



Сахарный диабет 2 типа: легко ли поставить диагноз и как выбрать лечение

М. В. Шестакова, О. Ю. Сухарева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, г. Москва

Цель обзора: привлечь внимание медицинской общественности (терапевтов, врачей общей практики, семейных врачей и др.) к проблеме ранней диагностики, дифференциальной диагностики и лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) как к самой масштабной эндокринной проблеме, входящей в перечень неинфекционных эпидемий XXI века.

Основные положения. СД2, несмотря на кажущуюся легкость диагностики, часто выявляется поздно, и лечение не назначается вовремя. В связи с этим заболевание сопровождается высокой частотой развития микро- и макрососудистых осложнений. В обзоре представлены основные клинико-лабораторные диагностические маркеры СД2, характеристика других этиопатогенетических вариантов СД у взрослых и детей, протекающих под маской СД2. Описаны сравнительная эффективность, преимущества и недостатки современных классов сахароснижающих препаратов.

Заключение. Своевременная диагностика СД2 затруднена вследствие стертости клинической картины и бессимптомного течения заболевания. Сложившаяся ситуация требует активного участия врачей общего профиля и других медицинских направлений в скрининге групп риска на СД2. При подозрении на иные формы диабета (иммунные, моногенные) необходимо направление больных в специализированные центры для установления диагноза и назначения персонализированного лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диагностика, сахароснижающие препараты.



Type 2 Diabetes Mellitus: Ease of Diagnosis, and Choice of Treatment

M. V. Shestakova, O. Yu. Sukhareva

National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow

Objective of the Review: To raise awareness among medical specialists (internists, general/family practitioners, etc.) about the early diagnosis, differential diagnosis, and treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) as the most significant endocrine disorder recognized as a noninfectious epidemic in the 21st century.

Key Points: Although diagnosis of T2DM may seem easy, it is often delayed. Thus, treatment is not timely administered, which results in a high rate of microvascular and macrovascular complications. The review describes the main clinical and laboratory diagnostic markers of T2DM, and the characteristic features of other etiopathogenic types of DM in adults and children that mimic T2DM. It also compares the effectiveness, advantages, and shortcomings of modern glucose-lowering agents.

Conclusion: Timely diagnosis of T2DM is difficult because its clinical signs are vague and may be absent. In this situation, screening of those at risk for T2DM requires the active involvement of general practitioners and doctors specializing in other fields.

If other types of diabetes (immune or monogenic) are suspected, patients should be referred to specialized centers for diagnosis and personalized treatment.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, diagnosis, glucose-lowering agents.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — самое распространенное эндокринное заболевание на планете. По данным Международной диабетической федерации, в 2015 году СД страдали 415 млн взрослых жителей планеты, из них более 90% — это пациенты с СД2 [1]. Около 50% больных не осведомлены о своем диагнозе. Прогнозируется, что к 2040 г. каждый 10-й взрослый на Земле будет болен СД [1].

В России за период 2000–2016 гг. число зарегистрированных больных СД выросло более чем в 2 раза. Общая численность пациентов в базе Государственного регистра СД на 31.12.2016 составила 4,348 млн человек (3% населения РФ), из них: СД2 — 92% (4 001 860 чел.), СД 1 типа (СД1) — 6% (255 385 чел.), другие типы СД — 2% (75 123 чел.), при формировании общей численности учтены 16 054 пациента, у которых тип СД не уточнен [2].

Реальная распространенность СД2 в нашей стране недавно была оценена во всероссийском эпидемиологическом исследовании NATION. В ходе исследования установлено, что среди взрослого населения России в возрасте 20–79 лет СД2 страдают 5,4% населения, при этом 54% не знают о своем заболевании. У 19,3% наблюдается предиабет или высокий

риск развития СД2 [3]. При экстраполяции этих данных на население России можно утверждать, что СД2 имеют не менее 6,5 млн, а предиабет — не менее 25 млн граждан нашей страны в возрасте от 20 до 79 лет.

Высокий прирост количества пациентов с СД2 в последние десятилетия связывают с демографическим старением населения, быстрым экономическим развитием, растущей урбанизацией, изменением пищевых привычек в сторону употребления продуктов быстрого питания и снижением физической активности.

ЛЕГКО ЛИ В XXI ВЕКЕ ПОСТАВИТЬ ДИАГНОЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА?

