

# Стратегии лечения сахарного диабета 2 типа: почему мы не видим «слона в посудной лавке»?

© Levit S.<sup>1</sup>, Givon S.<sup>2</sup>, Филиппов Ю.И.<sup>3</sup>, Panchev Domuschiev I.<sup>4</sup>, Zivony A.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Assuta Medical Center, Тель-Авив, Израиль

<sup>2</sup>Sackler School of Medicine Tel-Aviv University, Тель-Авив, Израиль

<sup>3</sup>ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва, Россия

<sup>4</sup>Multiprofile Hospital for active treatment «St. Panteleimon», Пловдив, Болгария

<sup>5</sup>Rabin Medical Center, Петах-Тиква, Израиль

В течение двух последних десятилетий ранняя интенсификация лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), в том числе путем перевода их на инсулинотерапию, рассматривается как единственно верная терапевтическая стратегия. Несмотря на всеобщую популярность, такой подход не имеет однозначных и безоговорочных доказательств в отношении эффективности и безопасности с позиций доказательной медицины. Более того, с точки зрения патогенеза нарушений углеводного обмена, многие положения такого подхода оказываются даже не спорными, а парадоксально неверными. Так, «глюкозоцентризм» и «интенсификация», являясь краеугольным камнем стратегии современной сахароснижающей терапии СД2, имеют настолько очевидные отрицательные стороны, что не заметить их столь же сложно, как «слона в посудной лавке». Многочисленные исследования последних лет убедительно свидетельствуют о наличии серьезных побочных эффектов «слепой» интенсификации сахароснижающей терапии и необоснованной или избыточной инсулинотерапии (с применением высоких доз) при СД2. Эти исследования вызывают серьезную озабоченность и требуют пересмотра традиционного подхода к лечению СД2. Роль инсулинотерапии, которую большинство специалистов считают неотъемлемой частью стратегии интенсификации лечения СД2, может быть в значительной степени пересмотрена. В настоящей статье не только представлен обзор исследований, результаты которых могут лечь в основу критики современной стратегии интенсификации лечения СД2, но и кратко обсуждаются альтернативные взгляды на выбор сахароснижающей терапии при СД2, в том числе — «гравичесентрическая» концепция. Подробно разбирается «энергетический» потенциал сахароснижающих препаратов и его значение при лечении СД2 в рамках «гравичесентрической» концепции, рассматривающей СД2 как болезнь нарушения энергетического баланса и позволяющей врачам рассматривать это заболевание не только и не столько «медленно прогрессирующим», сколько «быстро обратимым» состоянием.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа; гравичесентрическая концепция; энергетический баланс; калории; инсулин; интенсификация; де-интенсификация; алгоритм; рак; ИМТ; сердечно-сосудистые осложнения

## Type 2 diabetes therapeutic strategies: why don't we see the «ELEPHANT» in the room?

Shmuel Levit<sup>1</sup>, Shmuel Givon<sup>2</sup>, Yury I. Philippov<sup>3</sup>, Ivan Panchev Domuschiev<sup>4</sup>, Amir Zivony<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Assuta Medical Center, Tel-Aviv, Israel

<sup>2</sup>Sackler School of Medicine Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

<sup>3</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Multiprofile Hospital for active treatment "St. Panteleimon", Plovdiv City, Bulgaria

<sup>5</sup>Rabin Medical Center, Petach Tikva, Israel

During the past two decades, the unequivocally recommended treatment method of Type 2 diabetes mellitus was insulin administration and intensification in the earliest possible stage of the diagnosis. This approach is not only unfounded but was never scientifically proven. Yet, it has been zealously advocated to medical professionals. In fact, a sound body of evidence disproves this long-standing treatment approach. This method is a cornerstone of, what we now know to be two great illusions of past century, namely, glucocentrism and intensification. Numerous recently published studies provide alarming data regarding serious side effects of blind intensification and insulin overdosing in T2DM. They raise major concerns and call for revision of the traditional approach. Since insulin is an integral and deeply rooted part of the intensification agenda of treating T2DM, it has now suffered a serious drawback. Alternatively, in this review authors present the novel Gravicentric (Energy) concept of T2DM acceptance and therapy. They offer a new classification of anti-diabetes drugs based on their energy effect and present their Gravicentric Algorithm for wide practical utilization. For that reason, the "ELEPHANT" abbreviation was found as a helpful reminder. Viewing T2DM as disease of energy balance together with anti-energy drugs implementation provide medical doctors an unique opportunity to transform T2DM from "slowly – progressive" disease to rapidly reversible condition, which it actually is.

