

РАЦІОНАЛЬНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ З ВИКОРИСТАННЯМ ЕНДОГЕННИХ РЕЗЕРВІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Пилипенко В. М.¹, Скібун В. М.², Кушнарєва Н. М.², Корпачева-Зінич О. В.²

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика;

²ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України», м. Київ

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу — це найбільш поширене захворювання людства ХХІ століття. На сьогодні приблизно 200 мільйонів населення земної кулі страждають від цього захворювання, а до 2030 року очікувана кількість хворих може зрости до 366 мільйонів [1–4]. Цукровий діабет — хронічне полігенне мультифакторіальне захворювання з прогресуючим розвитком поліангіопатій, полінейропатії. Тому попередження та уповільнення розвитку ускладнень ЦД є основним завданням медицини. Сучасний підхід до вирішення цієї проблеми передбачає два шляхи корекції патології: немедикаментозний (модифікація способу життя) та медикаментозний (своєчасне та раціональне призначення цукрознижуючої терапії).

Обираючи ту чи іншу терапію, необхідно керуватись алгоритмом лікування ЦД 2 типу, метою якого є досягнення адекватних рівнів глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) шляхом титрації дози пероральних цукрознижуючих препаратів (ПЦЗП) в якості монотерапії або в комбінації з іншими препаратами та інсуліном [2, 5].

Згідно Всесвітнього керівництва з лікування діабету, препаратами першого ряду терапії ЦД 2 типу є бігуаніди, до яких, зокрема, належить метформін (Метфогама[®] виробництва «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина). Незважа-

ючи на те, що особливості механізму дії метформіну при ЦД, метаболічному синдромі, склерополікістозі яєчників з'ясований, пошук нових механізмів його впливу на патологічні зміни в організмі людини продовжується і до теперішнього часу [4, 6–10].

Відомо, що під впливом метформіну не тільки підвищується аффіність інсулінових рецепторів і змінюється їх конформація, але й стимулюються рецепторні і пострецепторні шляхи передачі інсулінового сигналу [2, 4, 6–8]. Одночасно підсилюються такі ефекти інсуліну, як транскрипція, трансляція і синтез ключових ферментів, відповідальних за транслокацію власних транспортерів глюкози на плазматичну мембрану, що призводить до збільшення поглинання глюкози печінковими, м'язовими і жировими клітинами [2, 6, 8, 9, 11]. Також продемонстровано, що цукрознижуючий ефект метформіну пов'язаний з його специфічним впливом на синтез та пул глюкозних транспортерів у клітині, кількість яких збільшується у плазматичній мембрані як адипоцитів, так і моноцитів. Саме цим впливом автори пояснювали зниження інсулінорезистентності у хворих на ЦД 2 типу або на інші захворювання, що супроводжуються ожирінням [4, 8, 11]. Підвищення чутливості до інсуліну при цьому не супроводжувалось збільшенням його секреції підшлунковою залозою. Отже, метформін опосередко-

вано нормалізує діяльність β -клітин, що дозволяє стабілізувати функцію останніх і попередити їх виснаження [2, 4, 6, 11].

Позитивний вплив метформіну (Метформин[®]) на вуглеводний обмін опосередковано обумовлений також і змінами ліпідного спектру, зокрема зменшенням абсорбції жиру з шлунково-кишкового тракту, зменшенням концентрації атерогених ліпідів та відкладанням жиру в печінці. Крім того, відмічаються і ангіопротекторні ефекти метформіну [4, 7, 8].

По мірі того, як поступово знижується функціонування β -клітин при ЦД 2 типу, виникає необхідність призначення додаткових цукрознижуючих засобів. При прогресуванні ЦД 2 типу навіть максимальні дози ПЦЗП не в змозі підтримати необхідний рівень HbA_{1c}, тому виникає потреба в ініціації інсулінотерапії, яка в більшості випадків вже необхідна через 5–10 років після встановлення діагнозу. Однак початок інсулінотерапії дуже часто затримується, що призводить до існування тривалих неконтрольованих періодів гіперглікемії [3, 11–14]. В протилежність цьому, в сучасній ендокринологічній практиці існують випадки, коли інсулінотерапія призначається на тлі ще невичерпаних власних резервів інсулярного апарату підшлункової залози, що призводить до негативного впливу екзогенного інсуліну на організм хворого з інсулінорезистентністю та ендогенною гіперінсулінемією чи нормоінсулінемією. Факт збільшення маси тіла на тлі інсулінотерапії підтверджено декількома великими проспективними дослідженнями, зокрема UKPDS [3, 6, 11].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У ретроспективному дослідженні 30 534 українців чоловічої та 58 909 жіночої статі з ЦД 2 типу оцінювались сумісні ефекти різних гіпоглікемічних засобів. Протягом трьох років було зареєстровано 7 804 випадків смерті. Показник загальної смертності серед пацієнтів, які приймали пероральні цукрознижуючі препарати (ПЦЗП), інсулін та комбінацію ПЦЗП з інсуліном у чоловіків становив відповідно 1,00, 2,34 та 2,22,