Кажется, что очень легко: обнаружен повышенный уровень глюкозы в крови у взрослого тучного человека — и диагноз поставлен! Однако для СД2 характерно постепенное развитие, в подавляющем большинстве случаев рост содержания глюкозы в крови у лиц зрелого и пожилого возраста протекает бессимптомно, что нередко приводит к диагностике заболевания только тогда, когда уже присоединились тяжелые сосудистые или инфекционные осложнения (нарушения зрения, трофические незаживающие язвы на ногах, снижение

Сухарева Ольга Юрьевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. E-mail: olgasukhareva@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна — академик РАН, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе и директор Института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. E-mail: Shestakova.mv@gmail.com

функции почек). Развитие кетоацидоза при СД2 в первые годы обычно не наблюдают.

Такие считающиеся характерными признаками гипергликемии, как жажда, учащенное мочеиспускание, обычно появляются при снижении инсулин-секретирующей массы β -клеток поджелудочной железы более чем на 50%. Могут возникнуть склонность к гнойничковым заболеваниям кожи, фурункулез, кожный зуд, кандидоз, плохое заживление ран. Только потеря более 70% массы β -клеток поджелудочной железы проявляется нарастающей клинической симптоматикой (жаждой, немотивированной слабостью), снижением массы тела (до 10–15 кг).

Основной лабораторный маркер СД — повышенный уровень гликемии натощак или после еды — нередко устанавливается либо случайно, либо при прохождении диспансерного обследования. Более того, уровень глюкозы плазмы натощак у 30% больных СД2 может быть ниже порогового диагностического уровня для диабета, что усыпляет бдительность врачей. Поэтому при подозрении на СД2 необходимо проводить пероральный глюкозотолерантный тест с нагрузкой 75 г безводной глюкозы и определять уровень гликемии до и через 2 часа после нагрузки. Диагностические критерии СД представлены в *таблице 1*.

С 2011 г. ВОЗ одобрила использование уровня гликированного гемоглобина 6,5% как диагностического критерия СД (нормальным считается уровень до 6%) [4].

Активный скрининг на наличие СД необходимо проводить среди лиц группы риска: это люди старшей возрастной группы с ожирением или избыточной массой тела, с отягощенным анамнезом (родственники 1-й линии с СД2), женщины, перенесшие гестационный СД (т. е. диабет, возникший во время беременности), лица с дислипидемией, АГ, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Следствие поздней диагностики СД2 — быстрое развитие сосудистых осложнений (диабетических нефро- и ретинопатии, нейропатии, синдрома диабетической стопы, ССЗ).

В России утверждены «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», обновляемые каждые 2 года, в которых определена последовательность действий для активного скрининга СД и его осложнений с момента установления диагноза, так как возможно многолетнее скрытое бессимптомное течение заболевания [5].

МНОГООБРАЗИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Совокупность накопленных данных об этиологии, патогенезе и генетических основах заболевания, усовершенствование диагностических инструментов, в частности повышение доступности иммунологических и генетических исследований, позволяют рассматривать когорту больных «традиционным» СД2 как некую условную совокупность пациентов с гетерогенными заболеваниями, объединенных синдромом гипергликемии. Иными словами, СД2 является диагнозом исключения, при котором необходимо исключить другие возможные причины развития гипергликемии, протекающие без кетоацидоза и потребности лечения инсулином, по крайней мере в первые годы. Многообразие патогенетических механизмов, способствующих возникновению и поддержанию гипергликемии, объемная палитра генетических маркеров предрасположенности к СД2, клинические проявления преобладания того или иного механизма развития гипергликемии могут приводить к развитию различных подтипов СД2 с необходимостью индивидуального (персонализированного) выбора терапии [6].