**Keywords:** diabetes type 2; gravicentric; energy-wasting; energy-sparing; calorie; insulin; intensification; de-intensification; algorithm; cardiovascular; cancer; body mass index

**Р**оль инсулинотерапии в лечении сахарного диабета 2 типа (СД2) неоднозначна и широко дискутируется. Некоторые ученые и практикующие специалисты активно используют инсулинотерапию как способ интенсификации лечения, другие, напротив, проявляют негативизм по отношению к данной тактике [1, 2]. Противоречия возрастают на протяжении последних лет в связи с появлением ряда настораживающих результатов исследований в отношении эффективности и безопасности инсулинотерапии при СД2. Так, в одном из последних исследований авторы обнаружили, что в противовес препаратам производных сульфонилмочевины (СМ) добавление инсулинотерапии к лечению метформином ассоциировано с повышением риска различных несмертельных сердечно-сосудистых событий, а также общей смертности пациентов с СД2 [3]. Этот результат был неожиданностью для исследователей, так как исходно ожидалось, что инсулин, как наиболее сильный сахароснижающий препарат, будет уменьшать смертность у пациентов с СД2. Более того, при сравнении тенденций специфических причин смерти обнаружили:

- увеличение смертности от сердечно-сосудистых осложнений на 21%;
- увеличение смертности от онкологических заболеваний на 85% (рак был наиболее частой причиной смерти в категории общей смертности);
- увеличение общей смертности на 36%.

Эти результаты весьма обескураживающие, и в то же время они вполне объяснимы.

## «СЛОН»

В приведенном ниже обзоре дискуссия идет о роли инсулинотерапии в лечении СД2, в особенности о ее отрицательных сторонах. Авторы убеждены, что попытки скрыть или проигнорировать негативное влияние инсулинотерапии в рамках интенсификации лечения СД2 должны быть настолько же безуспешны, насколько могут быть безуспешны попытки не заметить «слона в посудной лавке». Для более структурного изложения материала мы использовали метафору «ELEPHANT», которую далее будем использовать в качестве аббревиатуры.

**E (Evidence).** С позиции доказательной медицины, инсулинотерапия не является обязательной частью стратегии интенсификации лечения СД2.

В течение двух последних десятилетий ранняя интенсификация лечения пациентов с СД2, в том числе путем перевода их на инсулинотерапию, рассматривается как единственно верная терапевтическая стратегия. Несмотря на всеобщую популярность, такой подход никогда не был обоснован с позиции доказательной медицины. На деле, множество исследований опровергает целесообразность этого уже успешшего устояться в среде врачей подхода к лечению.

По данным последних исследований, интенсификация сахароснижающей терапии не приводит к снижению смертности от сердечно-сосудистых осложнений,

как не приводит и к снижению частоты несмертельных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2. Hemmingsen В. и соавт. [2] в мета-анализе 20 исследований, включавших в совокупности более 30 000 пациентов, показали полное отсутствие преимуществ интенсификации сахароснижающей терапии перед традиционной тактикой ведения в отношении смертности от сердечно-сосудистых событий и общей смертности. При этом они подтвердили, что интенсификация лечения приводит к снижению частоты развития микрососудистых осложнений, но при этом повышает частоту гипогликемий.

По данным Yudkin J., который рассчитал индекс NNT (Number Needed to Treat), интенсифицированная инсулинотерапия не оказывает сколь-либо значимое влияние на конечные точки. По его расчетам, для предотвращения одного инфаркта миокарда с несмертельным исходом интенсификацию сахароснижающей терапии необходимо проводить у 143 человек в течение 5 лет, а для предотвращения одного случая терминальной почечной недостаточности — у 627 человек [4].

**L (Life).** Исследования рутинной клинической практики указывают на существенные недостатки и побочные эффекты инсулинотерапии.

Даже в исследовании UKPDS инсулинотерапия и препараты СМ не продемонстрировали значимых преимуществ над монотерапией метформином в отношении сердечно-сосудистых исходов [5].

В 2013 г. Currie С. и соавт. опубликовали результаты исследования, обобщившего данные 85 000 человек с СД2 из Регистра Великобритании. Этим пациентам наблюдали более 10 лет (с 2000 до 2010 гг.). В данном исследовании среди получавших инсулинотерапию пациентов смертность от рака была выше на 40%, а также значительно чаще случались сердечно-сосудистые катастрофы:

- при монотерапии инсулином — на 74%;
- при комбинированной терапии инсулином и метформином — на 22%.

Эта тенденция сохранилась даже после стратификации пациентов по HbA<sub>1c</sub> и категоризации пациентов по тяжести заболевания (низкая смертность, высокая смертность) [6].

В когортном исследовании пациентов с СД2 в Канаде подтверждено, что инсулинотерапия статистически достоверно увеличивает общую смертность, а также обнаружена прямая корреляция частоты развития смертельного исхода с дозами получаемой инсулинотерапии: чем выше доза инсулина, тем выше смертность [7].

## Канцерогенный эффект инсулинотерапии

Gerstein Н.С. и соавт. в 2012 г. [8] опубликовали результаты исследования, в котором приняли участие 12 537 человек с СД2 и предиабетом. Пациенты с СД2 получали инсулин гларгин в течение 6 лет. Авторы сделали вывод об отсутствии преимуществ инсулина гларгин в отношении заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых событий. Важно отметить, что средние применявшиеся в исследовании дозы инсулина были относительно низкими и могли быть расценены как «фи-

зиологические» (в пределах 0,31–0,4 ЕД/кг массы тела пациента). Авторы доложили об отсутствии значимой разницы между группами по частоте возникновения онкологических заболеваний, а также по частоте развития отдельных видов рака (рак легких, рак молочной железы, колоректальный рак, рак простаты и др.).

