

### ИНИЦИАЦИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

В данной статье приведены результаты когортного исследования, в котором изучалось влияние инсулинотерапии на углеводный обмен, уровни общего холестерина и артериального давления, на десятилетний риск развития смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, инсулинотерапия, инициация

**Цель исследования:**

Изучить последствия поздней инициации инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

**Материалы и методы исследования:**

Было проанализировано 1587 амбулаторных карт больных с сахарным диабетом (СД) в городской поликлинике №3 г. Алматы. Из них СД 1 типа имели 90 пациентов (5,7%), СД 2 типа – 1497 пациентов (94,3%).

Из 1497 пациентов получали 238 пациентов (15,9%) в виде монотерапии или в виде комбинированной терапии и только пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) получали 1259 пациентов (84,1%).

Из 1259 пациентов, получающих только ПССП, рандомизированно было проведено анкетирование у 1000 пациентов. Анкета включала в себя паспортные данные, сведения об индексе массы тела, артериальном давлении (АД), стаже заболевания, курении, уровне гликемии, гликированного гемоглобина, о наличии обучения в школе диабета, наличии диабетических осложнений, приеме максимальных дозировок ПССП и об отношении к назначению инсулинотерапии.

В соответствии с протоколом клинического исследования пациенты были разделены на 2 группы. 26 пациентов, которые дали согласие на инсулинотерапию, составили 1-ую группу. В связи с неоднородностью выборки для формирования контрольной группы использовался принцип «копия-пара»: во 2-ую группу были включены пациенты, которые отказались от инсулинотерапии, в равном количестве, сопоставимых по возрасту, стажу и тяжести заболевания (29 человек).

Было проведено комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование 55 пациентов с СД 2 типа, включенных в исследование. Критериями включения служили: установленный диагноз СД 2 типа в стадии декомпенсации на максимальных дозировках ПССП.

Критериями исключения служили: установленный диагноз СД 1 типа, компенсированное течение СД 2 типа на максимальных дозировках ПССП и установленный диагноз СД 2 типа на не максимальных дозировках ПССП.

В 1-ой группе к получаемой пероральной сахароснижающей терапии был добавлен инсулин гларгин в стартовой дозе 10 ЕД перед сном. Коррекция дозы инсулина проводилась на основании гликемии натощак следующим образом: если гликемия натощак превышала рекомендуемые показатели в течение 2 предшествующих дней, то доза инсулина гларгин увеличивалась на 1-2 ЕД. Соответственно в случае снижения гликемии натощак ниже рекомендуемых показателей в течение 2 предшествующих дней, доза инсулина гларгин уменьшалась на 1-2 ЕД. В контрольной группе пациенты продолжали стандартную терапию.

Период наблюдения составил 6 месяцев с ежемесячными контрольными визитами. Контроль показателей гликемии осуществлялся ежемесячно, остальные методы обследования проводились в течение первого месяца и после завершения 6 месячного периода наблюдения.

Уровень гликемии (капиллярная кровь) натощак и через 2 часа после еды определяли с помощью портативного глюкометра «TRUE balance» фирмы «HomeDiagnostics» США.

Содержание гликированного гемоглобина и общего холестерина (ХС) определяли с помощью модульного автоматического анализатора «С6000» фирмы «Roche» (Швейцария).

10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) рассчитывали по международной шкале SCORE, которая включает 10-летний фатальный риск ССЗ в странах с высоким риском ССЗ на основании 2-х некорректируемых показателей (пола и возраста), и 3-х поддающихся коррекции показателей - систолического АД, уровня общего ХС и статуса курения.

**Результаты и их обсуждение.**

После анализа данных проведенного анкетирования на максимальных дозировках ПССП с декомпенсированным течением СД 2 типа было выявлено 116 пациентов (11,6%).

По половому признаку (таблица 1) данные пациенты распределились следующим образом – 41 мужчина (35,3%) и 75 женщин (64,7%).

Таблица 1 – Распределение пациентов по полу

пол		Согласие на инсулинотерапию		Отказ от инсулинотерапии	
		Прошли Школу диабета	Не прошли Школу диабета	Прошли Школу диабета	Не прошли Школу диабета
Всего	116	26		90	
Муж	41	3	7	2	29
Жен	75	14	2	6	53

Только 26 пациентов (22,4%) дали согласие на назначение инсулинотерапии. Отказались от инсулинотерапии 90 пациентов (77,6%). Из всего количества пациентов мужчин, согласившихся на инсулинотерапию, было 10 человек (8,6%), а отказавшихся от инсулинотерапии – 31 (26,7%). Из всего количества пациентов женщин, согласившихся на инсулинотерапию, составляло 16 человек (13,8%), а отказались – 59 человек (50,9%).