Відомо також, що інсулін може сприяти розвитку атеросклерозу через потенціювання всіх стадій атерогенезу: пошкодження ендотелію судин; інфільтрації стінок судин моноцитами та макрофагами; проліферації клітин гладкої мускулатури; синтезу сполучної тканини; утворення тромбу. Мітотичні ефекти інсуліну опосередковано пов'язані з дією на рецептори інсуліноподібних факторів росту-1 і -2 та зі стимуляцією міграції гладком'язових клітин і синтезу холестерину в них. Він також підвищує активність рецепторів до ЛПНЩ, стимулює синтез сполучної тканини та сприяє підвищенню згортальної властивості крові [6, 11, 13].

Крім того, екзогенний інсулін в умовах гіперінсулінемії підвищує ризик виникнення гіпоглікемій, які є найбільш частими ускладненнями інсулінотерапії. Гіпоглікемічні стани у хворих на ЦД небезпечні внаслідок можливого виникнення раптової смерті (переважно людей похилого віку), незворотних змін у вищій нервовій діяльності, прогресування деменції, збільшення ризику виникнення серцево-судинних ускладнень [2, 11, 13].

Зважаючи на позитивні та негативні ефекти інсулінотерапії ЦД 2 типу виникає нагальна потреба її модифікації з раціональним використанням ендогенних резервів підшлункової залози та необхідність дослідити вплив короткого курсу інсулінотерапії в комбінації з метформіном на інсулінорезистентність за умов декомпенсації вуглеводного обміну.

а у жінок — 1,00, 2,12 та 2,20. Тобто ті пацієнти, які лікувались інсуліном мали більший ризик смерті, ніж ті, що знаходились на ПЦЗП, незалежно від статі [8, 10, 12].

У нашому теперішньому дослідженні брали участь 47 пацієнтів (22 чоловіка і 25 жінок, середній вік $42,6 \pm 9,5$ років) з підтвердженим діагнозом ЦД 2 типу, стаж діабету становив $4,01 \pm 2,01$ роки (табл. 1).

В дослідження включали пацієнтів,

Загальна характеристика обстежених хворих на ЦД 2 типу

Показник	Чоловіки	Жінки	Всього хворих
Кількість хворих (n)	22	25	47
Середній вік, роки (σ)	43,4(10,2)	42,1 (8,1)	42,6 (9,5)
Середній стаж діабету, роки (σ)	4,22 (2,5)	3,89 (1,9)	4,01 (2,1)
Індекс маси тіла, кг/м ² (σ)	30,1 (0,9)	28,7 (1,1)	29,3 (1,01)
Глюкоза крові натще, ммоль/л (σ)	11,5 (2,1)	10,8 (1,9)	11,2 (2,01)
НьА1с, %, (σ)	9,8 (0,8)	8,9 (0,6)	9,5 (0,7)
Середня доза інсуліну (Од), (σ)	33,5 (2,4)	31,6 (2,3)	32,8 (2,3)
Середня тривалість інсулінотерапії, дні (σ)	24,1 (0,7)	24,5 (0,9)	24,2 (0,8)

які приймали ПЦЗП (препарати сульфонілсечовини в комбінації з препаратом Метфогам[®]) в максимальних чи субмаксимальних терапевтичних дозах за наявності декомпенсації вуглеводного обміну.

З метою компенсації захворювання та усунення глюкозотоксичності призначався курс інсулінотерапії, зокрема, інсулін середньої тривалості дії двічі на добу або тривалої дії один раз на добу. До та після призначення інсуліну кожному проводили вимірювання маси тіла, обводу талії, обчислювали індекс маси тіла, протягом дослідження визначали рівень глікемії натще та протягом доби; рівень вільних жирних кислот (ВЖК), визначали рівень власного інсуліну до початку інсулінотерапії та обчислювали індекс інсулінорезистентності НОМА-IR за формулою:

$$\frac{\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)}}{22,5}$$

З початком інсулінотерапії препарати сульфанілсечовини відміняли, а метформін залишали в дозі 850–1700 мг, оскільки індекс інсулінорезистентності НОМА-IR до лікування інсуліном становив $6,46 \pm 0,53$. Доза метформіну не змінювалась протягом періоду інсулінотерапії. Тривалість інсуліноте-

рапії складала $24,2 \pm 0,8$ дні, доза інсуліну — $32,8 \pm 2,3$ Од.

