

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Рязанский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*Кафедра факультетской терапии с курсом терапии ФДПО*

# **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ТИПА 2 - НЕИНФЕКЦИОННАЯ ПАНДЕМИЯ XXI ВЕКА**

Учебное пособие  
для ординаторов

Рязань, 2020

**УДК 616.379-008.64(075.8)**

**ББК 54.15**

**С 22**

Рецензенты: **В.А. Жаднов**, д.м.н., проф., зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии;

**Е.В. Филиппов**, д.м.н., зав. кафедрой поликлинической терапии и профилактической медицины

Авторы: **О.М. Урясьев**, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии с курсом терапии ФДПО;

**И.И. Дубинина**, д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии с курсом терапии ФДПО;

**С.В. Берстнева**, к.м.н., доц. кафедры факультетск терапии с курсом терапии ФДПО;

**Л.В. Твердова**, к.м.н., доц. кафедры факультетской терапии с курсом терапии ФДПО

**С 22 Сахарный диабет типа 2 - неинфекционная пандемия XXI века: учебное пособие для ординаторов / О.М. Урясьев, И.И. Дубинина, С.В. Берстнева, Л.В. Твердова; ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. - Рязань: РИО РязГМУ, 2020. - 130 с.**

В учебном пособии отражены современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении сахарного диабета 2 типа, особое внимание уделено практическим аспектам диагностики и лечения, представлены современные схемы диагностического поиска и терапии. Учебное пособие рекомендовано для ординаторов, обучающихся по специальности «Эндокринология».

Табл.: 19; ил.: 47; библиогаф.: 20.

**УДК 616.379-008.64(075.8)**

**ББК 54.15**

## ВВЕДЕНИЕ

СД представляет собой глобальную медико-социальную проблему современности, является прогрессирующим заболеванием эндокринной системы, с неуклонным ростом и развитием микро- и макрососудистых осложнений, определяющих его прогноз. В настоящее время по данным Международной Диабетической Федерации (International Diabetes Federation, IDF) в мире численность больных СД увеличилась в 2 раза и достигла 425 млн. человек (8,8% населения), к 2045 г. эта цифра по прогнозам будет составлять 629 млн. человек, в основном за счет СД 2 типа (рис. 1). Кроме того, еще у 352,1 млн человек отмечается нарушение толерантности к глюкозе, что значительно повышает риск развития СД.

Так же, как и во всем мире, в Российской Федерации отмечается высокий рост заболеваемости СД: количество больных СД, находящихся на диспансерном учете, достигло 3,1% населения - 4,58 млн человек, из них: СД 1 типа – 256 тыс. (6%), СД 2 типа – 4,2 млн (92%), другие типы - 90 тыс. (2%) (данные Федерального регистра СД на 01.01.2019 г.) (рис. 2). Согласно результатам эпидемиологических исследований, проведенных ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, численность больных в России в 3-4 раза выше и достигает 9-10 млн. человек, около 7% населения.

Сахарный диабет занимает 4-ое место среди причин смертности по темпам роста заболеваемости, опережая туберкулез и ВИЧ инфекцию. Сахарный диабет - проблема междисциплинарная, решать которую призваны не только врачи эндокринологи, но и врачи других специальностей - терапевты, врачи общей практики, кардиологи, хирурги, офтальмологи, неврологи.

**«Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов и систем, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов» (ВОЗ).**

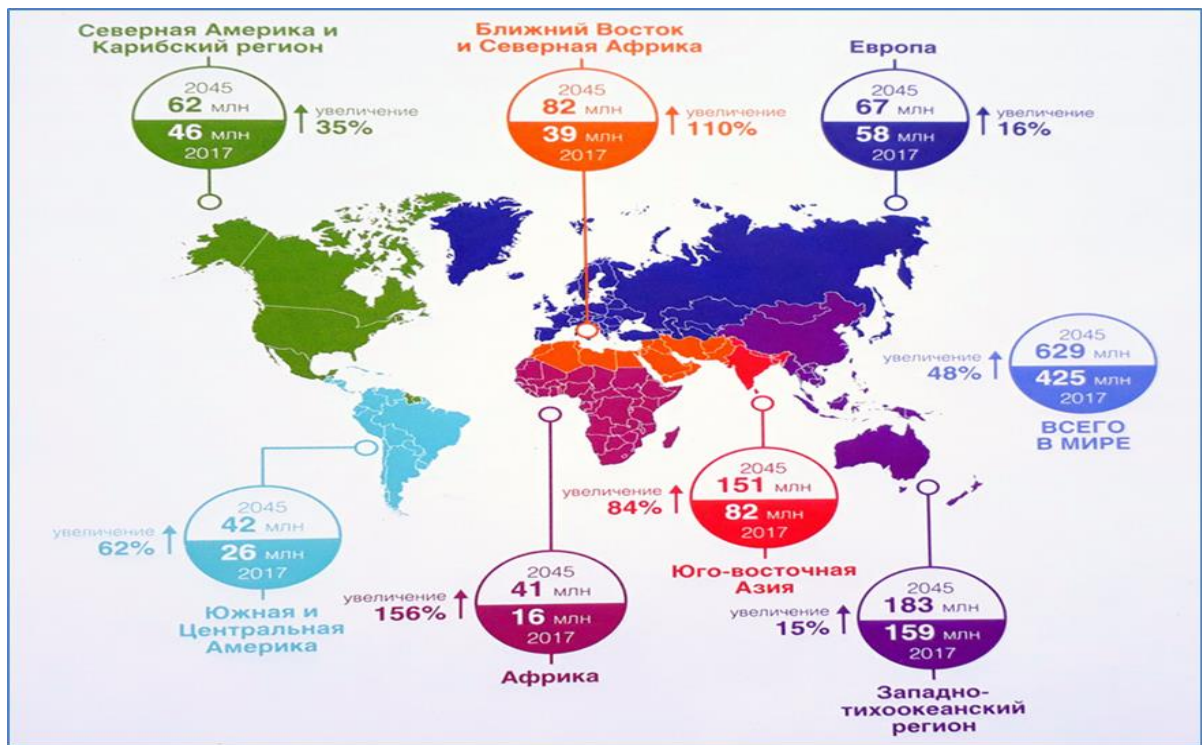


Рис. 1. Распространенность СД в мире (адаптировано Diabetes Atlas IDF, 2017)



Рис. 2. Данные Федерального Регистра РФ

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА САХАРНОГО ДИАБЕТА

СД 2 типа является полигенным, мультифакторным заболеванием. Риск у ближайших родственников – 40-50%, у однояйцевых близнецов – до 70-90%.

**Клиническая симптоматика** – жажда, полиурия, похудение - при СД 2 типа, как правило, развивается постепенно, чаще у лиц старше 40 лет с избыточной массой тела. Часто отмечается кожный зуд, фурункулез, кандидоз, плохое заживление ран. При сборе анамнеза часто выявляется наследственная предрасположенность, гестационный СД в анамнезе, рождение ребенка массой более 4,5 кг у женщин, часто имеются проявления метаболического синдрома - ожирение (в том числе абдоминальное), артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, гиперурикемия, микроальбуминурия. Часто имеет место бессимптомное течение СД 2 типа или преобладает общая симптоматика – слабость, вялость, утомляемость. В этом случае выявление гипергликемии происходит либо случайно, либо при диспансерном (профилактическом) обследовании.

Прогноз заболевания определяется хроническими осложнениями СД, к которым относят диабетические микроангиопатии (диабетическую ретинопатию и нефропатию), диабетическую нейропатию (дистальную и автономную), диабетические макроангиопатии – ишемическую болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), периферическую ангиопатию – окклюзионное поражение артерий нижних конечностей), синдром диабетической стопы.

## КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Согласно этиологическая классификации (ВОЗ, 1999, с дополнениями ADA (American Diabetes Association), 2014), выделяют 4 клинических типа СД (табл. 1).

Таблица 1.

### Этиологическая классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1999, с дополнениями ADA, 2014)

|  |  |
|--|--|
| <b>СД 1 типа</b><br><b>Иммуноопосредованный</b><br><b>Идиопатический</b> | Деструкция $\beta$ -клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности  |
| <b>СД 2 типа</b>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или</li><li>• с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее</li></ul>  |
| <b>Другие специфические типы СД</b>                                      | <ul style="list-style-type: none"><li>• Генетические дефекты функции <math>\beta</math>-клеток</li><li>• Генетические дефекты действия инсулина</li><li>• Заболевания экзокринной части поджелудочной железы</li><li>• Эндокринопатии</li><li>• СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами</li><li>• Инфекции</li><li>• Необычные формы иммунологически опосредованного диабета</li><li>• Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД</li></ul> |
| <b>Гестационный СД</b>   | Возникает во время беременности*   |

\* Кроме манифестного СД

## Другие специфические типы сахарного диабета

|   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Генетические дефекты функции в-клеток</b></li> <li>- MODY-1</li> <li>- MODY-2</li> <li>- MODY-3</li> <li>- Очень редкие формы MODY (MODY-4, MODY-5, MODY-6, MODY-7, MODY-8, MODY-9)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Транзиторный неонатальный диабет</li> <li>– Перманентный неонатальный диабет</li> <li>– Мутация митохондриальной ДНК</li> </ul>              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Генетические дефекты действия инсулина</b></li> <li>– Инсулинорезистентность типа А</li> <li>– Лепречаунизм</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Синдром Рабсона — Менденхолла</li> <li>– Липоатрофический диабет</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Заболевания экзокринной части поджелудочной железы</b></li> <li>– Панкреатит</li> <li>– Травма/панкреатэктомия</li> <li>– Опухоли</li> <li>– Муковисцидоз</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Гемохроматоз</li> <li>– Фиброкалькулезная панкреатопатия</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Эндокринопатии</b></li> <li>– Акромегалия</li> <li>– Синдром Кушинга</li> <li>– Глюкагонома</li> <li>– Феохромоцитома</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Гипертиреоз</li> <li>– Соматостатинома</li> <li>– Альдостерома</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами,</b></li> <li>– Никотиновая кислота</li> <li>– Глюкокортикоиды</li> <li>– Тиреоидные гормоны</li> <li>– <math>\alpha</math>-адреномиметики</li> <li>– <math>\beta</math>-адреномиметики</li> <li>– <math>\beta</math>-адреноблокаторы</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Тиазиды</li> <li>– Диазоксид</li> <li>– Дилантин</li> <li>– Пентамидин</li> <li>– Вакор</li> <li>– <math>\alpha</math>-интерферон</li> </ul> |

|  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Инфекции:</b></li> <li>– Врожденная краснуха</li> <li>– Цитомегаловирус</li> <li>Другие</li> </ul>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Необычные формы иммунологически опосредованного диабета</b></li> <li>– Антитела к инсулину</li> <li>– Антитела к рецепторам инсулина</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– «Stiff-man» —синдром (синдром «ригидного человека»)</li> <li>– Аутоиммунный полигландулярный синдром I и II типа</li> <li>– IPЕХ-синдром</li> </ul> |
| <p><b>Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Синдром Дауна</li> <li>– Атаксия Фридрейха</li> <li>– Хорея Гентингтона</li> <li>– Синдром Клайнфельтера</li> <li>– Синдром Лоренса-Муна-Бидля</li> <li>– Миотоническая дистрофия</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Порфирия</li> <li>– Синдром Прадера-Вилли</li> <li>– Синдром Тернера</li> <li>– Синдром Вольфрама</li> </ul>  |

Гестационный СД определяется как нарушение толерантности к глюкозе, впервые выявленное во время беременности (диагностические лабораторные критерии представлены в таблице 2).

## **ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

В патогенезе СД 2 типа играют роль как внешние, так и внутренние факторы. Ведущими внутренними факторами являются инсулинорезистентность и недостаточность функции  $\beta$ -клеток.



В 80-х годах XX века американский диабетолог Ральф де Фронзо назвал «триумвиратом» 3 основных механизма развития СД 2 типа: инсулинорезистентность мышечной ткани, инсулинорезистентность печени (повышенная продукция глюкозы печенью) и снижение секреции инсулина. Позднее стали известны и другие механизмы в патогенезе СД 2 типа. Три основных звена дополнили: жировая ткань и увеличение липолиза, снижение инкретинового эффекта, увеличение продукции глюкагона  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы, усиление реабсорбции глюкозы в почках и нарушение работы нервной системы (рис. 3).

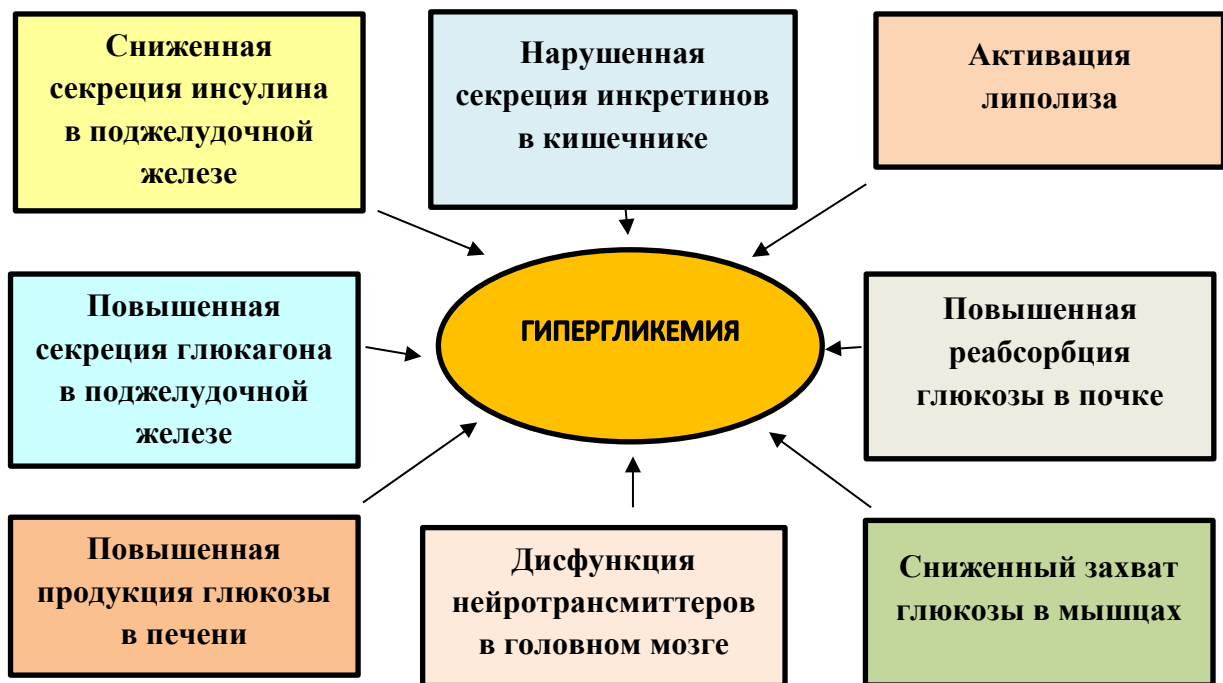


Рис. 3. «Угрожающий октет» в патогенезе СД 2 типа (по R. DeFronzo, 2009)

В 2016 году восемь основных патофизиологических звеньев были дополнены еще тремя: постоянным персистирующим воспалением/нарушением иммунной регуляции, нарушением микробиоты кишечника и нарушением работы желудка и тонкого кишечника (рис. 4). Изменилась и главная концепция – ранее центральное место занимала гипергликемия, в настоящее время в центре модели находится  $\beta$ -клетка. Нарушение работы  $\beta$ -клетки считается основным дефектом при СД 2 типа.

В основе развития СД 2 типа лежит выраженная инсулинорезистентность, но она приводит к манифестации СД 2

типа лишь тогда, когда сочетается с функциональной неполноценностью  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Сниженный инкретиновый эффект также является одним из важнейших механизмов развития гипергликемии при СД 2 типа, связан со снижением глюкозозависимой секреции инсулина и отсутствием глюкозозависимого подавления секреции глюкагона в ответ на пищевую нагрузку. Гиперглюкагонемия поддерживает высокий уровень глюкозы крови, стимулируя выброс глюкозы печенью. В настоящее время доказано увеличение почечной реабсорбции глюкозы при СД 2 типа, что способствует поддержанию хронической гипергликемии. Фармакологическое ингибирование почечных транспортеров глюкозы считается перспективным направлением медикаментозной терапии СД 2 типа. Хроническая гипергликемия и глюкозотоксичность – основные инструменты снижения функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и прогрессирования СД 2 типа.

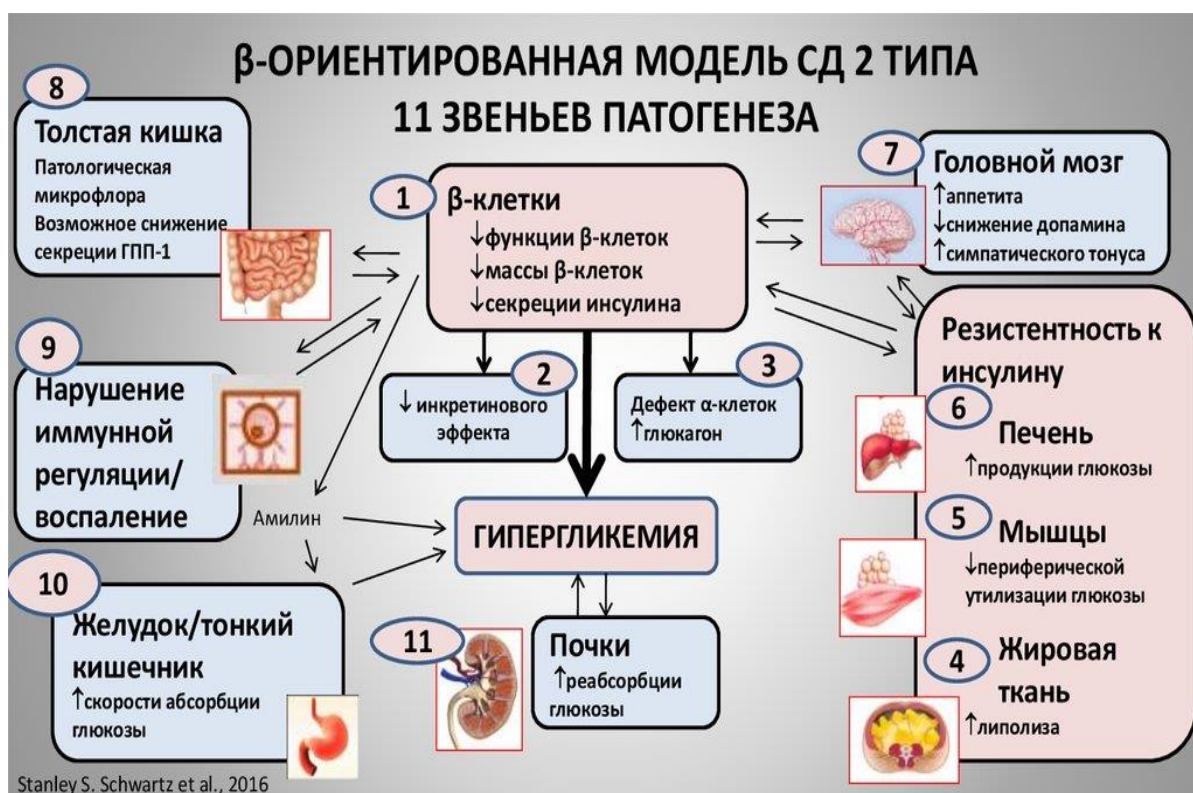


Рис. 4. Новая  $\beta$ -центрическая модель патофизиологии СД 2 типа – 11 основных звеньев патогенеза (по Schwartz, 2016)

## **Стадии прогрессирования сахарного диабета 2 типа (по G.Weir, 2004)**

1. Компенсация:
  - инсулинорезистентность
  - секреция инсулина в норме или повышена
  - гипертрофия и гиперплазия  $\beta$ -клеток
2. Стабильная адаптация:
  - начальное снижение массы  $\beta$ -клеток
  - снижение первой фазы секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой
3. Транзиторная (нестабильная) декомпенсация
  - прогрессирующая потеря массы  $\beta$ -клеток
  - отсутствие первой фазы секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой
4. Стабильная декомпенсация
  - потеря более 50% массы  $\beta$ -клеток
5. Выраженная декомпенсация
  - критическая потеря массы  $\beta$ -клеток.

## **ДИАГНОСТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА**

Начальные стадии сахарного диабета 2 типа могут протекать бессимптомно, поэтому на первый план выходит лабораторная диагностика. К диагностическим критериям СД относятся (табл. 2): гликемия натощак, гликемия при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). С 2011 года HbA1c используется не только, как критерий компенсации СД, но и как критерий диагностики. Уровень HbA1c  $\geq 6,5\%$  является лабораторным критерием диагноза СД. При отсутствии симптомов декомпенсации диагноз должен быть поставлен на основании двух показателей – два анализа HbA1c или HbA1c + глюкоза крови.

Дополнительно возможно исследование базального и стимулированного C-пептида, инсулина, определение титра антител, генетические исследования.

Таблица 2.

**Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013)**

| Время определения  | Концентрация глюкозы, ммоль/л* |                     |
|--|--------------------------------|---------------------|
|  | Цельная капиллярная кровь      | Венозная плазма     |
| <b>Н О Р М А</b>   |                                |                     |
| Натощак<br>и через 2 часа после ПГТТ                                 | < 5,6                          | < 6,1               |
|  | < 7,8                          | < 7,8               |
| <b>Сахарный диабет</b>   |                                |                     |
| Натощак<br>или через 2 часа после ПГТТ<br>или Случайное определение  | $\geq 6,1$                     | $\geq 7,0$          |
|  | $\geq 11,1$                    | $\geq 11,1$         |
|  | $\geq 11,1$                    | $\geq 11,1$         |
| <b>Нарушенная толерантность к глюкозе</b>                            |                                |                     |
| Натощак (если определяется)<br>и через 2 часа после ПГТТ             | < 6,1                          | < 7,0               |
|  | $\geq 7,8$ и < 11,1            | $\geq 7,8$ и < 11,1 |
| <b>Нарушенная гликемия натощак</b>                                   |                                |                     |
| Натощак<br>и через 2 часа после ПГТТ<br>(если определяется)          | $\geq 5,6$ и < 6,1             | $\geq 6,1$ и < 7,0  |
|  | < 7,8                          | < 7,8               |
| <b>Норма у беременных</b>  |                                |                     |
| Натощак<br>и через 1 час после ПГТТ<br>и через 2 часа после ПГТТ     |                                | < 5,1               |
|  |                                | < 10,0              |
|  |                                | < 8,5               |
| <b>Гестационный сахарный диабет</b>                                  |                                |                     |
| Натощак<br>или через 1 час после ПГТТ<br>или через 2 часа после ПГТТ |                                | $\geq 5,1$ и < 7,0  |
|  |                                | $\geq 10,0$         |
|  |                                | $\geq 8,5$ и < 11,1 |

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 И 2 ТИПА

В настоящее время в Российской Федерации при терапии СД приняты индивидуальные цели для показателей углеводного, липидного обмена и артериального давления.

Таблица 3.

### Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c

|   | Молодой возраст | Средний возраст | Пожилой возраст                        |   |  |   |
|---|-----------------|-----------------|--|---|--|---|
|   |                 |                 | Функцио-<br>нально<br>независи-<br>мые | Функционально зависимые                           |  |   |
|   |                 |                 |  | Без<br>старческой<br>астении<br>и/или<br>деменции | Старческая<br>астения<br>и/или<br>деменция | Заверша-<br>ющий этап<br>жизни                  |
| Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний* и/или риска тяжелой гипогликемии** | <6,5%           | <7,0%           | <7,5%                                  | <8,0%   | <8,5%                                      | Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии |
| Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания* и/или риск тяжелой гипогликемии   | <7,0%           | <7,5%           | <8,0%                                  |   |  |   |

\* - ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

\*\* - тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП С3-5 ст., деменция.

## **Показатели контроля углеводного обмена (индивидуальные цели лечения)**

Для большинства взрослых пациентов с СД адекватным целевым уровнем является HbA1c менее 7%. В настоящее время выбор индивидуальных терапевтических целей углеводного обмена зависит от возраста, наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, риска развития тяжелых гипогликемий, ожидаемой продолжительности жизни и функциональной зависимости (табл. 3).

Данным целевым уровням HbA1c будут соответствовать следующие целевые значения пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы (табл. 4).

Понятия компенсации, субкомпенсации и декомпенсации в связи с введением индивидуализированных целей лечения в формулировке диагноза у взрослых пациентов с СД в настоящее время считаются нецелесообразными. После формулировки диагноза следует указывать индивидуальный целевой уровень гликемического контроля.

Таблица 4.

### **Соответствие целевых значений HbA1c с пре- и постпрандиальным уровнем глюкозы плазмы**

| <b>HbA1c, %</b> | <b>Глюкоза плазмы<br/>натощак/перед едой/ на<br/>ночь/ ночью, ммоль/л</b> | <b>Глюкоза плазмы через 2<br/>часа после еды, ммоль/л</b> |
|-----------------|---|---|
| < 6,5           | < 6,5   | < 8,0   |
| < 7,0           | < 7,0   | < 9,0   |
| < 7,5           | < 7,5   | < 10,0  |
| < 8,0           | < 8,0   | < 11,0  |
| < 8,5           | < 8,5   | < 12,0  |

Целевые уровни показателей липидного обмена и артериального давления (АД) представлены в таблице 5, 6.

Таблица 5.

**Целевые уровни показателей липидного обмена**

| Категория пациентов  | Целевые значения ХС ЛПНП, ммоль/л |
|--|-----------------------------------|
| Очень высокого риска*  | < 1,8***                          |
| Высокого риска**   | < 2,5***                          |
| Прогрессирование атеросклеротического поражения артерий, развитие острого коронарного синдрома или критической ишемии нижних конечностей, несмотря на достижение уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л | < 1,5***                          |

\* - Пациенты с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или с протеинурией или с большими факторами риска (курение, выраженная гиперхолестеринемия, выраженная артериальная гипертензия)

\*\* - Большинство остальных пациентов (за исключением молодых с СД 1 типа без больших факторов риска)

\*\*\* - или снижение ХС ЛПНП на 50% и более от исходного уровня при отсутствии достижения целевого уровня

Таблица 6.

**Целевые уровни показателей артериального давления  
(при условии хорошей переносимости)**

| Возраст     | Систолическое АД,<br>мм рт. ст.* | Диастолическое АД,<br>мм рт. ст.* |
|-------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| 18 - 65 лет | $\geq 120$ и < 130               | $\geq 70$ и < 80                  |
| > 65 лет    | $\geq 130$ и < 140               |                                   |

\* нижняя граница целевых показателей АД относится к лицам на антигипертензивной терапии

## ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Лечение СД 2 типа включает: диетотерапию (планирование питания), физическую активность, сахароснижающие препараты, самоконтроль гликемии, терапевтическое обучение, хирургическое лечение – бариатрическая хирургия (по строгим показаниям).

### ДИЕТОТЕРАПИЯ

Диетотерапия является обязательным компонентом лечения СД. Общие требования к диете больного СД 2 типа (принципы традиционной диетотерапии):

- индивидуальный расчет калорийности с учетом фенотипа и характера трудовой деятельности пациента;
- физиологическое соотношение белков, жиров и углеводов в суточном рационе - 16/24/60%, соответственно, от общей калорийности пищи;
- исключение легкоусвояемых рафинированных углеводов;
- ограничение животных жиров на 40-50%;
- дробное питание (4-5 раз в день).

Суточная потребность в энергии зависит от энергетических затрат, которые, в свою очередь, складываются из расхода энергии на:

- основной обмен,
- усвоение пищи,
- физическую активность.

Основной обмен – это минимальное количество энергии, необходимое для поддержания жизнедеятельности организма (поддержание температуры тела, клеточный метаболизм, функционирование всех систем и органов), находящегося в стандартных условиях (утром, натощак, в лежачем положении, в условиях температурного комфорта, эмоционального покоя). Основной обмен в среднем составляет 1 ккал на 1 кг массы тела в час. Около 200 ккал составляют энергозатраты на усвоение пищи, в большей степени белков, в меньшей – жиров и углеводов.

Расход энергии на физическую активность зависит от вида выполняемой производственной деятельности и домашней



работы. Энергозатраты возрастают также и при умственной работе, психоэмоциональном напряжении, при понижении температуры, после приема пищи.

Энергия, необходимая для поддержания основного обмена (базальный энергетический баланс, БЭБ) рассчитывается с учетом фенотипа и ИМТ больного (табл. 7).

В зависимости от характера выполняемой деятельности при расчете суточной потребности в энергии к БЭБ необходимо прибавить следующее количество энергии (ккал): при легкой работе плюс 1/3 БЭБ, средней тяжести - 1/2 БЭБ, тяжелой - 2/3 БЭБ, очень тяжелой – плюс БЭБ.

Таблица 7.

