



САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: НОВЫЕ ВЗГЛЯДЫ И СТАРЫЕ ЗАБЛУЖДЕНИЯ

Исматуллаева Р. Б., Маннонов А.А.,
Низомиддинов И.С. Самаркандский
Государственный Медицинский
Университет Узбекистан. Самарканд

Аннотация: 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.

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 определяют 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, GCK, 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 инсулиотропного 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 используемый 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 HbA_{1c} — 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, основой эффективного патогенетического лечения больных остается модификация образа жизни (диетотерапия и усиленные физические нагрузки) и классическая пероральная сахароснижающая терапия препаратами метформина как в виде монотерапии, так и в виде комбинации с производными сульфонилмочевины (фиксированной или отдельной комбинации).

Список литературы

1. Федорова О.С. Гарольд Химсворт — основоположник классификации сахарного диабета: 105 лет со дня рождения [Текст] / О.С. Федорова // Сахарный диабет. — 2010. — № 1. — С. 134-135.
2. Sir Harold Himsworth 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