Після компенсації вуглеводного обміну (за показниками глікемії натще та протягом доби) пацієнтам поступово відміняли інсулін та призначали ПЦЗП [5, 10, 11, 16, 17], після чого (через два тижні після відміни інсулінотерапії) знову визначали рівень власного інсуліну та вираховували індекс НОМА-IR.

Рівень глюкози крові визначали гексозокіназним методом, рівні інсуліну та ВЖК — методом імуноферментного аналізу.

Під час аналізу даних дотримувалися вимог доказової медицини та біостатистики, застосовуючи підходи сучасної неінфекційної епідеміології [1, 2]. Статистичний аналіз здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою програми Origin 7.5. Оскільки порівнювалися лише дві групи пацієнтів (до та після лікування) та дані, які порівнювалися, відповідали закону нормального розподілу, для статистичної обробки даних використовували критерій Стюдента (t) з визначенням мінімального (досягнутого) рівня значущості (p). Різницю між показниками вважали статистично значущою при $p < 0,05$, що свідчило про 95 % вірогідність.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що хронічна гіперглікемія зменшує здатність β -клітин відповідати секрецією інсуліну на стимуляцію глюкозою. Феномен глюкозотоксичності пояснює клінічні спостереження, які показують, що нормалізація рівня глюкози будь-якими гіпоглікемізуючими методами призводить до покращення секреції інсуліну та відновлення чутливості до нього периферичних тканин. В нашому дослідженні методом нормалізації вуглеводного обміну була інсулінотерапія. Незважаючи на проведення інсулінотерапії протягом певного періоду рівень власної секреції інсуліну після його відміни вірогідно не змінився. Проте, за рахунок зниження глікемії (з $11,2 \pm 2,01$ ммоль/л до лікування до $6,9 \pm 0,17$ ммоль/л після лікування) відбулося зменшення інсулінорезистентності, про що свідчить вірогідне зменшення індексу НОМА-IR з $6,46 \pm 0,53$ до $3,72 \pm 0,3$ (табл. 2).

Крім того, завдяки призначенню комбінованої терапії інсуліном і препаратом Метфогам[®] у всіх пацієнтів спостарігалось зниження концентрації ВЖК у сировотці крові майже вдвічі. Отримані нами дані підтверджують, що своєчасне призначення інсулінотерапії таким хворим спричинює не лише корекцію глікемії, але й знижує рівень

ВЖК через пригнічення адекватною кількістю інсуліну ліполізу та, відповідно, гіперпродукції ВЖК. До того ж, цей позитивний ефект відмічено переважно при призначенні дози інсуліну $42 \pm 4,1$ од/добу.

Автори одного з досліджень [11], в якому вивчали вплив короткого курсу інсулінотерапії при вперше діагностованому ЦД 2 типу на секрецію власного інсуліну, показали, що стимульована глюкозою секреція інсуліну покращилась ($8,25 \pm 1,88$ до лікування, $18,40 \pm 4,04$ відразу після інсулінотерапії та $42,37 \pm 8,52$ пмоль/хв через рік). В нашому дослідженні подібні тести не проводились, але, оскільки стаж діабету досліджуваної групи пацієнтів нетривалий ($3,21 \pm 0,73$ роки), можна припустити, що завдяки короткостроковій інсулінотерапії стимульована секреція інсуліну у них також покращилась. Також необхідно зазначити, що інсулінотерапія може супроводжуватися збільшенням маси тіла, що є небажаним у пацієнтів з ЦД 2 типу, які загалом мають зайву вагу та знаходяться в зоні підвищеного серцево-судинного ризику [11, 12, 16–18]. В нашому дослідженні не зафіксовано вірогідне збільшення маси тіла. Це можна пояснити коротким терміном застосування інсуліну та додатковим прийомом метформіну.