### Расчет БЭБ в зависимости от фенотипа больного

| Фенотип больного      | Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> ) | Потребность в энергии для поддержания основного обмена (ккал/кг/сут) |
|-----------------------|--|--|
| Дефицит массы тела    | Менее 18,5                             | 25   |
| Нормальная масса тела | 18,5-24,9                              | 20   |
| Избыточная масса тела | 25,0-29,9                              | 18   |
| Ожирение I ст.        | 30,0-34,9                              | 17   |
| Ожирение II ст.       | 35,0-39,9                              | 15   |
| Ожирение III ст.      | 40,0 и выше                            | 14   |

$$\text{Индекс массы тела (ИМТ)} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$$

Одним из условий традиционной диеты больных СД является кратность, дробность питания и четко фиксированный объем пищи. Наиболее рациональным для больных СД 1 типа является 4-5-разовое питание с распределением приема пищи от общей суточной калорийности следующим образом: завтрак - 20%, 2-й завтрак - 10%, обед - 40%, полдник - 10%, ужин - 20%. Многократный прием пищи у больного СД позволяет избежать больших колебаний постпрандиальной гипергликемии и

смоделировать соотношение гликемии и инсулинемии, приближаясь к показателям здорового человека.

Источником энергии является пища. Белки – жизненно необходимые вещества. Помимо энергетической они выполняют в организме и другие важные функции: пластическую (структурную), каталитическую (ферментативную), гормональную, сократительную, транспортную, иммунную, рецепторную. Они являются материалом для построения клеток, органов и тканей, образования гемоглобина, ферментов, гормонов, антител и других соединений. Белки являются незаменимой частью пищи, так как в организме человека отсутствует депо белков. Они не накапливаются в резерве и не образуются из других пищевых веществ.

При оценке рациона и отдельных продуктов необходимо учитывать количество белка, а также его биологическую ценность, которая зависит от аминокислотного состава, от содержания и соотношения незаменимых аминокислот. Белки с высокой биологической ценностью имеют сбалансированный состав аминокислот и, соответственно, лучшую усвояемость. К ним относятся белки мяса, рыбы, яиц и молочных продуктов. Растительные белки имеют менее сбалансированный аминокислотный состав, считаются менее полноценными.

Пищевые жиры являются наиболее энергоемкими макронутриентами пищи, носителями и источниками жирорастворимых витаминов и незаменимых жирных кислот. Пищевые жиры классифицируются на растительные и животные. Жиры обнаруживаются во всех продуктах животного происхождения, и во многих растительных продуктах питания (в больших количествах в семенах, орехах). В диете необходимо ограничить потребление холестерина с пищей, так как у пациентов СД 2 типа на фоне избыточной массы тела характерно сочетание факторов риска развития ИБС.

Основную часть пищевого рациона (60%) составляют углеводы. С пищей поступают легкоусвояемые простые углеводы (моносахариды) и сложные углеводы (олигосахариды, полисахариды). Продуктами расщепления углеводов является глюкоза, галактоза и фруктоза, которые всасываются в желудочно-кишечном тракте, поступают в кровь, в клетки

органов и тканей. Особенностью диеты больного СД является исключение легкоусвояемых рафинированных углеводов, имеющих высокий гликемический индекс. Основу рационального питания больного СД составляют медленноусвояемые сложные углеводы.

Предпочтение отдается продуктам, содержащим большое количество пищевых растительных волокон - клетчатки. Они создают чувство насыщения и наполнения желудка, стимулируют перистальтику кишечника, положительно влияют на микрофлору, обеспечивают вывод из организма избытка холестерина, замедляют скорость всасывания глюкозы в кишечнике, при этом имеют низкий гликемический индекс.

Большое количество пищевых волокон содержится в крупах с оболочками, бобовых, отрубях, муке грубого помола, орехах. Меньше пищевых волокон в большинстве овощей, фруктов, ягод, в хлебе из муки тонкого помола, макаронах, очищенных от оболочек крупах (рис, манная крупа). Очищенные фрукты содержат меньше пищевых волокон: в кожуре груш в 4 раза, яблок - 2,5 раза больше пищевых волокон, чем в мякоти. Рекомендуемое потребление пищевых волокон 20-30 г в день.

Для улучшения качества жизни пациента следует максимально возможно индивидуализировать диету, стараясь учитывать все аспекты пищевых привычек в семье. У больных СД, испытывающих дискомфорт из-за невозможности употребления легкоусвояемых углеводов, допустимо умеренное потребление некалорийных сахарозаменителей и подсластителей. В настоящее время используются сахарозаменители по сладости превосходящие сахарозу, без выраженных побочных действий. К ним относятся: аспартам «Е 951 или Сурель», ацесульфат калия «Е950 или Sweet One», сахарин «Е954 или Twin», цикламат «Е952» и другие.

При планировании питания следует учитывать недостаточность витаминов вследствие нарушения всасывания в желудочно-кишечном тракте и избыточной экскрецией почками. Рекомендуется включать в рацион овощи, фрукты (с учетом хлебных единиц), свежую зелень.

Больные СД 2 типа, имеющие нормальную массу тела, должны получать пищу, энергетическая ценность которой равна

их энергетическим потребностям (изокалорийная), с резким ограничением простых углеводов при высокой постпрандиальной гликемии.

Основной принцип диетотерапии больных СД 2 типа с избыточной массой тела – умеренно гипокалорийное питание с дефицитом калорий не менее 1500 ккал в сутки у мужчин и 1200 ккал в сутки у женщин. Более выраженное снижение калорийности пищи возможно на незначительный срок, в стационарных условиях. Полное голодание категорически запрещено.

При составлении диеты больным СД, получающим инсулинотерапию, необходим подсчет углеводов по системе хлебных единиц (ХЕ) для коррекции дозы болюсного инсулина, вводимого перед каждым приемом пищи (табл. 8).

Таблица 8.

**Ориентировочная потребность в ХЕ в сутки**  
(для взрослых больных СД 2 типа)

| Категория пациентов                                       | Количество ХЕ в сутки |
|---|-----------------------|
| <b><i>Пациенты с близкой к нормальной массой тела</i></b> |                       |
| Тяжелый физический труд                                   | 25-30                 |
| Среднетяжелый физический труд                             | 20-22                 |
| Работа «сидячего» типа                                    | 16-18                 |
| Малоподвижный образ жизни                                 | 12-15                 |
| <b><i>Пациенты с избыточной массой тела</i></b>           |                       |
| Тяжелый физический труд                                   | 20-25                 |
| Среднетяжелый физический труд                             | 15-17                 |
| Работа «сидячего» типа                                    | 11-16                 |
| Малоподвижный образ жизни                                 | не менее 10           |
| <b><i>Пациенты с дефицитом массы тела</i></b>             |                       |
|   | 25-30                 |

В пределах каждой категории мужчины обычно потребляют количество ХЕ ближе к верхней границе диапазона, женщины – ближе к нижней.

Замена продуктов по ХЕ и подсчет ХЕ на каждый прием пищи (перед инъекцией инсулина короткого или ультракороткого

действия) производится с использованием специальных таблиц (пример - табл. 9).

Таблица 9.

**Таблица хлебных единиц**

| <b>Зерновые</b>   |                 |                                  |                                  |
|---|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Наименование продукта                                     |                 | Количество<br>продукта<br>на 1ХЕ | Вес/объем<br>продукта на 1<br>ХЕ |
| Крупа оваяная, гречневая,<br>манная, перловая, пшено, рис | сырая           | 1 ст. л.                         | 15-20 г                          |
|   | вареная         | 2 ст. л.<br>с горкой             | 50-60 г                          |
| Вермишель   | сырая           | 1,5 ст. л.                       | 15 г                             |
|   | вареная         | 2 ст. л.<br>с горкой             | 50 г                             |
| Лапша   | сырая           | 1,5 ст. л.                       | 15 г                             |
|   | вареная         | 3 ст. л.<br>с горкой             | 50 г                             |
| Рожки   | сырые           | 2 ст. л.                         | 15 г                             |
|   | вареные         | 4 ст. л.                         | 50 г                             |
| Крупные макаронные изделия<br>(1–2 шт. в ст. л)           | сырые           | 4 ст. л.                         | 15 г                             |
|   | вареные         | 4 ст. л.                         | 50 г                             |
| Хлеб  | белый,<br>серый | 1 кусок<br>(1 см)                | 20 г                             |
|   | ржаной          | 1 кусок<br>(1,3 см)              | 25 г                             |
|   | с отрубями      | 1 кусок<br>(1,5 см)              | 35 г                             |
| Блин  |                 | 1 большой                        | 50 г                             |
| Блинчики с творогом                                       |                 | 1,5 шт.                          | 60 г                             |
| Вареники  |                 | 4 шт.                            | 50 г                             |
| Булочка с маком (сдоба)                                   |                 | 1/2 шт.                          | 20 г                             |
| Ватрушка  |                 | 1/2 шт.                          | 50 г                             |
| Крекеры   | крупные         | 3 шт.                            | 20 г                             |
| Печенье   |                 | 2,5 шт.                          | 15 г                             |
| Сухари  |                 | 2 шт.                            | 15 г                             |
| Мука  |                 | 1 ст. л. с<br>горкой             | 15 г                             |
| Пельмени  |                 | 4 шт.                            | 50 г                             |
| Манты   |                 | 2 шт.                            | 50 г                             |

|  |  |                        |                     |
|--|--|------------------------|---------------------|
| Попкорн  |  | 10 ст. л. с горкой     | 15 г                |
| Сухари   |  | 2 шт.                  | 15-20 г             |
| Хлебцы   |  | 2 шт.                  | 20 г                |
| Пряник   |  | 1 шт.                  | 50г                 |
| <b>Мясные продукты с содержанием углеводов</b> |  |                        |                     |
| Колбаса вареная                                |  | 1 кусок (шириной 1 см) | 100 г               |
| Котлета  |  | 1 шт.                  | 65 г                |
| Сардельки                                      |  | 1 шт.                  | 100 г               |
| Сосиски, вареная колбаса                       |  | 2 шт.                  | 100 г               |
| <b>Фрукты, ягоды</b>                           |  |                        |                     |
| Банан  |  | 1/2 шт.                | 90 г                |
| Виноград                                       |  | 10 шт.                 | 70 г                |
| Абрикос  |  | 3 шт.                  | 130 г               |
| Арбуз  |  | 1 ломтик               | 270 г (без кожуры)  |
| Вишня  |  | 1 ст.                  | 90 г                |
| Груша  |  | 1 шт.                  | 90 г                |
| Дыня   |  | 1 ломтик               | 250 г (без кожуры)  |
| Земляника                                      |  | 1 ст.                  | 150 г               |
| Клубника                                       |  | 1 ст.                  | 150 г               |
| Киви   |  | 1,5 шт.                | 110 г               |
| Крыжовник                                      |  | 1 ст.                  | 120 г               |
| Малина   |  | 1 ст.                  | 150 г               |
| Вишня  |  | 15 шт.                 | 90 г                |
| Мандарины                                      |  | 2 шт.                  | 120 г (без кожуры)  |
| Хурма  |  | 1 шт.                  | 90 г                |
| Яблоко   |  | 1 шт.                  | 90 г                |
| Черешня  |  | 1 ст.                  | 100 г               |
| Манго  |  | 1 шт.                  | 100 г               |
| Нектарин                                       |  | 1 шт.                  | 120 г (с косточкой) |
| Персик   |  | 1 шт.                  | 140 г (с косточкой) |
| Черника  |  | 1 ст.                  | 90 г                |
| Смородина                                      |  | 1 ст.                  | 140 г               |
| Ежевика  |  | 1 ст.                  | 150 г               |
| Брусника                                       |  | 1 ст.                  | 130 г               |

|                           |                   |                      |                        |
|---------------------------|-------------------|----------------------|------------------------|
| Сливы                     |                   | 3 шт.                | 120 г<br>(с косточкой) |
| Фейхоа                    |                   | 10 шт.               | 160 г                  |
| <b>Соки</b>               |                   |                      |                        |
| яблочный                  |                   |                      | 100 г                  |
| клубничный                |                   |                      | 160 г                  |
| вишневый                  |                   |                      | 90 г                   |
| виноградный               |                   |                      | 70 г                   |
| апельсиновый              |                   |                      | 110 г                  |
| <b>Сухофрукты</b>         |                   |                      |                        |
| изюм                      |                   | 10 шт.               | 20 г                   |
| инжир                     |                   | 1 шт.                | 20 г                   |
| курага                    |                   | 3 шт.                | 20 г                   |
| чернослив                 |                   | 3 шт.                | 20 г                   |
| бананы                    |                   | 1 шт.                | 15 г                   |
| <b>Овощи</b>              |                   |                      |                        |
| Картофель                 | сырой,<br>вареный | 1 шт.                | 80-100 г               |
|                           | пюре              | 2 ст. л. с<br>горкой | 90 г                   |
|                           | жареный           | 2 ст. л.             | 35-40 г                |
|                           | фри               | 12 ломтиков          | 35 г                   |
| Бобы, фасоль              | вареные           | 3 ст. л.             | 50 г                   |
| Морковь, красный перец,   |                   | 3 шт.                | 300 г                  |
| Кабачки                   |                   |                      | 300 г                  |
| Свекла                    |                   | 2 шт.                | 250 г                  |
| Кукуруза                  | початок           | 1/2 шт.              | 100 г                  |
| Сок томатный              |                   | 1,5 ст.              | 300 г                  |
| Сок свекольный, морковный |                   | 1 ст.                | 250 г                  |
| <b>Молочные продукты</b>  |                   |                      |                        |
| Молоко                    |                   | 1 ст.                | 250 мл                 |
| Молоко сухое в порошке    |                   |                      | 30 г                   |
| Кефир                     |                   | 1 ст.                | 250 мл                 |
| Простокваша               |                   | 1 ст.                | 250 мл                 |
| Сливки (любой жирности)   |                   | 1 ст.                | 250 мл                 |
| Йогурт фруктовый          |                   | 1/2 ст.              | 100 мл                 |
| Ряженка                   |                   | 1 ст.                | 250 мл                 |
| Творожная масса           |                   |                      | 100 г                  |
| Сырники                   |                   | 1 шт.                | 75 г                   |
| <b>Сладкие блюда</b>      |                   |                      |                        |
| Вода газированная сладкая |                   | 1/2 ст.              | 100 г                  |
| Компот                    |                   | 2 ст.                | 400 мл                 |

|                    |           |                                |         |
|--------------------|-----------|--------------------------------|---------|
| Кисель             |           | 1,5 ст.                        | 300 мл  |
| Карамель           |           | 5-6 шт.                        |         |
| Конфета шоколадная |           | 1 шт.                          | 12 г    |
| Варенье            |           | 1,5 ст. л.                     | 12-15 г |
| Мед                |           | 1 ст. л.                       | 12-15 г |
| Орехи              |           |                                |         |
|                    | грецкие   | 6 ст. л. с горкой (без кожуры) | 90 г    |
|                    | фундук    | 3/4 ст.                        | 90 г    |
|                    | кокосовый | 1 ломтик                       | 110 г   |
|                    | фисташки  | 1/2 ст.                        | 60 г    |
| Пиво               |           | 1 ст.                          | 250 мл  |
| Квас               |           | 1 ст.                          | 250 мл  |
| Сахар              |           | 2 кусочка                      | 12 г    |
| Сахарный песок     |           | 1 ст. л.                       | 12 г    |
| Шоколад            | молочный  | 4 кусочка                      | 20 г    |

Необходимо объяснять пациентам, что употребление алкогольных напитков крайне нежелательно, абсолютно противопоказано при панкреатите, выраженной стадии нейропатии.

Немаловажную роль в рационализации питания больных СД играет пищевое поведение. Выделяют 3 типа расстройства пищевого поведения: эмоциогенное, экстернальное, ограничительное.

Эмоциогенное пищевое поведение характеризуется увеличением объема и частоты приема пищи при эмоциональном дискомфорте (стресс, депрессия, возбуждение). Экстернальный прием пищи провоцируют внешние раздражители – внешний вид и запах пищи, реклама продуктов и т.д. При ограничительном пищевом поведении пациент периодически нарушает строго ограничительную диету, что ведет к употреблению большого количества запрещенных продуктов. Любой тип нарушения пищевого поведения у больных СД приводит к гипергликемии, увеличению массы тела, декомпенсации заболевания и в последующем к развитию, прогрессированию сердечно-сосудистых осложнений. Коррекция пищевого поведения



проводится совместно врачом эндокринологом, диетологом и психологом.

## **ФИЗИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА**

Физическая активность (ФА) у пациентов с СД 2 типа рассматривается как важный метод в структуре комплексного управления СД. Физические нагрузки улучшают чувствительность периферических тканей к инсулину и показатели гликемии, способствуют снижению и поддержанию массы тела и абдоминального ожирения, повышают сердечно-сосудистую тренированность.

Общие рекомендации: предпочтительнее аэробные упражнения умеренной интенсивности в течение 30–60 минут, не реже 3 раз в неделю (не менее 150 минут в неделю). Пациентам с ограниченными физическими возможностями и пожилым можно рекомендовать посильные физические нагрузки – работу по дому или упражнения в положении лежа и сидя.

Рекомендации по ФА должны быть строго индивидуализированы, с учетом возраста, степени тренированности, наличия хронических осложнений СД, сопутствующих заболеваний. Особого внимания требует неконтролируемая АГ, выраженная автономная нейропатия, язвенные дефекты стоп в анамнезе, диабетическая ретинопатия II-III стадии. Перед началом программы ФА обязательно проведение ЭКГ.

У больных СД 2 типа, получающих терапию инсулином и/или препаратами сульфонилмочевины, при ФА высока вероятность развития гипогликемического состояния. Следует рекомендовать контроль гликемии до и после физической нагрузки, а также иметь при себе продукты, содержащие легкоусвояемые углеводы.

## МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

В медикаментозном лечении СД 2 типа за последнее десятилетие появились принципиально новые группы эффективных и безопасных сахароснижающих препаратов: препараты инкретинового ряда – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (агГПП-1), ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) и ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2). Кроме того, происходит принципиальное изменение главной парадигмы лечения: от стремления любой ценой достичь идеальной компенсации СД к индивидуализации целей гликемического контроля, а далее – к увеличению продолжительности жизни, снижению частоты сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смерти.

Врачу при выборе сахароснижающего препарата необходимо учитывать ряд факторов - возраст и масса тела пациента, наличие у него макроваскулярных осложнений, сопутствующей патологии, длительность СД, сахароснижающая эффективность препарата, его стоимость, риск гипогликемий и другие. В первую очередь препарат (или комбинация) должен отвечать требованиям безопасности при его использовании. Следует иметь в виду и удобство использования, от которого зависит приверженность больного к лечению.

В настоящее время выделяют следующие *группы и классы сахароснижающих препаратов* (табл. 11):

1. Препараты, снижающие периферическую инсулинорезистентность:
  - бигуаниды;
  - тиазолидиндионы (глитазоны).
2. Препараты, стимулирующие секрецию инсулина (секретагоги):
  - препараты сульфонилмочевины;
  - меглитиниды (глиниды).
3. Препараты инкретинового ряда:
  - ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4);

- агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1).
- 4. Препараты, блокирующие всасывание глюкозы в кишечнике:
  - ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз.
- 5. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) (глифлозины).
- 6. Инсулины.

### **Препараты, снижающие периферическую инсулинорезистентность**

**Бигуаниды. Метформин** (диметилбигуанид) был синтезирован в 1922 году, однако первые клинические исследования были проведены только в 1957 году. В 1960 году аналоги препарата – фенформин и буформин показали наличие побочного эффекта – развитие лактатацидоза, что послужило причиной ограничения использования бигуанидов как класса. В 90-х годах XX века были проведены крупные исследования, в которых метформин продемонстрировал метаболические и кардиоваскулярные преимущества перед другими классами препаратов, а частота развития лактатацидоза не отличалась от частоты при использовании других пероральных сахароснижающих препаратов.

*Механизм действия* (рис. 5):

- уменьшение повышенной продукции глюкозы печенью (блокирование глюконеогенеза),
- снижение гликогенолиза и повышение синтеза гликогена в печени,
- снижение инсулинорезистентности в мышечной ткани, несколько в меньшей степени – в жировой ткани,
- уменьшение всасывания углеводов в кишечнике (ведет к уменьшению пиков гликемии после еды),
- анорексигенный эффект - периферический, связан с контактом препарата со слизистой оболочкой (ЖКТ),
- положительное влияние на реологические свойства крови и агрегацию тромбоцитов (снижение фибриногена, увеличение

уровня тканевого активатора плазминогена и снижение ингибитора активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1),

- уменьшение концентрации норадреналина в крови и снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) у лиц с инсулинорезистентностью (в том числе без СД),

- подавление неферментного гликозилирования белков и липидов,

- положительное влияние на показатели липидного обмена,

- повышение продукции лактата (путем анаэробного пути утилизации глюкозы).

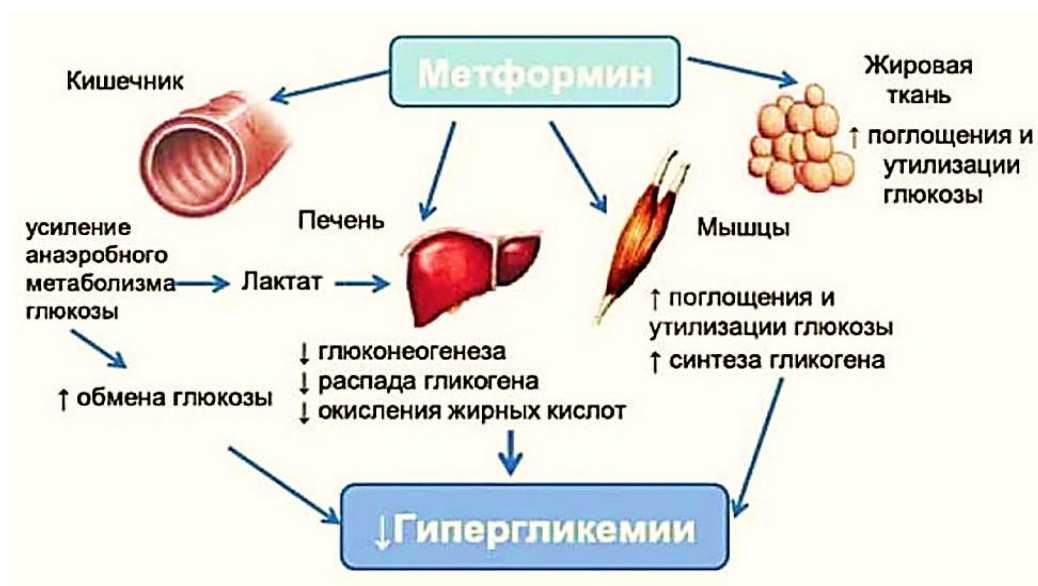


Рис. 5. Механизм действия метформина

При применении метформина в качестве монотерапии потенциал снижения HbA1c составляет 1-2%. Для оказания сахароснижающего эффекта необходима сохранность секреторной активности  $\beta$ -клеток (в том числе частичная). Возможно эффективное применения метформина на любом этапе лечения, его следует использовать в комбинации с любыми сахароснижающими препаратами (при отсутствии противопоказаний). Назначение и интенсификация инсулинотерапии не являются показанием к отмене метформина. Напротив, у пациентов с СД 2 типа, получающих инсулинотерапию, использование метформина предупреждает увеличение массы тела и уменьшает потребность в инсулине.

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) и проведенные позднее исследования продемонстрировали *кардиопротективные эффекты метформина*: снижение риска инфаркта миокарда и смертности. Этому способствует снижение сердечно-сосудистых рисков, связанных с метаболическим синдромом, улучшение липидного профиля, снижение массы тела и висцеральной жировой ткани, улучшение фибринолитических свойств крови, антиоксидантная активность, нейтрализация конечных продуктов гликирования, улучшение микроциркуляции и эндотелиальной функции с повышением уровня оксида азота и другие.

В настоящее время известно наличие ассоциации ожирения, сахарного диабета, инсулинорезистентности с риском онкологических заболеваний. В ряде исследований показано, что у пациентов с СД, получающих лечение метформином, риск смерти от рака был достоверно ниже. Выявлен антипролиферативный эффект метформина в отношении рака кишечника, поджелудочной железы, яичника, молочной железы, простаты. *Противоопухольный эффект* связан с увеличением ц-АМФ-активируемой протеинкиназы, играющей роль в энергетическом балансе клетки, а также с активацией опухолевых супрессоров и регуляцией ростовых факторов.

Помимо уменьшения инсулинорезистентности препарат может оказывать эффект на продукцию андрогенов, что позволяет применять метформин в комплексной терапии *синдрома поликистозных яичников*.

Как известно, в развитии неалкогольной жировой болезни печени (*НАЖБП*) важными факторами являются инсулинорезистентность и висцеральное ожирение, которые приводят к избыточному накоплению триглицеридов в гепатоцитах. В настоящее время НАЖБП считается фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии. Применение метформина у больных с НАЖБП показало улучшение показателей печеночных ферментов, липидного профиля, маркеров инсулинорезистентности.

В последние годы публикуются результаты исследований по изучению дополнительных свойств метформина. Установлено положительное влияние препарата на уровень ГПП-1 (путем

снижения почечной экскреции ГПП-1 и ингибирования ДПП-4), способность воздействовать на митохондриальную дисфункцию и микробиоту кишечника. Увеличивается число исследований применения метформина при гестационном СД.

Метформин элиминируется почками практически полностью в неизменном виде, поэтому необходимо следить за функцией почек при приеме метформина в свете возможности увеличения концентрации лактата. До 2013 года существовало ограничение по приему препарата при СКФ менее 60 мл/мин. В 2013 году ADA (American Diabetes Association), другие профессиональные организации, в том числе Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) рекомендовали ослабление ограничений – до СКФ 45 мл/мин, а в 2019 году метформин разрешен для использования при СКФ до 30 мл/мин, но с уменьшением дозы (в максимальной дозе 1000 мг/сутки).

Для профилактики СД 2 типа согласно национальным Клиническим рекомендациям («Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом») прием метформина может быть рекомендован лицам с предиабетом (при отсутствии противопоказаний), особенно моложе 60 лет с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>, если мероприятия по изменению образа жизни неэффективны или/и имеется очень высокий риск развития СД. Длительность назначения метформина в данном случае определяется индивидуально.

Учитывая возможность развития нежелательных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), обусловленных снижением активности дисахаридаз кишечника, замедлением реабсорбции желчных солей, гиперсекрецией слизистой кишечника и усилением процессов брожения при приеме метформина, необходима адекватная *титрация дозы препарата*. Рекомендуется начинать терапию с 500 мг 1-2 раза в сутки во время еды или 850 мг/сут, с постепенным увеличением дозы через 5-7 дней при отсутствии побочных явлений со стороны ЖКТ (вздутие живота, боли, учащение стула). Эффективной дозой считается 850-1000 мг 2 раза в сутки, максимально – 2500 мг/сут.

Существует лекарственная форма метформина пролонгированного действия (рис. 6) Глюкофаж Лонг (500, 750,

1000), обладающая значительно лучшим профилем переносимости без уменьшения антигипергликемического эффекта. Это достигается использованием новой технологии диффузионной системы – GelShield Difusion system («гель внутри геля»). После приема препарата полимеры наружного слоя гидратируются, таблетка трансформируется в гелеподобную массу, не может проникнуть через привратник из-за увеличенного размера, и действующее вещество - метформин медленно высвобождается из внутреннего слоя. Это обосновывает применение препарата 1 раз в сутки.



Рис. 6. Пролонгированная форма метформина

*Противопоказания* к применению метформина: острый коронарный синдром; заболевания, сопровождающиеся тяжелой гипоксией; печеночная недостаточность; СКФ менее 30 мл/мин (при СКФ 30-44 мл/мин максимальная доза не более 1000 мг/сутки); состояние ацидоза; беременность, лактация, алкоголизм. Обязательно – отмена препарата до и после рентгеноконтрастных процедур (в течение двух суток до и после исследования), при больших оперативных вмешательствах. Имеется риск развития дефицита витамина В12 при длительном применении.

### **Тиазолидиндионы (глитазоны)**

Препараты этой группы являются синтетическими лигандами PPAR $\gamma$ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, которые преимущественно экспрессируются в ядрах

клеток жировой, мышечной ткани, печени, почек, сердца. Глитазоны уменьшают инсулинорезистентность и потенцируют физиологические эффекты эндогенного инсулина путем активации PPAR $\gamma$ -рецепторов, которые модулируют транскрипцию генов, регулирующих метаболизм глюкозы и липидов, что увеличивает утилизацию глюкозы и свободных жирных кислот жировой и мышечной тканями. Также глитазоны активизируют экспрессию и транслокацию GLUT-1 и GLUT-4, уменьшают экспрессию лептина, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), способствуют дифференцировке бурой жировой ткани, снижают глюконеогенез в печени, концентрацию триглицеридов плазмы. Сахароснижающая эффективность класса препаратов - снижение HbA1c на 0,5-1,4%. Вместе с тем глитазоны имеют низкий риск развития гипогликемий при монотерапии, уменьшают риск развития СД у лиц с предиабетом, имеют потенциальный протективный эффект в отношении  $\beta$ -клеток.

Однако тиазолидиндионы не получили широкого распространения в терапии СД 2 типа. Главным образом это связано с рядом отрицательных моментов. В 2000 году был запрещен и снят с производства в связи с гепатотоксичностью препарат троглитазон. В ряде метаанализов показано, что терапия *росиглитазоном* ассоциируется с повышением риска инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности. Крупные исследования RECORD и VADT, в которых оценивалось влияние росиглитазона на сердечно-сосудистые исходы, не выявили повышения сердечно-сосудистого риска по сравнению с другими сахароснижающими препаратами. Тем не менее, в настоящее время росиглитазон находится в списке препаратов с неопределенной сердечно-сосудистой безопасностью.