Diabesity LADA (Latent autoimmune diabetes mellitus in adults) свойственны клинко-лабораторные показатели,

Таблица 1

Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена (Всемирная организация здравоохранения, 1999–2013)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	цельная капиллярная кровь	венозная плазма
<i>Норма</i>		
Натощак и через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ)	< 5,6 < 7,8	< 6,1 < 7,8
<i>Сахарный диабет</i>		
Натощак* или через 2 ч после ПГТТ* или случайное определение (при наличии симптомов гипергликемии)	≥ 6,1 ≥ 11,1 ≥ 11,1	≥ 7,0 ≥ 11,1 ≥ 11,1
<i>Нарушенная толерантность к глюкозе</i>		
Натощак (если определяется) и через 2 ч после ПГТТ	< 6,1 ≥ 7,8 и < 11,1	< 7,0 ≥ 7,8 и < 11,1
<i>Нарушенная гликемия натощак</i>		
Натощак и через 2 ч после ПГТТ (если определяется)	≥ 5,6 и < 6,1 < 7,8	≥ 6,1 и < 7,0 < 7,8

* Диагноз сахарного диабета всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами.

характерные как для СД1, так и для СД2, в связи с чем его иногда называют диабетом типа «полтора». Фактически этим термином определяется заболевание у лиц с фенотипическими признаками СД2, при котором, несмотря на наличие аутоантител, дисфункция β-клеток развивается медленно [7]. Возраст дебюта LADA может варьировать от 25 до 70 лет [8].

Сходство LADA диабета с СД1 заключается в наличии специфических аутоиммунных маркеров (антител к глутаматдекарбоксилазе или к другим компонентам островковых клеток поджелудочной железы), отсутствии ожирения и семейного анамнеза СД.

Сходство с СД2 проявляется в отсутствии потребности в лечении инсулином в первые 6–12 месяцев от дебюта и кетоза/кетацидоза, нормальной базальной концентрации С-пептида сыворотки крови, дебюте в возрасте старше 30–35 лет. Гены, ассоциированные с развитием диабета типа LADA, характерны как для СД1 (*HLA-DQB1*, *PTPN22*), так и СД2 (*TCF7L2*, *FTO*, *SLC30A8*). Некоторые авторы отмечают при LADA наличие инсулинорезистентности (ИР) [8].

Несмотря на относительно нормальную секрецию инсулина в первые месяцы от начала диабета типа LADA и отсутствие необходимости введения экзогенного инсулина, показано, что раннее начало инсулинотерапии даже в небольших дозах при LADA способствует пролонгации остаточной секреторной функции β-клеток. И напротив, отдаление начала инсулинотерапии при этой форме СД, как правило, приводит к риску раннего развития сосудистых осложнений, что подчеркивает важность своевременной дифференциальной диагностики.

СД с ожирением и склонностью к кетозу является неиммунным вариантом СД взрослых. Впервые описан в афроамериканской популяции и также представляет собой гибридную форму СД. У 80% таких больных развивается ремиссия (нормализация углеводного обмена), несмотря на выраженный дефицит инсулина, и инсулинотерапию отменяют. У большинства пациентов симптомы заболевания с развитием кетоза вновь возобновляются через достаточно большой период (10 и более лет). Генетическая основа заболевания на настоящий момент неизвестна.

Липоатрофический диабет — это специфический СД, развивающийся при липодистрофиях (гетерогенная группа редких заболеваний, при которых происходит полная или частичная потеря подкожно-жировой клетчатки, сопровождающаяся ИР и другими метаболическими нарушениями) [9]. Заболевание связано с генетически обусловленными дефектами адипогенеза, ускоренным апоптозом адипоцитов, нарушенной секрецией адипокинов (лептина, адипонектина). Чем меньше у пациента остается нормальной жировой ткани, тем больше триглицеридов откладывается в печени и скелетной мускулатуре, способствуя нарастанию ИР и большей выраженности метаболических нарушений.

Ключевая особенность терапии — необходимость коррекции выраженной ИР. При этом эффект самого распространенного инсулин-сенситайзера метформина недостаточен даже в комбинации с другими традиционными пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином. Тиазолидинионы (глитазоны) как средства, устраняющие ИР, являются препаратами патогенетического выбора при этой форме заболевания.

В феврале 2014 г. Food and Drug Administration было одобрено применение человеческого рекомбинантного аналога лептина (метрелептина) для лечения генерализованных липодистрофий. Препарат эффективен в отношении одновременного контроля гликемии и дислипидемии посредством

снизения глюконеогенеза, повышения утилизации глюкозы в мышцах, ослабления липтоксичности для периферических тканей, снижения аппетита.