Однако данная статья была подвергнута повторному анализу и критике. В частности, Currie С. отмечал, что низкая распространенность рака среди включенных в исследование пациентов (в 3–4 раза ниже, чем в общей популяции) наиболее вероятно связана с намеренным исключением пациентов с онкологической предрасположенностью из исследования на этапе скрининга. Также было отмечено, что деление пациентов на группы в зависимости от получаемой дозы инсулина проведено не было, что не позволяет оценить возможную связь дозы инсулина и встречаемости рака. При этом деление пациентов по признаку наличия и дозировке метформина в схеме лечения осуществлено не было [9].

#### *Результаты исследований предсказуемы?*

Currie С. в разделе «дискуссия» упомянутой выше статьи писал: «Негативное влияние инсулинотерапии на сердечно-сосудистые исходы и частоту развития онкологических заболеваний могло быть реализовано несколькими путями. После перевода на инсулинотерапию и в процессе подбора доз по мере улучшения показателей гликемического контроля у пациентов увеличивался вес: снижение  $HbA_{1c}$  на каждый 1% сопровождалось увеличением массы тела на ~2 кг. Повышение веса могло декомпенсировать нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и стимулировать онкологические процессы. Кроме того, сам инсулин – фактор роста, оказывающий проатерогенный и митогенный эффекты. Увеличение его содержания в крови могло стимулировать рост клеток в точках малигнизации и способствовать прогрессированию атеросклеротических поражений сосудов» [6].

Несмотря на высокую вероятность их истинности, приведенные объяснения нельзя считать исчерпывающими.

***E (Energy).*** Энергетическая (гравитационная) концепция терапии СД2. Энергосберегающая (проэнергетическая) и энерготерапия (антиэнергетическая) терапия.

В 2013 г. авторы настоящей статьи опубликовали работу, в которой был теоретически обоснован новый подход к выбору тактики лечения СД2 с позиции энергетического обмена [10]. В работе освещена точка зрения, согласно которой, СД2 есть не что иное, как патофизиологическая (защитная) реакция организма на длительное избыточное поступление энергетических ресурсов. С этой точки зрения легко обосновать возможность быстрого регресса СД2 даже при длительном анамнезе заболевания [11]. При этом прямая корреляция между избытком калорий и метаболическими расстройствами (в т.ч. выраженностью гипергликемии как их маркера) – хорошо известный факт [12]. Так же, как и корреляция между «интоксикацией» калориями и смертностью от рака [13]. С этих позиций все сахароснижающие

препараты авторы предлагают делить на 2 категории: проэнергетические (в основном – оказывающие гипогликемический эффект) и антиэнергетические (в основном – оказывающие антигипергликемический эффект) лекарственные средства. Можно сказать, что если пациент в результате лечения набирает вес (то есть усваивает избыточно поступающую в организм энергию), то такое лечение относится к проэнергетическому. С другой стороны, если в результате лечения вес пациента снижается или, как минимум, не увеличивается, такое лечение следует считать антиэнергетическим. Стоит отметить, что если прогрессивное увеличение массы тела рассматривать как естественное течение СД2 [5], то так называемые «нейтральные» по влиянию на вес препараты на самом деле окажутся антиэнергетическими.

Учитывая результаты исследований, можно сделать вывод, что переизбыток калорий приводит к увеличению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых катастроф и онкологических заболеваний. Избыток калорий может влиять на здоровье человека как непосредственно (оксидативный стресс, медиаторы воспаления, иммунологический дисбаланс) [14], так и через жировую ткань (токсичные эффекты адипокинов, разрушение GLP-1 с помощью DPP-4) [15].

Таблица 1 позволяет наглядно представить, что потенциально все проэнергетические сахароснижающие препараты стимулируют набор веса, приводя к повышению риска развития сердечно-сосудистых осложнений и рака. В противовес им, антиэнергетические препараты обуславливают снижение массы тела или отсутствие его увеличения, тем самым косвенно подавляя канцерогенез и снижая заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями и обусловленную ими смертность.

Классическим антиэнергетическим сахароснижающим препаратом является метформин, переключаящий процесс образования/накопления энергии на альтернативный неэффективный для организма путь – с аэробного гликолиза на анаэробный [16]. Таким образом, метформин существенно снижает продукцию энергии в клетках, способствует снижению веса человека и, тем самым, заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии и рака.

Исходя из гравитационной концепции, от нового класса сахароснижающих препаратов – ингибиторов SGLT2 (sodium-glucose co-transporters 2) – также можно ожидать положительного влияния на заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых событий и рака, что и демонстрируют последние исследования [17].

Нарастает количество данных, свидетельствующих о негативном влиянии инсулина на сердечно-сосудистый и онкологический риск при СД2 [18, 19]. Интересно отметить, что результаты последних исследований еще раз окончательно подтвердили влияние пиоглитазона на развитие рака мочевого пузыря [20, 21].