*Пиоглитазон* в сравнении с росиглитазоном продемонстрировал преимущества профиля сердечно-сосудистой безопасности – снижение макрососудистых осложнений. Результаты отдельных исследований показали рост частоты развития рака мочевого пузыря при длительном применении пиоглитазона.

К *побочным* класс-эффектам тиазолидиндионов относятся следующие:



- отеки (механизм развития связан с активацией рецепторов PPAR-γ в нефронах, которые модулируют экспрессию натриевых каналов, а также с задержкой натрия и воды из-за периферической вазодилатации, повышения проницаемости сосудов и активации эндотелиальной NO-синтазы),
- увеличение массы тела (связано в основном с повышением абсорбции натрия и воды),
- повышение риска сердечной недостаточности,
- повышение риска переломов трубчатых костей у женщин в постменопаузе,
- анемия,
- повышение АСТ, АЛТ (редко).

*Противопоказаниями к приему тиазолидиндионов, согласно национальным Клиническим рекомендациям «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД», являются: кетоацидоз; беременность и лактация; острый коронарный синдром (ОКС); заболевания печени; отеки любой этиологии; ХСН; ИБС (при приеме нитратов); а также их назначение в комбинации с инсулином (исключение - подтвержденные случаи выраженной инсулинорезистентности).*

## **Препараты, стимулирующие секрецию инсулина (секретагоги)**

### **Производные сульфонилмочевины**

Интересный исторический факт: в 1942 году в инфекционной клинике города Монпелье (Франция) врач Жанбон, исследуя эффективность препарата группы сульфаниламидов при лечении больных брюшным тифом, увидел, что у пациентов на фоне лечения появляется симптоматика, характерная для гипогликемических состояний, и купировал ее введением глюкозы. Эндокринолог Лубатье доказал, что препарат действительно стимулирует секрецию инсулина, а далее с 1955 года началось использование препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) I поколения для лечения СД (толбутамида, хлорпропамида и других). В настоящее время препараты I поколения практически не используются. В 1969-

1972 г.г. в клиническую практику вошли препараты II генерации – глибенкламид, гликлазид, глипизид, гликвидон (они в 50-100 раз активнее в значительно более низких дозах). Глимеперид (III поколение) применяется с 1995 года.

*Механизм действия:* стимуляция секреции инсулина  $\beta$ -клеткой. На поверхности  $\beta$ -клеток в составе АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов находится октамерный комплекс (состоящий из четырех субъединиц SUR1 и четырех субъединиц Kir6.2). Препараты сульфонилмочевины II поколения (так же, как и глюкоза) взаимодействуют с субъединицей SUR1. При этом  $K^+$ -каналы закрываются, что приводит к деполяризации мембраны и открытию кальциевых каналов. Это стимулирует увеличение тока кальция внутрь клетки и дегрануляцию секреторных инсулиновых гранул (рис. 7). ПСМ снижают HbA1c при монотерапии на 1-2%.

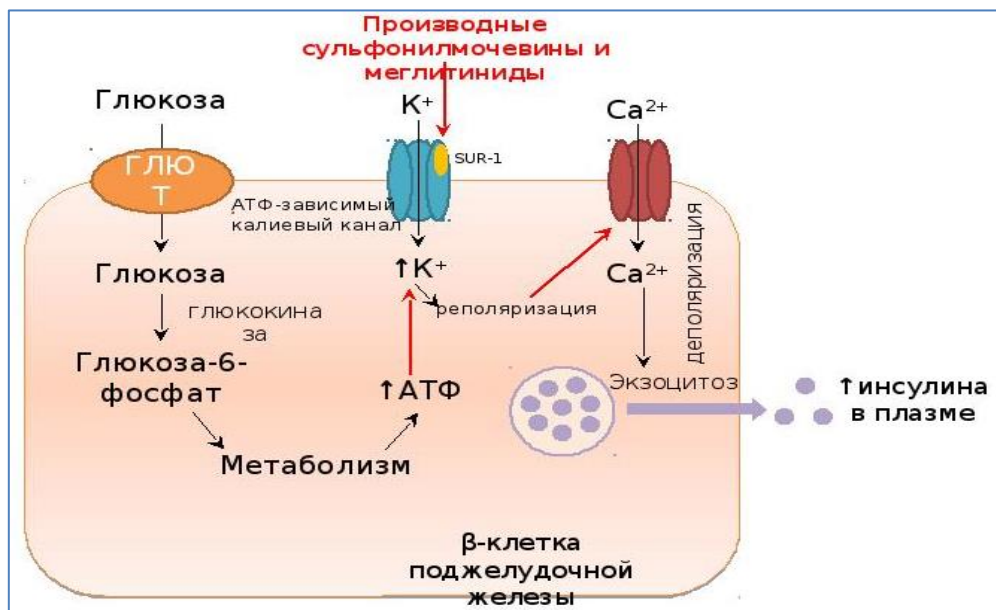


Рис. 7. Механизм действия препаратов сульфонилмочевины

*Глибенкламид* имеет две формы: немикронизированный (5 мг в таблетке) и микронизированный (1,75 и 3,5 мг) - с быстрой абсорбцией в ЖКТ и высвобождением активного вещества в течение 5 минут. В ряде крупных исследований применение глибенкламида было ассоциировано с большим риском тяжелых гипогликемий и сердечно-сосудистых исходов в сравнении с

другими ПСМ. ВОЗ не рекомендует применение глибенкламида у больных СД старше 60 лет и при ХБП с СКФ менее 60 мл/мин. Глибенкламид неселективно блокирует все  $K^+$ -АТФ-каналы, что нарушает защитный процесс ишемического preconditionирования, поэтому обладает значительно меньшим кардиопротективным эффектом в сравнении с гликлазидом МВ и глимепиридом.

В настоящее время используется форма гликлазида с модифицируемым высвобождением (МВ), длительность действия – 24 часа. Имеет низкий риск гипогликемий по сравнению с глибенкламидом и более высокую селективность к SUR поджелудочной железы (в 16000 раз) по сравнению с кардиальными SUR. Исследование ADVANCE продемонстрировало эффективность гликлазида МВ, снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, коронарных событий и развития нефропатии.

Продолжительность действия глимепирида также составляет 24 часа. Препарат обладает 100% биодоступностью, стимулирует секрецию инсулина только на прием пищи, имеет невысокий риск гипогликемий и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с глибенкламидом. Описаны внепанкреатические эффекты препарата: повышение периферической утилизации глюкозы, в том числе жировой тканью, блокирование глюконеогенеза, антиагрегантное и антиатерогенное действие (рис. 8).

Гликвидон – ПСМ II поколения, длительность действия – 8-12 часов. Назначение препарата возможно при патологии почек, так как 95% выводится через ЖКТ, хорошо контролирует постпрандиальную гликемию.

К побочным действиям ПСМ относят: гипогликемии, прибавку массы тела, повышение сердечно-сосудистого риска (толбутамид и в 2-х исследованиях – глибенкламид).

Противопоказания к приему ПСМ: почечная (исключение – гликлазид МВ, глимепирид, гликвидон) и печеночная недостаточность, кетоацидоз, беременность и лактация.



Рис. 8. Препараты сульфонилмочевины III поколения

### **Меглитиниды (глиниды)**

Механизм действия сходен с ПСМ, но глиниды (репаглинид и натеглинид) действуют значительно быстрее и короче, что имитирует нормальную секрецию инсулина и позволяет корректировать постпрандиальную гипергликемию. Препараты снижают HbA<sub>1c</sub> на 0,5-1,5%.

### **Инкретины**

«Инкретиновый эффект» был впервые описан в 60-х годах XX века, когда в эксперименте в ответ на повышение гликемии, индуцированное пероральным и внутривенным введением глюкозы, было отмечено более выраженное повышение секреции инсулина в случае перорального приема.

В настоящее время установлено, что секреция инсулина в ответ на прием пищи до 60% зависит от «инкретинового эффекта» - повышения глюкозозависимой секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. В основном «инкретиновый эффект» обусловлен действием пептидных гормонов, секретируемых К- и L-клетками кишечника: это глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), секретируемый L-клетками и глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП),

секретируемый К-клетками. Наиболее изучены эффекты ГПП-1. К ним относится (рис. 9):

- стимуляция глюкозозависимой секреции инсулина,
- снижение секреции глюкагона,
- замедление моторики ЖКТ и процесса опорожнения желудка после приема пищи,
- позитивные сердечно-сосудистые эффекты: увеличение сердечного выброса и коронарного кровотока,
- уменьшение АД,
- снижение аппетита (в основе - центральный механизм: влияние на центры насыщения в ядрах гипоталамуса),
- *in vitro* и *in vivo* (на животных моделях) - увеличение массы  $\beta$ -клеток.

Физиологические эффекты осуществляются путем связывания ГПП-1 с ГПП-1-рецепторами, которые находятся в различных органах, в том числе в поджелудочной железе, головном мозге.

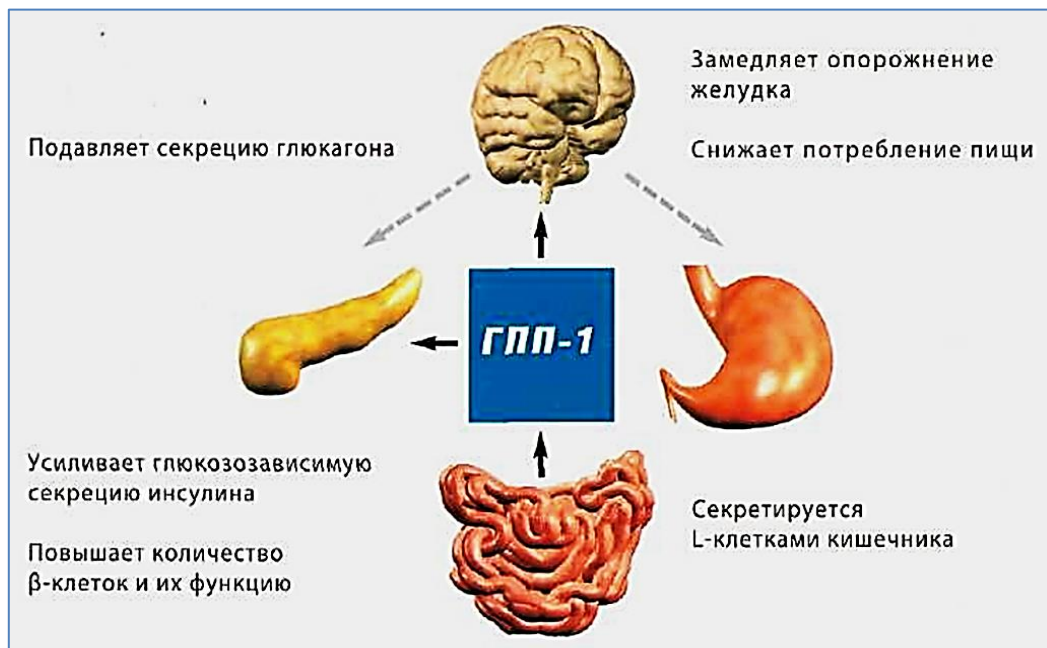


Рис. 9 Эффекты ГПП-1

ГПП-1 быстро разрушается в циркуляторном русле ферментом дипептидилпептидазой-IV (ДПП-4), поэтому период его полужизни составляет 60-90 секунд.

Стимулирующее влияние ГПП-1 на секрецию инсулина значительно зависит от концентрации глюкозы в плазме крови: при гликемии, близкой к нормальным значениям, влияние ГПП-1 на секрецию инсулина уменьшается, при повышении гликемии – повышается. При снижении гликемии менее 4,5 ммоль/л ГПП-1 не оказывает стимулирующего влияния. Таким образом, вероятность развития гипогликемии незначительна, так как ГПП-1 повышает секрецию инсулина пропорционально концентрации глюкозы.

Снижение «инкретинового эффекта» у больных СД 2 типа (рис. 10) послужило основанием для создания новых классов препаратов - агонистов рецептора ГПП-1 (арГПП-1) и ингибиторов фермента ДПП-4 (иДПП-4).

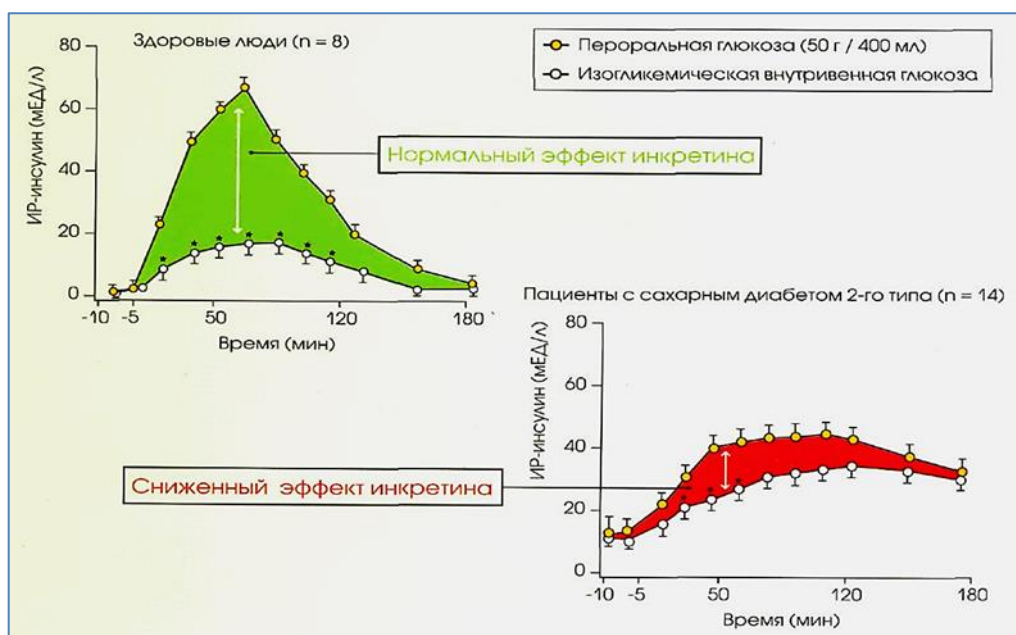


Рис. 10. Снижение инкретинового эффекта при СД 2 типа

К арГПП-1 относится препарат эксенатид (Баета), являющийся синтетическим агонистом ГПП-1 и на 53% идентичный нативному ГПП-1 человека; лираглутид (Виктоза) – аналог ГПП-1, имеющий 97% гомологичности с человеческим ГПП-1; и ликсисенатид (Ликсумия) (рис. 11).

Ликсисенатид – мощный синтетический эксендинподобный агонист рецепторов ГПП-1, защищен от действия ДПП-4, обладает высокоселективным средством к рецепторам ГПП-1 (в 4



раза выше нативного ГПП-1). Разработана пролонгированная форма эксенатида для введения 1 раз в неделю (Баета Лонг) (табл. 10).

Являясь миметиками и аналогами ГПП-1, препараты группы арГПП-1 имитируют все эффекты эндогенного ГПП-1 человека, снижают HbA1c при монотерапии на 0,8-1,8%, рекомендуются пациентам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (лираглутид имеет доказанные сердечно-сосудистые преимущества) и у больных ХБП в составе комбинированной сахароснижающей терапии.

К недостаткам группы препаратов относят инъекционную форму введения, высокую стоимость, возможный потенциальный риск развития панкреатита (не подтвержден). Противопоказаны при кетоацидозе, тяжелой почечной и печеночной недостаточности, беременности и лактации.



Рис. 11. Агонисты ГПП-1

Таблица 10.

**Сравнительная характеристика арГПП-1  
короткого и длительного действия  
(по J.J. Meier, 2012)**

| Критерий                              | арГПП-1  |  |
|---------------------------------------|--|--|
|                                       | Короткого действия   | Пролонгированного действия                               |
| Субстанции                            | Эксенатид<br>Ликсисенатид  | Альбиглутид,<br>Дулаглутид, Эксенатид<br>LAR, Лираглутид |
| Период полувыведения                  | 2 – 5 часов  | 12 часов – несколько<br>дней                             |
| Глюкоза плазмы<br>натощак             | умеренное снижение   | выраженное снижение                                      |
| Постпрандиальная<br>гипергликемия     | выраженное снижение  | умеренное снижение                                       |
| Секреция инсулина<br>натощак          | умеренная стимуляция   | выраженная<br>стимуляция                                 |
| Постпрандиальная<br>секреция инсулина | стимуляция   | умеренная стимуляция                                     |
| Секреция глюкагона                    | снижение   | снижение   |
| Скорость эвакуации из<br>желудка      | замедление   | отсутствие эффекта                                       |
| Снижение массы тела                   | 1 – 5 кг   | 2 – 5 кг   |
| Стимуляция тошноты                    | 20-50% ослабевает<br>медленно (в течение<br>недель или месяцев)    | 20-40% ослабевает<br>быстро (6-8 недель)                 |
| ЧСС                                   | отсутствие<br>эффекта/незначительное<br>повышение<br>(0-2 уд./мин) | умеренное повышение<br>(2-5 уд./мин)                     |
| АД                                    | снижение   | снижение   |



## Ингибиторы ДПП-4

Класс иДПП-4 представлен большим количеством пероральных препаратов: ситаглиптин (Янувия), вилдаглиптин (Галвус), саксаглиптин (Онглиза), линаглиптин (Тражента), алоглиптин (Випидия) и другими (рис. 12).

Монотерапия иДПП-4 возможна при непереносимости или наличии противопоказаний к приему метформина (особенно для пожилых пациентов старше 70 лет). Снижают HbA1c при монотерапии на 0,5-1,0%, имеют низкий риск развития гипогликемических состояний, не влияют на массу тела.

В ряде крупных исследований показана эффективность применения фиксированных комбинаций иДПП-4 и метформина в плане достижения целевых уровней углеводного обмена и снижения массы тела. Комбинация с базальным инсулином способствует снижению суточной дозы инсулина и препятствует набору массы тела.

Известно, что уменьшение среднесуточных колебаний (вариабельности) гликемии в большей степени, чем нормализация HbA1c и гликемия натощак способствует снижению маркеров окислительного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции. В исследовании R.Marfella (2010) вилдаглиптин продемонстрировал более выраженное снижение вариабельности гликемии и маркеров системного воспаления в сравнении с ситаглиптином.

По данным целого ряда исследований иДПП-4 характеризуются хорошим профилем безопасности (в том числе кардиоваскулярной) как при монотерапии, так и в комбинации. Требуется осторожности прием данных препаратов у пациентов с острым панкреатитом в анамнезе. Разрешены к применению на всех стадиях ХБП (со снижением дозы), исключение – линаглиптин (без уменьшения дозы), с осторожностью при тяжелой печеночной недостаточности (кроме линаглиптина, саксаглиптина), ХСН.



Рис. 12. Ингибиторы ДПП-4

## Препараты, блокирующие всасывание глюкозы в ЖКТ. Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидаз

Препараты конкурентно ингибируют ферменты ЖКТ, принимающие участие в расщеплении и всасывании углеводов. Класс представлен двумя препаратами – акарбоза и миглитол. В России применяется только акарбоза (Глюкобай). Это псевдотетрасахарид, сходный по структуре с пищевыми углеводами. Конкурентно ингибирует ферменты кишечника, участвующие в расщеплении дисахаридов, так как имеет высокую аффинность к активным центрам этих ферментов. Это замедляет расщепление и всасывание углеводов в тонком кишечнике и, соответственно, уменьшает уровень постпрандиальной гипергликемии и гиперинсулинемии. Нерасщепленные углеводы поступают в толстый кишечник и провоцируют развитие побочных эффектов (вздутие живота, метеоризм), которые обычно уменьшаются через 2-3 мес. от начала терапии. Лечение следует начинать с небольшой дозы (50 мг/сут. с постепенным увеличением до 300 мг/сут на 3 приема). Показанием к применению акарбозы является впервые выявленный СД 2 типа при наличии противопоказаний к метформину, а также профилактика СД 2 типа у лиц с НТГ и

высоким риском развития СД 2 типа. Снижают HbA1c при монотерапии на 0,5-0,8%, не влияют на массу тела, имеют низкий риск гипогликемий. Противопоказаны при заболеваниях ЖКТ.

### **Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (глифлозины)**

В настоящее время известно, что повышение реабсорбции глюкозы в почке является одним из патогенетических механизмов СД 2 типа: при СД 2 типа повышается активность натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (SGLT-2), расположенного в проксимальном почечном канальце и почечный порог для глюкозы (рис. 13).

Представители относительно нового класса препаратов (ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, иНГЛТ-2) ингибируют SGLT-2, уменьшают реабсорбцию натрия и глюкозы, индуцируют развитие глюкозурии и снижают почечный порог глюкозы. Это приводит к экскреции 60-90 г глюкозы в сутки (240-360 ккал) и потере жидкости (около 375 мл). Эффект глифлозинов не зависит от дисфункции  $\beta$ -клетки и инсулинорезистентности, но зависит от почечной функции. Прием препаратов приводит к снижению массы тела, АД, уровня мочевой кислоты, альбуминурии и сопровождается низким риском гипогликемических состояний.

В крупных исследованиях показано снижение риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, снижение риска сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности, нефропротективный эффект и эффективность в качестве первичной профилактики у лиц с сердечно-сосудистыми факторами риска (DECLARE, EMPA REG OUTCOME).

В настоящее время в России зарегистрированы: дапаглифлозин (Форсига), эмпаглифлозин (Джардинс), канаглифлозин (Инвокана) (рис. 14).

*Возможные побочные эффекты.* Глюкозурия способствует созданию благоприятной среды для размножения микрофлоры и повышает риск инфекции мочевыводящих путей и генитального кандидоза. У пожилых людей, получающих диуретики, возможно развитие гиповолемии. Отмечены случаи развития кетоацидоза,

при приеме канаглифлозина – риск переломов и ампутаций нижних конечностей.

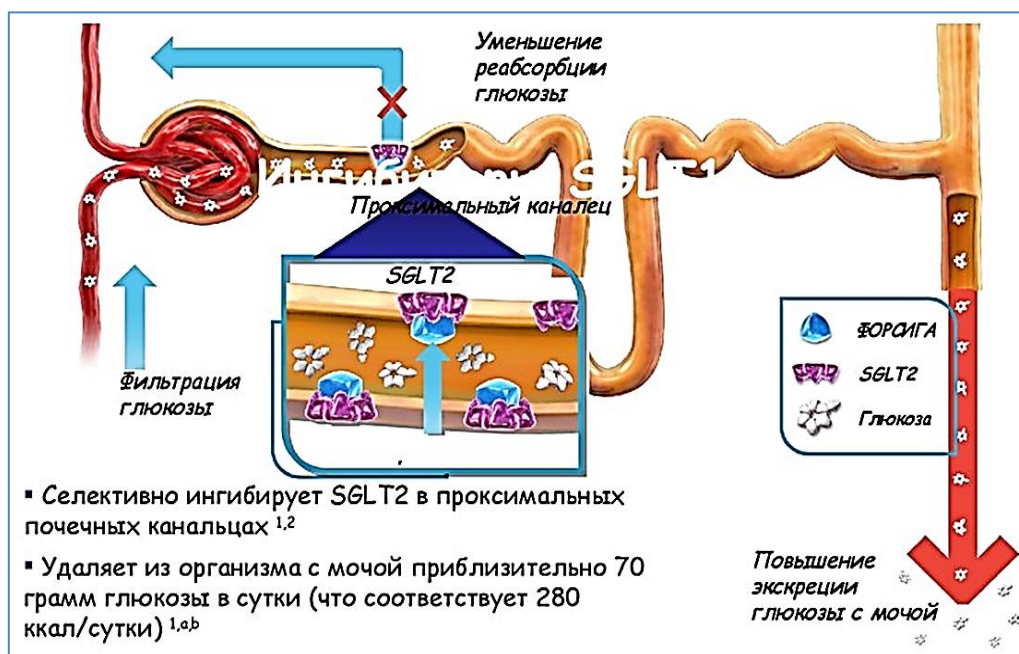


Рис. 13. Механизм действия иНГЛТ-2 (по Bailey C.J., Day C. Br., 2010)



Рис. 14. Ингибиторы НГЛТ-2

Противопоказаны при снижении СКФ менее 45 мл/мин, требуется осторожность в пожилом возрасте, при хронических урогенитальных инфекциях, приеме диуретиков.

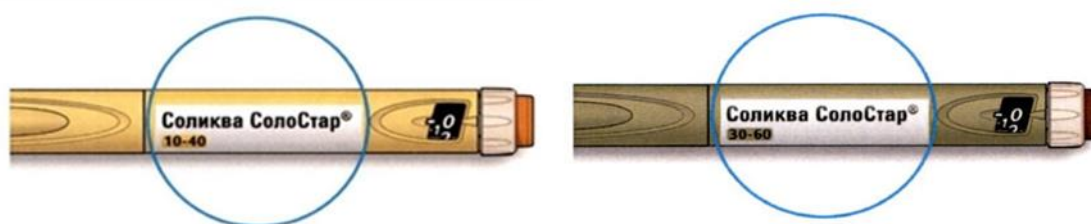
## Инсулин гларгин + ликсисенатид (Соликва СолоСтар)

Соликва СолоСтар – комбинированный препарат, состоящий из аналога инсулина длительного действия (гларгин) и арГПП-1 (ликсисенатид) (рис. 15). При исследовании эффективности препарата снижение HbA1c через 30 недель лечения составило 1,6%, ГКН – на 3,46 ммоль/л, постпрандиальной гликемии – на 5,68 ммоль/л, массы тела – на 0,3 кг.

Препарат выпускается в двух дозах – разных по дизайну шприцах-ручках:

- Шприц-ручка 10-40 – 100 ЕД/мл и 50 мкг/мл (в 1 ЕД препарата содержится 1 ЕД инсулина гларгин и 0,5 мкг ликсисенатида);

- Шприц-ручка 30-60 – 100 ЕД/мл и 33 мкг/мл (в 1 ЕД препарата содержится 1 ЕД инсулина гларгин и 0,33 мкг ликсисенатида).



| Начальная доза и тип шприц-ручки      | Предшествующее лечение   |   |  |   |
|---------------------------------------|--|---|--|---|
|                                       | Пероральные гипогликемические препараты (пациенты, не получавшие инсулин)    | Инсулин гларгин (100 ЕД/мл)* < 20 ЕД  | Инсулин гларгин (100 ЕД/мл)* ≥ 20 ЕД – < 30 ЕД | Инсулин гларгин (100 ЕД/мл)* ≥ 30 ЕД – ≤ 60 ЕД                                |
| Шприц-ручка Соликва СолоСтар® (10-40) | <b>10 единиц препарата</b><br>(10 ЕД инсулина гларгин / 5 мкг ликсисенатида) | <b>20 единиц препарата</b><br>(20 ЕД инсулина гларгин / 10 мкг ликсисенатида) |  |   |
| Шприц-ручка Соликва СолоСтар® (30-60) |  |   |  | <b>30 единиц препарата</b><br>(30 ЕД инсулина гларгин / 10 мкг ликсисенатида) |

Рис. 15. Комбинированный препарат Соликва СолоСтар (инсулин гларгин + ликсисенатид). Титрация дозы

Максимальная суточная доза препарата – 60 ЕД (60 ЕД инсулина гларгин и 20 мкг лисисенатида). Препарат вводится 1 раз в сутки в течение 1 часа перед любым приемом пищи.

Таблица 11.

