільки його застосування асоційоване зі зниженням ризику кардіоваскулярної патології, загальної смертності, інсулінорезистентності, низьким ризиком гіпоглікемій і збільшення маси тіла [14, 21]. Метформін є наріжним каменем лікування ЦД 2-го типу, в цілому він добре переноситься, має нечисленні побічні ефекти (головним чином із боку шлунково-кишкового тракту, дуже рідко викликає важкі гіпоглікемії і смертельно небезпечний лактоацидоз). Досі застосування препарату було обмежено зниженням ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у зв'язку з ризиком лактатацидозу. Однак, як довели останні дослідження, ризик розвитку цього ускладнення завищений і в основному пов'язаний із гіпоксичними станами [12]. Історію з

застосуванням метформіну в осіб із нирковою патологією порівнюють з історією гидкого каченяти, незаслужено вигнаного і скривдженого, але того, хто повернувся в арсенал лікувальних засобів у вигляді прекрасного білого лебедя [7, 12].

Препарати сульфонілсечовини мають таку ж тривалу історію використання, як і метформін, — понад 50 років. Це група препаратів із вираженим гіпоглікемічним ефектом, що посилюється на тлі зниження ШКФ через акумуляцію активних метаболітів. Інші фактори робитимуть свій внесок у зростання ризику гіпоглікемій: високі дози, пропуск прийому вуглеводів, нестача харчування, знижений апетит, надмірний прийом алкоголю, печінкова дисфункція, серцева недостатність, похилий вік, взаємодія з іншими препаратами (аспірин, сульфоніламід, геміфіброзил, варфарин та ін.), які здатні витіснити препарати сульфонілсечовини в плазмі з їхнього зв'язку з білками. При розвитку ниркової патології (включаючи ХХН 4 ст.) можливе застосування гліклазиду, глімепіриду, гліквідону в редукованій дозі за умови адекватного контролю глікемії. Глітазони володіють не тільки цукрознижувальним ефектом завдяки підвищенню чутливості до інсуліну, але й і прямим подоцитопротективним впливом, незалежним від глікемії, підтвердженим в експериментальних та клінічних дослідженнях при недіабетичних ниркових пошкодженнях, що робить їх дуже привабливими для хворих із ЦД і ХХН [17]. Але встановлені асоціації при застосуванні цих препаратів із затримкою рідини, збільшенням маси тіла, погіршенням серцевої недостатності, остеопорозом, особливо в жінок у період менопаузи, раком сечового міхура звужують показання щодо їх використання [23]. Незважаючи на низький ризик гіпоглікемій і особливості фармакокінетики, що не вимагає корекції дози, глітазони потребують значної обережності при застосуванні в осіб із ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

Інгібітори альфа-глюкозидази мають обмежений гіпоглікемічний ефект при побічних явищах (газоутворення, діарея), що утруднюють їх застосування. Ці препарати не рекомендуються при зниженні ниркової функції [7].

У низці нових препаратів, що активно розробляються фармацевтичними компаніями, — селективні інгібітори канальцевої реабсорбції глюкози (гліфлозини). Застосування цих препаратів позиціонується з посиленням натрійурезу з подальшим помірним зниженням артеріального тиску за допомогою впливу на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (ймовірно, підвищуючи ефективність блокади цієї системи) і зниженням маси тіла при посиленні глюкозурії. Поряд із вираженою цукрознижувальною дією, як показують результати дослідження, вони демонструють ряд побічних ефектів, що ускладнює їх застосування, передусім збільшення частоти сечової і генітальної інфекцій, вкрай небажаних в осіб із ЦД і ураженням нирок [20].

**Таблиця. Фактори, що впливають на рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у пацієнтів на гемодіалізі**

Підвищують	Знижують
Карбомілірування гемоглобіну під впливом продуктів розпаду сечовини	Вкорочення періоду напівжиття еритроцитів
Ацидоз	Терапія еритропоетином
Дефіцит заліза	Гемотрансфузія
Дефіцит фолатів	Гемоглобінопатії
Підвищене глікірування	
Уремія	