В противоположность им, применение ингибиторов SGLT2 может оказывать значительное положительное влияние на пациентов с онкологическими заболеваниями [22]. Безопасность в отношении сердечно-сосуди-

Таблица 1

Влияние сахароснижающих препаратов на сердечно-сосудистый и онкологический риски (авторская классификация)

Класс препаратов	Влияние на массу тела	Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность	Онкологическая заболеваемость и смертность
<b>Проэнергетические препараты</b>			
Производные сульфонилмочевины	↑	↑	↑
Инсулин в «сверхфизиологических» дозах	↑	↑	↑
Инсулин в «физиологических» дозах	↑ или ↓	↑ (исследование ORIGIN)	↑ (исследование ORIGIN)
Глиниды	↑	нет однозначных данных	нет однозначных данных
Тиазолидиндионы	↑	↑ (Росиглитазон)	↑ (Пиоглитазон)
<b>Антиэнергетические препараты</b>			
Метформин	↑ или ↓	↓↓	↓↓
Ингибиторы α-глюкозидазы	↑ или ↓	↓ (исследование «Stop NIDDM»)	↑ нет однозначных данных
Ингибиторы DPP-4	↑ или ↓	↓ исследования продолжаются	↑ нет однозначных данных
Агонисты GLP-1	↓↓	↓ (исследование LEADER)	↑ нет однозначных данных
Ингибиторы SGLT2	↓	↓ (исследование EMPA REG)	↑ нет однозначных данных

↑ – нет влияния; ↓ – снижение; ↑ – повышение; DPP 4 – decapeptil peptidase 4 (декапептилпептидаза 4); GLP-1 – Glucagon-like peptide-1 (глюкагоноподобный пептид-1).

стных осложнений была доказана для ингибиторов DPP4 (ситаглиптина) в исследовании TECOS [23], а последние публикации демонстрируют преимущества агонистов GLP-1 (лираглутид) по влиянию на сердечно-сосудистые риски [24]. Все вышперечисленные данные в целом свидетельствуют в пользу энергетической теории СД2.

**P (Physiological dosing).** Инсулин следует применять только в физиологических дозах.

Ряд исследований, в том числе опубликованная авторами данной статьи в 2011 г. работа [25], показывают, что инсулинотерапия в физиологических дозировках (не более 0,6ЕД/кг массы тела пациента) не приводит к увеличению массы тела и повышению частоты гипогликемий, оказывающих в совокупности со снижением HbA<sub>1c</sub> и концентрации липидов в крови наиболее значимое влияние на сердечно-сосудистый риск. Эта закономерность сохраняется и при применении препаратов смешанного инсулина [25], и даже при помповой инсулинотерапии у пациентов с СД2 [26]. Сравнительно низкие дозы инсулина (в среднем до 0,4ЕД/кг массы тела пациента) могут служить объяснением относительно слабого влияния инсулинотерапии на сердечно-сосудистые и онкологические исходы в результатах исследования ORIGIN [8].

**H (Harm should be avoided).** Высокие (сверхфизиологические) дозы инсулина действуют как проэнергетические препараты и вредны.

Согласно гравитационной концепции, высокие дозы сахароснижающих препаратов с проэнергетическим эффектом, такие как инсулин, неизбежно увеличивают заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой и онкологической патологии. Инсулин может быть сильнейшим проэнергетическим препаратом в случае использования его в сверхфизиологических дозах. К сожалению, используемые повсеместно схемы титрации доз инсулина не имеют ограничений – в них не предусмотрена максимально допустимая доза с учетом веса пациента. Это позволяет многим эндокринологам применять инсулинотерапию в сверхфизиологических дозах

в широкой клинической практике. Подобная интенсификация, значимо влияя на массу тела пациентов, может стать причиной формирования замкнутого круга процессов прогрессирования СД2. Это можно назвать синдромом двойного «П»: Передозирование и Переедание. В его рамках высокие дозы инсулина позволяют пациенту продолжать, переедая, усваивать и запасать энергию в виде жира, при этом наращивая вес, а прогрессивное увеличение веса заставляет постепенно увеличивать дозу инсулина, требуемую для поддержания целевых показателей гликемического контроля. Следует отметить, что при использовании инсулина в физиологических дозах увеличения веса пациента не происходит, и порочный круг патофизиологических процессов не формируется [25–27].

По мере того, как тактика интенсификации и «перелечивания» пациентов с СД2 становится все более широко распространенной, увеличивается и число экспертов, указывающих на опасность таких действий. Например, Kasia Lipska из медицинской школы Йельского университета пишет: «... назначение пациентам лечения, способного оказать больше вреда, чем пользы, неприемлемо. **Primum non nocere.** Прежде всего, не навреди!... Мы все стараемся помочь своим пациентам, но теперь меня беспокоит ощущение того, что иногда мы забываем истинное значение этой фразы. Избыточные усилия по поддержанию гликемического контроля – один из таких примеров» [28, 29].

