

А.С. Аметов

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 типа

ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

**3-е издание,
переработанное и дополненное**

Том 6



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2017

ЭФФЕКТИВНОЕ И БЕЗОПАСНОЕ УПРАВЛЕНИЕ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА. ВОЗМОЖНО ЛИ ЭТО?

Аметов А.С.

В реальной клинической практике мы достаточно часто используем термин «гомеостаз», не всегда понимая значение и смысл этого слова. Итак, гомеостаз (*греч.* одинаковый, подобный, саморегуляция).

Интересно, что термин «гомеостаз» был предложен Walter B. Cannon (1932 г.) в книге «Мудрость тела» («The Wisdom of the body»).

В современном варианте термин «гомеостаз» **представляет собой способность открытой системы сохранять постоянство своего внутреннего состояния посредством скоординированных реакций, направленных на поддержание динамического равновесия.**

Следует помнить, что **в организме человека существует постоянный системный запрос энергии, а глюкоза является одним из важнейших энергетических субстратов.**

Другими словами, **глюкоза — это топливо, без которого не происходит развития ни одной мысли, ни одного движения.**

В этой связи чрезвычайный интерес представляет механизм регулирования поступления глюкозы в ткани головного мозга.

Известно, что головной мозг действительно играет первостепенную роль в контроле гомеостаза энергии, включая контроль уровня глюкозы. В настоящее время головной мозг считается центром интеграции входящих пищевых, гормональных и нейронных сигналов, передающим эту информацию в виде соответствующих сигналов к периферии с целью контроля энергетического обмена и потребления пищи.

Необходимо особо подчеркнуть, что в обеспечении контроля над обменом энергии участвуют различные области головного мозга и нейромедиаторы.

Причем концентрация глюкозы, поступающей в ткани головного мозга, контролируется специальными сенсорами, роль которых выпол-

няют K^+ -аденозинтрифосфат-зависимые каналы, принимающие участие не только в регулировании секреции инсулина на уровне β -клеток поджелудочной железы, но и фактически регулирующие и контролируемые захват и утилизацию глюкозы на уровне клеток-мишеней.

Было показано, что регулирование потока глюкозы в мозг осуществляется с помощью специального транспортного белка — GLUT-1, который «помогает» глюкозе преодолеть гематоэнцефалический барьер.

Таким образом, сенсорное определение глюкозы в головном мозге — одна из ключевых детерминант реакции организма на дефицит глюкозы.

Важно, что гипоталамус постоянно получает информацию о внутреннем состоянии и поведении.

В случае, когда энергетический запас в мышцах и жировой ткани велик, происходит активация вентромедиального ядра гипоталамуса, которое распределяет глюкозу. Если энергии в мозге слишком много, то аденозинтрифосфат головного мозга подавляет вентромедиальное ядро, в результате чего глюкоза большей частью распределяется в мышечную и жировую ткань.

Следует особо подчеркнуть, что механизмы чувствительности к глюкозе, основанные на клеточном метаболизме, очень похожи на используемые β -клетками.

Панкреатические β -клетки часто сравниваются с «энергетическими сенсорами», поскольку постоянно отслеживают концентрацию циркулирующих нутриентов и с участием нейрогормональных сигналов обеспечивают оптимальный инсулиновый ответ.

Представим, насколько сложна система регулирования 1 млн островковых клеток, функция которых направлена на достижение гликемического контроля, в широком смысле этого слова, и на обеспечение органов и тканей важным энергетическим субстратом, в первую очередь в ответ на системный запрос энергии в тканях головного мозга.

В β -клетках ключевую роль в реализации механизма чувствительности к глюкозе играют транспортный белок GLUT2 и глюкокиназа.

Причем глюкокиназа является практически универсальным сенсором глюкозы, информирующим головной мозг о запасах энергии (в виде глюкозы) на уровне каждой клетки нашего организма (рис. 1.1 на цветной вклейке).

Таким образом, контроль над гомеостазом глюкозы представляет собой сложную, многофакторную и многоуровневую систему, обеспечивающую в финале так называемые физиологические параметры, практически исключающие наличие даже временных колебаний глюкозы.