**Характеристика сахароснижающих препаратов**

| Группа препаратов | Международное непатентованное название      | Торговые названия, зарегистрированные в России, дозы (мг)  | Суточная доза (мг) | Кратность приема (раз/сутки) | Длительность действия (часы) |
|-------------------|---|--|--------------------|------------------------------|------------------------------|
| ПСМ               | Глибенкламид микронизированный              | Манинил 1,75<br>Манинил 3,5 (3,5)<br>Глибенкламид (1,75; 3,5)  | 1,75–14            | 1–2                          | 16–24                        |
|                   | Глибенкламид немикронизированный            | Манинил 5<br>Глибенкламид (5)<br>Глиданил (5)  | 2,5–20             | 1–2                          | 16–24                        |
|                   | Гликлазид                                   | Глидиаб (80)<br>Гликлазид-Акос (80)<br>Диабефарм (80)<br>Диабинакс (20; 40; 80)  | 80–320             | 1–2                          | 16–24                        |
|                   | Гликлазид с модифицированным высвобождением | Диабетон МВ (30; 60)<br>Глидиаб МВ (30)<br>Диабефарм МВ (30)<br>Диабеталонг (30; 60)<br>Гликлазид МВ (30; 60)<br>Гликлазид-СЗ (60) | 30–120             | 1                            | 24                           |
|                   | Глимепирид                                  | Амарил (1; 2; 3; 4)<br>Глемаз (2; 4)<br>Глюмедекс (2)<br>Глимепирид (1; 2; 3; 4; 6)<br>Диамерид (1; 2; 3; 4)<br>Глайм (1; 3; 4)    | 1–6                | 1                            | 24                           |

|                       |  |   |   |          |        |
|-----------------------|--|---|---|----------|--------|
|                       | Гликвидон                                | Глюренорм (30)<br>Юглин (30)  | 30 –180   | 1 –3     | 8 –12  |
|                       | Глипизид                                 | Мовоглекен (5)  | 5 –20   | 1 –2     | 16 –24 |
|                       | Глипизид с контролируемым высвобождением | Глибенез ретард (5; 10)   | 5 –20   | 1        | 24     |
| Глиниды (меглитиниды) | Репаглинид                               | НовоНорм (0,5; 1; 2)  | 0,5–16  | 3–4      | 3–4    |
|                       | Натеглинид                               | Старликс (60; 120;180)  | 120–480   | 3–4      | 3–4    |
| Бигуаниды             | Метформин                                | Сиофор (500, 850, 1000)<br>Глюкофаж (500, 850, 1000)<br>Багомет (500, 850, 1000)<br>Глиформин (250, 500, 850, 1000)<br>Метфогама (500, 850, 1000)<br>Метформин (500, 850, 1000)<br>Форметин (500; 850; 1000)<br>Формин Плива (850; 1000)<br>Ланжерин (500; 850; 1000) | 500–3000  | 1 –3     | 8 –12  |
|                       |  | Метформин пролонгированного действия  | Глюкофаж лонг (500; 750; 1000)<br>Метформин МВ (500; 750; 850; 1000)<br>Метформин Лонг (850; 1000)<br>Глиформин пролонг (750; 1000)<br>Форметин Лонг (500; 750; 1000)<br>Метформин Пролонг- | 500–2550 | 1 –2   |

|                                   |   |   |               |                   |        |
|-----------------------------------|---|---|---------------|-------------------|--------|
| Тиазолидин<br>дионы<br>(глитазон) | Пиоглитазон                                     | Пиоглит (15; 30)<br>Астрозон (30)<br>Амальвия (15;30) | 15 –45        | 1                 | 16 –24 |
| арГПП-1                           | Эксенатид                                       | Баета (5,10 мкг),<br>для п/к инъекций                 | 10 –20<br>мкг | 2                 | 12     |
|                                   | Эксенатид<br>пролонгиро-<br>ванного<br>действия | Баета Лонг (2,0)<br>для п/кинъекций                   | –             | 1 раз в<br>неделю | 168    |
|                                   | Лираглутид                                      | Виктоза<br>(0,6; 1,2; 1,8),<br>для п/к инъекций       | 0,6–1,8       | 1                 | 24     |
|                                   | Ликсисена-<br>тид                               | Ликсумия<br>(10; 20 мкг)<br>для п/к инъекций          | 10 –20<br>мкг | 1                 | 24     |
|                                   | Дулаглутид                                      | Трулисити<br>(0,75; 1,5)<br>для п/к инъекций          | –             | 1 раз в<br>неделю | 168    |
|                                   | Семаглутид                                      | Оземпик<br>(0,25; 0,5; 1,0)<br>для п/к инъекций       |               | 1 раз в<br>неделю | 168    |
| иДПП-4                            | Ситаглиптин                                     | Янувия<br>(25; 50; 100)<br>Кселевия (100)             | 25 –100       | 1                 | 24     |
|                                   | Вилдаглиптин                                    | Галвус (50)   | 50 –100       | 1 –2              | 16 –24 |
|                                   | Саксаглиптин                                    | Онглиза (2,5; 5)                                      | 2,5–5         | 1                 | 24     |
|                                   | Линаглиптин                                     | Тражента (5)  | 5             | 1                 | 24     |
|                                   | Алоглиптин                                      | Випидия<br>(12,5; 25)                                 | 12,5–25       | 1                 | 24     |
|                                   | Гозоглиптин                                     | Сатерекс (20; 30)                                     | 20 –30        | 1                 | 24     |
|                                   | Эвоглиптин                                      | Эводин (5)  | 5             | 1                 | 24     |
| Ингибитор<br>ы α-<br>глюкозидаз   | Акарбоза  | Глюкобай<br>(50; 100)                                 | 150–300       | 3                 | 6 –8   |
| иНГЛТ-2<br>(глифло-<br>зины)      | Дапаглифло-<br>зин                              | Форсига (5; 10)                                       | 5 –10         | 1                 | 24     |
|                                   | Эмпаглифло-<br>зин                              | Джардинс (10; 25)                                     | 10 –25        | 1                 | 24     |
|                                   | Канаглифло-<br>зин                              | Инвокана<br>(100; 300)                                | 100–300       | 1                 | 24     |
|                                   | Ипраглифло-<br>зин                              | Суглат (50)   | 50-100        | 1                 | 24     |
|                                   | Эртуглифло-<br>зин                              | Стиглатра (5; 15)                                     | 5-15          | 1                 | 24     |



|                                   |  |   |   |      |        |
|-----------------------------------|--|---|---|------|--------|
| Комбини-<br>рованные<br>препараты | Глибенкла-<br>мид +<br>метформин                                       | Глибомет<br>(2,5/400)<br>Глюкованс<br>(2,5/500; 5/500)<br>Багомет Плюс<br>(2,5/500; 5/500)<br>Глюконорм<br>(2,5/400)<br>Глюконорм плюс<br>(2,5/500; 5/500)<br>Глибенфаж<br>(2,5/500; 5/500) | – | 1 –2 | 16 –24 |
|                                   | Гликлазид +<br>метформин   | Глимекомб<br>(40/500)   | – | 1 –2 | 16 –24 |
|                                   | Глимепирид+<br>метформин   | Амарил М<br>(1/250; 2/500)  | – | 1 –2 | 24     |
|                                   | Вилдаглип-<br>тин +<br>метформин                                       | Галвус Мет<br>(50/500; 50/850;<br>50/1000)  | – | 1 –2 | 16 –24 |
|                                   | Ситаглиптин<br>+ метформин   | Янумет<br>(50/500; 50/850;<br>50/1000)<br>Велметия<br>(50/850; 50/1000)   | – | 1 –2 | 24     |
|                                   | Ситаглиптин+<br>метформин<br>пролонгиро-<br>ванного<br>действия        | Янумет Лонг<br>(50/500; 50/1000;<br>100/1000)   | – | 1    | 24     |
|                                   | Саксаглип-<br>тин +<br>метформин<br>пролонгиро-<br>ванного<br>действия | Комбоглиз<br>Пролонг<br>(2,5/1000; 5/500;<br>5/1000)  | – | 1    | 24     |
|                                   | Линаглиптин<br>+ метформин   | Джентадуэто<br>(2,5/500; 2,5/850;<br>2,5/1000)  | – | 1    | 24     |
|                                   | Алоглиптин +<br>метформин  | Випдомет<br>(12,5/500;<br>12,5/1000)  | – | 2    | 24     |
|                                   | Эмпаглифло-<br>зин +<br>метформин                                      | Синдзарди<br>(5/500; 5/850;<br>5/1000; 12,5/500;<br>12,5/850;<br>12,5/1000)   | – | 2    | 24     |

|   |  |   |   |    |
|---|--|---|---|----|
| Дапаглифло-<br>зин +<br>метформин<br>пролонгиро-<br>ванного<br>действия | Сигдуолонг<br>(5/1000; 10/1000)                                | – | 1 | 24 |
| Эртуглифло-<br>зин +<br>метформин                                       | Стигларумет #<br>(2,5/1000;<br>7,5/1000)                       | – | 2 | 24 |
| Линаглиптин<br>+<br>эмпаглифло-<br>зин                                  | Гликамби<br>(5/10; 5/25)                                       | – | 1 | 24 |
| Ситаглиптин<br>+ эртуглифло-<br>зин #                                   | Стиглаян #<br>(100/5; 100/15)                                  | – | 1 | 24 |
| Инсулин<br>деглудек +<br>лираглутид                                     | Сультофай<br>(50ЕД/1,8мг) для<br>п/к инъекций                  | – | 1 | 24 |
| Инсулин<br>гларгин<br>100 ЕД/мл +<br>ликсисенатид                       | Соликва (100<br>ЕД/33мкг;<br>100 ЕД/50мкг)<br>для п/к инъекций | – | 1 | 24 |

# - регистрация планируется в РФ в 2019 году

### Стратификация терапевтической тактики в зависимости от уровня HbA1c в дебюте

При старте медикаментозной терапии тактика лечения зависит от исходного показателя HbA1c пациента и уровня его превышения целевого показателя гликемического контроля (рис. 16).

I. В ситуации, когда исходный показатель ***HbA1c находится в целевом диапазоне или превышает индивидуальный целевой уровень HbA1c менее, чем на 1,0 %***, то назначается монотерапия (1 препарат). «Золотым стандартом» по-прежнему в настоящее время пока считается метформин (при отсутствии противопоказаний).

При наличии противопоказаний или непереносимости метформина могут быть назначены сахароснижающие препараты

других классов с учетом рекомендаций по персонализации выбора. Более предпочтительны препараты с низким риском развития гипогликемических состояний (иДПП-4, арГПП-1, иНГГТ-2, ТЗД, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз). При их непереносимости или наличии противопоказаний к их приему возможно назначение альтернативных классов препаратов (ПСМ, глиниды).

Если HbA1c в течение 6-ти месяцев лечения снижается на **0,5%** и более, назначенная терапия считается эффективной. Если цель не достигнута и/или темп снижения HbA1c менее 0,5%, назначается комбинированная терапия из 2-х сахароснижающих препаратов (с учетом рациональности комбинаций и доказанных преимуществ определенных классов препаратов в разных терапевтических ситуациях). Следующий шаг в интенсификации терапии – назначение комбинации из 3-х препаратов с учетом указанных принципов.

II. Если исходный показатель ***HbA1c превышает индивидуальный целевой уровень HbA1c 1,0 – 2,5%, на старте*** назначается комбинированная терапия из 2-х сахароснижающих препаратов (с разным патогенетическим механизмом). Так же, как и в 1-м случае, желательно использовать препараты с низким риском развития гипогликемических состояний, учитывать рациональность комбинаций и преимущества классов препаратов.

Терапия считается эффективной в случае снижения HbA1c на **1,0%** и более от исходного в течение 6 месяцев лечения. При неэффективности принимаемой терапии назначается комбинированная терапия из 3-х сахароснижающих препаратов, далее – если цель не достигнута, рекомендуется комбинация с инсулином.

III. Когда исходный показатель ***HbA1c превышает индивидуальный целевой уровень более, чем на 2,5%,*** на старте для уменьшения глюкозотоксичности назначается инсулинотерапия или комбинация инсулина с пероральными сахароснижающими препаратами. В последующем можно рассмотреть вопрос об отмене инсулина.

При отсутствии выраженной клинической симптоматики СД в данной ситуации возможен старт без назначения

инсулинотерапии с комбинации 2-3-х препаратов. ПСМ могут быть наиболее эффективны.

Терапия считается эффективной в случае снижения HbA1c на **1,5%** и более от исходного в течение 6 месяцев лечения. При отсутствии указанного темпа снижения проводится интенсификация инсулинотерапии (назначение к базальному болюсного компонента или (реже) – к болюсному базального). У пациентов, получающих инсулин, можно продолжить интенсификацию и посредством назначения ПССП (с учетом рационального комбинирования).

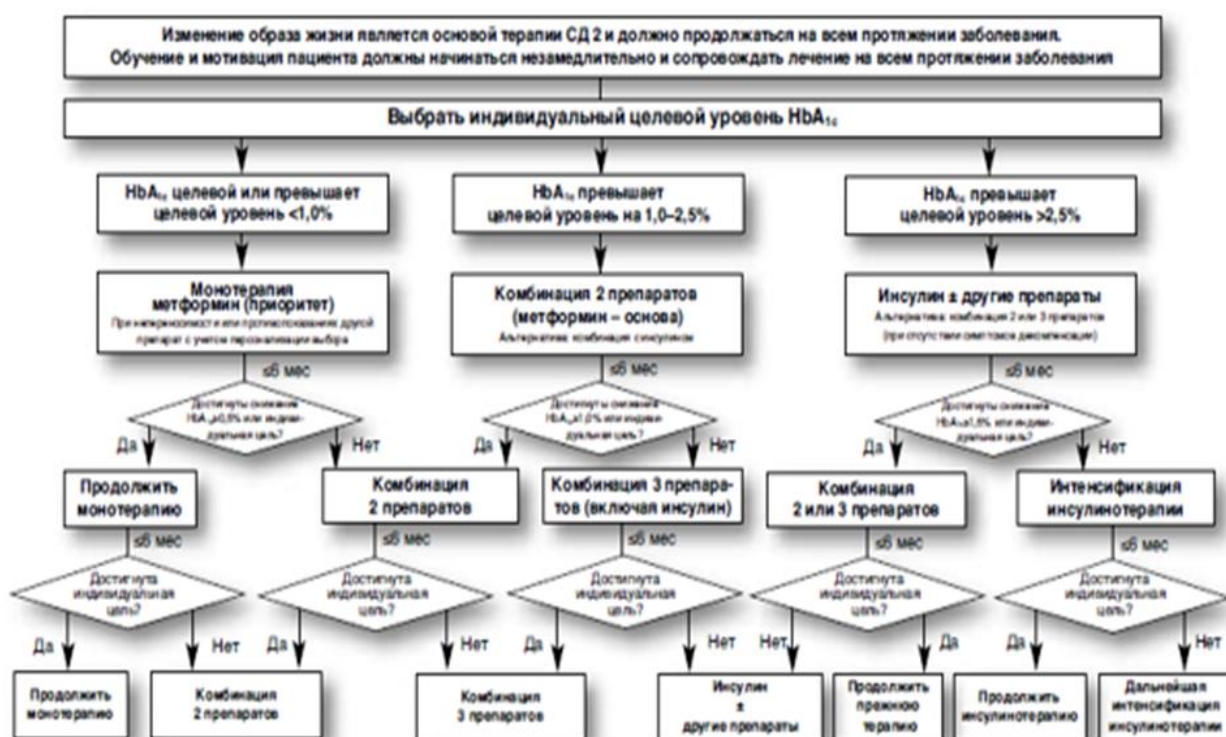


Рис. 16. Стратификация лечебной тактики в зависимости от уровня HbA1c в дебюте СД 2 типа (Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 2019)

В июне 2018 года на 78-й научной сессии Американской диабетической ассоциации (ADA) был представлен совместный с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) консенсус по лечению СД 2 типа – консенсус ADA/EASD 2018. Согласно данному документу модификация образа жизни и применение метформина пока остаются основой лечебной тактики, но выбор второго препарата при добавлении к метформину осуществляется в зависимости от следующих аспектов: наличие сердечно-сосудистой патологии, хронической болезни почек, ожирения, риска гипогликемий, учитываются предпочтения пациента и стоимость препарата. Так, для пациентов с преобладанием атеросклеротической сердечно-сосудистой патологии рекомендуется в первую очередь применение арГПП-1 с доказанной пользой при сердечно-сосудистой патологии (лираглутид) или иНГЛТ-2 (при адекватной функции почек) с доказанной пользой при сердечно-сосудистой патологии. У пациентов с преобладанием сердечной недостаточности последовательность обратная: сначала рекомендуется применение иНГЛТ-2, а альтернативой является применение арГПП-1 с доказанной пользой при сердечно-сосудистой патологии.

В соответствии с данной концепцией выбора второго препарата (в дополнение к метформину) в обновленные национальные Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 2019 года внесен раздел «Персонализация выбора сахароснижающих препаратов», в котором рекомендованы приоритетные группы препаратов при той или иной основной проблеме (табл. 12).

Таблица 12.

### Рекомендации по персонализации выбора сахароснижающих препаратов

| Основная проблема   | Приоритетные группы  | Безопасны/нейтральны  | Не рекомендованы  |
|---|--|---|---|
| Наличие сердечно-сосудистых факторов риска                              | Первичная профилактика<br>•иНГЛТ-2<br>•арГПП-1                       | •метформин<br>•ПСМ<br>•иДПП-4<br>•ТЗД<br>•акарбоза<br>•инсулины   |   |
| Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза (кроме ХСН) | •иНГЛТ-2<br>•арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид)            | •метформин<br>•ПСМ<br>•иДПП-4<br>•арГПП-1<br>•ТЗД<br>•акарбоза<br>•инсулины   | •ПСМ (глибенкламид)   |
| ХСН   | •иНГЛТ-2   | •метформин<br>•ПСМ<br>•иДПП-4<br>•арГПП-1<br>•акарбоза<br>•инсулины   | •ПСМ (глибенкламид)<br>•иДПП-4 (саксаглиптин)<br>•ТЗД   |
| ХБПС 1-3а (СКФ $\geq$ 45 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )                    | •иНГЛТ-2<br>•арГПП-1 (лираглутид, семаглутид)<br>•ПСМ (гликлазид МВ) | •метформин<br>•ПСМ<br>•иДПП-4<br>•арГПП-1<br>•ТЗД<br>•акарбоза<br>•инсулины   | •ПСМ (глибенкламид при СКФ < 60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )   |
| ХБП С 3б-5 (СКФ<45 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )                          |  | •метформин (до ХБП С 3б)<br>•ПСМ (до ХБП С4)<br>•иДПП-4<br>•арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид до ХБП С4)<br>•инсулины | •метформин (при СКФ < 30 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )<br>•ПСМ (глибенкламид)<br>•иДПП-4 (гозоглиптин)<br>•ТЗД<br>•акарбоза<br>•иНГЛТ-2 |

|              |  |                      |  |
|--------------|--|----------------------|--|
|              |  |                      | • арГПП-1<br>(при СКФ < 30<br>мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )  |
| Ожирение     | •метформин<br>•арГПП-1<br>•иНГЛТ-2   | •иДПП-4<br>•акарбоза | Вызывают прибавку массы тела (но при клинической необходимости должны быть назначены без учета этого эффекта)<br>•ПСМ<br>•ТЗД<br>•инсулины |
| Гипогликемии | Препараты с низким риском:<br>•метформин<br>•иДПП-4<br>•арГПП-1<br>•иНГЛТ-2<br>•ТЗД<br>•акарбоза |                      | Препараты с высоким риском:<br>•ПСМ/глиниды<br>•инсулины   |

Нерациональными комбинациями сахароснижающих препаратов являются:

- ПСП + Меглитиниды
- арГПП-1 + иДПП-4
- ПСМ + ПСМ
- инсулин + ТЗД (исключение – подтвержденная явная инсулинорезистентность)
- инсулин короткого/ультракороткого действия + иДПП-4 или +арГПП-1 или +  
+ Меглитиниды или + ПСМ

На рисунке 17 представлены рациональные комбинации сахароснижающих препаратов.

|   | Метформин | иДПП-4 | СМ/<br>глиниды | ТЗД | иНГЛТ-2 | аГПП-1 | Базальный<br>инсулин <sup>#</sup> | Инсулин<br>короткого<br>действия <sup>#</sup> |
|---|-----------|--------|----------------|-----|---------|--------|-----------------------------------|---|
| Метформин                                     |           | +      | +              | +   | +       | +      | +                                 | +   |
| иДПП-4  | +         |        | +              | +   | +       | НР     | +                                 | НР  |
| СМ/глиниды                                    | +         | +      |                | +   | +       | +      | +                                 | НР  |
| ТЗД   | +         | +      | +              |     | +       | +      | НР*                               | НР*   |
| иНГЛТ-2                                       | +         | +      | +              | +   |         | **     | +                                 | +   |
| аГПП-1  | +         | НР     | +              | +   | **      |        | +                                 | НР  |
| Базальный<br>инсулин <sup>#</sup>             | +         | +      | +              | НР* | +       | +      |                                   | +   |
| Инсулин<br>короткого<br>действия <sup>#</sup> | +         | НР     | НР             | НР* | +       | НР     | +                                 |   |

+ рациональная комбинация

НР нерациональная комбинация

\* за исключением подтверждения случаев выраженной инсулинорезистентности

\*\* не внесена в инструкцию

# включая аналоги инсулина

Рис. 17. Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов

## ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

В зависимости от продолжительности действия препараты инсулина, рекомендованные к использованию при СД 2 типа, **классифицируются** на 3 группы (табл. 13):

а) препараты инсулина короткого (в том числе ультракороткого) действия;

б) препараты инсулина средней продолжительности действия;

в) препараты инсулина длительного и сверхдлительного действия.



Таблица 13.

**Перечень инсулинов, рекомендуемых к применению у  
больных сахарным диабетом 2 типа**

| Вид<br>инсулина  | Международное<br>непатентованное<br>название                   | Торговые названия,<br>зарегистрированны<br>е в России   | Действие  |                    |                    |
|--|--|---|---|--------------------|--------------------|
|  |  |   | начало  | пик                | длитель<br>-ность  |
| Ультракратко<br>го действия<br>(аналоги<br>инсулина<br>человека)                 | Инсулин лизпро   | Хумалог   | через<br>5–15<br>мин  | через<br>1–2 ч     | 4–5 ч              |
|  | Инсулин аспарт   | Новорапид   |   |                    |                    |
|  | Инсулин глулизин   | Апидра  |   |                    |                    |
| Короткого<br>действия  | Инсулин<br>растворимый<br>человеческий<br>генно-<br>инженерный | Актрапид НМ<br>Хумулин Регуляр<br>Инсуман Рапид<br>Биосулин Р<br>Генсулин Р<br>Ринсулин Р<br>Росинсулин Р | через<br>20–30<br>мин   | через<br>2–4 ч     | 5–6 ч              |
| Средней<br>продолжитель<br>-ности<br>действия                                    | Инсулин-изофан<br>человеческий<br>генно-<br>инженерный         | Протафан НМ<br>Хумулин НПХ<br>Инсуман Базал<br>Биосулин Н<br>Генсулин Н<br>Ринсулин НПХ<br>Росинсулин С   | через<br>2 ч  | через<br>6–10 ч    | 12–16 ч            |
| Длительного<br>действия<br>(аналоги<br>инсулина<br>человека)                     | Гларгин 100 Ед/мл<br>300 Ед/мл                                 | Лантус<br>Туджео  | через<br>1–2 ч  | не<br>выра-<br>жен | до 29 ч<br>до 36 ч |
|  | Детемир  | Левемир   |   |                    | до 24 ч            |
| Сверхдлитель<br>ного<br>действия<br>(аналоги<br>инсулина<br>человека)            | Инсулин деглудек   | Тресиба   | через<br>30–90<br>мин   | отсут-<br>ствует   | более 42<br>ч      |
| Готовые<br>смеси<br>инсулинов<br>короткого<br>действия<br>и<br>НПХ-<br>инсулинов | Инсулин<br>двухфазный<br>человеческий<br>генно-<br>инженерный  | Хумулин М3<br>Инсуман Комб 25 ГТ<br>Биосулин 30/70<br>Генсулин М30<br>Росинсулин М микс<br>30/70          | Такие же, как у инсулинов<br>короткого действия<br>и НПХ-инсулинов, т. е.<br>в смеси они действуют<br>раздельно |                    |                    |

|   |  |                                    |   |
|---|--|------------------------------------|---|
| Готовые смеси аналогов инсулина ультракороткого действия и протаминированных аналогов инсулина ультракороткого действия | Инсулин лизпро двухфазный                                | Хумалог Микс 25<br>Хумалог Микс 50 | Такие же, как у аналогов инсулина ультракороткого действия и НПХ-инсулинов, т. е. в смеси они действуют отдельно                                    |
|   | Инсулин аспарт двухфазный                                | НовоМикс 30                        |   |
| Готовые комбинации аналогов инсулина сверхдлительного действия и аналогов инсулина ультракороткого действия             | Инсулин деглудек +<br>инсулин аспарт в соотношении 70/30 | Райзодег                           | Такие же, как у аналогов инсулина сверхдлительного действия и аналогов инсулина ультракороткого действия, т. е. в комбинации они действуют отдельно |

Наиболее перспективными являются новые препараты инсулина – *аналоги инсулина*.

В 1995 г. с помощью ДНК-рекомбинантной технологии фирмой Эли Лилли был синтезирован первый *аналог инсулина ультракороткого действия* – **Хумалог** (инсулин лизпро). В структуре Хумалога изменена позиция аминокислот лизина и пролина в положениях 28 и 29 В-цепи инсулина, благодаря этому удалось увеличить диссоциацию гексамеров инсулина, что повысило скорость всасывания и начала действия инсулина лизпро (рис. 18). Его пик в плазме значительно выше и наступает быстрее при меньшей продолжительности действия, максимально имитируя физиологическую секрецию инсулина в ответ на постпрандиальную гипергликемию. Благодаря быстрому началу действия Хумалог вводится непосредственно перед едой или во время приема пищи.

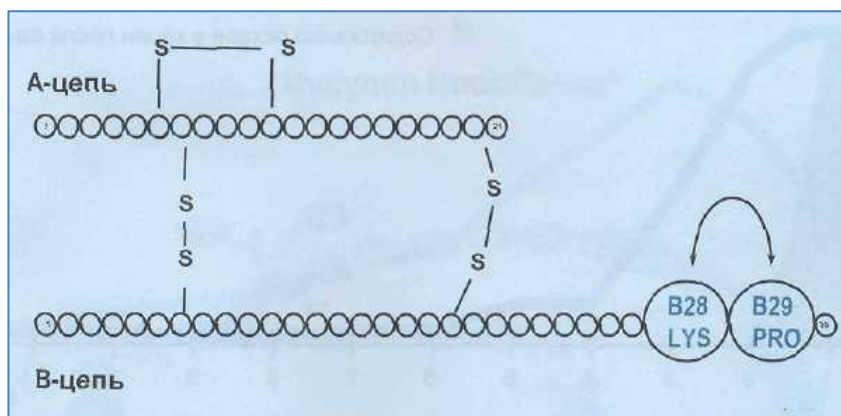


Рис. 18. Инсулин лизпро

Фирмой Ново-Нордиск синтезирован другой аналог инсулина ультракороткого действия – **Новорапид** (аспарт). Он получен путем замещения остатка пролина в положении 28 В-цепи молекулы инсулина на отрицательно заряженный остаток аспарагиновой кислоты (рис. 19). Изменение структуры молекулы инсулина нарушает образование гексамеров и способствует быстрому поступлению препарата в кровь. Рекомендуется вводить инсулин аспарт до, во время или сразу после приема пищи.

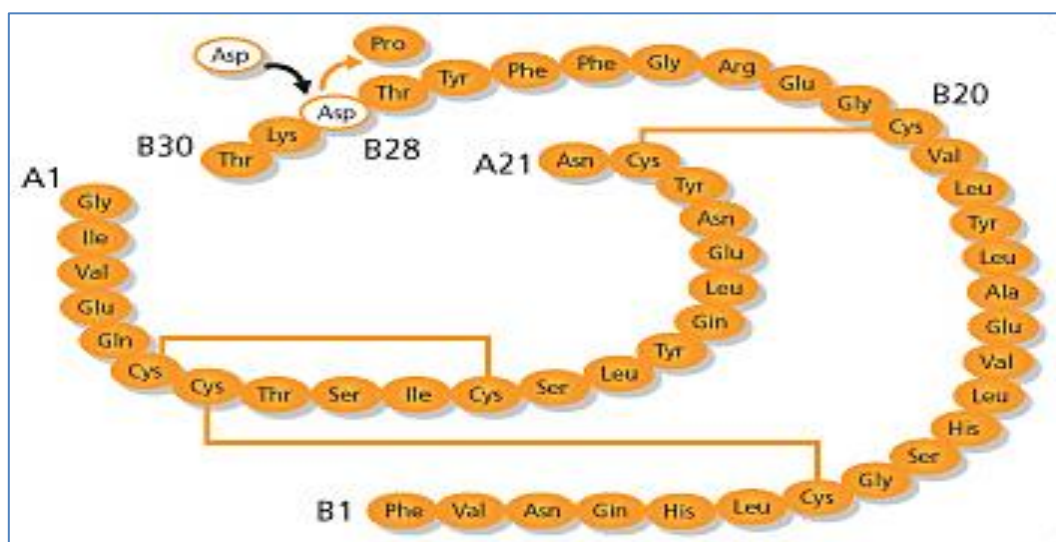


Рис. 19. Инсулин аспарт

В аналоге инсулина ультракороткого действия **Апидра** (глулизин) «Санофи Авентис» произведена замена аспарагина на лизин в 3-м положении В-цепи и лизина на глутамин в

положении В29 (рис. 20). Апидра (глулизин) отличается от других аналогов инсулина отсутствием цинка в качестве стабилизатора, что способствует более быстрому всасыванию. Все аналоги инсулина ультракороткого действия обладают сниженной способностью к образованию димеров и гексамеров и всасываются в основном из подкожной клетчатки более быстро, в виде мономеров.

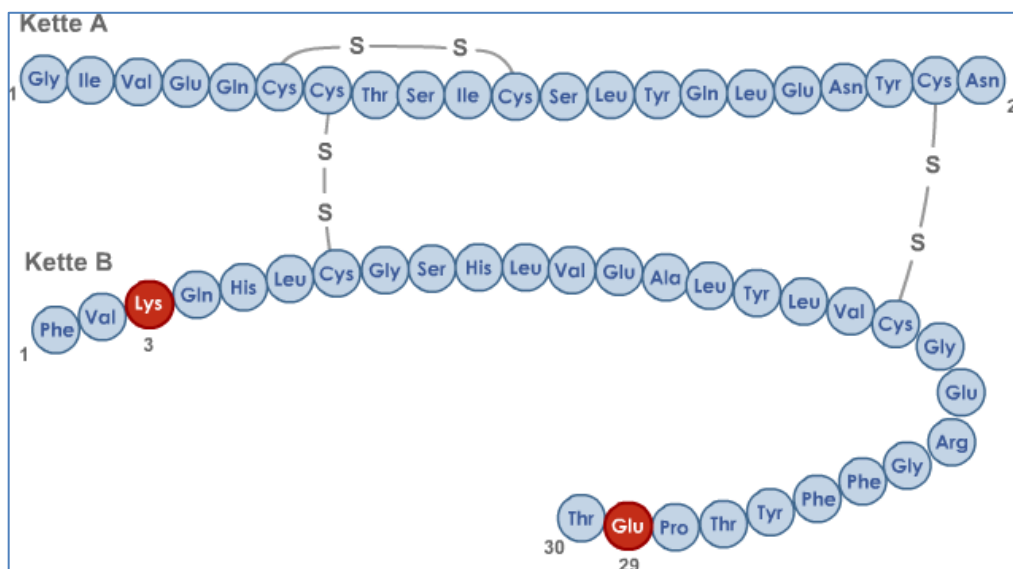


Рис. 20. Инсулин глулизин

Большим достижением для инсулинотерапии является разработка **аналогов инсулина длительного и сверхдлительного действия**. Существующие ранее препараты человеческого инсулина средней продолжительности действия (НПХ) и длительного действия имели ряд недостатков, включая наличие выраженного пика действия и вариабельности скорости абсорбции.