Из 26 пациентов, давших согласие на инсулинотерапию, школу диабета прошли 17 человек (65,4%), из них - 3 мужчин (17,6%) и 14 женщин (82,4%). Из 90 пациентов, отказавшихся от инсулинотерапии, школу диабета прошли 8 человек (8,9%), из них - 2 мужчин (25,0%) и 6 женщин (75,0%). Из всех пациентов мужского пола дали согласие на инсулинотерапию 10 мужчин (24,4%). Из всех пациентов женского пола дали согласие на инсулинотерапию 16 женщин (21,3%).

Было выявлено, что среди пациентов, отказавшихся от назначения инсулинов, 82 пациента (91,1%) составили больные, которые не прошли Школу диабета. Это та группа больных, которая нуждается в обучении в Школе диабета. Остальные 8 пациентов (8,9%) – это больные, которые прошли Школу диабета, но также отказались от инсулинотерапии.

Среди пациентов, которые дали согласие на назначение инсулинов, процент обученных в Школе диабета составил 65,4%.

Поздние осложнения СД 2 типа были отмечены в виде диабетической ангиопатии у 49 пациентов (89,1%), диабетической ретинопатии – у 44 пациентов (80,0%), диабетической полинейропатии – у 53 пациентов (96,4%).

Исходно все пациенты получали препараты сульфонилмочевины и метформин в максимальных дозировках и были декомпенсированы (таблица 2). В 1-ой группе отмечались следующие показатели: уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – 9,13±1,29% (норма 4-6%); уровень гликемии натощак (ГН) - 11,94±3,16 ммоль/л (норма 3,3-5,5 ммоль/л); уровень постпрандиальной гликемии (ППГ) - 13,74±3,24 ммоль/л (норма <7,8 ммоль/л). Во 2-ой группе отмечались следующие показатели: уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – 9,09±1,28% (норма 4-6%); уровень ГН - 11,45±3,39 ммоль/л (норма 3,3-5,5 ммоль/л); уровень ППГ - 13,64±3,41 ммоль/л (норма <7,8 ммоль/л).

Таблица 2 – Характеристика пациентов

Показатель	1 группа	2 группа (контрольная)
Возраст, годы	57,1±9,51	60,2±11,80
Длительность СД, годы	10,53±4,82	9,86±4,61
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,19±5,86	30,27±5,50
АД систолическое, мм рт.ст.	140,2±28,02	146,5±29,60
АД диастолическое, мм рт.ст.	84,9±10,90	87,4±12,79
Общий ХС, ммоль/л	5,13±1,08	5,2±0,94

У пациентов, которые были включены в наше исследование, состояние углеводного обмена было декомпенсированным (HbA1c>7,5%). Обе группы были сопоставимы по всем значениям, достоверно различий между ними не было (p>0,05).

В 1-ой группе уровень гликированного гемоглобина показал 9,13±1,29%, уровень ГН - 11,94±3,16 ммоль/л, ППГ - 13,74±3,24 ммоль/л. Во 2-ой группе средний уровень HbA1c показал 9,09±1,28%, уровень ГН - 11,45±3,38 ммоль/л, ППГ - 13,64±3,41 ммоль/л.

В ходе проведенного лечения в 1-ой группе отмечались статистически достоверные изменения показателей гликированного гемоглобина, ГН и ППГ. В 1-ой группе уровень гликированного гемоглобина, который отражает степень компенсации углеводного обмена, за 6 месяцев лечения снизился с 9,13±1,29% до 6,8±0,92%, и достиг целевых уровней практически у подавляющего большинства пациентов.

Показатели ГН в среднем по группе уменьшились с 11,94±3,16 ммоль/л до 8,26±1,53 ммоль/л через 6 месяцев терапии.

ППГ имеет неблагоприятное прогностическое значение с точки зрения прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений. ППГ уменьшилась с 13,74±3,24 ммоль/л до 9,77±2,42 ммоль/л.

Во 2-ой группе, в которой больные продолжали прием ПССП, отмечалась статистически достоверно отрицательная динамика показателей углеводного обмена. Показатель гликированного гемоглобина увеличился с 9,09±1,28% до 10,18±1,93%.

Уровень ГН повысился с 11,45±3,38 ммоль/л до 13,88±3,14 ммоль/л.

Отмечалось достоверное повышение средних значений ППГ – с 13,64±3,41 ммоль/л до 16,18±4,61 ммоль/л.

В 1-ой группе уровень HbA1c (таблица 3) за 6 месяцев комбинированной терапии снизился на 2,33% (-25,5% от исходного уровня).

Были получены данные, что подавляющее большинство пациентов (62%) из 1-ой группы достигли целевого уровня по гликированному гемоглобину. Напротив, во 2-ой группе на фоне продолжающейся терапии ПССП за 6 месяцев уровень HbA1c повысился на 1,1% (+12,1% от исходного уровня).