Вышесказанное может быть проиллюстрировано результатами мониторинга глюкозы каждые 5 мин в течение 4 сут у одного из здоровых

добровольцев (Аметов А.С., Пуговкина Я.В., Черникова Н.А., 2016) (рис. 1.2 на цветной вклейке).

Задумайтесь, в течение всего периода наблюдения (бодрствование, прием пищи, сон, спорт, секс, 24-часовое голодание) колебания глюкозы не выходили за пределы диапазона нормальных значений.

Следовательно, в организме здорового человека реализуется четкая система управления одним из основных энергетических субстратов, не допуская высоких пиков — глюкозотоксичности, или, напротив, глюкозодефицита. Причем речь идет не только о гипогликемии, а именно о дефиците энергии в каждой клетке нашего организма.

Полностью материал, посвященный гомеостазу глюкозы у здорового человека, представлен в следующей главе данной книги.

Контроль или управление хроническим заболеванием?

Для того чтобы дать правильный ответ, мы посчитали возможным представить вашему вниманию два клинических примера. Пример первый (рис. 1.3 на цветной вклейке) — пациент Г.М.И., 65 лет, страдающий сахарным диабетом (СД) 2-го типа около 10 лет. Получает современную тройную нефиксированную комбинацию (метформин, препарат СМ и ингибитор дипептидилпептидазы 4-го типа) в адекватных дозировках и адекватное время. Результаты 5-дневного мониторинга глюкозы фактически свидетельствует о декомпенсации СД. Обратите внимание, в двух днях из пяти у пациента фиксируется гипергликемия (глюкозотоксичность) в течение 24 ч. В целом, при выраженной вариабельности гликемии! Надо отметить, что пациенту не понятен смысл термина «управление», и он не соглашается на интенсификацию терапии. Также не готов соблюдать указания (рекомендации) врача в отношении рационального питания.

Второй клинический пример (рис. 1.4 на цветной вклейке) — пациент Ж.Ю.И., 58 лет, с диагнозом СД 2-го типа. Болеет также около 10 лет. Имеет высокую степень мотивации к управлению СД. Получает также современный вариант терапии: глюкагоноподобный пептид-1 (1 раз в неделю), метформин на ночь и ингибитор НТГ 2-го типа. Данные непрерывного мониторинга глюкозы у пациента Ж.Ю.И. свидетельствуют о реальном управлении СД с максимальным достижением физиологических параметров регулирования гомеостаза глюкозы.

В последнее время мы все чаще начинаем задумываться, почему мы не так успешны в лечении СД 2-го типа, несмотря на фантастические интеллектуальные и монетарные усилия, а также несмотря на огромные достижения фармацевтической индустрии.

Начиная с 1970-х годов по настоящее время выполнено большое количество исследований, посвященных значению гликемического

контроля в профилактике острых и хронических осложнений, в первую очередь речь идет о фатальных осложнениях, приводящих к преждевременной инвалидизации и гибели пациентов.

Хорошо известно, что основным параметром, на основании которого строятся все рассуждения и создаются руководства и алгоритмы по терапии СД 2-го типа, в настоящее время является гликированный гемоглобин (HbA_{1c}).

Большую популярность и широкое признание данный показатель получил после обнародования результатов исследования DCCT — «Контроль за диабетом и его осложнениями».

Было четко показано, что удержание гликемического контроля на протяжении 11 лет (медиана HbA_{1c} — 7,2%) позволяет в среднем на 50% (!) уменьшить риск развития осложнений.

Подводя итоги исследования DCCT, было сказано, что HbA_{1c} является «золотым стандартом» в определении уровня гликемического контроля и должен быть широко используемым **обязательным** показателем у больных СД в целом.

Триумф исследования был подкреплён предположением о наличии феномена «метаболической памяти» у пациентов с СД 1-го типа.

Так, при анализе клинических данных, полученных у пациентов, участвовавших в исследовании DCCT, после окончания исследования (исследование EDIC), несмотря на ухудшение параметров HbA_{1c} (>8%), осложнения у них не развивались, как и при HbA_{1c} — 7%!