СД2 у детей. СД2 долгое время считался заболеванием, характерным исключительно для лиц старшей возрастной группы, а случаи в практике педиатра были казуистической редкостью. Однако в последнее время число детей и подростков с СД2 значительно возросло: по состоянию на 2016 г. в РФ более чем у 1350 детей и подростков зарегистрирован СД2 [2]. Рост распространенности этого варианта СД является следствием общих негативных тенденций в обществе, которые затронули и образ жизни детей (высококалорийное питание, фаст-фуд, низкая физическая активность).

В 90% случаев развивается на фоне уже имеющегося у ребенка ожирения (при этом почти всегда в семьях детей с СД2 у родственников есть и ожирение, и СД2). Снижение массы тела, увеличение физической активности, правильное питание — базовые принципы терапии.

Заболевание обычно начинается после 10–12 лет и сопровождается типичными нарушениями, характерными для метаболического синдрома у взрослых: ожирением, ИР, АГ, дислипидемией. При неэффективности немедикаментозных методов коррекции углеводных нарушений у детей старше 10 лет разрешено применение метформина (с максимальной суточной дозой не более 2000 мг). Важно учитывать, что при возникновении СД2 в детском возрасте возможно быстрое развитие и прогрессирование сосудистых осложнений.

У детей проводится дифференциальная диагностика СД2 с моногенными формами СД типа MODY (Maturity-onset diabetes of the young), с редкими генетическими синдромами. В целом неиммунные формы СД (то есть СД «не 1 типа») могут составлять до 10% всех случаев СД у детей и подростков [10].

Диабет типа MODY («СД зрелого типа у молодых») характеризуется достаточно ранним началом (в возрасте младше 25 лет), мягкой манифестацией с бессимптомной гипергликемией, отсутствием ожирения, обязательным семейным анамнезом наличия СД у родственников. Преобладающим патогенетическим дефектом, как правило, является дисфункция β-клеток (нарушенная секреция инсулина) при отсутствии ИР, но при этом потребность в инсулинотерапии наступает поздно.

Диабет типа MODY неоднороден. К настоящему времени известно как минимум 13 подтипов MODY, имеющих существенные клинические и генетические различия [11]. Каждый генотип обуславливает реализацию соответствующего уникального фенотипа, что определяет клинические особенности течения заболевания и индивидуальный выбор терапии (табл. 2).

При лечении диабета типа MODY эффективны либо диета, либо препараты сульфонилмочевины, либо инсулин. В последнее время стали доступны генетические диагностические панели диабета MODY, что позволяет верифицировать диагноз и избрать эффективный вид лечения.

ЛЕЧЕНИЕ КЛАССИЧЕСКОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Основой терапии классического СД2 является модификация образа жизни, заключающаяся в соблюдении принципов здорового питания (преимущественно низкокалорийного, богатого клетчаткой, с низким гликемическим индексом) и режима активных (соответственно возрасту) физических нагрузок.

Медикаментозное лечение СД2 базируется на применении средств, влияющих на основные патогенетические механизмы, приводящие к нарушению углеводного обмена.

В 2009 г. известный американский диабетолог R. De Fronzo сформулировал концепцию «угрожающего октета» в развитии СД2, в которой перечислены 8 основных звеньев его патогенеза: резистентность мышечной и жировой ткани к инсулину, активация выброса глюкозы из гликогена печени, снижение секреции инсулина и увеличение продукции глюкагона поджелудочной железой, уменьшение активности гормонов ЖКТ (инкретинов), повышение реабсорбции глюкозы почками, увеличение всасывания глюкозы в кишечнике, рост активности центров аппетита в головном мозге (рис.) [11].

Из медикаментозных средств в настоящее время в арсенале врачей-диабетологов имеется несколько классов сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные патогенетические механизмы развития СД2, включая инсулины:

- 1) снижающие ИР периферических тканей: бигуаниды (метформин), тиазолидинионы;
- 2) стимулирующие секрецию инсулина (секретагоги): препараты сульфонилмочевины, несульфонилмочевинные секретагоги (глиниды);
- 3) препараты инкретинового ряда, стимулирующие секрецию инсулина и подавляющие секрецию глюкагона: ингибиторы дипептидипептидазы 4 (иДПП-4), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1);
- 4) блокирующие всасывание глюкозы в ЖКТ: ингибиторы α-глюкозидазы (акарбоза);
- 5) блокирующие реабсорбцию глюкозы в почечных канальцах: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2);
- 6) препараты центрального действия: агонисты дофаминовых рецепторов (бромкриптин);
- 7) инсулины:
 - человеческие генно-инженерные короткого действия;
 - человеческие генно-инженерные средней продолжительности действия;
 - прандиальные аналоги инсулина человека ультракороткого действия;
 - базальные аналоги инсулина человека длительного действия;