Почему инсулинотерапия дает худшие результаты лечения, чем использование препаратов сульфонилмочевины?

С позиции гравитационной концепции, производные сульфонилмочевины являются проэнергетическими препаратами. Соответственно, от их применения теоретически следует ожидать повышения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин и рака среди пациентов с СД2. Такие данные уже получены и на практике в нескольких исследованиях на больших выборках пациентов [6, 30]. В 2014 г. опубликован Кокрейновский обзор (мета-анализ), подтверждающий,

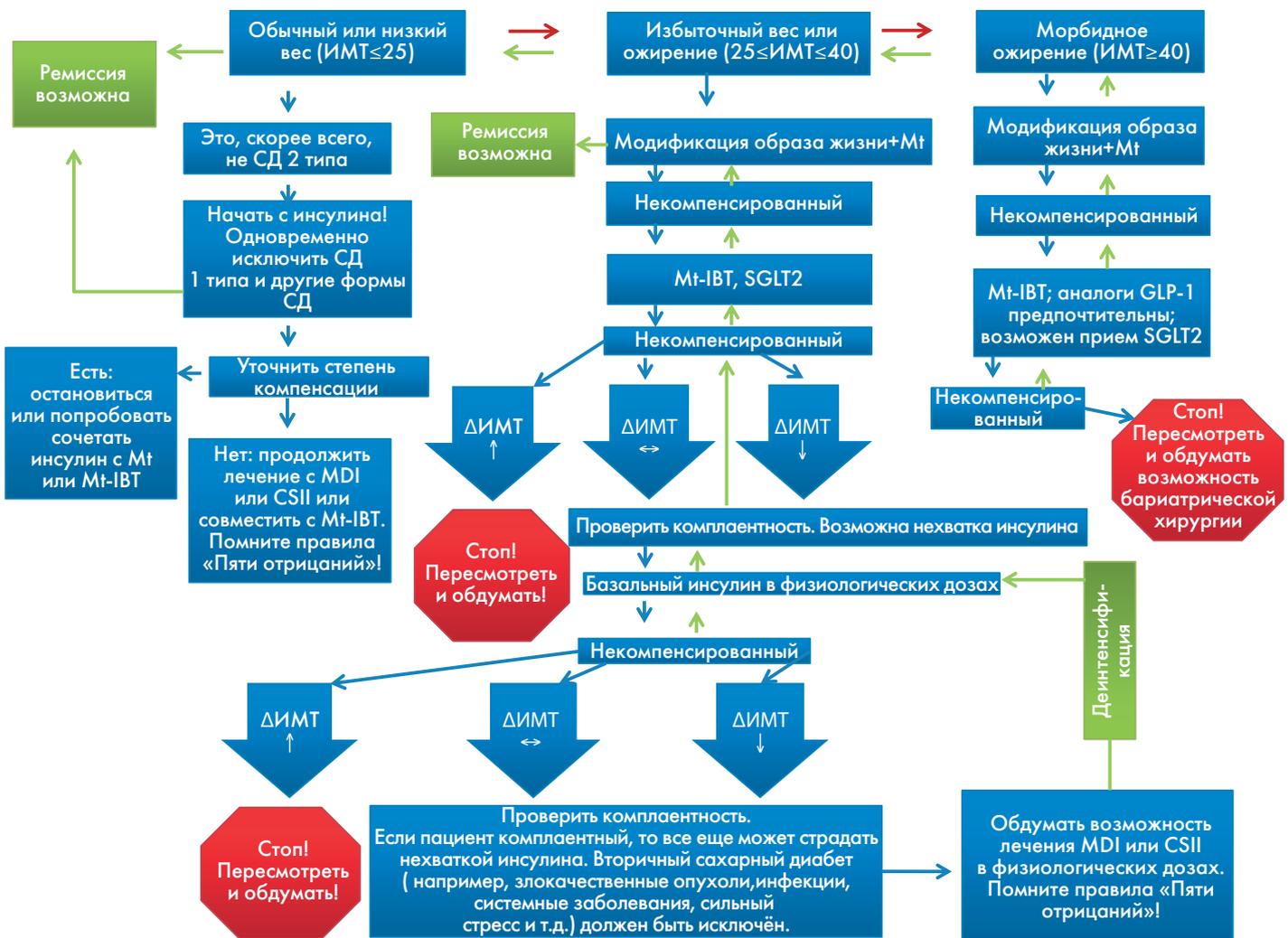


Рис. 1. Алгоритм лечения пациентов с впервые выявленным СД2, согласно «гравитационной концепции» (обновлен в 2016 г.). Mt – метформин; IBT – лечение агонистами/аналогами инкретин (Incretin Based Therapy); СГ – скрытая гипогликемия; MDI – многократные ежедневные инъекции (Multiple Daily Injections); CSII – постоянная подкожная инфузия инсулина (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion); Δ – разница между изначальным и текущим значением признака; SGLT2 – ингибиторы глюкозо-натриевого ко-транспортера 2; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ИМТ – индекс массы тела.