В тот момент никто не обратил внимания на несовпадение параметра HbA_{1c} с риском развития осложнений. На самом деле феномен «метаболической памяти» и сейчас магическим образом влияет на многие наши умозаключения и последующие действия.

Обратите внимание, что интенсификация терапии на основании результата HbA_{1c} была реально успешной только у пациентов с СД 1-го типа. В том случае, когда почти в 100% установлено аутоиммунное повреждение с последующей деструкцией β -клеток и речь идет о фактически безальтернативной заместительной инсулинотерапии.

В то же время СД 2-го типа, несмотря на первые общие два слова, является абсолютно другим заболеванием и характеризуется наличием целого ряда именно гетерогенных нарушений, лежащих в основе развития феномена гипергликемии.

В последние годы особенно часто обсуждались три клинических исследования — ACCORD, ADVANCE, VADT. К сожалению, их результаты оказались не настолько радужными, как ожидалось.

Так, ни в одном из трех исследований интенсивное снижение уровня гликемии не привело к существенному снижению общей смертно-

сти, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или риска макрососудистых осложнений

Более того, общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний повышалась по мере интенсификации гликемического контроля в исследовании ACCORD (статистически достоверно) и в исследовании VADT (статистически недостоверно).

Однако было отмечено, что пациенты без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (небольшая продолжительность СД) могут получить пользу от интенсивного снижения уровня глюкозы, в отличие от пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. У последних при этом риск преждевременной гибели может даже увеличиваться (ACCORD, VADT).

Кроме того, тяжелая гипогликемия существенно чаще встречалась (почти в 3 раза) у пациентов, получавших терапию, направленную на интенсивное снижение глюкозы, и, таким образом, могла способствовать гибели пациентов в исследованиях ACCORD и VADT. Указанная взаимосвязь не была отмечена в исследовании ADVANCE!

Задумайтесь, исследование ACCORD было нацелено на проверку гипотезы о том, что терапевтические стратегии, направленные на достижение уровня $HbA_{1c} < 6\%$, снизят сердечно-сосудистый риск в большей степени, нежели стратегия, направленная на достижение уровня $HbA_{1c} 7,0-7,9\%$!

Известно, что исследование ACCORD было остановлено в связи с высокой сердечно-сосудистой смертностью пациентов. Причем половина смертельных случаев была зафиксирована именно в группе интенсивного снижения глюкозы по причине сердечно-сосудистых событий!

Необходимо подчеркнуть, что во всех исследованиях главным ориентиром успешного лечения был показатель HbA_{1c} .

В связи с чем возникли закономерные вопросы: представляет ли опасность для пациентов с СД 2-го типа нормогликемия?

Анализируя создавшуюся ситуацию, можно сделать следующие заключения:

- реальная нормогликемия [гликемическая нагрузка и постпрандиальная гликемия (ППГ)] не может быть «плохой» для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и смертности;
- даже нормальные значения HbA_{1c} не означают реальной нормогликемии (широкие колебания глюкозы в течение суток);
- нормальные значения HbA_{1c} абсолютно не реалистичны для большинства больных с длительным течением СД;
- пациенты с длительным СД имеют более высокий риск развития неуставленных гипогликемий.

Второй вопрос: является ли HbA_{1c} показателем, на основании которого мы можем назначать (выбирать!!!) патогенетически обоснованную терапию?

Ответ — конечно нет!

В настоящее время HbA_{1c} может позволить нам судить, насколько эффективно и безопасно мы управляем СД.

Говоря об эффективности, в целом следует сказать, что HbA_{1c} является также хорошим экономическим показателем, свидетельствующим, как общество (государство) тратит средства и время.

А если мы задумаемся, что более 50% (!) наших пациентов с СД 2-го типа не достигают целевых значений HbA_{1c}, а те, кто достигает целевых значений, не всегда получают от этого существенную пользу, то не сложно сделать вывод — выбрали не ту дорогу и неправильно используем дорожные знаки (HbA_{1c}). **Интересно, как долго мы собираемся заблуждаться?!**

СД 2-го типа является гетерогенным заболеванием, и уже этот факт объясняет, почему невозможно создать «магический препарат», который поможет многим миллионам пациентов.