Первым аналогом инсулина длительного действия является инсулин **гларгин** (Лантус), созданный фирмой Авентис с помощью ДНК-технологии и зарегистрированный в 2000 году. В молекуле инсулина произведена замена аспарагина на глицин в 21 положении А-цепи и добавлены 2 молекулы аргинина в 30 положении В-цепи (рис. 21). Это привело к изменению рН с 5,4 до 6,7, молекула стала более растворима в слабокислой среде и менее растворима при физиологическом рН подкожно-жировой

клетчатки. Образование при этом преципитатов приводит к замедлению высвобождения Лантуса из места инъекции, что определяет беспиковый профиль его действия в течение 24-29 часов (рис. 22, 23). Лантус начинает действовать через 1-2 часа после введения и обеспечивает стабильный уровень гликемии в течение суток. Введение Лантуса назначается 1 раз в сутки, что позволяет уменьшить число инъекций пролонгированного инсулина.

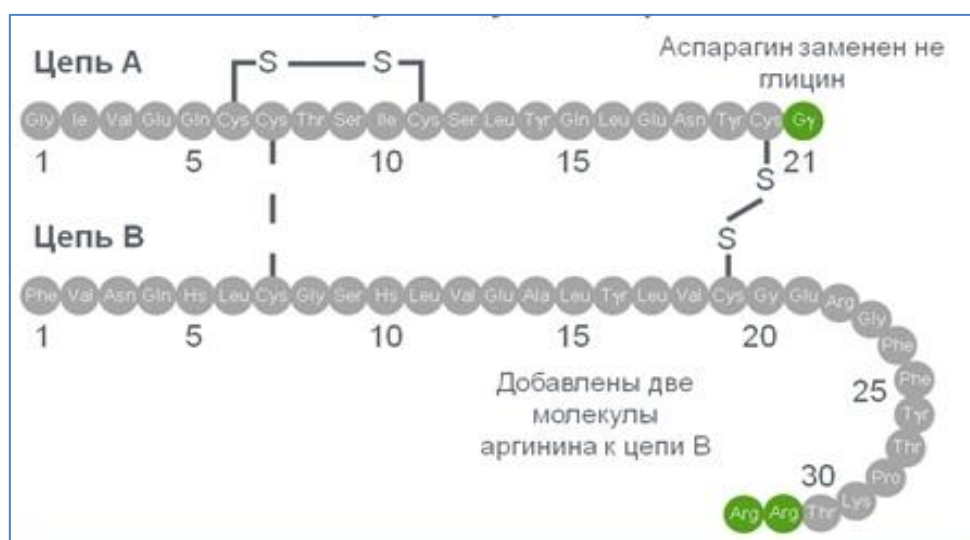


Рис. 21. Инсулин гларгин

При введении гларгина (Лантуса) в область плеча, живота или бедра не обнаружено достоверных различий в концентрации инсулина в сыворотке крови.

Принципы перевода на терапию гларгином:

- если пациент получал инсулин средней продолжительности действия 1 раз в день – назначается эквивалентная доза гларгина,
- если пациент получал инсулин средней продолжительности действия 2 раза в день – назначается суммарная доза НПХ минус 20%,
- впервые назначение гларгина (у взрослых) – с 10ЕД.

В проведенных исследованиях показано, что достижение целевого гликемического контроля на гларгине сопровождалось снижением количества гипогликемий, вариабельности гликемии

и снижением суммарной дозы инсулина по сравнению с инсулином НПХ.

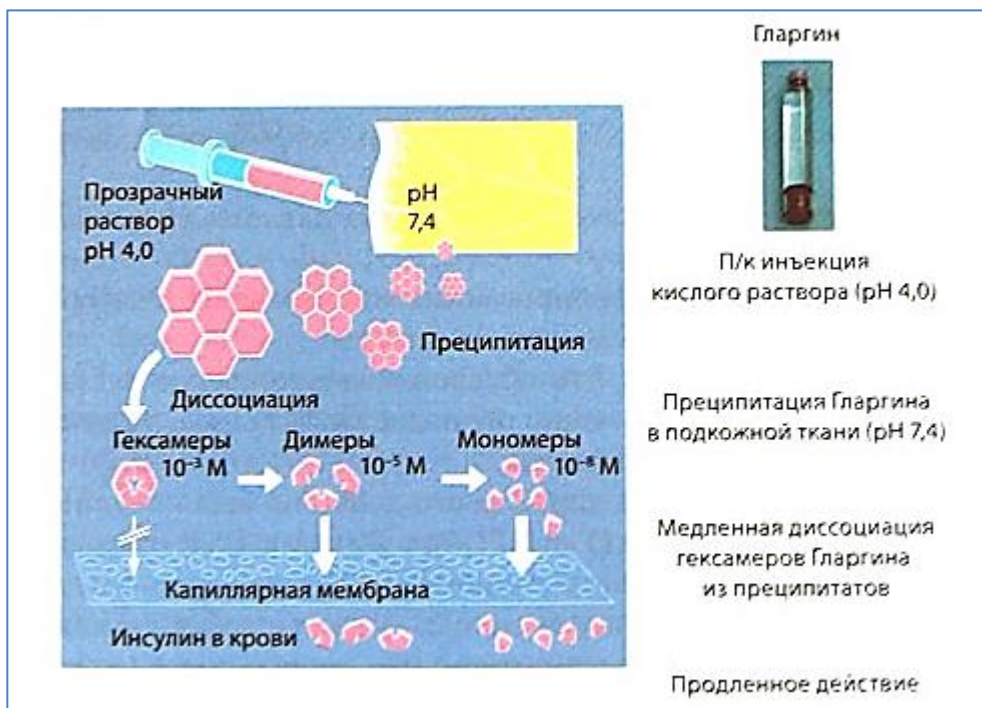


Рис. 22. Механизм действия инсулина гларгин



Рис. 23. Профиль активности инсулина гларгин

Инсулин гларгин U-300 (Туджео) содержит концентрацию препарата в 3 раза больше, чем Лантус, образует преципитат

меньшего размера, что обеспечивает более медленное высвобождение инсулина и более равномерный и длительный эффект.

Фирмой Ново-Нордиск создан препарат инсулин детемир (**Левемир**), растворимый аналог базального инсулина пролонгированного действия. В отличие от человеческого инсулина в молекуле инсулина детемир отсутствует аминокислота треонин в положении В30, и к аминокислоте лизин в положении В29 присоединена миристиновая кислота, содержащая 14 атомов углерода (рис. 24). Это усиливает агрегацию и замедляет диссоциацию гексамера и абсорбцию инсулина. В мономерном состоянии цепь жирной кислоты связывается с альбумином в подкожно-жировой клетчатке, что также замедляет абсорбцию инсулина в кровотока (рис. 25). Продолжительность действия до 24 часов. У больных сахарным диабетом 1 типа Левемир назначается 2 раза в сутки.

В сравнении с Хумулином НПХ инсулин детемир не имеет побочных эффектов и гипогликемических эпизодов при том же уровне гликемического контроля.

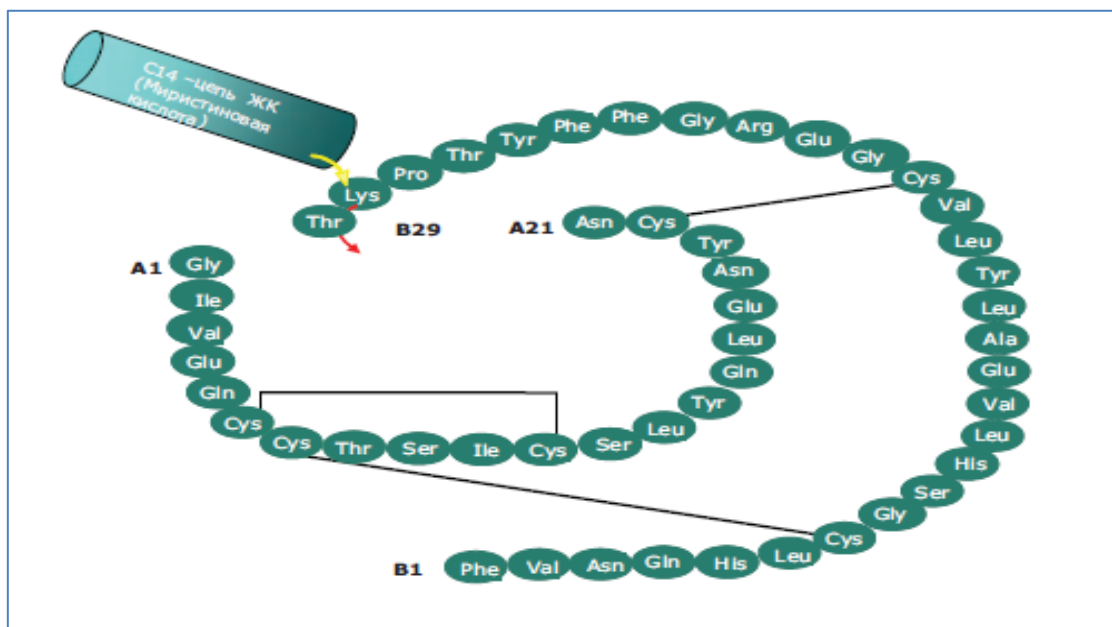


Рис. 24. Инсулин детемир



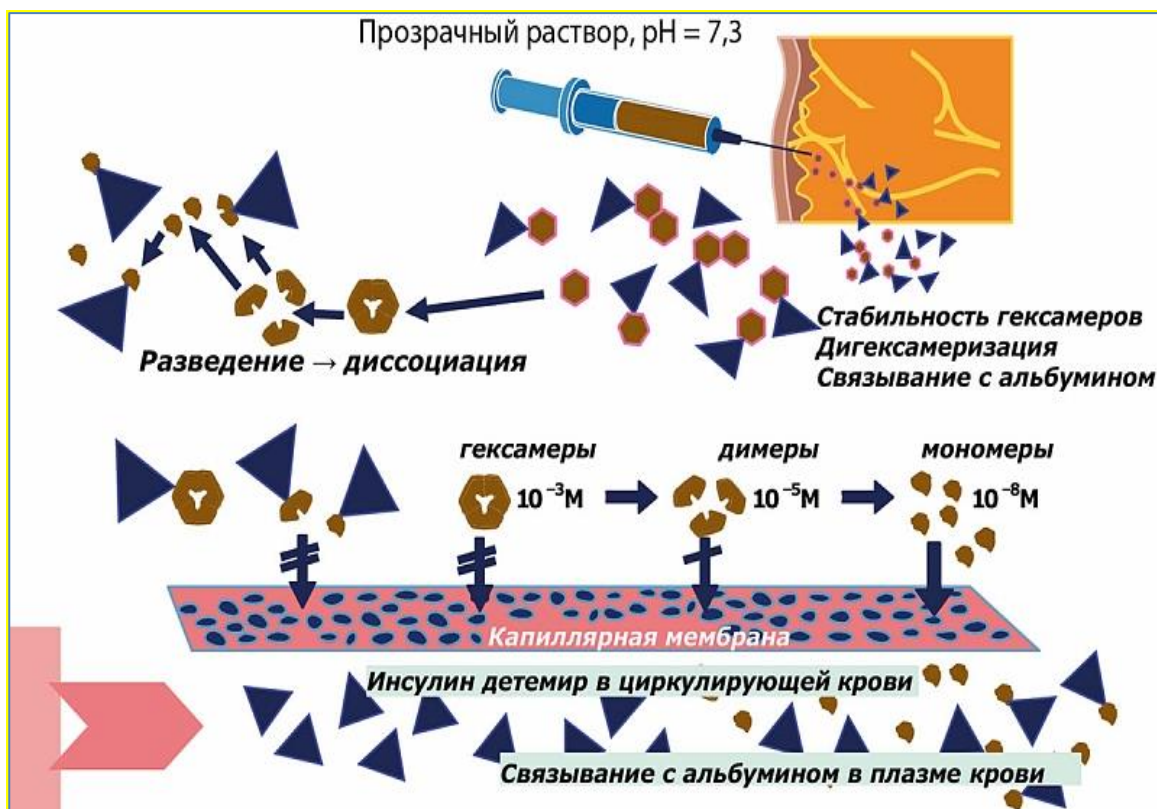


Рис. 25. Механизм действия инсулина детемир

Аналог инсулина **сверхдлительного действия деглудек (Тресибя)** – аналог человеческого инсулина, производимый методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae* он имеет улучшенный профиль безопасности в отношении снижения риска гипогликемий.

Деглудек после подкожного введения образует крупные мультигексамерные цепочки. В его структуре аминокислотная последовательность аналогична таковой у инсулина человека кроме добавления остатка гександиовой кислоты, соединенной с лизином в положении В29 через  $\gamma$ -L-глутаминовую кислоту и удаления треонина в положении В30 (рис. 26). Инсулин деглудек находится в растворе в виде дигексамеров, после подкожной инъекции они ассоциируются в мультигексамеры и образуют депо (рис. 27).



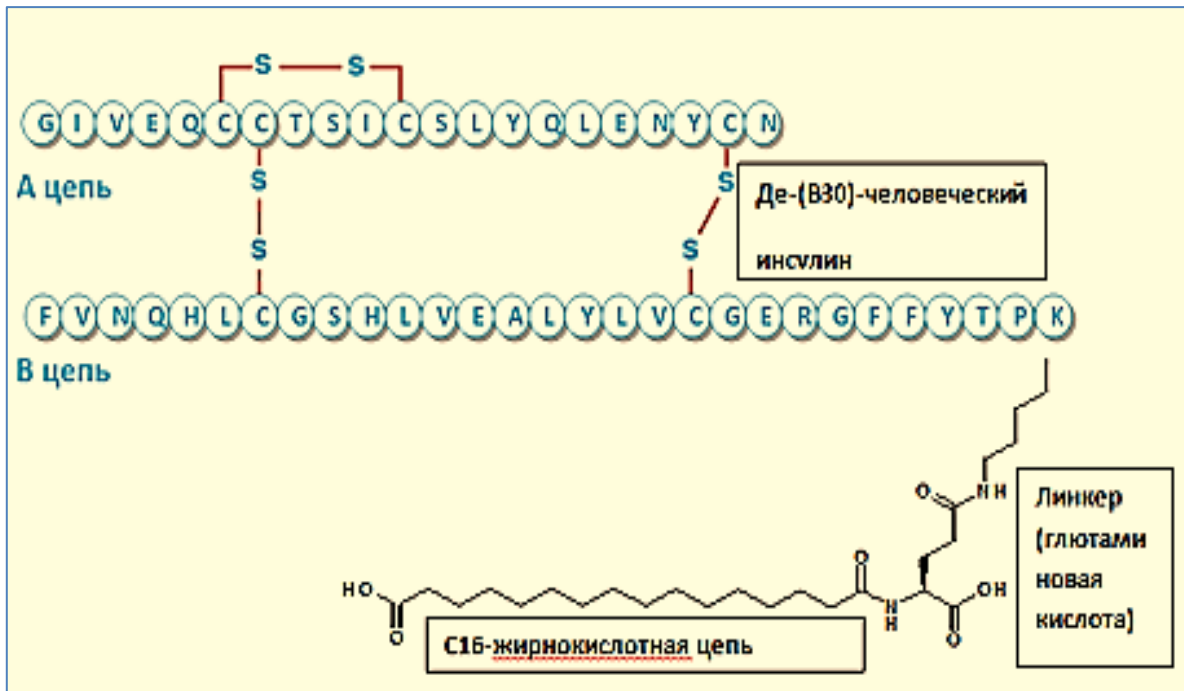


Рис. 26. Инсулин деглудек

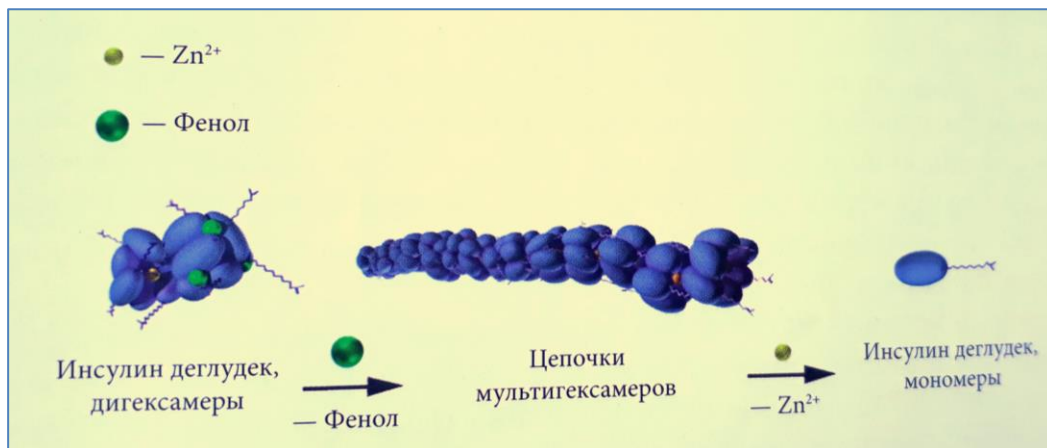


Рис. 27. Механизм действия инсулина деглудек

Инсулин деглудек имеет большую молекулярную массу (более 5000 кДа), что способствует медленному постоянному высвобождению мономеров из подкожного депо и их постепенному всасыванию в кровоток, где они связываются с белками плазмы крови. Медленная скорость диссоциации мультигексамеров обеспечивает ровный беспиковый профиль действия инсулина деглудек. Достижение постоянной концентрации происходит через 2-3 дня после начала

применения препарата, период полувыведения составляет около 25 часов. Беспиковый профиль действия инсулина деглудек создает предпосылки к минимизации риска развития гипогликемий. Это может быть основным фактором при выборе препарата у больных с высоким риском и сниженной способностью распознавания гипогликемии.

Сверхдлительное действие инсулина деглудек позволяет при необходимости несколько варьировать время его введения в течение суток без ухудшения гликемического контроля.

По данными мета-анализа клинических исследований 3-й фазы BEGIN, было показано, что у «инсулин-наивных» пациентов с СД 2 типа назначение инсулина деглудек в базальном режиме способствовало повышению всех параметров качества жизни.

В настоящее время при СД 2 типа широко применяются *двухфазные препараты инсулина (готовые смеси инсулина)*. Они содержат комбинации препаратов короткого и пролонгированного действия в фиксированной пропорции. Базис-болюсный режим не может быть рекомендован всем больным СД 2 типа, нуждающимся в инсулинотерапии, так как предполагает большое количество инъекций, частый самоконтроль и участие в управлении процессом лечения, что достаточно сложно для некоторых пациентов. Двухфазные инсулины используются в основном для лечения больных СД 2 типа.

Использование двухфазных человеческих инсулинов может приводить к гипергликемии после еды или/и к поздней постпрандиальной гипогликемии и требует 30-минутного интервала между инъекцией инсулина и приемом пищи.

Многочисленные рандомизированные и клинические и наблюдательные исследования продемонстрировали, что применение двухфазного аналогового препарата инсулина аспарт (*НовоМикс 30*) имеет меньший риск гипогликемий и лучшие показатели гликемического контроля, в том числе постпрандиальной гликемии в сравнении с двухфазным человеческим инсулином. НовоМикс 30 (NovoNordisk, Дания) состоит из двух компонентов – биосинтетического аналога инсулина ультракороткого действия аспарт (30%) и протаминизированного инсулина аспарт средней

продолжительности (70%), позволяет контролировать как базальную, так и постпрандиальную гликемию, имеет простой алгоритм титрации, может вводиться 1-3 раза в сутки.

**Райзодег** (Ново Нордикс, Дания), **инсулин деглудек/инсулин аспарт** является первым комбинированным препаратом двух аналогов инсулина: деглудек - аналог инсулина сверхдлительного действия (70%) и аспарт - аналог инсулина ультракороткого действия (30%).

При нейтральном рН в растворе базальный (деглудек) и болюсный (аспарт) компоненты не взаимодействуют между собой и не оказывают влияния на фармакодинамический профиль друг друга. При подкожном введении аспарт быстро диссоциирует на мономеры, которые быстро поступают в кровь, а цепочки мультигексамеров инсулина деглудек образуют депо в подкожно-жировой клетчатке. Мультигексамеры медленно диссоциируют и всасываются в кровоток, что способствует длительному действию базального компонента (рис. 28).

Сравнительный анализ с инсулином НовоМикс 30 показал, что препарат Райзодег имеет более длительный эффект базального компонента. Продолжительность компонента деглудек достигает 42-х часов, а через 2-3 дня от начала применения наблюдается плоский профиль действия, что по сравнению с инсулином гларгин обеспечивает значительное снижение вариабельности (более 4-х раз).

Рекомендованными устройствами для инъекций **инсулина** являются:

- инсулиновые шприцы (100 ЕД/мл),
- инсулиновые шприц-ручки (рис. 29),
- устройства для постоянной подкожной инфузии инсулина - инсулиновые помпы (рис. 30).

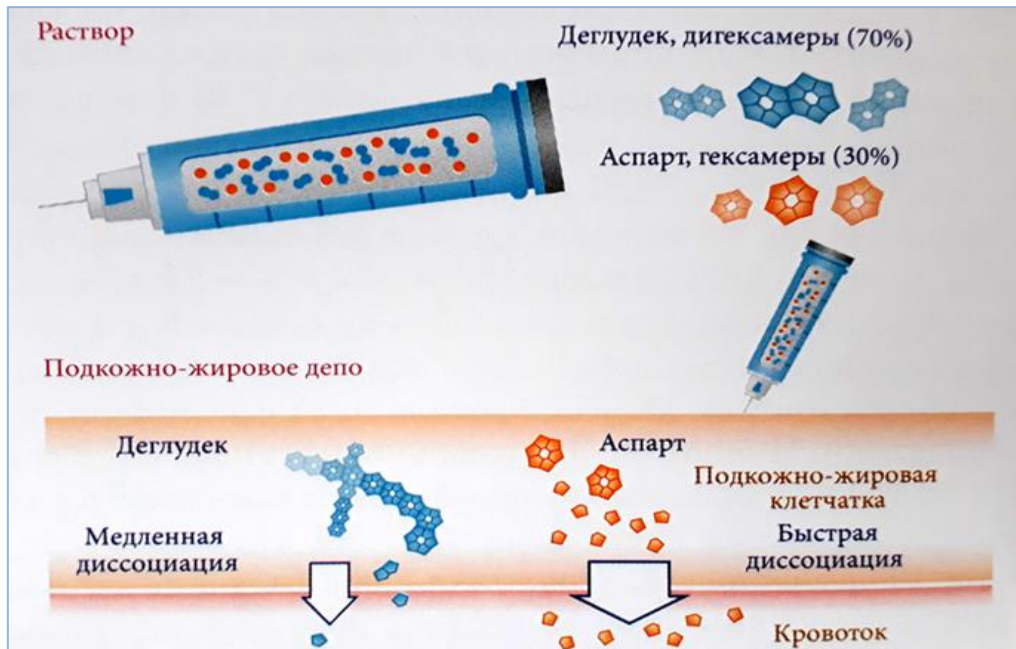


Рис. 28. Механизм действия препарата Райзодег (инсулина деглудек/инсулина аспарт) (по I. Jonassen, 2010)



Рис. 29. Инсулиновые шприцы-ручки

Инсулинотерапия с использованием **инсулиновой помпы** (носимого дозатора инсулина) максимально близко имитирует физиологическую секрецию инсулина. В настоящее время в основном применяется у пациентов с СД 1 типа ввиду более лабильного течения СД, при беременности.



Рис. 30. Инсулиновая помпа

### Режимы инсулинотерапии

При *традиционной инсулинотерапии* инсулин средней продолжительности и короткого действия вводятся два раза в сутки – перед завтраком и перед ужином. При этом больному рекомендуется фиксированная по времени и количеству углеводов диета. Грамотная коррекция дозы вводимого инсулина пациентом невозможна, так как самоконтроль проводится редко. Показанием к применению традиционной инсулинотерапии является нецелесообразность или невозможность назначения интенсивной инсулинотерапии: в пожилом возрасте, при необходимости постороннего ухода за больным, при наличии у пациента психического заболевания, невозможности самоконтроля гликемии.

**Интенсивная (интенсифицированная, базис-болюс) инсулинотерапия** имитирует нормальную секрецию инсулина и включает в себя следующие моменты:

- базис-болюсный принцип инсулинотерапии;
- планирование количества углеводов в каждый прием пищи (либерализация диеты);
- мониторинг уровня глюкозы крови (самоконтроль).

В настоящее время рекомендуется проводить расчет дозы инсулина короткого действия на количество *хлебных единиц (ХЕ)*. Для воздействия на постпрандиальную гипергликемию инсулин короткого действия рассчитывается в зависимости от

приема углеводов в данный прием пищи. На каждую 1 ХЕ требуется 1,0-2,0 (в среднем – 1,4 ЕД инсулина). Например, если в завтрак больной съедает 4 ХЕ, то доза инсулина составляет 6 ЕД. Каждая съеденная ХЕ в среднем у взрослого человека повышает глюкозу крови на 2,77 ммоль/л, а каждая единица инсулина снижает глюкозу крови на 2,22 ммоль/л. Следует помнить, что все вышеперечисленные среднестатистические цифры могут быть неприемлемы для конкретного пациента. Показатели уровня гликемии - это единственный критерий адекватности дозы инсулина, титрация проводится до достижения целевого уровня.

## **Инсулинотерапия при сахарном диабете 2 типа**

Этапы инсулинотерапии при СД 2 типа:

1. Старт – начало инсулинотерапии с учетом национальных рекомендаций и индивидуальных особенностей больного (выбор режима в соответствии с таблицей 14).
2. Оптимизация – титрация дозы инсулина до достижения индивидуальных целей лечения.
3. Интенсификация – изменение режима инсулинотерапии для достижения и поддержания контроля гликемии (табл. 15).

Показания для начала инсулинотерапии при СД 2 типа:

- при впервые выявленном СД 2 типа – если уровень HbA1c превышает индивидуальный целевой уровень более, чем на 2,5%, и выражена клиническая декомпенсация (возможно временное назначение инсулинотерапии);
- при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на фоне лечения оптимальными дозами других сахароснижающих препаратов или их комбинаций;
- при непереносимости или наличии противопоказаний к назначению других сахароснижающих препаратов;
- при оперативных вмешательствах, острых интеркуррентных и обострениях хронических заболеваний, с развитием декомпенсации углеводного обмена (возможно временное назначение инсулина);
- при кетоацидозе.

Таблица 14.

**Выбор режима инсулинотерапии**

| Образ жизни  | Течение заболевания   | Выбор режима инсулинотерапии   |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Пациент неохотно обсуждает необходимость начала инсулинотерапии / проявляет желание использовать простой режим инсулинотерапии</li> <li>- Пациент ведет размеренный образ жизни</li> <li>- Низкая физическая активность</li> <li>- Живет один</li> <li>- Не может самостоятельно проводить интенсифицированную инсулинотерапию</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Неэффективность диеты и оптимальной дозы ПССП (комбинаций ПССП)</li> <li>- Уровень HbA1c выше целевого на 1,0 – 1,5 %</li> <li>- Гипергликемия натощак</li> </ul>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Аналог инсулина длительного действия (инсулин НПХ) 1–2 раза в день или аналог сверхдлительного действия 1 раз в день ± ПССП / арГПП-1</li> </ul>  |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Неэффективность диеты и оптимальной дозы ПССП (комбинаций ПССП)</li> <li>- Уровень HbA1c выше целевого более, чем на 1,5 %</li> <li>- Гипергликемия натощак и после еды</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Готовые смеси инсулинов (аналогов) 3 раза в день ± ПССП</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Активный образ жизни</li> <li>- Физическая активность, спорт</li> <li>- Мотивация к проведению самоконтроля</li> <li>- Способен проводить самостоятельно интенсифицированную инсулинотерапию</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Неэффективность диеты и оптимальной дозы ПССП (комбинаций ПССП)</li> <li>- Уровень HbA1c выше целевого более, чем на 1,5 %</li> <li>- Гипергликемия натощак и после еды</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Аналог инсулина длительного действия 1-2 раза в день (сверхдлительного - 1 раз в день) + аналог инсулина ультракороткого действия 3 раза в день ± ПССП*</li> <li>- Инсулин НПХ 2-3 раза в день + инсулин короткого действия 3 раза в день ± ПССП *</li> </ul> |

\*кроме нерациональных комбинаций

В отношении продолжения или прекращения приема ПССП при старте инсулинотерапии однозначных рекомендаций не существует. Это связано с их разнообразием – различным механизмом действия, влиянием на развитие гипогликемий, побочными действиями и другими аспектами. Общими принципами являются:

- продолжение приема метформина (при отсутствии противопоказаний),
- отмена глитазонов (в комбинации с инсулином - нежелательное влияние на массу тела),
- если применяется только базальный компонент или используется 1 раз в сутки, прием секретогогов следует продолжить; при этом дозу препаратов ПСМ следует уменьшить; при применении прандиального инсулина чаще 1 раза в сутки ПСМ отменяются.