что прием препаратов сульфанилмочевин может приводить к крайне нежелательным побочным эффектам в противовес метформину [31]. Возвращаясь к публикации в JAMA [3], мы обнаруживаем, что инсулинотерапия все же в большей степени увеличивает сердечно-сосудистый и онкологический риски. Почему так? Вероятно, ответом может быть интенсификация и прогрессивная титрация доз инсулина. Препараты сульфанилмочевин имеют предельно допустимую дозировку, инсулин – нет, его дозу можно увеличивать в десятки раз без каких-либо ограничений (по сути, единственным ограничением являются гипогликемии).

**A (Algorithm).** Алгоритм выбора сахароснижающей терапии СД2 с позиции гравитационной концепции.

В 2013 г. опубликована статья, содержащая алгоритм выбора сахароснижающей терапии для СД2 [32]. Данный алгоритм позволяет практикующим специалистам изменять схему лечения СД2 с позиции гравитационной концепции, избегая таким образом тактики, способной привести к повышению риска сердечно-сосудистых событий и онкологических процессов, в том числе по-

средством передозировки инсулина. Стоит отметить, что инсулинотерапия занимает значительное место в опубликованном алгоритме, однако неоднократно подчеркивается, что инсулин должен назначаться в физиологических дозах – не более 0,6 ЕД/кг массы тела пациента в сутки (рис. 1).

Важно подчеркнуть, что соблюдение пациентом предписанного лечения (комплаентность), вероятно, является вторым из наиболее важных факторов, влияющих на выбор терапевтической тактики в представленном алгоритме, после ИМТ.

Интересно отметить, что оценка комплаентности во многих странах строится на основании данных медицинской документации, преимущественно по количеству лекарственных средств, приобретенных пациентом в течение запрашиваемого временного интервала. Наши неопубликованные данные показывают, что в целом только 10% всех больных СД2 приобретают более 90% предписанных им лекарств.

**N (No).** Правило «Пяти отрицаний». Вероятно, НЕТ большой разницы между разными типами инсулина.

## Sensor Data (mg/dL)

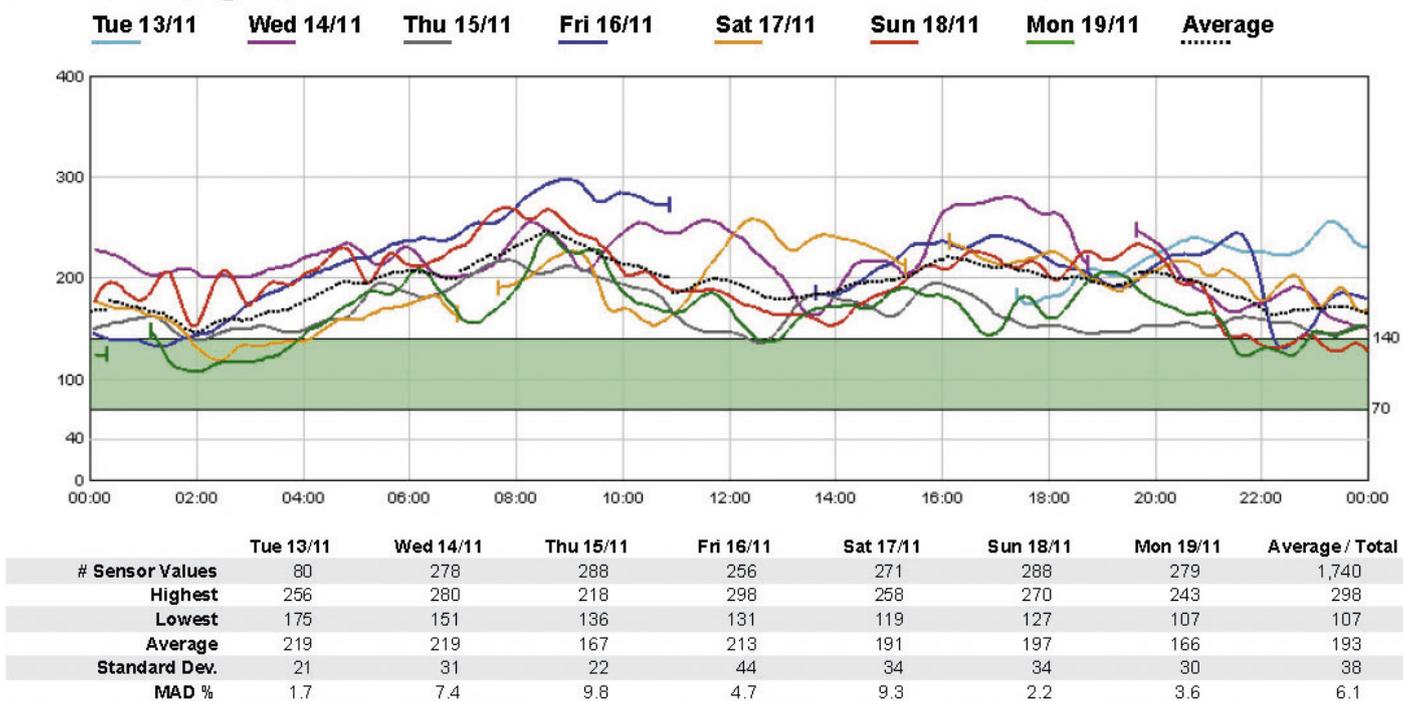


Рис. 2. Результаты непрерывного мониторинга гликемии до начала деинтенсификации. Расчетный  $HbA_{1c}$  = 8,4%, CV (коэффициент вариабельности гликемии) = 19,7%.