Т а б л и ц я 2
Результати дослідження до та після інсулінотерапії, $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$

Показник	До лікування	Після лікування
ІМТ (кг/м ²)	$33,2 \pm 1,18$	$33,7 \pm 1,17$
ОТ (см)	$105,4 \pm 2,6$	$106,3 \pm 2,7$
НОМА-IR	$6,46 \pm 0,53$	$3,72 \pm 0,3^*$
Інсулін (мкОД/мл)	$12,3 \pm 0,92$	$11,9 \pm 0,87$
Маса тіла (кг)	$97,7 \pm 5,3$	$98,9 \pm 5,2$
Глікемія натще (ммоль/л)	$11,2 \pm 2,01$	$6,9 \pm 0,17^*$
ВЖК, ммоль/л	$1,18 \pm 0,26$	$0,66 \pm 0,14^*$

П р и м і т к а. * — вірогідність різниці показників до та після лікування ($p < 0,05$).

Протягом п'ятдесяти років клінічного використання метформіну приблизно в половині клінічних досліджень було продемонстровано його здатність значно зменшувати масу тіла, попереджати її збільшення, покращувати глікемічний контроль та зменшувати потребу в інсуліні [4, 7, 8, 14, 19]. Найбільш інформативним щодо призначення метформіну в комбінації з інсуліном є плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження FINFAT, яке показало особливу перевагу цього препарату в запобіганні збільшення маси тіла. У цьому дослідженні брали участь 96 пацієнтів з ЦД 2 типу і недостатнім контролем глікемії, які приймали максимальні дози похідних сульфо-

нілсечовини. Продемонстровано, що призначення перед сном інсуліну середньої тривалості дії у комбінації з метформіном один раз на добу забезпечує більш виражене зниження рівня HbA_{1c}, менш інтенсивне збільшення маси тіла і меншу кількість випадків гіпоглікемії порівняно з комбінацією інсуліну з глібуридом та метформіном або інсулінотерапією в режимі двох ін'єкцій на добу [18]. Отже, призначення метформіну разом з іншими цукрознижуючими засобами або інсуліном є патогенетично обґрунтованим і доцільним методом корекції порушеного вуглеводного обміну та інсулінорезистентності.

ВИСНОВКИ

1. В нашому дослідженні продемонстровано позитивний вплив короткого курсу інсулінотерапії на показники вуглеводного обміну та інсулінорезистентності. Виходячи з отриманих результатів, можна рекомендувати призначення інсуліну коротким курсом на тлі основного прийому препарату Метфогама[®] пацієнтам з цукровим діабетом 2 типу зі збереженою ендogenous функцією підшлункової залози за умов різкої декомпенсації вуглеводного обміну.

2. Після усунення глюкозотоксичності, при стійкій нормалізації показників глікемії

та позитивній динаміці в загальному соматичному стані хворого поступово призначаються пероральні цукрознижуючі препарати з одночасним зменшенням дози інсуліну до його повної відміни.

3. Доцільність даного методу інсулінотерапії при цукровому діабеті 2 типу полягає в раціональному та більш тривалому використанні ендogenous резервів підшлункової залози завдяки відновленню секреції інсуліну та підвищення чутливості до нього периферичних тканин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Биглхол Р. Основы эпидемиологии [Текст] / Р. Биглхол, Р. Бонита, Т. Кьельстрем. — Женева: ВОЗ, 1994. — 259 с.
2. Залевская А. Г. Глюкозотоксичность. β -клетка: секреция инсулина в норме и патологии [Текст] / А. Г. Залевская; Национальная группа по изучению секреции инсулина. — М., 2005. — С. 53–64.
3. George Y. Chao. Weight Gain during insulin therapy for type 2 Diabetes [Text] / Y. Chao George // Medscape Diab. Endocrinol. — 2007.
4. Kozka I. J. Metformin blocks down regulation of cell surface GLUT 4 caused by chronic insulin treatment of rat adipocytes [Text] / I. J. Kozka, G. D. Holman // Diabet. — 1993. — Vol. 42. — P. 1159–65.
5. American Diabetes Association Standards of medical care of diabetes [Text] // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28. — P. 15–35.
6. Metformin decreases gluconeogenesis by enhancing the pyruvate kinase flux in isolated rat hepatocytes [Text] / D. Argaud, H. Roth, N. Weimsperger [et al.] // Europ. J. Biochem. — 1993. — Vol. 213. — P. 1341–8.