#### Показания для интенсификации инсулинотерапии при СД 2 типа

- Отсутствие достижения индивидуальных целей гликемического контроля в течение 3–6 месяцев на предшествующей инсулинотерапии;
- В ситуации, когда дальнейшее увеличение (титрование) дозы в одной инъекции ограничено риском развития гипогликемии (большая разовая доза);
- Режим питания пациента диктует необходимость перехода на интенсифицированную инсулинотерапию.

#### Старт и интенсификация инсулинотерапии с использованием базального аналога инсулина в сочетании с ПССП

Обычно стартовая доза составляет 10-12 ЕД или 0,1-0,2 ЕД/кг массы тела. Доза титруется через 3 дня по среднему уровню гликемии натоцак за 3 предшествующих дня.



### Рекомендации по интенсификации инсулинотерапии у больных СД 2 типа

| Режим                                  | Схема  |
|--|--|
| Базал-болюсный режим                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Аналог инсулина длительного действия 1-2 раза в день или сверхдлительного - 1 раз в день + аналог инсулина ультракороткого действия 3 раза в день ± ПССП*</li> <li>- Инсулин НПХ 2-3 раза в день + инсулин короткого действия 3 раза в день ± ПССП*</li> </ul>  |
| Применение готовых смесей инсулина     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Смесь аналога инсулина ультракороткого действия и протаминированного аналога инсулина ультракороткого действия перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП*</li> <li>- Готовая смесь инсулина короткого действия и средней продолжительности действия (НПХ) перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП*</li> </ul> |
| Режим многократных инъекций перед едой | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Аналог инсулина ультракороткого действия или инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП*</li> </ul>   |
| Режим базал плюс                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Аналог инсулина длительного действия 1-2 раза в день (сверхдлительного - 1 раз в день) + аналог инсулина ультракороткого действия 1 раз в день перед приемом пищи, содержащим наибольшее количество углеводов ± ПССП*</li> </ul>  |

\* кроме нерациональных комбинаций

#### Старт и интенсификация инсулинотерапии с использованием двухфазного аналога инсулина

В этом случае старт инсулинотерапии возможен с одной инъекции (в дозе 12 ЕД) перед ужином или с двух - перед ужином и завтраком (по 6 ЕД) с постепенной титрацией дозы по уровню гликемии натощак и перед ужином. Однократная доза не должна превышать 30 ЕД. В случае неэффективности 1-й

инъекции дозу следует разделить на 2 инъекции с последующей титрацией, при необходимости – добавить третью инъекцию (перед обедом).

Если пациент получает одну или две инъекции в день, титрация вечерней дозы проводится по уровню глюкозы натощак, утренней дозы – по показателю перед ужином. Если пациент получает три инъекции в день, титрация вечерней дозы в этом случае проводится по уровню глюкозы натощак, а утренней дозы – по показателю перед обедом, дозы, вводимой перед обедом - по уровню глюкозы перед ужином. Титрацию следует проводить 1 раз в неделю до целевых значений.

### Старт и интенсификация инсулинотерапии с использованием препарата Райзодег

Препарат может применяться в 1-й или 2-х инъекциях с любым основным приемом пищи в виде монотерапии или в комбинации с ПССП, а также при необходимости – с прандиальным инсулином. Старт инсулинотерапии с использованием препарата Райзодег обычно рекомендуется с 10 ЕД в сутки с основным приемом пищи с последующей титрацией. У пациентов, ранее получавших инсулин, Райзодег назначается с того же количества единиц базального инсулина, которое пациент получал ранее: у пациентов, получавших базальный или двухфазный инсулин 1-2 раза в сутки, перевод на Райзодег производится в той же суточной дозе 1-2 раза в сутки. При переходе с двухфазного инсулина 2 раза в сутки на Райзодег 2 раза в сутки рекомендуется снизить начальную суточную дозу на 10-20%. При переводе с базис-болюс терапии на Райзодег коррекция дозы проводится индивидуально с учетом мониторинга уровня глюкозы перед приемами пищи.

### Применение аналогов инсулина ультракороткого действия

У некоторых больных СД 2 типа возможно использование режима инсулинотерапии с введением болюсного инсулина 3 раза в сутки перед основными приемами. Это может быть рекомендовано при частично сохраненной эндогенной базальной

секреции инсулина. Данная схема обеспечивает лучший контроль гликемии, особенно постпрандиальной, в сравнении с применением ПССП в максимальных дозах. Для пациентов, ведущих активный образ жизни, возможность введения инсулина непосредственно перед едой является важным аспектом. Однако данный режим не может обеспечить адекватную коррекцию гликемии натощак, что требует более частого контроля утреннего показателя. В случае значительного снижения эндогенного базального инсулина у данных пациентов требуется интенсификация инсулинотерапии.

### Интенсификация с использованием базал-болюсного режима

Назначение болюсного компонента к базальному рекомендуется, когда гликемия перед обедом, ужином и перед сном превышает целевые значения. Титрация дозы прандиального инсулина проводится 1 раз в 3 дня по среднему показателю перед завтраком/ужином за этот период с шагом в 2 ЕД (если доза прандиального инсулина более 5 ЕД) и с шагом 1 ЕД (если доза прандиального инсулина менее 5 ЕД) (таблица 16).

Таблица 16.

#### Алгоритм титрации базального аналога инсулина

| Глюкоза плазмы перед завтраком/ужином, ммоль/л | Рекомендуемое изменение дозы базального инсулина, ЕД |
|--|--|
| 5,0 – 6,5                                      |  |
| 6,6 – 10,0                                     | +10%   |
| 10,1 – 15,0                                    | +20%   |
| более 15,0                                     | +25%   |

Тактика инсулинотерапии (старт, оптимизация, интенсификация) при СД 2 типа представлена на рисунке 31.

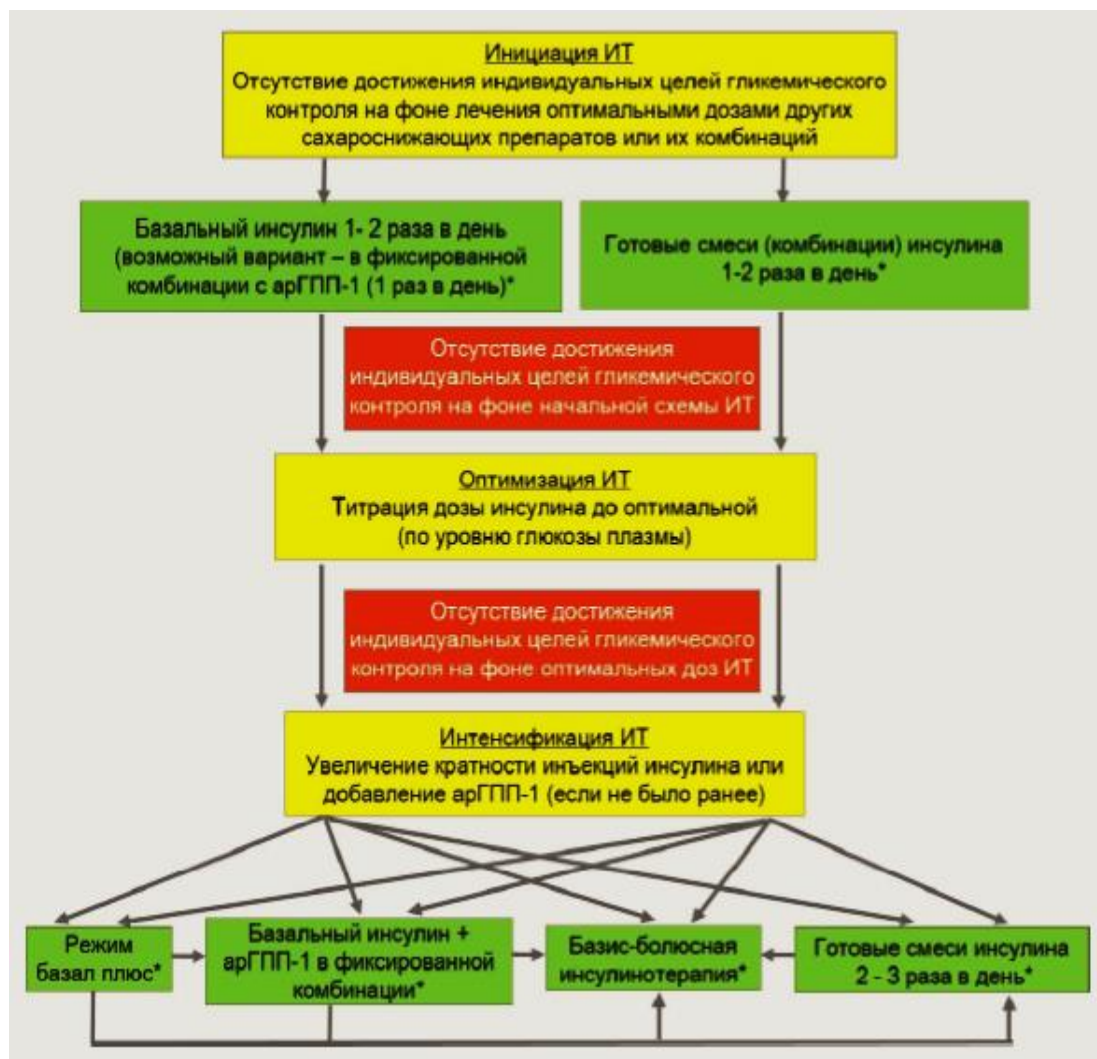


Рис. 31. Тактика инсулинотерапии (старт, оптимизация, интенсификация) при СД 2 типа («Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 2019)

В схемы базал-болюс терапии могут быть включены дополнительные инъекции инсулина короткого (аналога ультракороткого) действия при дополнительных приемах пищи, высоком уровне гликемии и, наоборот, пропущены инъекции инсулина короткого (аналога ультракороткого) действия при пропуске приемов пищи. Любой режим инсулинотерапии может сочетаться с ПССП, кроме нерациональных комбинаций.

## Коррекция дозы инсулина

Интенсифицированная инсулиноterapia подразумевает, что больной СД несколько раз определяет уровень глюкозы крови (натощак, перед и после приема пищи). Самое главное для достижения целевых значений гликемии - нужно научить пациента проводить самостоятельно коррекцию своих доз инсулина, используя результаты гликемии, полученные при проведении самоконтроля, особенно короткого (ультракороткого) действия.

Правила оценки адекватности дозы: показателями адекватности вечерней дозы пролонгированного инсулина является показатель гликемии натощак (при отсутствии гипогликемии в ночное время и наличия целевого уровня глюкозы крови перед сном).

Следующим шагом после коррекции дозы пролонгированного инсулина является оценка адекватности дозы инсулина, вводимого перед приемами пищи (короткого/ультракороткого действия). Показатель уровня гликемии перед обедом отражает адекватность дозы инсулина короткого /ультракороткого действия, вводимого перед завтраком; гликемия перед ужином говорит о дозе перед обедом и, соответственно, уровень глюкозы крови перед сном отражает правильность дозы инсулина короткого/ультракороткого действия, вводимого перед ужином. Каждому пациенту следует вычислить «углеводный коэффициент» - потребность в инсулине короткого/ультракороткого действия на 1 хлебную единицу, оценив количество углеводов (ХЕ) в этих приемах пищи. Обычно он находится в интервале от 1-й до 3-х ЕД инсулина на 1 ХЕ (в завтрак, как правило, больше, чем в обед и вечером).

Также важно определить для пациента его «фактор чувствительности к инсулину» для того, чтобы знать, сколько ЕД следует ввести дополнительно при высоком уровне гликемии. У разных пациентов он может варьировать - 1 ЕД инсулина короткого/ультракороткого действия может снизить уровень глюкозы крови на 1-3 ммоль/л.

Таким образом, суммарная доза инсулина короткого/ультракороткого действия перед едой складывается из

двух составляющих: первая доза рассчитывается на то количество ХЕ, которое пациент планирует съесть в данный прием пищи (пищевой болюс), вторая часть дозы (коррекционный болюс) необходима для снижения исходно повышенного показателя гликемии перед едой до целевого, если это необходимо.

### ***Пример расчета дозы короткого/ультракороткого инсулина перед приемом пищи:***

Показатель гликемии перед обедом - 10,5 ммоль/л, пациент планирует съесть 6 ХЕ. На 1 ХЕ больному в обед требуется 1,8 ЕД инсулина (углеводный коэффициент). 1 ЕД инсулина снижает уровень глюкозы крови на 2,2 ммоль/л (фактор чувствительности к инсулину). Целевой уровень гликемии 6,5 ммоль/л. Таким образом, пищевой болюс составляет:  $6 \times 1,8 = 10,8$  ЕД, коррекционный болюс -  $(10,5 - 6,5) / 2,2 = 1,8$  ЕД. Суммарная доза короткого/ультракороткого инсулина:  $10,8 + 1,8 = 12,6$  (13) ЕД.

## **Технические вопросы инсулинотерапии**

Инъекции инсулина должны всегда проводиться в подкожный жир, не внутривожно, не внутримышечно, так как от этого в большой мере зависит скорость всасывания инсулина (рис. 32). Для профилактики образования липодистрофий, которые ухудшают всасывание инсулина, необходимо чередовать места инъекций инсулина в пределах одной анатомической области. Попадание инсулина в мышечный слой, особенно пролонгированного инсулина, может приводить к значительному колебанию уровня гликемии (рис.33).

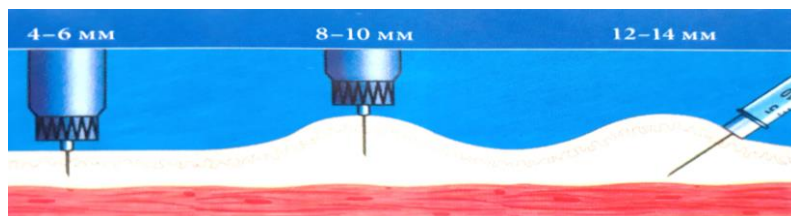


Рис. 32. Подкожное введение инсулина иглами различной длины



Рис. 33. Формирование складки кожи для инъекции инсулина

Выявлено, что из разных областей тела инсулин после инъекции всасывается с различной скоростью: очень быстро из области живота, быстро – из области плеч; наиболее медленно – из бедер и ягодиц.

### **Осложнения инсулинотерапии**

При введении инсулина могут развиваться такие осложнения, как гипогликемия, инсулинорезистентность, аллергические реакции, постинъекционные инсулиновые липодистрофии (липогипертрофии), инсулиновые отеки.

*Гипогликемия.* Следует помнить, что разная скорость уменьшения глюкозы крови может сопровождаться разным сочетанием и последовательностью возникновения симптомов гипогликемии, которые могут изменяться при длительном течении заболевания. Больной СД и его родственники должны быть проинформированы и обучены выявлению симптомов гипогликемии и оказанию первой помощи.

Частые гипогликемические состояния могут привести к развитию синдрома Сомоджи (синдром хронической передозировки инсулина). Признаки: большая суточная потребность в инсулине, лабильное течение заболевания, прибавка массы тела, улучшение показателей гликемии на фоне интеркуррентного заболевания, чувство голода, высокая вариабельность показателей гликемии в течение суток, возможны эквиваленты ночных гипогликемии – ухудшение ночного сна, потливость, головные боли, кошмарные сновидения. При подтверждении гипогликемии рекомендуется постепенное снижение доз инсулина.

Причиной развития *инсулинорезистентности* является выраженное связывание инсулина циркулирующими антителами. При этом имеется очень большая доза инсулина (при отсутствии феномена Сомоджи) и высокий титр антител к инсулину.

*Аллергические реакции* в настоящее время встречаются редко, возможно развитие общих (отек Квинке, генерализованная крапивница – менее 0,1% случаев) и местных реакций (гиперемия, зуд, припухлость в местах инъекций) – могут быть обусловлены нарушением техники введения инсулина. Для подтверждения аллергии к инсулину выполняются внутрикожные пробы с разведенным инсулином.

*Постинъекционные инсулиновые липодистрофии* (атрофии либо гипертрофии в местах инъекций инсулина) в настоящее время встречаются реже, что связано с применением высокоочищенных препаратов инсулина. Атрофии связаны с иммунологическим повреждением, гипертрофическая форма (плюс ткань) - с избыточной травматизацией в местах инъекций и местным анаболическим действием инсулина. Для профилактики образования липодистрофий необходимо рекомендовать чередование мест введения инсулина (рис. 23).

Редкая ситуация – формирование *инсулиновых отеков*. В литературе описано накопление транссудата в перикарде, плевральной полости, развитие асцита. Возможно транзиторное нарушение рефракции, когда осмотические процессы приводят к изменению степени набухания хрусталика, и возникает транзиторная гиперметропия при старте инсулинотерапии.

## **НЕПРЕРЫВНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ**

В настоящее время внедряется в практическую деятельность проведение **непрерывного мониторинга уровня глюкозы крови (НМГ)** с помощью CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) – измерение глюкозы не реже, чем каждые 5 мин на протяжении длительного времени (более суток). Результаты могут быть оценены непосредственно измерением глюкозы в



крови (при контакте сенсора с кровью) или по уровню глюкозы в межтканевой жидкости.

В 1963 году А. Кадиш (лаборатория Whitehall, США) сконструировал первый прибор, измеряющий глюкозу крови в постоянном режиме. Данный анализатор и ряд других аналогов использовались только в стационарных условиях ввиду большого размера. Первый носимый прибор для НМГ, произведенный компанией Medtronic MiniMed, появился на рынке в 1999 году, и постепенно методика НМГ стала доступна для широкой клинической практики.

НМГ позволяет получить объективную информацию о состоянии углеводного обмена, выявить скрытые, бессимптомные гипогликемии, оценить эффективность проводимой терапии, что позволяет провести своевременную коррекцию терапии для достижения оптимального метаболического контроля и терапевтических целей в лечении СД. Постоянное мониторирование глюкозы особенно показано беременным женщинам в каждом триместре, при гестационном диабете и СД 1 типа. В настоящее время расширены показания и для СД 2 типа – для оценки вариабельности гликемии и при коррекции сахароснижающей терапии.

Современные устройства для НМГ непрерывно измеряют уровень глюкозы до 7-14 суток, что дает возможность за этот период установить, каким образом прием пищи, физические нагрузки и лекарственные препараты влияют на уровень гликемии. Многие устройства НМГ имеют функцию подачи звукового сигнала при слишком низком или высоком уровне глюкозы. Сенсор устанавливается специальным устройством в области живота (рис. 34).

В настоящее время в клинической практике используются 2 разных типа НМГ:

- в «слепом» режиме – профессиональное мониторирование, проводится в основном в условиях стационара (или дневного стационара); пациент не знает о результатах измерения, а по окончании исследования (обычно 6 суток) врач проводит анализ отчета о состоянии углеводного обмена и вариабельности гликемии и проводит коррекцию лечения; в отчете НМГ

информация представлена наглядно в виде схем, диаграмм и таблиц (рис.36);

- в режиме «реального времени» - персональное, применяется как способ самоконтроля в амбулаторной практике.

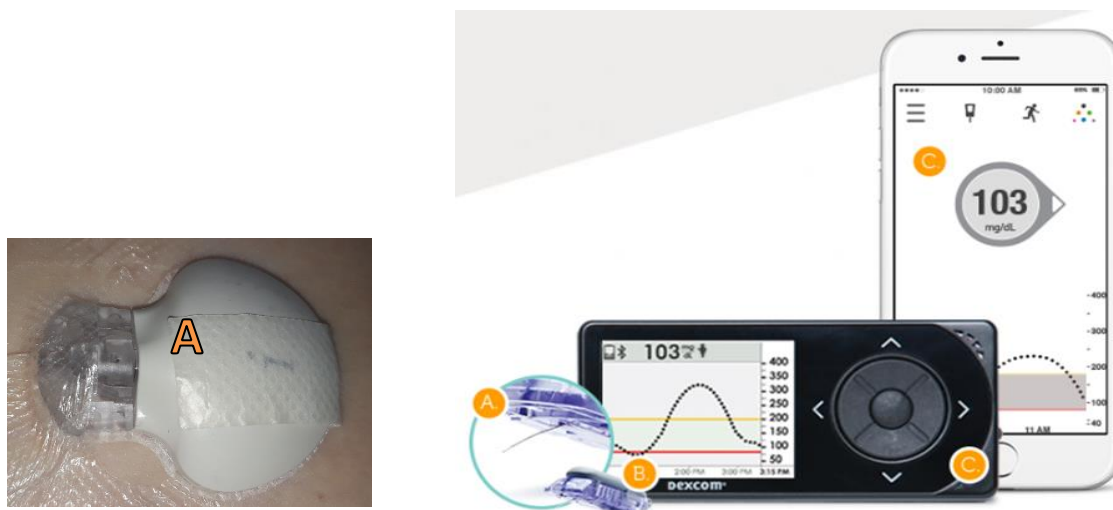


Рис. 34. Элементы системы НМГ: А – сенсор; В – передающее устройство; С – монитор или смартфон

С 2015 года в клинической практике используется FreeStyle Libre – гибридная технология для самоконтроля глюкозы (глюкометр с элементами НМГ). Прибор передает полученные результаты на считывающее устройство и отображает их только при поднесении к сенсору. На дисплее отображаются данные за 12 часов (рис. 35). Положительным и удобным для пациентов моментом является то, что прибор не нуждается в калибровке (соотнесения результатов с показаниями глюкометра).



Рис. 35. Система FreeStyle Libre (Abbot)



Medtronic

### Совмещение ежедневных графиков для В1

(8367)

19.04 - 25.04.2016

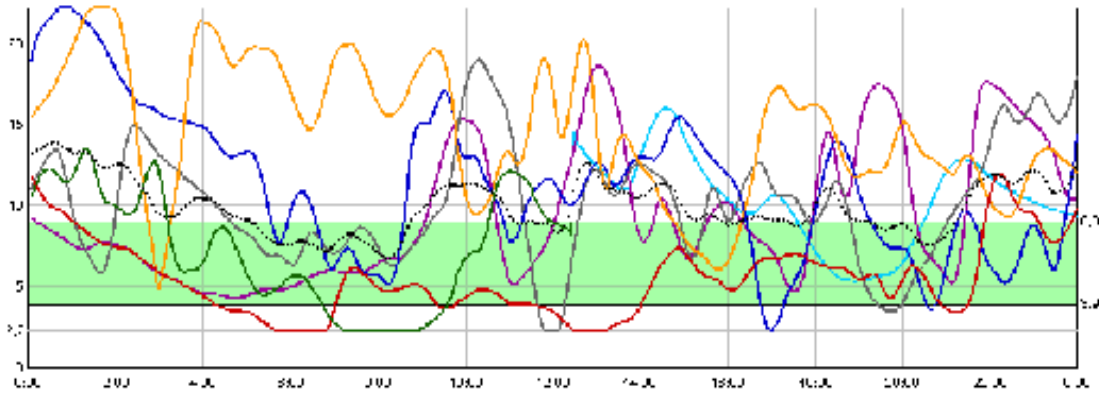
(7 дней)

Записывающее устройство Medtronic iPro2

#3079103

#### Данные сенсора (ммоль/л)

Вт 19.04   Ср 20.04   Чт 21.04   Пт 22.04   Сб 23.04   Вс 24.04   Пн 25.04   Среднее



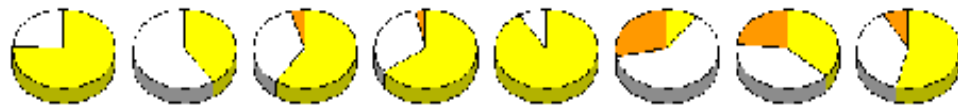
|                             | Вт 19.04 | Ср 20.04 | Чт 21.04 | Пт 22.04 | Сб 23.04 | Вс 24.04 | Пн 25.04 | В среднем / всего |
|-----------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-------------------|
| # значений сенсора          | 139      | 288      | 288      | 288      | 288      | 288      | 149      | 1 728             |
| Наибольший                  | 16,0     | 18,7     | 19,0     | 22,2     | 22,2     | 12,0     | 13,5     | 22,2              |
| Наименьший                  | 5,3      | 4,3      | 2,2      | 2,2      | 4,8      | 2,2      | 2,2      | 2,2               |
| Среднее                     | 10,3     | 9,4      | 10,2     | 11,3     | 14,6     | 5,5      | 7,3      | 10,0              |
| Стандартное отклонение      | 2,8      | 4,1      | 3,7      | 4,6      | 4,1      | 2,3      | 3,6      | 4,7               |
| MAD %                       | 12,8     | 28,1     | 42,1     | 12,7     | 34,2     | 21,7     | 0,8      | 24,4              |
| Корреляция                  | 0,98     | 0,24     | -0,00    | 0,94     | 1,00     | НИ       | НИ       | 0,68              |
| # действительных калибровок | 5        | 5        | 5        | 4        | 3        | 3        | 1        | 26                |
| Назначение                  |          | X        | X        |          | X        | X        | X        |                   |

X: используйте клиническую оценку      S: без данных сенсора      C: без калибровки ГК

#### Сводка по отклонениям (ммоль/л/день)

|                        | Вт 19.04 | Ср 20.04 | Чт 21.04 | Пт 22.04 | Сб 23.04 | Вс 24.04 | Пн 25.04 | В среднем / всего |
|------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-------------------|
| # Отклонений           | 2        | 5        | 7        | 7        | 2        | 6        | 2        | 31                |
| # Отклонений выше цели | 2        | 5        | 5        | 5        | 2        | 2        | 1        | 22                |
| # Отклонений ниже цели | 0        | 0        | 2        | 2        | 0        | 4        | 1        | 9                 |
| ППК выше предела       | 1,95     | 1,88     | 2,11     | 3,19     | 5,82     | 0,13     | 0,82     | 2,41              |
| ППК ниже предела       | 0,00     | 0,00     | 0,04     | 0,03     | 0,00     | 0,25     | 0,32     | 0,08              |

#### Распределение по длительности (чч:мм)



|                         | Вт 19.04 | Ср 20.04  | Чт 21.04  | Пт 22.04  | Сб 23.04  | Вс 24.04  | Пн 25.04 | В среднем / всего |
|-------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|-------------------|
| Свыше 8,0               | 8:45 76% | 9:45 41%  | 14:15 59% | 15:35 65% | 21:55 91% | 2:25 10%  | 4:35 37% | 77:15 54%         |
| В диапазоне (3,9 - 8,0) | 2:50 24% | 14:15 59% | 8:40 36%  | 7:40 32%  | 2:05 9%   | 14:45 62% | 4:55 40% | 55:10 38%         |
| Ниже 3,9                | 0:00 0%  | 0:00 0%   | 1:05 5%   | 0:45 3%   | 0:00 0%   | 6:50 28%  | 2:55 23% | 11:35 8%          |

Рис. 36. Непрерывное мониторинговое уровня глюкозы (пример отчета)

## ОЖИРЕНИЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

По данным ВОЗ, около 1,7 млрд человек в мире имеют избыточную массу тела или ожирение. За последние 10 лет частота ожирения возросла в среднем на 75%. Прогнозируется, что к 2025 г. ожирением будут страдать 40% мужчин и 50% женщин.

Во второй половине XX века ученые начали рассматривать метаболические нарушения, ассоциированные с ожирением, в комплексе. В 1988 г. G. Reaven впервые объединил нарушения углеводного обмена, АГ и дислипидемию в понятие «синдром X» и высказал предположение, что основой этих состояний может являться инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. В 1989 г. N. Kaplan описал «смертельный квартет», включив в него абдоминальное ожирение. В 1990 г. появилось понятие «метаболического синдрома».

Метаболический синдром (МС) - комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия: составляющие данного симптомокомплекса являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Увеличение массы висцерального (интраабдоминального) жира, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемия вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ.

Распространенность МС в общей популяции составляет 14-24% и увеличивается с возрастом: среди лиц в возрасте 20-29 лет МС можно диагностировать у 6,7%; 60-69 лет - у 43,5%, 70 лет и старше - у 42%.

Согласно определению ВНОК (Всероссийского научного общества кардиологов), 2009:

Основной *критерий* МС: центральный (абдоминальный) тип ожирения - окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин;

Дополнительные критерии:

- уровень АД >140 и 90 мм рт.ст. или лечение АГ препаратами;

- повышение уровня триглицеридов ( $\geq 1,7$  ммоль/л);
  - снижение уровня ХС ЛПВП ( $<1,0$  ммоль/л у мужчин;  $<1,2$  ммоль/л у женщин);
  - повышение уровня ХС ЛПНП  $> 3,0$  ммоль/л;
  - нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) - повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ  $\geq 7,8$  и  $< 11,1$  ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7.0 ммоль/л;
  - нарушенная гликемия натощак (НГТ) - повышенный уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 6,1$  и  $< 7,0$  ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7,8 ммоль/л;
  - комбинированное нарушение НГТ/НТГ - повышенный уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 6,1$  и  $< 7,0$  ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ  $\geq 7,8$  и  $< 11,1$  ммоль/л.
- Достоверным МС считается при наличии 3-х критериев: одного основного и двух дополнительных.