В статье, посвященной описанию гравитрической концепции [10], представлены и основные подходы к выбору сахароснижающей терапии для лечения СД2, обобщенные в правило «пяти отрицаний». **НЕ ДОПУСКАТЬ:**

- каскадного наращивания фармакотерапии у полнеющих пациентов;
- набора массы тела при любой разновидности лечения;
- назначения проэнергетических сахароснижающих препаратов (оказывающих гипогликемический эффект);
- длительной инсулинотерапии у пациентов с морбидным ожирением;
- назначения инсулина в сверхфизиологических дозах (более 0,5–0,6 ЕД/кг массы тела в сутки).

Безусловно, правило «пяти отрицаний» подходит только для «классического» СД2 – на него не следует ориентироваться в редких случаях тяжелой инсулинорезистентности, липодистрофий или вторичного СД (например, вследствие гиперкортицизма). Также авторы алгоритма не предполагают рутинного использования анализа крови на содержание С-пептида для определения тактики выбора сахароснижающей терапии. Это обусловлено тем, что эндогенная секреция инсулина и С-пептида может быть временно подавлена, например, большими дозами вводимого извне инсулина, липо- и глюкозотоксичностью или избыточным содержанием в крови глюкагона. В этих случаях интерпретация результатов анализа на С-пептид будет ошибочной. В то же время, с точки зрения патофизиологии, увеличение массы тела у пациента с ожирением просто невозможно без гиперинсулинемии, а значит, и проведения анализа на С-пептид этим пациентам не требуется. Опять же, на основе динамики ИМТ можно получить полноценное представление об эндогенной продукции инсулина

и определить терапевтическую тактику. Исследование крови на инсулин/С-пептид следует проводить для диагностически сложных и неоднозначных случаев СД.

*Есть ли принципиальное различие между разными типами инсулина для лечения СД2?*

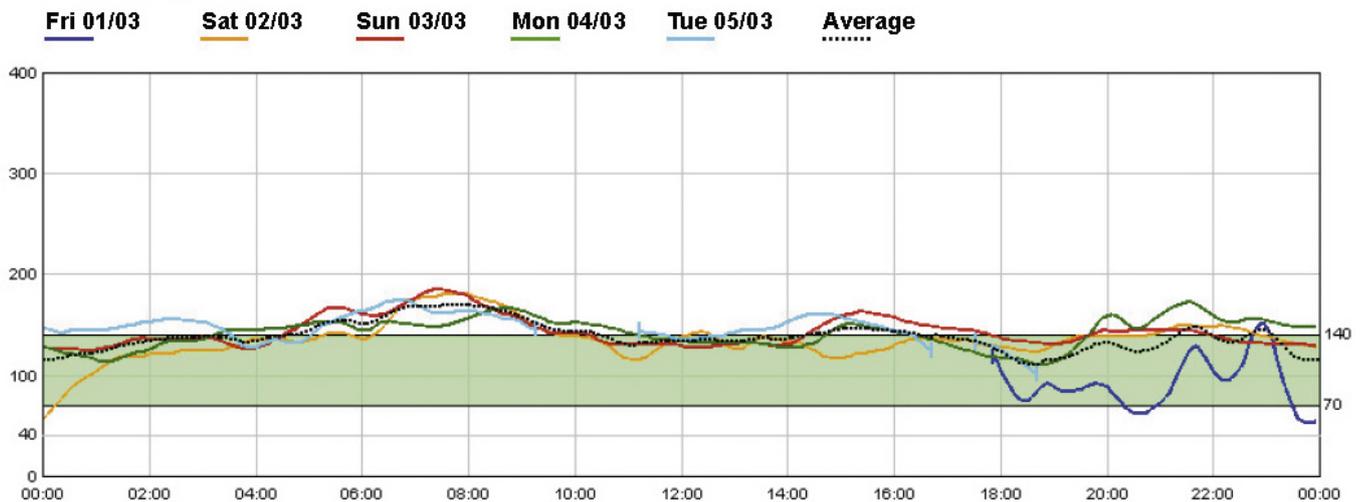
Вероятно, ответ будет отрицательным, хотя и сама дискуссия, очевидно, теряет свою актуальность.