Інгібітори дипептидилпептидази-4 (ІДПП-4) посіли гідне місце в міжнародних та вітчизняних рекомендаціях із лікування хворих на ЦД 2-го типу. Визначена ефективність і безпека цих засобів для осіб із нормальною функцією нирок. Порівняно з іншими гіпоглікемічними засобами ІДПП-4 демонструють при монотерапії менший ризик гіпоглікемій і можливих побічних гастроінтестинальних ефектів, що робить їх дуже привабливими для контролю глікемії в умовах розвитку ниркової патології. Застосування цих препаратів при порушенні функції нирок залежить від стадії ХХН. Слід особливо відзначити, що субстратами ІДПП-4, окрім інкретинів, є низка пептидів із відомими кардіоваскулярними ефектами — BNP, NPY, PYY, SDF-1 $\alpha$ , що відкриває нові перспективи і можливості, пов'язані з кардіо- та нефропротективними властивостями [13]. За умов нормальної функції нирок (ШКФ  $\geq 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) використовуються повні дози ІДПП-4 (ситагліптину, відлагліптину, саксагліптину, лінагліптину); за умов зниження функції нирок ( $30 \leq \text{ШКФ} < 50$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) використовуються половинні дози; при подальшому зниженні ШКФ —  $\frac{1}{4}$  дози.

Інтенсивний контроль глікемії для попередження розвитку ДН і стримання її прогресування передбачає цільовий рівень HbA1c  $< 7,0\%$  незалежно від наявності чи відсутності ХХН. Для досягнення цільового рівня контролю глікемії чітко визначена тенденція переходу на інсулінотерапію хворих на ЦД 2-го типу [1, 2]. Інсулінотерапія, як найдієвіша, забезпечує найбільше зниження HbA1c. На 4-5-й стадіях ХХН потреба в інсуліні може знижуватися через уповільнення його деградації, зниження рівня катехоламінів, ренальний глюконеогенез, зміни нутритивного статусу з гіпопротеїнемією, що потребує відповідної редукації дози. Слід зазначити перевагу аналогів інсуліну для цієї групи пацієнтів з урахуванням їх переваг із мінімізації ризику гіпоглікемій і необхідність моніторингу глікемії.

Результати дослідження ADVANCE — наймасштабнішого дослідження з цукрового діабету в Європі — переконливо продемонстрували, що зниження HbA1c до  $6,5\%$  у пацієнтів із ЦД 2-го типу в групі інтенсивної терапії призводило до достовірного зниження сукупної частоти виникнення основних макро- і мікросудинних подій на  $10\%$  [9].

Рутинна необхідність комбінованої терапії, що включає пероральні цукрознижувальні препарати + інсулін, була чітко підтверджена дослідниками в UKPDS [29]. Аналіз результатів 9-річної монотерапії різними препаратами в пацієнтів із уперше діагностованим ЦД 2-го типу показав, що рівні глюкози крові натще були нижче  $7,8$  ммоль/л тільки у  $18\%$  пацієнтів, які застосовують метформін, у  $24\%$ , що використовують препарати сульфонілсечовини, і у  $42\%$  — на інсулінотерапії. Незалежно від препарату, призначеного для стартової терапії, верифіковане прогресивне погіршення глікемічного контролю обумовлене головним чином

поступовим зниженням продукції ендogenousного інсуліну. У цьому ж дослідженні було показано, що раннє додавання базального інсуліну до препаратів сульфонілсечовини (комбінований режим) порівняно з монотерапією інсуліном протягом шести років забезпечувало досягнення більш низької медіани HbA1c ( $6,6$  порівняно з  $7,1\%$ ) із меншою кількістю гіпоглікемій ( $1,6$  порівняно з  $3,2\%$  щорічно) [30]. На підставі вищевикладеного був зроблений висновок про те, що більшість пацієнтів потребує комбінованої терапії з інсулінотерапією для досягнення глікемічних цілей [1, 29].

У реальному житті значна кількість хворих на ЦД 2-го типу не може досягти жорсткого глікемічного контролю, незважаючи на комбіновану терапію великими дозами інсуліну з несульфаниламідними препаратами впродовж тривалого часу. Більшість лікарів продовжують чинити опір збільшенню доз інсуліну або проведенню інтенсивної інсулінотерапії у зв'язку з побічними ефектами, зумовленими інсуліном, а саме гіпоглікемією і збільшенням ваги. Комбінація інсуліну з похідними сульфонілсечовини другої генерації, такими як глібенкламід і гліклазид, значуще покращує глікемічний контроль із виразним зменшенням дози інсуліну [25]. Більша ефективність комбінації «препарати сульфонілсечовини + інсулін» пов'язана з тим, що похідні сульфонілсечовини забезпечують більш високі рівні інсуліну в порталній циркуляції порівняно з підшкірно введеним інсуліном і, таким чином, менше виділення глюкози печінкою, а отже, більш низьку глюкозу плазми натще. Слід зазначити, що прогресуюча природа ЦД 2-го типу вимагає з часом більш складних і гнучких режимів інсулінотерапії (базальний інсулін як єдиний зазвичай характерний для початкових інсулінових режимів).