- базальные аналоги инсулина человека сверхдлительного действия;
- готовые смеси инсулинов короткого действия и средней продолжительности действия;
- готовые смеси аналога инсулина ультракороткого действия и протаминированного аналога инсулина ультракороткого действия;
- готовая комбинация аналога инсулина сверхдлительного действия и аналога инсулина ультракороткого действия.

Суммарно сведения об эффективности, преимуществах и недостатках всех групп и классов сахароснижающих препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации, представлены в таблице 3 [4].

Рис. Патогенез сахарного диабета 2 типа (СД2) и классы лекарственных препаратов для его лечения (по данным [11]).

Примечания.

1. аГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, МЕТ — метформин, ПСМ — препараты сульфонилмочевины, ТЗД — тиазолидинионы.
2. Бромкриптин не зарегистрирован в РФ для лечения СД2



Таблица 2

Основные варианты моногенных форм сахарного диабета типа MODY

Вариант диабета	Доля среди моногенных форм диабета, %	Мутация гена	Основной дефект	Лечение
MODY-1	3–5	Ядерный фактор гепатоцитов 4α	Дефицит инсулина	Препараты сульфонилмочевины (ПСМ), прандиальный инсулин
MODY-2	15–20	Глюкокиназы	Легкий дефицит инсулина, отсутствие симптоматики	Диета, редко ПСМ
MODY-3	70	Ядерный фактор гепатоцитов 1α	Дефицит стимулированной секреции инсулина	Диета, ПСМ, при длительном течении диабета — инсулин
MODY-4	< 1	Инсулиновый промоторный фактор 1 (Insulin promoter factor 1)	Агенезия поджелудочной железы, дефицит инсулина	Инсулин
MODY-5	3	Ядерный фактор гепатоцитов 1β	Инсулинорезистентность печени, дефицит инсулина	Инсулин
MODY-6	Очень редко	Ген нейрогенной дифференциации 1	Дефицит инсулина	Инсулин

Сравнительная эффективность, преимущества и недостатки современных сахароснижающих препаратов [4]

Группы препаратов	Снижение уровня гликированного гемоглобина на фоне монотерапии, %	Преимущества	Недостатки	Примечания
<i>Влияющие на инсулинорезистентность</i>				
Бигуаниды: метформин, метформин пролонгированного действия	1,0–2,0	<ul style="list-style-type: none"> Низкий риск гипогликемии; отсутствие влияния на массу тела; улучшение липидного профиля; доступность в фиксированных комбинациях (с СМ, ингибиторами ДПП-4); снижение риска инфаркта миокарда у пациентов с СД2 и ожирением, развития СД2 у лиц с НТГ; потенциальный кардиопротективный эффект (не доказан в комбинации с СМ); низкая цена 	<ul style="list-style-type: none"> Желудочно-кишечный дискомфорт; риск лактатацидоза (редко); риск дефицита витамина В₁₂ при длительном применении 	<p>Противопоказан при скорости клубочковой фильтрации < 45 мл/мин, при печеночной недостаточности; остром коронарном синдроме; заболеваниях, сопровождающихся гипоксией; алкоголизме, ацидозе любого генеза; беременности и лактации.</p> <p>Препарат должен быть отменен за 2 суток до и после выполнения рентгеноконтрастных процедур, больших оперативных вмешательств</p>
Тиазолидиндионы: пиоглитазон, росиглитазон	0,5–1,4	<ul style="list-style-type: none"> Снижение риска макрососудистых осложнений (пиоглитазон), развития СД2 у лиц с НТГ; низкий риск гипогликемии; улучшение липидного спектра крови; потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток 	<ul style="list-style-type: none"> Прибавка массы тела; периферические отеки; увеличение риска переломов трубчатых костей у женщин; медленное начало действия; высокая цена 	<p>Противопоказаны при заболеваниях печени, отеках любого генеза, сердечной недостаточности любого функционального класса, ишемической болезни сердца в сочетании с приемом нитратов, кетоацидозе; при одновременном приеме инсулина (за исключением подтвержденных случаев выраженной инсулинорезистентности); при беременности и лактации</p>
<i>Стимулирующие секрецию инсулина (секретагоги)</i>				
Препараты СМ: гликлазид, гликлазид МВ, глимепирид, гликвидон, глипизид, глибенкламид	1,0–2,0	<ul style="list-style-type: none"> Быстрое достижение эффекта; опосредованное снижение риска микрососудистых осложнений; нефро- и кардиопротекция (гликлазид МВ); низкая цена 	<ul style="list-style-type: none"> Риск гипогликемии; быстрое развитие резистентности; прибавка массы тела; отсутствие однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности, особенно в комбинации с метформином 	<p>Противопоказаны при почечной (кроме гликлазида, глимепирида и гликвидона) и печеночной недостаточности, кетоацидозе, беременности и лактации</p>
Глиниды: репаглинид, натеглинид	0,5–1,5	<ul style="list-style-type: none"> Контроль постпрандиальной гипергликемии; быстрое начало действия; возможность использования у лиц с нерегулярным режимом питания 	<ul style="list-style-type: none"> Риск гипогликемии (сравним с СМ); прибавка массы тела; отсутствие информации по долгосрочной эффективности и безопасности; применение кратно количеству приемов пищи; высокая цена 	<p>Противопоказаны при почечной (кроме репаглинида) и печеночной недостаточности, кетоацидозе, беременности и лактации</p>