В то же время нуждается в разъяснении и понимании смысл слов — «гетерогенность СД 2-го типа».

На самом деле существует как минимум 4 варианта гетерогенности заболевания:

- **патофизиологические причины**, которые вызвали развитие заболевания;
- **первичные генетические дефекты**, которые привели к развитию метаболических нарушений;
- **различное клиническое течение** заболевания;
- **различный ответ** на одно и то же терапевтическое вмешательство.

Следует подчеркнуть, что СД 2-го типа является постоянно прогрессирующим заболеванием, и поэтому, несмотря на проводимую терапию, речь идет о прогрессирующей потере массы функционирующих β-клеток.

Кроме того, два ведущих патофизиологических феномена — инсулинорезистентность и дисфункция β-клеток — присутствуют уже на самых ранних стадиях развития СД 2-го типа.

Необходимо указать, что революционное значение имеет работа профессора Ральфа де Фронзо, представившего концепцию «угрожающего октета», с одной стороны, позволившую подтвердить гетерогенность заболевания, с другой — впервые показав необходимость и **возможность разработки принципов патогенетически обоснованного управления СД 2-го типа.**

Почему управления, а не терапии? Еще в 1930 г. великий врач, профессор Эллиот Джослин сказал, что неприлично говорить о лечении (терапии) заболевания, если вы не можете вылечить вашего пациента!

К сожалению, применительно к СД это действительно так. Мы можем только научиться управлять хроническим и неизлечимым заболеванием, по возможности максимально приближаясь к физиологическим параметрам. Более того, концепция гетерогенности СД 2-го типа через призму «угрожающего октета» получила дальнейшее признание и развитие в целом ряде публикаций, среди которых необходимо выделить работу Schwartz S.S., 2016.

Настало время для новой классификации СД, в которой будет представлен вариант наличия уже 11(!) патогенетических дефектов (рис. 1.5 на цветной вклейке).

Важно, что авторы публикации не только обозначили проблемы, но и указали (предложили) пути патогенетически обоснованных решений с использованием существующих в настоящее время препаратов (рис. 1.6 на цветной вклейке).

Накопленные на сегодня факты диктуют необходимость изменить взгляды на развитие СД 2-го типа и принципы эффективного и безопасно управления хроническим заболеванием, которое мы не можем вылечить.

На наш взгляд, один из вариантов, который позволил бы нам изменить ныне существующую ситуацию, — это разработка принципов раннего, эффективного и безопасного управления СД 2-го типа, с учетом возможностей именно патогенетически обоснованной терапии с максимальным приближением к физиологическим параметрам регулирования гомеостаза глюкозы.

Речь идет не о «снижении сахара», а именно об управлении гомеостазом глюкозы с максимальным приближением к физиологическим параметрам, с учетом известных патогенетических механизмов и на самых ранних этапах развития заболевания.

В перспективе разработка и создание новой классификации СД, а также внедрение новых принципов патогенетически обоснованной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов А.С. Физиология метаболизма глюкозы // Сахарный диабет 2-го типа: проблемы и решения: учебное пособие. 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. А.С. Аметова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 27–57.
2. Аметов А.С., Пуговкина Я.В., Черникова Н.А. Гомеостаз глюкозы человека в различных условиях. Современный взгляд // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2016. № 1. С. 45–55.

3. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. Update to a position statement of ADA and EASD // *Diabetes Care*. 2015. Vol. 38. P. 140–149.
4. UR Prospective Diabetes Study (UKPDS-33) // *Lancet*. 1998. Vol. 352. P. 837–853.
5. Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M.A. et al. Accord Trial Group: An analysis of Accord randomized trial // *Lancet*. 2010. Vol. 376. P. 419–430.
6. Boitard S., Accili D. et al. The hyperstimulated β -cell: Prelude to diabetes? // *Proceeding of the 13th Servier-IGIS Symposium*. France, 15–18 March 2012.
7. Schwartz S.S., Epstein S., Gorsky B.E., Grant S.F. et al. The time is right for new classification system for diabetes // *Diabetes Care*. 2016 Feb. Vol. 39. P. 179–186.