І хоча, відповідно до сучасних рекомендацій з антигіперглікемічної терапії хворих на ЦД 2-го типу [10], використання неінсулінових препаратів може бути продовжено, як правило, прийом похідних сульфонілсечовини, інгібіторів ДПП-4 й агоністів рецепторів ГПП-1 припиняється негайно, як тільки призначаються більш складні, ніж базальний інсулін, режими інсулінотерапії. Водночас проведені дослідження свідчать про можливі сприятливі ефекти таких складних режимів інсулінотерапії з деякими пероральними цукрознижувальними препаратами в разі збереження залишкової функції  $\beta$ -клітин [1].

Таким чином, розвиток ниркової патології у хворих на ЦД виключає використання ряду цукрознижувальних препаратів або вимагає обережності при застосуванні інших, що поєднується з жорстким глікемічним контролем та обліком взаємодії з препаратами антигіпертензивної, гіполіпідемічної, антиагрегантної та еритропоезтимулюючої спрямованості. Враховуючи, що ДН розвивається внаслідок взаємодії кількох факторів (гіперглікемія, гіпертонія, дисліпідемія, анемія), профілактика й лікування цього ускладнення не може ґрунтувати-

ся на корекції тільки одного з цих факторів. Хоча ця стаття сфокусована переважно на ролі гіперглікемії в прогресуванні мікросудинних ускладнень ЦД 2-го типу, вкрай необхідно розуміти й те, що це захворювання є комплексним метаболічним станом, і те, що глікемічний контроль — тільки одна грань належного ведення пацієнтів із ЦД 2-го типу. Тіль-

ки при одночасному контролі всіх факторів ризику можна досягти успіху й попередити розвиток і прогресування такого важкого судинного ускладнення, як ДН. Рішення цього завдання можливе лише при творчому, максимально персоналізованому підході, націленому на метаболічну й кардіоваскулярну результативність.