Группы препаратов	Снижение уровня гликированного гемоглобина на фоне монотерапии, %	Преимущества	Недостатки	Примечания
<i>Средства с инкретиновой активностью</i>				
Ингибиторы ДПП-4: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, гозоглиптин	0,5–1,0	<ul style="list-style-type: none"> Низкий риск гипогликемий; отсутствие влияния на массу тела; доступность в фиксированных комбинациях с метформином; потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток 	<ul style="list-style-type: none"> Потенциальный риск панкреатитов (не подтвержден); высокая цена 	Возможно применение на всех стадиях хронической болезни почек, включая терминальную, с соответствующим снижением дозы (линаглиптин — без снижения дозы). С осторожностью при тяжелой печеночной недостаточности (кроме саксаглиптина, линаглиптина); противопоказаны при кетоацидозе, беременности и лактации
Агонисты рецепторов ГПП-1: эксенатид, эксенатид пролонгированного действия, лираглутид, ликсисенатид, дулаглутид	0,8–1,8	<ul style="list-style-type: none"> Низкий риск гипогликемии; снижение массы тела, артериального давления, общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями (лираглутид)*; потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток 	<ul style="list-style-type: none"> Желудочно-кишечный дискомфорт; формирование антител (преимущественно на фоне приема эксенатиды); потенциальный риск панкреатита (не подтвержден); инъекционная форма введения; высокая цена 	Противопоказаны при тяжелой почечной и печеночной недостаточности, кетоацидозе, беременности и лактации
<i>Блокирующие всасывание глюкозы</i>				
Ингибиторы α -глюкозидаз: акарбоза	0,5–0,8	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие влияния на массу тела; низкий риск гипогликемии; снижает риск развития СД2 у лиц с НТГ 	<ul style="list-style-type: none"> Желудочно-кишечный дискомфорт; низкая эффективность; прием 3 раза в сутки 	Противопоказан при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, почечной и печеночной недостаточности, кетоацидозе, беременности и лактации
<i>Блокирующие реабсорбцию глюкозы в почках</i>				
Ингибиторы НГЛТ-2: дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин	0,8–0,9	<ul style="list-style-type: none"> Низкий риск гипогликемии; снижение массы тела; общей и сердечно-сосудистой смертности, частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности у лиц с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями (эмпаглифлозин)**; эффект не зависит от наличия инсулина в крови; умеренное снижение артериального давления 	<ul style="list-style-type: none"> Риск урогенитальных инфекций, гиповолемии, кетоацидоза; высокая цена 	Противопоказаны при кетоацидозе, беременности, лактации, снижении скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м ² (дапаглифлозин) и < 45 мл/мин/1,73 м ² (эмпаглифлозин и канаглифлозин). Требуется осторожность при назначении — в пожилом возрасте (см. инструкцию по применению), при хронических урогенитальных инфекциях, приеме мочегонных средств. Препарат должен быть отменен в течение 2 суток до и после выполнения рентгеноконтрастных процедур, больших оперативных вмешательств