7. Barclay L. Metformin May Have Long-Term Benefits in Patients With Type 2 Diabetes [Text] / L. Barclay // Medscape Medical News. — 2009.
8. Golay A. Metformin and body weight [Text] / A. Golay // Intern. J. Obesity. — 2008. — Vol. 32. — P. 61–72.
9. Jaakko T. Lifestyle intervention in type 2 Diabetes and other conditions associated with insulin resistance. Management Strategies in Diabetes [Text] / T. Jaakko // Cambridge Medical Publications. — 2004.
10. Если базальная инсулинотерапия сахарного диабета 2-го типа неэффективна — что дальше? [Текст] / D. Raccan, R. Bretzel, D. Owens, M. Riddle // Міжнар. ендокринолог. журн. — 2009. — № 1(19). — С. 20–32.
11. Carlson M. G. Intensive insulin therapy and weight gain in IDDM [Text] / M. G. Carlson, P. J. Campbell // Diabetes. — 1993. — Vol. 42. — P. 1700–7.
12. Edmond A. Ryan. Short-Term Intensive Insulin Therapy in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes [Text] / Edmond A. Ryan, Sh. Imes, C. Wallace // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 1028–1032.
13. The joint effects of different types of glucose-

lowering treatment and duration of diabetes on total and cardiovascular mortality among subjects with type 2 diabetes [Text] / M. Khalangot, M. Tronko, V. Kravchenko [et al.] // *Diab. Res. Clin. Pract.* — 2008. — Vol. 82. — P. 139–147.

14. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with Type 2 diabetes mellitus. A randomised, controlled trial [Text] / H. Yki-Jarvinen, L. Ruusy, K. Nikkila [et al.] // *Ann Intern Med.* — 1999. — Vol. 130(5). — P. 389–96.

15. Власов В. В. Введение в доказательную медицину [Текст] / В. В. Власов. — М.: Медиа Сфера, 2001. — 392 с.

16. Мкртумян А. М. Выбор режима инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа [Текст] / А. М. Мкртумян, Е. В. Бирюкова // *Лечащий врач.* — 2005. — № 5. — С. 23–26.

17. Полторах В. В. Сопоставимость метаболических и митотических эффектов аналога инсулина длительного действия гларгин (Лантус) и человеческого инсулина [Текст] / В. В. Полторах, И. С. Красова // *Міжнар. ендокринолог. журн.* — 2008. — № 6(18). — С. 36–42.

18. Stout R. W. Insulin and atherogenesis [Text] / R. W. Stout // *Europ. J. Epidemiol.* — 1992. — Vol. 8. — P. 134–135.

19. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies [Text] / J. W. Anderson [et al.] // *J. Amer. Coll Nutr.* — 2003. — Vol. 22. — P. 331–9.

20. The U.K. Prospective Diabetes Study Group U.K. Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years (therapy of type II diabetes: a progressive disease) [Text] // *Diabetes.* — 1995. — Vol. 44. — P. 1249–1258.

РАЦІОНАЛЬНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ З ВИКОРИСТАННЯМ ЕНДОГЕННИХ РЕЗЕРВІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Пилипенко В. М.¹, Скібун В. М.², Кушнарєва Н. М.², Корпачєва-Зінич О. В.²

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика;

²ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України», м. Київ

Досліджено вплив короткого курсу інсулінотерапії на показники вуглеводного обміну та інсулінорезистентності на фоні терапії препаратом Метфогамма®. Дослідження показали, що саме комбінація інсуліну з метформіном забезпечує виражене зниження рівня глікованого гемоглобіну, незначне збільшення маси тіла і невелику кількість випадків гіпоглікемії.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, інсулінотерапія, метформін.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭНДОГЕННЫХ РЕЗЕРВОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Пилипенко В. М.¹, Скибун В. М.², Кушнарєва Н. М.², Корпачєва-Зінич О. В.²

¹Національная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика;

²ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины», г. Киев

Исследовано влияние краткого курса инсулинотерапии на показатели углеводного обмена и инсулинорезистентности на фоне терапии препаратом Метфогамма®. Исследования показали, что именно комбинация инсулина с метформином обеспечивает выраженное снижение уровня гликозилированного гемоглобина, незначительное увеличение массы тела и небольшое количество случаев гипогликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулинотерапия, метформин.

RATIONAL PHARMACEUTICAL THERAPY OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS USING ENDOGEN PANCREAS RESERVES

V. M. Pilipenko, V. M. Skubin, N. M. Kushnaryova, O. V. Korpachova-Zinych

P. L. Shupik National Postgraduate Medical Academy;

SI «V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the AMS of Ukraine», Kyiv

Influence of the short-term insulin therapy on indices of the carbo-hydrate metabolism and insulin resistance has been studied against the background of therapy with the Metphogamma® drug. This study suggested that insulin combined specifically with metphormin gave a profound decrease in the glycolized hemoglobin level, a slight gain in body mass, some hypoglycemia cases.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, insulin therapy, metphormin.