**Список використаної літератури**

1. Горшунская М.Ю. Комбинированная терапия антигипергликемическими пероральными препаратами (метформин, производные сульфонилмочевины) с инсулином в менеджменте больных сахарным диабетом 2-го типа (патогенетическая обоснованность и клиническая целесообразность) // *Международный эндокринологический журнал*. — 2015. — № 4 (68). — С. 61-75.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. *Диабетическая нефропатия* — М: Универсум паблшинг, 2000. — 240 с.
3. Демидова Т.Ю. Сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа за гранью гликемического контроля // *Сахарный диабет*. — 2010. — № 3. — С. 111-116.
4. Дидушко О.Н. Некоторые вопросы ведения пациентов с диабетической нефропатией // *Международный эндокринологический журнал*. — 2014. — № 8 (64). — С. 35-37.
5. Маслова О.В., Сунцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета и микросудистых осложнений // *Сахарный диабет*. — 2001. — № 3. — С. 6-11.
6. Смирнова О.М. Сахарный диабет типа 2: возможность профилактики микросудистых осложнений // *CONSILIUM MEDICUM*. — 2012. — № 12. — С. 18-22.
7. Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартьянова И.Я., Трубицына Н.П., Шестакова М.В. Особенности сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек // *Сахарный диабет*. — 2013. — № 3. — С. 97-103.
8. Шестакова М.В., Чузунова Л.А., Шамхалова М.Ш. *Диабетическая нефропатия: прорывы в диагностике, профилактике и лечении* // *Клиницист*. — 2007. — № 2. — С. 30-34.
9. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., Mac Mahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 2560-2572.
10. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes — 2015* // *Diabetes Care*. — 2015. — Vol. 38 (1). — P. 41-48.
11. Budnitz D.S., Lovegrove M.C., Shehab N., Richards C.L. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans // *New England Journal of Medicine*. — 2011. — Vol. 365 (21). — P. 2002-2012.
12. Heaf J.G., van Biesen W. Metformin and Chronic Renal Impairment: A Story of Choices and Ugly Ducklings // *Clinical Diabetes*. — 2011. — Vol. 29 (3). — P. 97-101.
13. Hocher B., Reichetzeder C., Alter M.L. Renal and cardiac effects of DPP4 inhibitors—from preclinical development to clinical research // *Kidney Blood Pres. Research*. — 2012. — Vol. 36 (1). — P. 65-84.
14. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. 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) // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol. 35 (6). — P. 1364-1379.
15. Jerums G., Premaratne E., Panagiotopoulos S. et al. New and old markers of progression of diabetic nephropathy // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2008. — Vol. 82 (Suppl. 1). — P. S30-37.
16. Kainz A., Hronsky M., Stel V.S. et al. Prediction of prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients in countries of the European Union up to 2025 // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2015. — Vol. 4. — P. 113-118.
17. Kanjanabuch T., Ma L.J., Chen J. et al. PPAR-gamma agonist protects podocytes from injury // *Kidney International*. — 2007. — Vol. 71(12) — P. 1232-1239.
18. Kato M., Natarajan R. Diabetic nephropathy — emerging epigenetic mechanisms // *Nature Reviews Nephrology*. — 2014. — Vol. 10. — P. 517-530.
19. Lorenzi M. The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: attractive, elusive, and resilient // *Exp. Diabetes Res.* — 2007. — Vol. 2007. — P. 61038.
20. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials // *Annals of Medicine*. — 2012. — Vol. 44 (4). — P. 375-393.
21. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. 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 // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32 (1). — P. 193-203.
22. National Kidney Foundation. *KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update* // *Am. J. Kidney Dis.* — 2012. — Vol. 60 (5). — P. 850-886.
23. Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356 (24). — P. 2457-2471.
24. Peacock T.P., Shihabi Z.K., Bleyer A.J. et al. Comparison of glycosylated albumin and hemoglobin A(1c) levels in diabetic subjects on hemodialysis // *Kidney International*. — 2008. — Vol. 73 (9). — P. 1062-1068.
25. Shade D.S., Mitchell W.J., Griego G. Addition of sulfonylurea to insulin treatment in poorly controlled type II diabetes. A double-blind, randomized clinical trial // *JAMA*. — 1987. — Vol. 257. — P. 2441-2445.
26. Stratton I.M., Kohner E.M., Aldington S.J. et al. UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis // *Diabetologia*. — 2001. — Vol. 44. — P. 156-63.
27. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 977-986.
28. Toyoda M., Suzuki D., Honma M. et al. High expression of PKC-MAPK pathway mRNAs correlates with glomerular lesions in human diabetic nephropathy // *Kidney International*. — 2004. — Vol. 66. — P. 1107-1114.
29. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49) // *JAMA*. — 1999. — Vol. 281 (21). — P. 2005-2012.
30. Wright A., Burden A.C.F., Paisey R.B. et al. Sulfonylurea inadequately. Efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 57) // *Diabetes Care*. — 2002. — Vol. 25. — P. 330-336.

Надійшла до редакції 03.08.2015

**MICROVASCULAR COMPLICATIONS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS: THE NEED FOR INTENSIVE CONTROL OF HYPERGLYCEMIA**  
**I. Yu. Golovach, O.V. Dyachek**

**Summary**

The review deals with the role of hyperglycemia in the development of microvascular complications of diabetes, in particular diabetic nephropathy, as well as the justification of the using combined therapy by oral antihyperglycemic drugs with different mechanisms of action (metformin + sulfonylureas) and insulin for type 2 diabetes mellitus. Diabetic nephropathy develops in 20-45% of the patients with diabetes mellitus. Hyperglycemia, arterial hypertension, and dyslipidemia are the most important risk factors of this complication. According to the latest guidelines for the management of patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease, hyperglycemia defined as the leading cause of microvascular complications, such as kidney damage. Intensive glycemic control to prevent the development of diabetic nephropathy and its inhibition of progression involves achieving the target level HbA1s <7%, irrespective of the presence or absence of chronic kidney disease. To achieve the target level of glucose control clearly defined trend of switching patients on insulin therapy.

**Keywords:** type 2 diabetes, microvascular complications, diabetic nephropathy, risk factors, pathogenesis, glycemic control, insulin therapy.