Группы препаратов	Снижение уровня гликированного гемоглобина на фоне монотерапии, %	Преимущества	Недостатки	Примечания
<i>Инсулины</i>				
Инсулины: человеческие, аналоги	1,5–3,5	<ul style="list-style-type: none"> Выраженный сахароснижающий эффект снижение риска микро- и макрососудистых осложнений 	<ul style="list-style-type: none"> Высокий риск гипогликемии; прибавка массы тела; необходимость частого контроля гликемии; инъекционная форма; относительно высокая цена 	Нет противопоказаний и ограничений в дозе

Примечание: ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1, ДПП-4 — дипептидилпептидаза 4, МВ — модифицированного высвобождения, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СМ — сульфонилмочевина.

* Исследования сердечно-сосудистой безопасности других препаратов класса продолжают.

** В исследовании CANVAS канаглифлозин показал снижение комбинированной конечной точки (общая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт), однако одновременно было отмечено увеличение риска ампутаций нижних конечностей, что требует дополнительного анализа данных.

Несмотря на разнообразие фармакологических опций для лечения СД2 (9 классов сахароснижающих средств и до 5–7 препаратов внутри одного класса), удовлетворительный контроль гликемии достигается не более чем у 40% больных. Стандартная схема как в отечественных, так и в международных рекомендациях в лечении больных СД2 — старт с монотерапии метформином в дебюте заболевания (иногда в комбинации с другим препаратом при значимо выраженной гипергликемии), а при недостижении удовлетворительного метаболического контроля через 3–6 месяцев — осуществление поэтапной интенсификации лечения и использование комбинации двух и далее трех сахароснижающих препаратов (в идеале с дополняющим механизмом действия), а впоследствии — инициация инсулинотерапии также с возможностью интенсификации до базис-болюсного режима [12].

Одним из самых актуальных и остро дискутируемых вопросов практической диабетологии в настоящее время является своевременное внедрение в алгоритмы терапии заболевания результатов исследований по оценке сердечно-сосудистой безопасности новых сахароснижающих средств. В последние годы завершены 4 крупных исследования с участием больных СД2, продемонстрировавшие снижение сердечно-сосудистого риска на фоне применения сахароснижающих препаратов: ингибиторов НГЛТ-2 (эпаглифлозина и канаглифлозина) и агПП-1 (лираглутида и семаглутида)

[13–16]. Включенные в исследования больные СД2 имели подтвержденные ССЗ либо очень высокий риск сердечно-сосудистых событий.

Особо следует выделить исследования EMPA-REG OUTCOME и LEADER, в которых при применении эпаглифлозина и лираглутида (в когортах с наличием подтвержденных ССЗ у 99% и 81% больных соответственно) было показано снижение ОР сердечно-сосудистой смертности (на 38% и 22%), общей смертности (на 32% и 15%) [13, 15]. Фактически эти результаты означают продление жизни для больных СД2, но одновременно ставят сложную задачу определения новых обоснованных позиций в рекомендациях по лечению как для классов в целом, так и для отдельных препаратов внутри них с учетом различий в дизайне исследований, их длительности и популяций больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В перспективе практической диабетологической службы, академической науки, регуляторных органов и сообществ по разработке лечебных рекомендаций — необходимость выполнения огромного объема работы, конечной целью которой является максимальная индивидуализация и оптимизация технологий диагностики и лечения гетерогенной когорты пациентов, которые на определенном этапе жизни попадают в поле зрения врача с возможным диагнозом сахарного диабета 2 типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 7th Edition, 2015.* <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html> (дата обращения — 11.10.2017).
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет.* 2017; 20(1): 13–41. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. *Epidemiologiya sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: kliniko-statisticheskii analiz po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta.* *Sakharnyi diabet.* 2017; 20(1): 13–41. (in Russian)]

3. Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016; 19(2): 104–12. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Galstyan G. R. *Rasprostranennost' sakharnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naseleniya Rossii (issledovanie NATION).* *Sakharnyi diabet.* 2016; 19(2): 104–12. (in Russian)]
4. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. *Abbreviated report of a WHO consultation (WHO/NMH/CHP/CPM/11.1).* World Health Organization, 2011. http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/ (дата обращения — 11.10.2017).
5. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю., ред. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным*