Таблица 3 – Сравнительная динамика HbA1c в группах с инициацией инсулинотерапии (1 гр.) и без инициации инсулинотерапии (2 гр.)

Группы	Исходно, %	Через 6 месяцев, %	Д% 0-6 мес
1 группа	9,13±1,29	6,8±0,92	-2,33
2 группа	9,09±1,28	10,18±1,93	+1,1

В 1-ой группе за 6 месяцев терапии ГН снизилась на 30,8% хотя и не достигли целевых уровней (с 11,94 ммоль/л до 8,26 ммоль/л). В сравнении во 2-ой группе ГН повысилась на 21,2% (с исходной 11,45 ммоль/л до 13,88 ммоль/л через 6 месяцев) (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительная динамика ГН в группах с инициацией инсулинотерапии (1 гр.) и без инициации инсулинотерапии (2 гр.)

Группы	Исходно, ммоль/л	Через 6 месяцев, ммоль/л
1 группа	11,94±3,16	8,26±1,53
2 группа	11,45±3,38	13,88±3,14

В 1-ой группе регистрировалось снижение уровня ППГ (таблица 5) на 28,9% (с 13,74 ммоль/л до 9,77 ммоль/л). Во 2-ой группе отмечалось повышение уровня ППГ на 18,6% (с исходных 13,64 ммоль/л до 16,18 ммоль/л через 6 месяцев исследования).

Таблица 5 – Сравнительная динамика ППГ в группах с инициацией инсулинотерапии (1 гр.) и без инициации инсулинотерапии (2 гр.)

Группы	Исходно, ммоль/л	Через 6 месяцев, ммоль/л
1 группа	13,74±3,24	9,77±2,42
2 группа	13,64±3,41	16,18±4,61

За 6 месяцев наблюдения эпизодов гипогликемии на фоне добавления аналога человеческого инсулина пролонгированного 24-часового действия (Гларгин) к ПССП было 4 эпизода на 26 человек, что составляет 0,02 на 1 человек в месяц. Пациенты предъявляли жалобы на чувство голода, легкой дрожи в теле, учащения сердцебиения и беспокойства. Все 4 случая легкой гипогликемии пациенты объясняли пропуском приема пищи и купировали самостоятельно приемом сладкого. В группе пациентов без инициации инсулинотерапии эпизодов гипогликемии отмечено не было.

Уровень общего ХС исходно и в 1-ой, и во 2-ой группах превышали целевые уровни у пациентов с СД 2 типа: соответственно 5,13±1,08 ммоль/л и 5,2±0,94 ммоль/л.

Спустя 6 месяцев в 1-ой группе отмечалось достоверное снижение уровня общего ХС до 4,92±0,90 ммоль/л (p<0,05), хотя и не достигло целевых значений.

Во 2-ой группе через 6 месяцев уровень общего ХС вырос до 5,51±0,88 ммоль/л (p<0,05).

Во время проведения исследования целенаправленная коррекция гиполипидемической терапии не проводилась. Изменения в показателях общего ХС в обеих группах, видимо, коррелирует со степенью компенсации углеводного обмена. Так, в 1-ой группе, общий ХС снизился с исходного значения 5,13 ммоль/л до 4,92 ммоль/л (-4%), а в контрольной группе – с 5,2 ммоль/л исходно до 5,51 ммоль/л через 6 месяцев (таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительная динамика ХС в группах с инициацией инсулинотерапии (1 гр.) и без инициации инсулинотерапии (2 гр.)

Группы	Исходно, ммоль/л	Через 6 месяцев, ммоль/л
1 группа	5,13±1,08	4,92±0,90
2 группа	5,2±0,94	5,51±0,88

Уровень общего ХС в 1-ой группе не достиг целевого уровня. Видимо, для снижения уровня общего ХС до целевых показателей нормализации углеводного обмена недостаточно и необходима дополнительная коррекция комплексного лечения пациентов с СД 2 типа путем добавления или изменения дозировок гиполипидемических препаратов.

Во время исследования антигипертензивная терапия пациентам в обеих группах также не менялась. Положительная динамика АД в 1-ой группе была обусловлена, скорее всего, улучшением показателей углеводного обмена.

И, в свою очередь, отрицательная динамика АД во 2-ой группе обусловлена, возможно, ухудшением показателей ГН, ППГ и гликированного гемоглобина.

В 1-ой группе систолическое АД достоверно снизилось за 6 месяцев с 140,2±28,02 мм рт.ст. до 134,8±24,06 мм рт.ст., а диастолическое АД – с 84,9±10,90 мм рт.ст. до 80,5±8,94 мм рт.ст.; во 2-ой группе систолическое АД повысилось за 6 месяцев с 146,5±29,60 мм рт.ст. до 149,2±27,12 мм рт.ст., а диастолическое АД – с 87,4±12,79 мм рт.ст. до 87,8±11,69 мм рт.ст. (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительная динамика показателей систолического и диастолического АД в группах с инициацией инсулинотерапии (1 гр.) и без инициации инсулинотерапии (2 гр.)