Помимо критериев, отдельно выделяют состояния, ассоциированные с МС:

- гиперкоагуляционный синдром,
- гиперурикемия, подагра,
- микроальбуминурия,
- синдром поликистозных яичников и гиперандрогения,
- ранний атеросклероз различной локализации с развитием ИБС,
- гипертрофия левого желудочка с нарушением диастолической функции,
- остеопороз,
- синдром обструктивного апноэ сна,
- жировая дистрофия печени.

Ключевым звеном *патогенеза МС*, по мнению большинства исследователей, является первичная ИР и компенсаторная гиперинсулинемия. Появлению ИР способствуют внешние и внутренние факторы: наследственность, этническая принадлежность, гиподинамия, особенности питания, менопауза у женщин и ряд других.

Абдоминальная жировая ткань имеет богатую иннервацию и васкуляризацию, непосредственно сообщается с портальной системой. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность

$\beta$ -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и низкую плотность рецепторов к инсулину, что обуславливает их высокую чувствительность к липолитическому действию катехоламинов и низкую чувствительность к антилиполитическому действию инсулина. Интенсивный липолиз приводит к выделению большого количества свободных жирных кислот (СЖК), преимущественно в портальную циркуляцию и печень. В печени СЖК препятствуют связыванию инсулина гепатоцитами, что способствует развитию ИР на уровне печени.

Висцерально-абдоминальному ожирению сопутствуют: повышение уровня кортизола, инсулина, норадреналина, тестостерона и андростендиона у женщин, снижение тестостерона у мужчин. Указанные гормональные нарушения стимулируют отложение жира в абдоминальной области, развитие ИР и метаболических нарушений.

В настоящее время известно, что адипоциты висцеральной жировой ткани имеют эндокринную секреторную функцию: в жировой ткани вырабатываются различные гормоны, факторы роста и цитокины (лептин, резистин, адипонектин, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкины и другие). Эндотелиальная дисфункция при МС имеет крайне важное значение - большинство факторов, ее определяющих, являются маркерами МС и коррелируют со степенью выраженности метаболических нарушений.

МС является протромботическим состоянием с повышением уровня фибриногена и ингибиторов фибринолиза, в том числе ПАИ-1. У пациентов с АГ и ИБС обнаружено достоверное повышение уровня мочевой кислоты.

Микроальбуминурия в последнее время также рассматривается как одна из составляющих МС: она является значимым прогностическим фактором сердечно-сосудистой заболеваемости, особенно у пациентов с СД 2 типа, так как отражает генерализованное нарушение функции эндотелия сосудов.

У женщин с абдоминальным ожирением имеющаяся ИР и компенсаторная гиперинсулинемия оказывают стимулирующее действие на стероидогенез в яичниках посредством активации ферментов стероидогенеза, что и приводит к гиперандрогении с

хронической ановуляцией. У этих пациенток имеется повышенный риск развития дислипидемии, АГ, заболеваний сердечно-сосудистой системы и СД 2 типа. Отдельно выделяют постменопаузальный МС.

## **Принципы лечения МС**

I. Мероприятия, направленные на снижение массы тела:

1) немедикаментозные методы (изменение образа жизни):

- низкокалорийная диета,
- повышение физической активности,

2) лекарственные препараты для лечения ожирения: орлистат, сибутрамин, лираглутид (Саксенда),

4) хирургическое лечение ожирения.

II. Препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину: бигуаниды (метформин), тиазолидиндионы (пиоглитазон).

III. Медикаментозное лечение основных проявлений синдрома:

- антигипертензивная терапия,
- при наличии СД 2 типа – пероральные сахароснижающие препараты, инсулин,
- гиполипидемическая терапия.

Показанием для медикаментозного лечения ожирения является ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> или ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> в сочетании с абдоминальным ожирением, наследственной предрасположенностью к СД 2 типа и наличием факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия, АГ, СД 2 типа).

## **БАРИАТРИЧЕСКАЯ (МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ) ХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

В последние десятилетия во всем мире все более широкое распространение получает бариатрическая хирургия. У больных СД целью метаболической (бариатрической) хирургии является не только уменьшение массы тела, но и улучшение показателей углеводного обмена (возможно достижение ремиссии СД 2 типа)

и липидного обмена. Применяются: внутриспросветные (эндоскопические) процедуры, рестриктивные (гастроограничительные), мальабсорбтивные (шунтирующие) и комбинированные операции (рис. 37).



Рис. 37. Виды бариатрических процедур и операций

В настоящее время у взрослых пациентов с СД 2 типа проведение бариатрических процедур и операций можно рекомендовать при ИМТ больного  $35 \text{ кг/м}^2$  и более, если пациент не достигает контроля гликемии после нескольких попыток нехирургического лечения ожирения. Но можно рассмотреть вопрос об оперативном лечении в аналогичной ситуации и у лиц с ИМТ  $30 \text{ кг/м}^2$  и более.

Противопоказания для метаболической хирургии в общей популяции больных с ожирением: онкологические заболевания с ремиссией менее 5 лет; обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; психические заболевания: тяжелая депрессия, психоз, злоупотребление психоактивными веществами; ХСН (ФК III-IV); печеночная, почечная недостаточность; беременность.

Специфические противопоказания при планировании бариатрических операций у пациентов с СД и ожирением: симптоматический СД; повышенный титр АТ к GADA,



тирозинфосфатазе, инсулину,  $\beta$ -клеткам; уровень С-пептида менее 1 нг/мл или отсутствие его повышения при проведении ПГТТ.

После проведения метаболической операции у больного СД 2 типа как правило происходит улучшение показателей углеводного и липидного обмена, возможно и развитие ремиссии СД 2 типа (частичной, полной или длительной):

- **частичная ремиссия** СД 2 типа - отсутствие медикаментозной терапии и при этом поддержание HbA1c менее 6,5% и/или уровня глюкозы плазмы натощак 6,1–6,9 ммоль/л в течение не менее 1 года после операции;

- **полная ремиссия** - отсутствие медикаментозной терапии и при этом поддержание HbA1c менее 6% и/или уровня глюкозы плазмы натощак менее 6,1 ммоль/л не менее 1 года после операции;

- **длительная ремиссия** - наличие полной ремиссии в течение 5 лет.

При возникновении гипогликемий рекомендуется коррекция сахароснижающей терапии, вплоть до ее полной отмены. Рекомендуется использовать препараты с низким риском гипогликемий – бигуаниды, иДПП-4, и НГЛТ-2, арГПП-1, глитазоны. Послеоперационное наблюдение включает: в первые 7 суток определение глюкозы крови не менее 4-х раз в день; определение HbA1c – 1 раз в 3 месяца.

Учитывая риск развития метаболических нарушений после шунтирующих операций, все пациенты пожизненно должны находиться под наблюдением с определением статуса усвоения макро- и микронутриентов и пожизненной нутритивной поддержкой.

Оценка уровня микронутриентов: в течение 1-го года – 1 раз в 3 месяца, 2-й год – 1 раз в 6 месяцев, далее – 1 раз в год: общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением общего белка, альбумина, АСТ, АЛТ, креатинина, кальция, фосфора, калия, магния, железа, определение фолиевой кислоты, витамина В12, витамина D. Нутритивная поддержка: белок (не менее 60 г в сутки), поливитамины (включая А, D, E, K, В1, В12), коррекция дефицита микроэлементов (железа, кальция, цинка, меди, селена, фолиевой кислоты).

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Артериальная гипертензия (АГ) - один из самых значимых факторов риска прогрессирования хронических сосудистых осложнений СД. По результатам проведенных эпидемиологических исследований, частота АГ составляет при СД 1 типа до 40%, при СД 2 типа – до 80% в разных странах (Colosia A.D., 2013). По данным Госрегистра больных СД в Российской Федерации АГ у пациентов с СД 1 типа выявлена у 34%, при СД 2 типа – у 67%.

В отличие от СД 1 типа, когда патогенез АГ на 80-90% связан с развитием диабетической нефропатии (ДН), при СД 2 типа АГ является составляющей МС. ИР и гиперинсулинемия способствуют увеличению сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) (рис. 38). Активность почечной РАС имеет большое значение в развитии системной и внутриклубочковой гипертензии, гипергликемия также поддерживает высокую осмолярность крови, способствуя развитию гиперволемии и увеличению сердечного выброса.



Рис. 38. Патогенез артериальной гипертензии при СД 2 типа

*К клиническим особенностям АГ при СД* относится:

- нарушение суточного ритма АД,
- высокая соль-чувствительность,
- ортостатическая гипотензия.

Если у здоровых людей имеет место колебание уровня АД в течение суток с максимальными цифрами днем и снижением на 10-20% в ночное время, то при СД суточный ритм АД нарушается даже у нормотензивных пациентов при уровне АД до 130/80 мм рт.ст. (профиль «нон-диппер» и «найт-пикер»). Это обусловлено нарушением ауторегуляции тонуса сосудов при развитии автономной (вегетативной) нейропатии и изменением ритма ренин-ангиотензиновой системы. В ряде исследований показано увеличение относительного риска сердечно-сосудистых исходов в группах пациентов «нон-дипперов» и «найт-пикеров» по сравнению с «дипперами». Поэтому в план обследования пациента необходимо включать не только разовые измерения АД, но и суточное мониторирование АД, которое позволит выявить особенности суточного ритма АД и провести адекватную коррекцию антигипертензивной терапии в течение суток.

Больные СД характеризуются более высокой соль-чувствительностью, чем пациенты с гипертонической болезнью без нарушений углеводного обмена. Это объясняется антинатрийуретическим эффектом инсулина, что способствует снижению экскреции натрия, повышению объема циркулирующего натрия, увеличению реактивности сосудов в ответ на воздействие вазоконстрикторных факторов. Поэтому ограничение соли является обязательным компонентом в лечении АГ у больных СД.

При ортостатической гипотензии отмечается высокий уровень АД в положении лежа и его резкое снижение при изменении положения тела – сидя или стоя. Это состояние может затруднять диагностику АГ, а также ее лечение. Развитие ортостатической гипотензии связано с вегетативной нейропатией, при которой нарушается иннервация и тонус сосудов. Необходимо помнить, что у пациентов с СД следует измерять АД как в положении сидя, так и в положении лежа. Допустимым

считается снижение систолического АД до 20 мм рт. ст., диастолического – до 10 мм рт. ст. при перемене положения тела.

### **Лечение артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом**

До конца XX века традиционной концепцией в определении целей лечения АГ у больных СД, было достижение как можно меньшего уровня АД – «чем меньше, тем лучше». Однако результаты ряда крупных проспективных рандомизированных исследований показали некоторые отрицательные моменты такой позиции: опасность увеличения рисков нежелательных событий со стороны сердечно-сосудистой системы при достижении низких уровней АД, особенно у пожилых пациентов. Целевые значения АД при СД представлены в таблице 17.

Таблица 17.

#### **Целевые значения артериального давления при сахарном диабете**

(«Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 2019)

| Возраст     | Систолическое АД,<br>мм рт. ст. | Диастолическое АД,<br>мм рт. ст.* |
|-------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 18 - 65 лет | $\geq 120$ и $< 130$            | $\geq 70$ и $< 80$                |
| > 65 лет    | $\geq 130$ и $< 140$            |                                   |

\* нижняя граница целевых показателей АД относится к лицам на антигипертензивной терапии

Стратегия лечения АГ при СД включает мероприятия по изменению образа жизни и медикаментозную комбинированную лекарственную терапию. К нефармакологическим методам коррекции АД относят:

- ограничение употребления поваренной соли,
- снижение избыточной массы тела,
- ограничение употребления алкоголя,
- отказ от курения,

- физическая активность (аэробные физические нагрузки с учетом соматического состояния).

Медикаментозная терапия артериальной гипертензии у больных СД (алгоритм) представлена в таблице 18.

Таблица 18.

### Алгоритм медикаментозного лечения АГ при СД

|  |  |   |
|--|--|---|
| <b>Шаг 1</b><br>Двойная комбинация   | иАПФ или БРА + ТД/ТПД<br>или АК  | Возможно назначение монотерапии у пациентов с САД <150 мм рт. ст., очень пожилых больных (>80 лет) и пациентов со старческой астенией |
| <b>Шаг 2</b><br>Тройная комбинация   | иАПФ или БРА + АК<br>+ТД/ТПД   |   |
| <b>Шаг 3</b><br>Тройная комбинация +<br>спиронолактон или<br>другие препараты  | иАПФ или БРА + АК +<br>ТД/ТПД<br>+ спиронолактон или ББ<br>или АБ<br>агонисты имидазолиновых<br>рецепторов | Подбор терапии целесообразно проводить под руководством кардиолога  |
| Назначение ББ возможно рассмотреть на любом этапе терапии у пациентов с ИБС (перенесенный инфаркт миокарда, стенокардия), ХСН, фибрилляцией предсердий, при беременности или ее планировании |  |   |

БРА - блокатор рецепторов ангиотензина II;

ТД тиазидный диуретик;

ТПД- тиазидоподобный диуретик;

АК - антагонист кальция;

ББ - бета-блокатор; АБ - альфа-блокатор.

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

СД 2 типа относится к возраст-зависимым заболеваниям. Наибольший прирост численности больных СД происходит именно за счет пожилого населения. По данным популяционной эпидемиологической программы NATION, проведенной ФГБУ

«Эндокринологический научный центр» в 2013-2015 гг., распространенность СД 2 типа прогрессивно возрастает с возрастом и составляет 7 и 11% у мужчин и женщин старше 75 лет, соответственно, при среднепопуляционной распространенности заболевания 4,5-5,0%.

Возрастные изменения, приводящие к нарушению механизмов метаболизма глюкозы:

- возрастное снижение чувствительности тканей к инсулину,
- снижение секреции инсулина поджелудочной железой в ответ на пищевую нагрузку,
- снижение секреции инкретинов в ответ на прием пищи,
- «старение»  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.

**Клинические особенности СД 2 типа в пожилом возрасте:**

- отсутствие типичных клинических симптомов декомпенсации СД – сухости во рту, жажды, полиурии, зуда, похудания - бессимптомное течение,
- выраженность неспецифических симптомов: утомляемость, головокружение, нарушение памяти и др.,
- коморбидность (полиморбидность),
- высокий риск гипогликемий (зависит от нарушения почечной функции, распознавания гипогликемии, снижения аппетита).

**Лабораторные особенности:**

- частое отсутствие гипергликемии натощак (около 60% больных),
- изолированная постпрандиальная гипергликемия (более 50-60% больных),
- повышение почечного порога для глюкозы.

Опасность гипогликемии у пациентов старшей возрастной группы обусловлена имеющимся дефицитом глюкозы (основного источника энергии для головного мозга), также высоким уровнем катехоламинов в плазме. Острая гипогликемия приводит к серьезным гемодинамическим изменениям - увеличению

ударного выброса, спазму сосудов, повышению АД, тромбоэмболическим и аритмическим осложнениям.

### **Особенности терапии сахарного диабета в пожилом возрасте**

В 2013 году Международная диабетическая ассоциация (IDF) опубликовала руководство по оптимизации лечения больных СД в пожилом возрасте (Managing Older People with type 2 diabetes/Global guideline), где больных СД 2 типа пожилого возраста условно разделили на категории: первая – функционально независимые (способные к самостоятельному обслуживанию), вторая – функционально зависимые и третья – на терминальной стадии заболевания (табл. 19). Данные рекомендации были включены в Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 2019.

Таблица 19.

#### **Индивидуальные цели гликемического контроля для лиц пожилого возраста с СД 2 типа**

| Категория      | Функциональная характеристика | Целевой HbA1c, %                 |
|----------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 1-я            | Функционально независимые     | 7,0-7,5                          |
| 2-я            | Функционально зависимые       | 7,0-8,5                          |
| Подкатегория 1 | Подверженность переломам      | ≤8,5                             |
| Подкатегория 2 | Деменция                      | ≤8,5                             |
| 3-я            | Терминальная стадия           | Избегать симптомов гипергликемии |

**Немедикаментозная терапия:** следует помнить, что снижение веса часто может приводить к снижению мышечной массы у пожилых, что крайне нежелательно. Рекомендуются умеренные диетические ограничения. Желательно, чтобы в

рационе присутствовали витамины (С, Е), микроэлементы (магний, цинк)

Физическая активность должна быть адаптирована с учетом рисков сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующих заболеваний. Предпочтение отдается прогулкам по 30-60 мин ежедневно или через день. Необходимо помнить, что в пожилом возрасте пациенты особенно чувствительны к гипогликемизирующему действию физических нагрузок.

### ***Медикаментозная сахароснижающая терапия в пожилом возрасте:***

- *бигуаниды*: у пожилых лиц, имеющих патологию печени с высокой активностью трансаминаз, застойную сердечную недостаточность, применение метформина противопоказано;
- *глитазоны* не являются препаратами первого ряда у лиц пожилого возраста;
- производные *сульфонилмочевины*: в рекомендациях ВОЗ в 2012 г. запрещено использование глибенкламида 5 мг у лиц старше 60 лет. Наибольшую доказательную базу в отношении эффективности и безопасности использования у больных СД 2 типа имеет препарат гликлазид МВ (Диабетон МВ), а также глимепирид;
- *меглитиниды (глиниды)* характеризуются быстрым началом и коротким периодом действия, у пожилых больных нередко 3-х кратный прием препаратов может вызывать затруднения, поэтому рекомендуются для хорошо обученных пациентов с сохранными когнитивными функциями;
- *ингибиторы ДПП-4 (глиптины)* могут успешно применяться у пожилых больных СД 2 типа благодаря благоприятному профилю безопасности (минимальный риск гипогликемий), возможна комбинация с другими классами сахароснижающих препаратов, в том числе с базальным инсулином;
- *ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз* не вызывают гипогликемий, но их прием сопровождается нарушением переваривания и всасывания углеводов, поэтому необходимо ограничение в питании сложных углеводов;



- *миметики и аналоги рецепторов ГПП-1* также рекомендованы к использованию у пожилых больных, готовых к назначению инъекционных форм;
- *ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа*: необходимо соблюдать осторожность у пациентов, получающих сопутствующую терапию диуретиками, склонных к ортостатической гипотонии;
- основной принцип *инсулинотерапии* – минимизация гипогликемических состояний, интенсифицированная инсулинотерапия допускается только у обученных пожилых больных с сохраненными когнитивными функциями.

## **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА**

В настоящее время длительность и качество жизни больных СД определяются развитием и прогрессированием поздних сосудистых осложнений. К ним относятся микроангиопатии (диабетическая ретинопатия и диабетическая нефропатия) и макроангиопатии:

- атеросклероз коронарных сосудов (ишемическая болезнь сердца, ИБС);
- атеросклероз сосудов головного мозга (цереброваскулярная болезнь, ЦВБ);
- атеросклероз сосудов нижних конечностей (диабетическая макроангиопатия нижних конечностей);
- атеросклероз магистральных сосудов других локализаций (почек, тромбоз мезентериальных сосудов и др.).

Макроангиопатии в отличие от микроангиопатий не носят специфического для СД и гипергликемии характера, развиваются в результате атеросклеротических поражений. Вместе с тем известно, что при СД значительно быстрее происходит прогрессирование атеросклероза. Отмечено, что у больных СД в 3-4 раза чаще развивается инфаркт миокарда, инсульт, периферическая макроангиопатия. Среди причин смерти сердечно-сосудистые заболевания занимают 1 место, составляя

54,9% по данным Федерального регистра Российской Федерации (рис. 39).

Кроме общих для популяции факторов риска развития макрососудистых осложнений (артериальная гипертензия, дислипидемия, возраст, курение, ожирение, наследственность) выделяют специфические для СД 2 типа факторы риска:

- гипергликемия;
- длительность СД;
- инсулинорезистентность.



Рис. 39. Структура причин смерти пациентов с СД 2 типа по данным Федерального регистра СД, 2017 г.

Наличие высокого риска развития сосудистых осложнений при СД 2 типа позволило Американской кардиологической ассоциации (American Heart association, АНА) причислить СД 2 типа к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Характерной особенностью клинического течения *ИБС у больных СД* является большое количество безболевых вариантов

течения, что связано с частым наличием у пациентов автономной (вегетативной) нейропатии. Отсутствие типичной клинической симптоматики приводит к поздней диагностике заболевания, увеличению частоты постинфарктных осложнений - застойной сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма, кардиогенного шока. «Внезапная смерть» развивается у мужчин с СД на 50% чаще, у женщин – в 3 раза чаще, чем у лиц без СД. У больных СД и ИБС часто диагностируется диффузное поражение коронарных артерий, имеется большая вероятность рестеноза в месте имплантации стента.

Влияние гипергликемии на риск развития ИБС обнаружено во многих проспективных исследованиях. Постпрандиальная гипергликемия является самостоятельным независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений при СД. Воздействие гипергликемии на атерогенез реализуется через развитие генерализованной дисфункции эндотелия и усиление окислительного стресса. В то же время наличие сердечно-сосудистой патологии сопровождается повышением риска развития СД 2 типа.

Данные UKPDS и других исследований подтверждают связь риска развития ИБС и дислипидемии у больных СД 2 типа. Инсулинорезистентность ассоциируется с атеросклерозом, тромбогенезом, артериальной гипертензией, ожирением и СД. Гиперинсулинемия способствует увеличению способности тромбоцитов к агрегации, повышается концентрация прокоагулянтов, снижается активность антитромботических и фибринолитических факторов. Известно, что диабетическая атерома содержит в 2 раза больше ИАП-1, который блокирует миграцию гладкомышечных клеток и способствует формированию атеросклеротических бляшек со сниженным содержанием гладкомышечных клеток в интиме сосуда.

К обязательным методам *диагностики ИБС* у больных СД относят электрокардиографию (ЭКГ), к дополнительным – пробы с физической нагрузкой (тредмил тест, велоэргометрия), стресс-эхокардиографию, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (сцинтиграфию) миокарда, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с определением индекса коронарного кальция, коронарографию.

Обследование больных СД для диагностики ИБС соответствует диагностическим подходам у больных без СД с соответствующими показаниями к тестам с физической нагрузкой, оценке миокардиальной перфузии и коронарной ангиографии.

*Лечение* ИБС при СД включает: модификацию образа жизни, достижение индивидуальных целевых показателей углеводного обмена, липидного обмена и АД.

Принципы коррекция липидного обмена у больных СД и ИБС: у больных СД очень высокого риска следует добиваться снижения уровня ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л; высокого риска - менее 1,8 ммоль/л; среднего риска - менее 2,5 ммоль/л. При неэффективности группы статинов возможно назначение эзетимиба или ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (иPCSK-9). Антиагрегантная терапия: при отсутствии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД лечение препаратами ацетилсалициловой кислоты не показано. Они назначаются для вторичной профилактики (75-150 мг/сут.), при их неэффективности рекомендуется клопидогрел. У больных СД с ОКС прием блокаторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> в течение года (клопидогрел, прасугрел, тикагрелол). После чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) предпочтительнее назначить прасугрел или тикагрелол.

При решении вопроса о проведении ревакуляризации миокарда учитывается тяжесть поражения коронарного русла, общее состояние больного, наличие сопутствующих осложнений СД. Решение принимается индивидуально в каждом конкретном случае. У больных с многососудистым поражением коронарных артерий, со стабильной ИБС, с приемлемым хирургическим риском предпочтительнее проведение аортокоронарного шунтирования (АКШ), чем ЧКВ.

## Рекомендации по контролю гликемии у пациентов с острым коронарным синдромом

У пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) возможно появление транзиторной гипергликемии. В этой ситуации решить вопрос о наличии или отсутствии диагноза СД у больного часто возможно с помощью измерения показателя HbA<sub>1c</sub>, но более экстренным в данной ситуации является решение вопроса о назначении сахароснижающей терапии. Решение принимается в зависимости от клинической ситуации, но при повышении глюкозы плазмы более 10,0 ммоль/л сахароснижающие препараты назначаются обязательно.

*Целевые значения для пациентов с СД и ОКС:* глюкоза плазмы перед едой в течение суток 6,1–7,8 ммоль/л; не рекомендуется снижение менее 6,0 ммоль/л, но иногда допускается периодическое повышение до 10,0 ммоль/л в течение суток.

Если ранее, до госпитализации пациент с СД 2 типа получал бигуаниды или глитазоны, при развитии ОКС они должны быть немедленно отменены. Как известно, глитазоны вызывают задержку жидкости, способствуя развитию застойной сердечной недостаточности; метформин противопоказан из-за риска развития лактатацидоза при развитии тканевой гипоксии. Перед проведением рентгеноконтрастных вмешательств также следует отменить иНГЛТ-2.

В настоящее время считается, что наличие у больного СД 2 типа ОКС не является абсолютным показанием для перевода на инсулинотерапию. Многие больные могут продолжать проводимую ранее сахароснижающую терапию с использованием ПССП или комбинированную терапию.

*Показания для инсулинотерапии у больных СД 2 типа и ОКС:*

- глюкоза плазмы при поступлении стойко выше 10 ммоль/л,
- диабетический кетоацидоз и кетоациidotическая кома, гиперосмолярное гипергликемическое состояние,
- кардиогенный шок,
- выраженная застойная сердечная недостаточность,
- тяжелая постинфарктная стенокардия,

- тяжелые нарушения сердечного ритма,
- артериальная гипотензия,
- любая степень нарушения сознания,
- парентеральное питание,
- терапия высокими дозами глюкокортикостероидов.

Наиболее оптимальным методом инсулинотерапии у больных СД и ОКС является непрерывная внутривенная инфузия инсулина короткого (ультракороткого) действия, при необходимости – с инфузией глюкозы (5, 10, 20% раствор). Обязательно проводится мониторинг гликемии (1 раз в час, после стабилизации гликемии – можно 1 раз в 2 часа). Если пациент с СД и ОКС в сознании, не имеет тяжелых осложнений, самостоятельно принимает пищу, то он может находиться на подкожной базис-болюс терапии.

## **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

СД 2 типа традиционно рассматривается как заболевание, характерное для среднего и пожилого возраста. Однако с ростом распространенности СД 2 типа, метаболического синдрома, ожирения заболевание все чаще регистрируется не только у молодых людей, но и в пубертатном и препубертатном возрасте - в 12-14 лет. По эпидемиологическим данным распространенность СД 2 типа среди детей и подростков в США достаточно высока – 12:100 тыс., в Европе и Российской Федерации – 2,5:100 тыс.

### **Особенности манифестации СД 2 типа у детей и подростков**

К клинико-лабораторным особенностям СД 2 типа в детском и подростковом возрасте относятся:

- ожирение;
- наличие СД 2 типа у родственников первой степени родства;
- наличие признаков ИР (синдром поликистозных яичников, acantosis nigricans);

- наличие составляющих МС (ИР, абдоминальное ожирение, дислипидемия, НАЖБП);
- отсутствие панкреатических аутоантител;
- нормальный или высокий уровень С-пептида.

Лабораторные диагностические критерии СД 2 типа у детей и подростков не отличаются от общей популяции.

В лечении используется: гипокалорийная диета, физические нагрузки, метформин (не более 2000 мг в сутки), ПСМ, инсулинотерапия. Обязательно скрининг и лечение осложнений, дислипидемии, АГ, наблюдение за течением пубертата.

### Алгоритм лечения СД 2 типа у детей и подростков



Цели лечения: уровень глюкозы плазмы: натощак/перед едой < 6,5 ммоль/л, через 2 часа после еды < 8,0 ммоль/л, HbA1c < 6,5%.

## ГРУППЫ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

СД 2 типа предшествуют ранние нарушения углеводного обмена: нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенная гликемия натощак (НГН), объединяемые термином «предиабет». По мнению экспертов IDF, в настоящее время более 352 млн человек в мире имеют предиабет, а к 2035 году число лиц только с НТГ увеличится до 471 млн человек (около 8% взрослого населения). Большинство из них моложе 50 лет, третья часть – возрастная группа 20-39 лет, следовательно, они имеют высокий риск развития явного СД и развития осложнений.

Многочисленные длительные исследования свидетельствуют о том, что состояния предиабета ассоциированы с увеличением относительного риска сердечно-сосудистых заболеваний, причем наибольший риск имеют именно лица с НТГ. Большинство эпидемиологических исследований показало, что НТГ и постпрандиальная гипергликемия являются независимым фактором риска преждевременной смертности от сердечно-сосудистых осложнений. Так, в исследовании DECODE гликемия после нагрузки более 8-9 ммоль/л ассоциировалась с 2-кратным риском сердечно-сосудистой смертности.

Для успешного предупреждения развития СД 2 типа и профилактики сердечно-сосудистой смертности необходимо выявление лиц с наиболее высоким риском СД, определение целевой группы и проведение профилактических мероприятий.

**К факторам риска** развития СД 2 типа относятся:

- возраст  $\geq 45$  лет;
- ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>;
- семейный анамнез СД (родители или сибсы больны СД 2 типа);
- НТГ и/или НГН в анамнезе;



- гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе;
- низкая физическая активность;
- артериальная гипертензия;
- ХС ЛПВП  $\leq 0,9$  ммоль/л и/или уровень триглицеридов  $\geq 2,82$  ммоль/л;
- сердечно-сосудистые заболевания;
- синдром поликистозных яичников.