- диабетом (8-й выпуск). Сахарный диабет. 2017; 20(15): 1–112. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Maïorov A. Yu., red. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoï pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom (8-i vypusk). Sakharnyi diabet. 2017; 20(15): 1–112. (in Russian)]
6. Дедов И. И., Шестакова М. В. Персонализированная терапия сахарного диабета: путь от болезни к больному. Терапевт. архив. 2014; 10: 4–9. [Dedov I. I., Shestakova M. V. Personalizirovannaya terapiya sakharnogo diabeta: put' ot bolezni k bol'nomu. Terapevt. arkhiv. 2014; 10: 4–9. (in Russian)]
 7. Chaillous L., Bouhanick B., Kerlan V., Mathieu E., Lecomte P., Ducluzeau P. H. et al. Clinical and metabolic characteristics of patients with latent autoimmune diabetes in adults (LADA): absence of rapid beta-cell loss in patients with tight metabolic control. Diabetes Metab. 2010; 36(1): 64–70.
 8. Смирнова О. М., Кононенко И. В., Дедов И. И. Гетерогенность сахарного диабета. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых (LADA): определение, распространенность, клинические особенности, диагностика, принципы лечения. Сахарный диабет. 2008; 4: 18–23. [Smirnova O. M., Kononenko I. V., Dedov I. I. Geterogennost' sakharnogo diabeta. Autoimmunnyi latentnyi sakharnyi diabet u vzroslykh (LADA): opredelenie, rasprostranennost', klinicheskie osobennosti, diagnostika, printsipy lecheniya. Sakharnyi diabet. 2008; 4: 18–23. (in Russian)]
 9. Соркина Е. Л. Липоатрофический диабет. В кн.: Дедов И. И., Шестакова М. В., ред. Сахарный диабет: многообразие клинических форм М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2016. 224 с. [Sorkina E. L. Lipoatroficheskii diabet. V kn.: Dedov I. I., Shestakova M. V., red. Sakharnyi diabet: mnogoobrazie klinicheskikh form M.: ООО "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo"; 2016. 224 s. (in Russian)]
 10. Кураева Т. Л., Зильберман Л. И., Титович Е. В., Петеркова В. А. Генетика моногенных форм сахарного диабета. Сахарный диабет. 2011; 1: 20–7. [Kuraeva T. L., Zil'berman L. I., Titovich E. V., Peterkova V. A. Genetika monogennykh form sakharnogo diabeta. Sakharnyi diabet. 2011; 1: 20–7. (in Russian)]
 11. De Fronzo R. A. From triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009; 58(4): 773–95.
 12. Дедов И. И., Шестакова М. В., Аметов А. С., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Майоров А. Ю. и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.). Сахарный диабет. 2015; 18(1): 5–23. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Ametov A. S., Antsiferov M. B., Galstyan G. R., Maïorov A. Yu. i dr. Initsiatsiya i intensivifikatsiya sakharnosnizhayushchei terapii u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa: obnovlenie konsensusa soveta ekspertov Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov (2015 g.). Sakharnyi diabet. 2015; 18(1): 5–23. (in Russian)]
 13. Marso S. P., Daniels G. H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J. F., Nauck M. A. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N. Eng. J. Med. 2016; 375(4): 311–22.
 14. Marso S. P., Bain S. C., Consoli A., Eliaschewitz F. G., Jódar E., Leiter L. A. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2016; 375(19): 1834–44.
 15. Zinman B., Wanner C., Lachin J. M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N. Eng. J. Med. 2015; 373(22): 2117–28.
 16. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K. W., de Zeeuw D., Fulcher G., Ngozi F. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2017; 377(7): 644–57. **D**

Библиографическая ссылка:

Шестакова М. В., Сухарева О. Ю. Сахарный диабет 2 типа: легко ли поставить диагноз и как выбрать лечение // Доктор.Ру. 2017. № 13 (142) — 14 (143). С. 44–51.

Citation format for this article:

Shestakova M. V., Sukhareva O. Yu. Type 2 Diabetes Mellitus: Ease of Diagnosis, and Choice of Treatment. Doctor.Ru. 2017; 13(142)—14(143): 44–51.