Группы	Систолическое АД, мм рт.ст.		Диастолическое АД, мм рт.ст.	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
1 группа	140,2±28,02	134,8±24,06	84,9±10,90	80,5±8,94
2 группа	146,5±29,60	149,2±27,12	87,4±12,79	87,8±11,69

Был проведен анализ влияния инициации инсулинотерапии на десятилетний риск развития смерти от ССЗ (норма<1%).

На стадии включения в исследование пациенты обеих групп имели высокий риск развития смертности в ближайшие 10 лет (>5%).

На фоне инсулинотерапии наблюдалось достоверное снижение десятилетнего риска смерти от ССЗ.

В 1-ой группе показатель снизился с 5,16±0,25% до 4,23±0,18%, а во 2-ой группе (без инициации инсулинотерапии) показатель повысился с 5,29±0,27% до 6,08±0,25% (таблица 8).

Таблица 8 – Изменение динамики десятилетнего риска развития смерти от ССЗ по шкале SCORE

Группы	Исходно, %	Через 6 месяцев, %	Д% 0-6 мес
1 группа	5,16±0,25	4,23±0,18	-18,0
2 группа	5,29±0,27	6,08±0,25	+14,9

#### Заключение:

При сравнении терапии в обеих группах, достоверно доказана положительная динамика показателей углеводного обмена в 1-ой группе, где была иницирована инсулинотерапия базальным инсулином пролонгированного действия. В свою очередь, в группе, где к стандартной терапии ПССП не был добавлен инсулин пролонгированного действия, отмечалась достоверная отрицательная динамика показателей гликированного гемоглобина, гликемии натощак и постпрандиальной гликемии.

Были получены данные, что под влиянием инсулинотерапии происходит снижение десятилетнего риска развития смерти от ССЗ. Пациенты из 1-ой группы были переведены из категории высокого риска в категорию низкого риска (<5%), тогда как пациенты из контрольной группы были оставлены в категории высокого риска (>5%).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Галстян Г.Р., Ханефельд М., Мкртумян А.М. Эффективная фармакотерапия // Эндокринология – 2013 - №2(22). – С. 31–36.
- 2 Бирюкова Е.В. Новые стратегии инсулинотерапии путь к эффективному гликемическому контролю сахарного диабета 2 типа. // Сахарный диабет – 2009. - № 4. – С. 90-92.
- 3 Аметов А.С., Камынина Л.Л. Обновленные клинические рекомендации ААСЕ по диагностике и лечению сахарного диабета типа 2 (персонализированная профилактическая диабетология) // эндокринология. - 2003. - №1. - С. 72–77.
- 4 Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 6-й выпуск. 2013 Москва.
- 5 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000;321(7258):405–412.
- 6 Rubino A, McQuay LJ, Gough SC, Kvasz M, Tennis P. Delayed initiation of subcutaneous insulin therapy after failure of oral glucose-lowering agents in patients with Type 2 diabetes: a population-based analysis in the UK. Diabet Med. 2007;24(12):1412–1418.
- 7 Costi M, Dilla T, Reviriego J, Castell C, Goday A. Clinical characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus at the time of insulin initiation: INSTIGATE observational study in Spain. Acta Diabetol. 2010; 47(Suppl 1):169–175.

**О.А. КАЛДАРБЕКОВ, Ж. АБЫЛАЙҰЛЫ**

ҚАҢТ ДИАБЕТІНІҢ 2 ТИПІМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДАҒЫ ИНСУЛИНМЕН ЕМДЕУІНІҢ ИНИЦИАЦИЯСЫ

**Түйін:** мақалада когорталық зерттеу нәтижелері талданып, инсулинмен емдеудің көмірсулар зат алмасуына, жалпы холестерин мен артериалды қан қысымының деңгейіне және SCORE шәкілі көмегімен жүрек-қан тамырлары ауруларынан қайтыс болудың он жылдық қауіп-қатеріне әсері көрсетілген.

**Түйінді сөздер:** қант диабетінің 2 типі, инсулинмен емдеу, инициация

**O.A. KALDARBEKOV, Z. ABYLAIULY**

INITIATION OF INSULIN THERAPY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

**Resume:** This article presents the results of a cohort study , which examined the effect of insulin on carbohydrate metabolism , levels of total cholesterol and blood pressure , a ten-year risk of death from cardiovascular disease on a scale SCORE.

**Keywords:** diabetes mellitus type 2, insulin therapy, initiation.