К профилактическим мероприятиям относят: выявление групп риска, изменение образа жизни (снижение массы тела и регулярную физическую активность) и применение медикаментозной терапии.

В проспективных контролируемых исследованиях показана эффективность изменения образа жизни – снижение риска развития СД 2 типа более, чем на 50% у лиц с НТГ при уменьшении массы тела.

В настоящее время при неэффективности мероприятий по изменению образа жизни у лиц с предиабетом, особенно моложе 60 лет, с ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$ , имеющих очень высокий риск развития СД, рекомендуется прием Метформина - 500-850 мг 2 раза в день (при отсутствии противопоказаний). Длительность медикаментозной терапии определяется индивидуально.

## **ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ШКОЛЕ ДИАБЕТА**

В 1998 г. экспертами ВОЗ терапевтическое обучение было названо важнейшим элементом лечения большого числа хронических заболеваний, в первую очередь СД. Была подчеркнута важность длительного обучения пациентов для безопасного достижения долгосрочных терапевтических целей.

В настоящее время основополагающим принципом многофакторного, безопасного и эффективного управления СД является «пациент-ориентированный» подход, при котором больной наравне с врачом (эндокринологом, диетологом, окулистом, неврологом), психологом, средним медицинским

работником становится полноправным участником лечебного процесса.

Целями обучения больных СД являются: возможность овладеть знаниями и умениями, позволяющими оптимально управлять своей жизнью с заболеванием; обучение «самопомощи» и психологическая поддержка, помощь больным и их семьям в лучшей кооперации с медицинскими работниками и улучшение качества жизни.

В ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России на кафедре факультетской терапии на базе эндокринологического отделения Областной клинической больницы г. Рязани используются как групповые, так и индивидуальные занятия (рис. 40, 41, 42, 43, 44).



Рис. 40. Проведение занятия Школы диабета



Рис. 41. Обучение правилам ухода за ногами

Внедрены структурированные программы обучения больных по основам развития СД и его осложнений, правильному питанию, рациональной физической нагрузке, навыкам самоконтроля гликемии, по проведению инсулинотерапии, профилактике острых и хронических осложнений СД.

Для больных СД 2 типа используется несколько видов структурированных программ:

- для больных с впервые выявленным СД 2 типа,
- для больных СД 2 типа, получающих инсулинотерапию;
- для больных СД 2 типа с осложнениями.





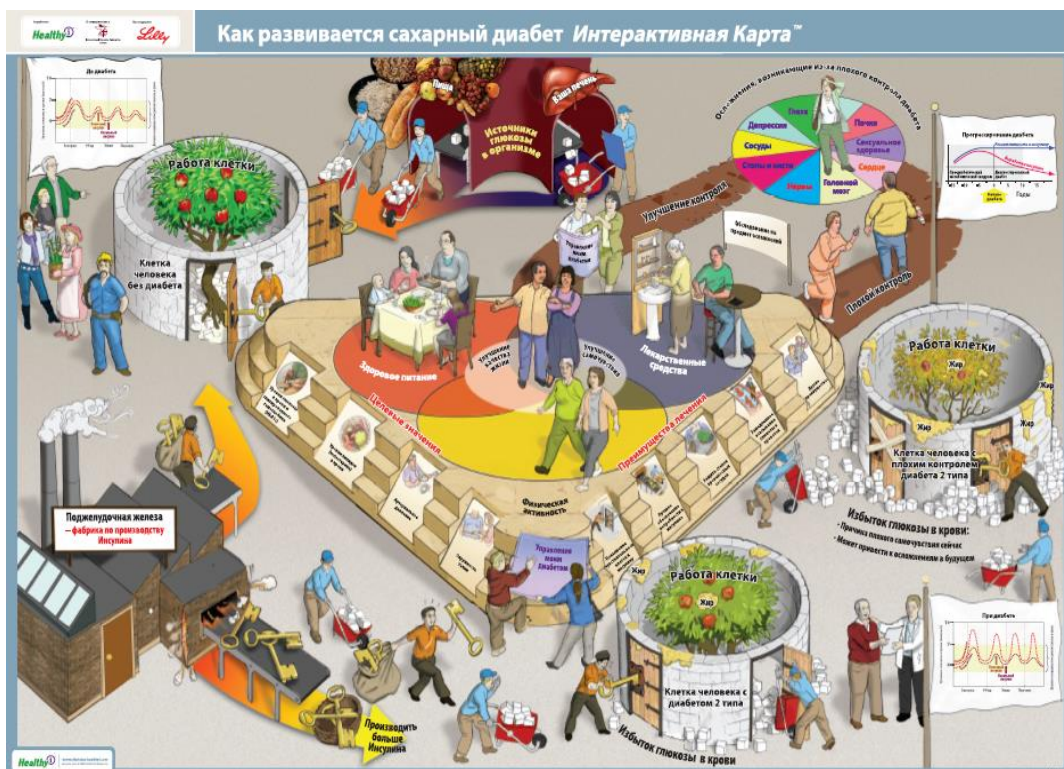


Рис. 44. Интерактивная карта «Как развивается сахарный диабет»

Обучающиеся самостоятельно принимают терапевтические решения, что способствует более высокой эффективности обучения.

Для профилактики развития и прогрессирования диабетической дистальной нейропатии огромное значение имеет обучение пациентов правильному осмотру нижних конечностей, методике подбора обуви, что предотвращает бессимптомную травматизацию. Знание первых симптомов диабетической нейропатии способствует своевременному обращению к специалисту и профилактике такого грозного осложнения, как синдром диабетической стопы.

К проведению занятий активно привлекаются ординаторы (рис. 45). Это позволяет осуществлять преемственность единых педагогических требований, используемых в образовательном процессе, контролировать качество усвоения материала и выживаемость знаний.



Рис. 45. Работа ординаторов в Школе диабета

В настоящее время все более широкое применение находит использование телекоммуникационных систем в лечении и обучении пациентов. На специально разработанных для интернет-обучения и дистанционной поддержки сайтах пациенты имеют свою «страничку» на портале (или личный кабинет), куда заносят данные самоконтроля гликемии, информацию о приемах пищи, препаратах и их дозах, эпизодах гипо- и гипергликемии, показателях массы тела, АД (рис. 46). Указанные данные должны быть доступны лечащему врачу. Это дает возможность общения с пациентом в режиме реального времени, получения «обратной связи» и быстрой коррекции медикаментозной и диетотерапии. После анализа информации врач отправляет пациенту сообщение с комментариями и ответами на интересующие вопросы, рекомендует методическую литературу (рис. 47).





Рис. 46. Использование интернет-ресурсов в образовательном процессе и дистанционной поддержке больных СД

Таким образом, непрерывный образовательный процесс в Школе диабета позволяет пациенту получить жизненно необходимые знания и практические навыки, способствует достижению конкретных терапевтических целей, снижает риск развития поздних хронических осложнений, что позволяет существенно улучшить качество жизни больных сахарным диабетом.

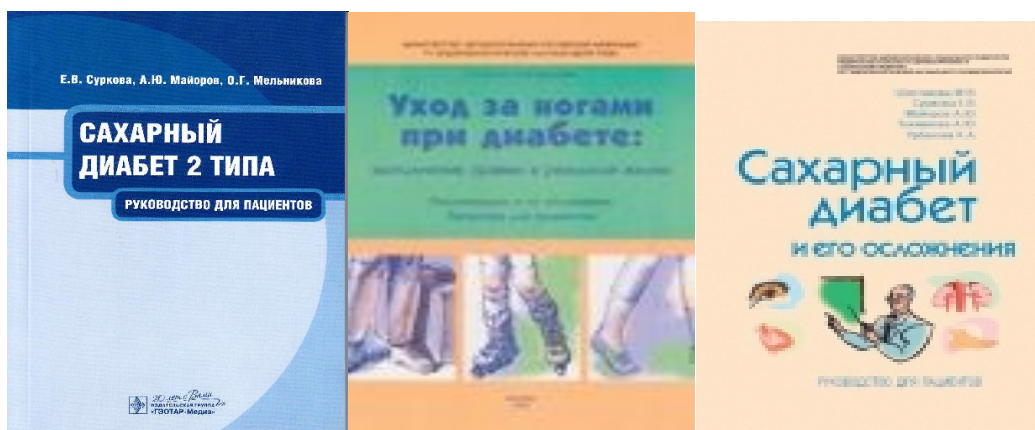


Рис. 47. Методическая литература, используемая на занятиях в Школе диабета

## Контрольные вопросы

1. Этиологическая классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1999, с дополнениями ADA, 2014).
2. Патогенез сахарного диабета 2 типа, основные факторы: инсулинорезистентность, недостаточность функции  $\beta$ -клеток в развитии относительной инсулиновой недостаточности.
3. Патогенез сахарного диабета 2 типа: нарушение инкретинового механизма, роль печени и почек в патогенезе СД 2 типа.
4. Ранняя диагностика сахарного диабета – нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак.
5. Диагностические критерии сахарного диабета, гестационного сахарного диабета.
6. Клиника сахарного диабета, особенности течения СД 2 типа.
8. Терапевтические цели лечения сахарного диабета.
9. Основные принципы диетотерапии сахарного диабета 2 типа.
10. Расчет калоража диеты больного сахарным диабетом 2 типа с учетом его фенотипа и интенсивности физической нагрузки.
11. Виды сахарозаменителей, их характеристика.
12. Понятие «Хлебная единица».
13. Классификация пероральных сахароснижающих препаратов.
14. Пероральные сахароснижающие препараты группы сульфонилмочевины I, II, III генерации, механизм действия, фармакотерапия.
15. Механизм действия препаратов группы бигуанидов. Показания и противопоказания к применению бигуанидов.
16. Агонисты рецепторов ГПП-1, ингибиторы ДПП-4 в терапии СД 2 типа.
17. Тиазолидиндионы, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз.
18. Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа в лечении СД 2 типа.
19. Классификация инсулина по продолжительности действия. Виды инсулина, аналоги инсулина.
20. Старт и режимы инсулинотерапии инсулинотерапии у больных СД 2 типа.
21. Инициация и стратификация терапии СД 2 типа.



22. Современные критерии метаболического синдрома.
23. Особенности течения и терапии артериальной гипертензии при СД 2 типа.
24. ИБС у больных СД 2 типа.
25. Коррекция дислипидемии у больных СД.
26. Особенности СД в пожилом возрасте.
27. Манифестация и лечение СД 2 типа у детей и подростков.
28. Профилактика сахарного диабета 2 типа.
29. Хирургическое лечение сахарного диабета 2 типа.
30. Принципы обучения больных СД 2 типа в Школе диабета.

## ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

1. В группу потенциально предрасположенных к сахарному диабету входят
  - а) однояйцевые близнецы, если один из них болен сахарным диабетом,
  - б) лица, у которых мать и отец больны сахарным диабетом,
  - в) женщина, родившая ребенка весом более 4,5 кг,
  - г) лица с ожирением,
  - д) все вышеперечисленное.
  
2. Первооткрывателями инсулина являются ученые
  - а) Н. Иценко и Г. Кушинг,
  - б) П. Лангерганс и О. Минковский,
  - в) Т. Аддисон и Р. Вирхов
  - г) Н. Шерешевский и Г. Тернер,
  - д) Ф. Бантинг и Ч. Бест.
  
3. Островки гормонально-активных клеток в эндокринной части поджелудочной железы были открыты
  - а) Ф. Бантингом,
  - б) Ч. Бестом,
  - в) Т. Аддисоном,
  - г) Г. Кушингом,
  - д) П. Лангергансом.
  
4. Действие инсулина на углеводный обмен характеризуется
  - а) активацией утилизации глюкозы клетками,
  - б) угнетением синтеза гликогена,
  - в) усилением глюконеогенеза,
  - г) активацией гликогенолиза,
  - д) снижением проницаемости клеточных мембран для глюкозы.
  
5. Для нарушенной толерантности к глюкозе характерным является все, кроме
  - а) отсутствия клинических симптомов сахарного диабета,

- б) нормального уровня глюкозы крови натощак,
- в) патологического теста толерантности к глюкозе,
- г) повышения уровня глюкозы плазмы натощак до 7,0 ммоль/л,
- д) постпрандиальной гликемии более 11,1 ммоль/л.

6. Толерантность к глюкозе может быть нарушена при указанных ниже заболеваниях, кроме

- а) болезнь Иценко-Кушинга,
- б) феохромоцитомы,
- в) диффузный нетоксический зоб,
- г) акромегалия,
- д) диффузный токсический зоб.

7. Продукты с низким гликемическим индексом - это

- а) мучные изделия (печенье, плюшки),
- б) картофель,
- в) бутерброд с колбасой,
- г) рис,
- д) хлеб грубого помола с маслом.

8. Наиболее оптимальное соотношение белков, жиров, углеводов в суточном рационе у больного СД 2 типа составляет

- а) 30:20:50%,
- б) 25:15:60%,
- в) 16:24:60%,
- г) 50:15:35%.
- д) 50:25:25%.

9. Для проведения самоконтроля больному сахарным диабетом необходимо все перечисленное, кроме

- а) поляриметра,
- б) тест-полоски для определения глюкозы в моче,
- в) тест-полоски для определения ацетона в моче,
- г) тест-полоски для определения глюкозы в крови,
- д) глюкометра.

10. Ожирение является фактором риска развития всех перечисленных заболеваний, кроме

- а) сахарного диабета,
- б) ишемической болезни сердца,
- в) гипертонической болезни,
- г) диффузного токсического зоба,
- д) желчнокаменной болезни.

11. Какие из указанных гормонов обладают контринсулярным действием?

- а) гормон роста,
- б) глюкагон,
- в) трийодтиронин,
- г) кортизол,
- д) все вышеперечисленное.

12. К гипогликемии при сахарном диабете может привести

- а) физическая нагрузка,
- б) адинамия,
- в) вирусное заболевание,
- г) употребление большого количества углеводов,
- д) употребление большого количества жиров.

13. Пероральный тест толерантности к глюкозе проводится с

- а) с 50 г порошка глюкозы,
- б) с 75 г растворенной в воде глюкозы,
- в) с 75 мл 40% раствора глюкозы,
- г) с 200 мл 10% раствора глюкозы,
- д) с 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

14. Наибольшая скорость всасывания инсулина с быстрым попаданием в портальную систему при инъекции в подкожно-жировую клетчатку

- а) бедра,
- б) плеча,
- в) ягодицы,
- г) живота,
- д) голени.

15. При диагностике сахарного диабета уровень гликированного гемоглобина составляет

- а) менее 5,6%,
- б) более 6,1%
- в) от 5,5% до 6,5%,
- г) 6,5% и более,
- д) более 6,0%.

16. Диагностическим критерием гестационного СД является уровень глюкозы венозной плазмы натощак

- а) более или равный 5,1 ммоль/л, но менее 7,0 ммоль/л,
- б) более или равный 5,5 ммоль/л,
- в) более или равный 6,1 ммоль/л,
- г) более или равный 6,7 ммоль/л, но менее 11,1 ммоль/л,
- д) более или равный 7,0 ммоль/л.

17. Под понятием «хлебная единица» понимают количество продукта, содержащего

- а) 12 г углеводов,
- б) 20 г углеводов,
- в) 75 г углеводов,
- г) 120 г углеводов,
- д) 120 г белка.

18. В домашней обстановке у пациента запас инсулина должен храниться

- а) в темном месте,
- б) в морозильной камере,
- в) при комнатной температуре от +18 до +25°C,
- г) в дверце холодильника при температуре от +2 до +8°C,
- д) температура хранения не имеет значения.

19. Наиболее оптимальной при проведении инъекции инсулина является длина иглы

- а) 2 см,
- б) 8 мм,
- в) 10-12 мм,

- г) 5 мм,
- д) 3 см.

20. К причинам развития липогипертрофий при инсулинотерапии относится

- а) введение комбинированных препаратов инсулина,
- б) отсутствие чередования мест введения инсулина,
- в) одноразовое использование игл,
- г) использование аналогов инсулина ультракороткого действия,
- д) использование аналогов инсулина сверхдлительного действия.

21. Инсулин короткого действия обычно вводится

- а) в 21 час,
- б) в 22 часа,
- в) за 30 мин до приема пищи,
- г) непосредственно до или сразу после приема пищи,
- д) через 15-20 мин после приема пищи.

22. Инсулин ультракороткого действия обычно вводится

- а) перед сном,
- б) при пропуске приема пищи,
- в) за 30-40 мин до приема пищи,
- г) непосредственно до или сразу после приема пищи,
- д) через 15-20 мин после приема пищи.

23. Препарат инсулина, обладающий наиболее быстрым действием

- а) «Актрапид»,
- б) «Хумулин Н»,
- в) «Хумулин Р»,
- г) «Апидра»,
- д) «Инсуман Рапид».

24. К препаратам инсулина средней продолжительности действия относится

- а) «Хумалог»,

- б) «Новорапид»,
- в) «Протафан»,
- г) «Апидра»,
- д) «Инсуман Рапид».

25. К аналогам инсулина длительного действия относится

- а) «Актрапид»,
- б) «Новорапид»,
- в) «Протафан»,
- г) «Апидра»,
- д) «Лантус».

26. К аналогам инсулина сверхдлительного действия относится

- а) «Актрапид»,
- б) «Новорапид»,
- в) «Протафан»,
- г) «Апидра»,
- д) «Тресиба».

27. К фиксированным комбинациям инсулина относится

- а) «Инсуман базал»,
- б) «Новомикс 30»,
- в) «Протафан»,
- г) «Апидра»,
- д) «Тресиба».

28. В препарате «Гуджео» концентрация инсулина гларгин составляет \_\_\_\_\_ Ед/мл

- а) 300,
- б) 40,
- в) 600,
- г) 130,
- д) 220.

29. Коррекция дозы инсулина проводится по

- а) уровню сахара мочи,
- б) гликемическому профилю,

- в) уровню ХС ЛПНП,
- г) уровню триглицеридов,
- д) уровню С-пептида.

30. К недостаткам помповой инсулинотерапии относится

- а) снижение суммарной суточной дозы инсулина,
- б) повышение суммарной суточной дозы инсулина,
- в) низкая вариабельность сахароснижающей активности инсулина,
- г) риск развития кетоацидоза при неисправности помпы,
- д) непрерывное мониторирование уровня глюкозы в режиме реального времени.

31. К противопоказаниям для проведения непрерывного мониторирования гликемии относится

- а) диабетическая нефропатия,
- б) диабетическая ретинопатия,
- в) синдром диабетической стопы,
- г) аллергия на компоненты лейкопластыря или сенсора,
- д) декомпенсированный сахарный диабет.

32. К гипогликемии при СД 2 типа может привести

- а) заболевание ОРВИ,
- б) стресс,
- в) недостаточное содержание углеводов в пище,
- г) гиподинамия,
- д) артериальная гипертензия.

33. Наиболее доказанным нефропротективным эффектом при сахарном диабете 2 типа и артериальной гипертензии обладают

- а) альфа-адреноблокаторы,
- б) бета-адреноблокаторы,
- в) блокаторы кальциевых каналов,
- г) блокаторы рецепторов ангиотензина II,
- д) петлевые диуретики.

34. Сахарный диабет 2 типа развивается вследствие

- а) опухоли поджелудочной железы,



- б) генетически обусловленных дефектов функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы,
- в) аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы,
- г) травмы поджелудочной железы,
- д) инсулинорезистентности и относительного дефицита инсулина.

35. Для больных сахарным диабетом 2 типа характерно

- а) снижение инкретинового эффекта,
- б) отсутствие изменений в секреции инкретина,
- в) повышение секреции глюкозозависимого инсулинотропного полипептида,
- г) повышение инкретинового эффекта,
- д) повышение секреции глюкагоноподобного пептида-1.

36. Распространенность артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа составляет

- а) более 50%,
- б) менее 50%,
- в) менее 30%,
- г) менее 20%,
- д) менее 10%.

37. Препарат выбора для снижения гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением

- а) гликлазид,
- б) метформин,
- в) глибенкламид,
- г) репаглинид,
- д) глипизид.

38. Препарат выбора для снижения гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением

- а) гликлазид,
- б) дапаглифлозин,
- в) глибенкламид,
- г) репаглинид,

д) глипизид.

39. Механизм действия группы бигуанидов

- а) усиление всасывания углеводов в кишечнике,
- б) увеличение секреции инсулина  $\beta$ -клетками,
- в) замедление всасывания аминокислот в кишечнике,
- г) повышение чувствительности инсулиновых рецепторов,
- д) снижение реабсорбции глюкозы почками.

40. К побочным действиям метформина относится развитие

- а) гипергликемических реакций,
- б) аллергических реакций,
- в) артериальной гипертензии,
- г) артериальной гипотензии,
- д) диспепсических расстройств.

41. Показание к назначению производных сульфонилмочевины

- а) гестационный сахарный диабет,
- б) сахарный диабет 2 типа с нормальной массой тела,
- в) сахарный диабет 1 типа,
- г) сахарный диабет 2 типа с ожирением,
- д) сахарный диабет 2 типа при беременности.

42. Сахароснижающий препарат, выделяющийся преимущественно через желудочно-кишечный тракт, это

- а) метформин,
- б) акарбоза,
- в) глибенкламид,
- г) гликвидон,
- д) инсулин.

43. Препарат, противопоказанный при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин

- а) гликлазид МВ,
- б) ситаглиптин,
- в) эксенатид,
- г) гликвидон,

д) инсулин.

44. Группа препаратов, рекомендуемая при хронической болезни почек 1-5 стадии

- а) ингибиторы дипептидилпептидазы-4,
- б) тиазолидиндионы,
- в) препараты сульфонилмочевины,
- г) бигуаниды,
- д) глифлозины.

45. Препарат, противопоказанный при хронической болезни почек 3А стадии

- а) лираглутид,
- б) метформин,
- в) гликлазид МВ,
- г) глибенкламид,
- д) алоглиптин.

46. Наиболее частые побочные эффекты при приеме глифлозинов

- а) гипогликемия,
- б) мочевая и генитальная инфекция,
- в) прибавка массы тела,
- г) лактатацидоз,
- д) диспепсические явления.

47. Недостатком лечения тиазолидиндионами является

- а) задержка жидкости,
- б) действие только на прандиальную гликемию,
- в) развитие гипогликемий,
- г) лактатацидоз,
- д) диспепсические явления.

48. Механизм действия лираглутида

- а) подавление действия глюкагона и стимуляция секреции инсулина,
- б) стимуляция секреции инсулина и глюкагона,
- в) снижение всасывания углеводов в кишечнике,

г) снижение реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах,

д) блокирование глюконеогенеза.

49. Препарат, рекомендуемый при сочетании сахарного диабета 2 типа и ожирения

а) гликлазид («Диабетон МВ»),

б) глибенкламид («Манинил»),

в) лираглутид («Саксенда»),

г) репаглинид («Новонорм»),

д) глимепирид («Амарил»).

50. Механизм сахароснижающего действия ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа заключается в:

а) увеличение числа тканевых рецепторов инсулина

б) стимуляции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы

в) подавление продукции глюкагона

г) увеличение чувствительности инсулинозависимых тканей к эндогенному инсулину

д) уменьшение реабсорбции глюкозы в почке.

## ОТВЕТЫ К ТЕСТОВОМУ КОНТРОЛЮ

|        |        |
|--------|--------|
| 1 – д  | 26 – б |
| 2 – д  | 27 – б |
| 3 – д  | 28 – а |
| 4 – а  | 29 – б |
| 5 – д  | 30 – г |
| 6 – в  | 31 – г |
| 7 – д  | 32 – в |
| 8 – в  | 33 – г |
| 9 – а  | 34 – д |
| 10 – г | 35 – а |
| 11 – д | 36 – а |
| 12 – а | 37 – б |
| 13 – б | 38 – б |
| 14 – г | 39 – г |
| 15 – г | 40 – д |
| 16 – а | 41 – б |
| 17 – а | 42 – г |
| 18 – г | 43 – в |
| 19 – г | 44 – а |
| 20 – б | 45 – г |
| 21 – в | 46 – б |
| 22 – г | 47 – а |
| 23 – г | 48 – а |
| 24 – в | 49 – в |
| 25 – д | 50 – д |

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1  
ББ –  $\beta$ -блокаторы  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид 1  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИАП-1 - ингибитора активатора плазминогена 1 типа  
иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4  
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа  
ИР - инсулинорезистентность  
ЛАДА (LADA) – латентный аутоиммунный диабет взрослых (Latent autoimmune diabetes in adults)  
НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени  
НМГ – непрерывное мониторирование глюкозы  
НПХ – нейтральный протамин Хагедорна  
ПСМ – препараты сульфонилмочевины  
ПССП – пероральные сахароснижающий препараты  
НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе  
ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест  
СД – сахарный диабет  
САД – систолическое артериальное давление  
ФА – физическая активность  
ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания  
ADA – American Diabetes Association (Американская Диабетическая Ассоциация)  
EASD - European Association for the Study of Diabetes (Европейская ассоциация по изучению диабета)  
IDF - American Diabetes Association (Американская Диабетическая Ассоциация)  
ISPAD – International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (Международное общество по диабету у детей и подростков)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. - М., 2019. – 211 с.
2. Аметов А. С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / А. С. Аметов. - М. : ГЕОТАР-Медиа, 2013.
3. Аметов А. С. Терапевтическое обучение больных: прошлое, настоящее, будущее / А. С. Аметов, Б. И. Валитов, Н. А. Черникова. - Сахарный диабет. - 2012. - Т. 15, № 1. - С. 71-77.
4. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, В. Ю. Каплунова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2018. – Т.14, №5. – С. 757-764.
5. Лечение морбидного ожирения. Национальные клинические рекомендации / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, М. В. Шестакова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2018. - № 1. – С. 53-70.
6. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. - 2018. - Т. 21, № 3. - С. 144-159.
7. Дедов И. И. Эндокринология / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. – М. : Геотар-Медиа, 2015.
8. Дедов И. И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И. И. Дедов, М. В. Шестаков, Г. Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104-112.

9. Емельянов А. О. Всемирный день диабета / А. О. Емельянов // Сахарный диабет. – 2009. - № 4. – С. 124-125.
10. Обновленные клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 9-й выпуск. На что обратить внимание / Интервью с М. В. Шестаковой // Consilium Medicum. – Т. 21, № 4. – С. 9-13.
11. Осложнения сахарного диабета / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. - М. : МИА, 2017.
12. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. - М. : МИА, 2016.
13. Соснова Е. А. Метаболический синдром / Е. А. Соснова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2016. – Т. 3, № 4. – С. 172-180.
14. Трошина Е. А. Эндокринологические аспекты бариатрической хирургии / Е. А. Трошина, Е. В. Ершов, Н. В. Мазурина // Consilium Medicum. – Т. 21, № 4. – С. 50-55.
15. Эндокринология / под ред. В. В. Потемкина. - М. : МИА, 2013.
16. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Glycemic Targets // Diabetes Care. - 2017. - Vol. 40, № 1. - P. 1048-1056.
17. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2018 // Diabetes Care. - 2018. - Vol. 41, № 1. – 1159 p.
18. Colosia, A. D. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies : a systematic literature review / A. D. Colosia, R. Palencia, S. Khan // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Targets and Therapy. - 2013. - № 6. - P. 327-338.



19. Fried, M. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders – European Chapter (IFSO – EC) and European Association for the Study of Obesity (EASO) / M. Fried, V. Yumuk, G. Oppert // Obesity Surgery. – 2014. – Vol. 24, № 1. – P. 42-55.

20. Zinman B. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 Diabetes / B. Zinman, C. Wanner, J. M. Lachin [et al.]. // New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 373, № 22. – P. 2117-2128.

## **СОДЕРЖАНИЕ**

Введение .....3

|  |     |
|--|-----|
| Клиническая картина сахарного диабета .....  | 5   |
| Классификация сахарного диабета .....  | 6   |
| Патогенез сахарного диабета 2 типа .....   | 8   |
| Диагностика сахарного диабета .....  | 11  |
| Терапевтические цели при сахарном диабете 1 и 2 типа .....                           | 13  |
| Лечение сахарного диабета 2 типа .....   | 16  |
| Диетотерапия .....   | 16  |
| Физическая нагрузка при сахарном диабете 2 типа .....                                | 25  |
| Медикаментозное лечение сахарного диабета 2 типа .....                               | 26  |
| Инсулинотерапия при сахарном диабете 2 типа .....                                    | 56  |
| Непрерывное мониторирование уровня глюкозы .....                                     | 80  |
| Ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа ...                        | 84  |
| Бариатрическая (метаболическая) хирургия в лечении<br>сахарного диабета 2 типа ..... | 87  |
| Сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия .....                              | 90  |
| Сахарный диабет 2 типа в пожилом возрасте .....                                      | 93  |
| Сахарный диабет 2 типа и ишемическая болезнь сердца .....                            | 97  |
| Сахарный диабет 2 типа у детей и подростков .....                                    | 102 |
| Группы риска и профилактика сахарного диабета 2 типа ....                            | 104 |
| Обучение пациентов с сахарным диабетом 2 типа в Школе<br>диабета .....               | 105 |
| Контрольные вопросы .....  | 112 |
| Тестовый контроль .....  | 114 |
| Список сокращений .....  | 126 |
| Литература .....   | 127 |