В июне 2014 г. JAMA опубликовал статью о влиянии генно-инженерных аналогов на клинические исходы лечения СД [33]. Несмотря на кардинальное увеличение доли аналогов инсулина по отношению к рекомбинантным инсулинам человека с 18,9% в 2000 г. до 91,5% в 2010 г. в США, а также несмотря на значительное увеличение стоимости лечения (цена каждого назначения практически удвоилась [34]), частота побочных эффектов значимо не снизилась (в том числе не уменьшилась частота развития гипогликемий). И хотя сообщество пациентов в целом не намерено переставать использовать аналоги инсулина, опубликованная статья отмечает быстро нарастающее сомнение в отношении эффективности и безопасности инсулинотерапии с применением генно-инженерных аналогов. С точки зрения гравитрической концепции, дискуссия о типах инсулина в принципе кажется неактуальной: не столь важно, какой инсулин лучше или хуже, если большинство пациентов, очевидно, можно успешно лечить без применения инсулина вообще.

**T (Therapy and cure).** Новая терапевтическая стратегия, основанная на деинтенсификации.

Неотъемлемой частью гравитрической концепции является деинтенсификация фармакотерапии. По мере того, как пациенты переходят от приема про-

Sensor Data (mg/dL)



	Fri 01/03	Sat 02/03	Sun 03/03	Mon 04/03	Tue 05/03	Average / Total
# Sensor Values	74	288	288	288	194	1,132
Highest	152	181	185	172	175	185
Lowest	53	57	125	111	101	53
Average	92	135	143	142	147	138
Standard Dev.	24	19	15	14	14	21
MAD %	7.6	3.5	3.1	4.3	3.9	4.0

Рис. 3. Результаты непрерывного мониторинрования гликемии через 3 месяца после начала лечения, в ходе которого общая доза инсулина была снижена до 20 ЕД/сут. Расчетный  $HbA_{1c}$  = 6,4%; CV (коэффициент вариабельности гликемии) = 15,2%.

Таблица 2

Клиническая характеристика пациента до и после деинтенсификации

Параметр	До деинтенсификации	Через 3 мес постепенной деинтенсификации
Масса тела, кг	127	109,7
$HbA_{1c}$ %	9,3	6,7
Суточная доза инсулина, ЕД	170 (гларгин + глулизин)	20 (гларгин)
Другие сахароснижающие препараты	Метформин по 1700 мг/сут	Метформин 2550 мг/сут
	Вилдаглиптин по 100 мг/сут	Лираглутид по 1,8 мг/сут
CV (коэффициент вариабельности гликемии), %	19,7	15,2

энергетических препаратов к антиэнергетическим, их вес снижается, что влечет устранение инсулинорезистентности, а следовательно и потребности в фармакотерапии. Вполне вероятно, что при такой тактике многие пациенты смогут полностью отказаться от инсулинотерапии, а некоторые – достичь ремиссии СД2. Так, в ранее опубликованном пилотном исследовании с участием 54 пациентов с СД2 (средняя длительность заболевания составила 17 лет) мы наблюдали значительное уменьшение потребности в инсулине (на 50% от исходной) и развитие ремиссии СД2 (частичной или полной) у 20% участников (у 13% пациентов инсулинотерапия была полностью отменена) [35].

Клинический случай

Ниже приведен типичный случай ведения пациента по пути деинтенсификации фармакотерапии.

Мы наблюдали мужчину 64 лет, женатого, имеющего двоих детей. Анамнез: СД2 диагностирован за 15 лет до текущего наблюдения. Мать пациента имела СД2, получала комбинированную сахароснижающую терапию, включая

инсулин и пероральные сахароснижающие препараты, умерла в возрасте 92 лет. Отец пациента умер в возрасте 90 лет, сахарным диабетом не болел. Сопутствующие заболевания: гипертония и дислипидемия, для лечения которых пациент получал эналаприл (по 5 мг/сут), безафибрат (по 400 мг/сут) и ацетилсалициловую кислоту (100 мг/сут). Для лечения СД2 пациент получает инсулинотерапию (с 2005 г.): инсулин гларгин по 65 ЕД/сут в вечернее время и инсулин глулизин по 35 ЕД 3 р/сут до еды. Также он принимает комбинированный препарат вилдаглиптина и метформина (50 мг/850 мг) 2 раза в сутки.  $HbA_{1c}$  к моменту настоящего наблюдения составил 9,3%. Результаты непрерывного мониторинрования гликемии до проведения деинтенсификации и через 3 месяца после начала лечения на основе гравитационной концепции представлены на рис. 2 и 3. Клиническая характеристика пациента и его схемы лечения приведены в табл. 2.

Заключение

Мы живем в удивительное время. С одной стороны, мы наблюдаем серьезный кризис, обусловленный отсут-

ствием ожидаемого эффекта от применения классического терапевтического подхода к лечению СД2 (иначе, почему мы продолжаем проигрывать в этой войне?), основанного на иллюзорных убеждениях прошлого века, а именно — на глюкозоцентризме и бесконечной интенсификации и как базовых элементах стратегии сахароснижающей терапии. С другой стороны, мы видим все большее количество исследований, убедительно демонстрирующих серьезные побочные эффекты «слепой» интенсификации фармакотерапии СД2. Публикуемые результаты фактически требуют пересмотра традиционного подхода. Но поскольку применение инсулина является неотъемлемой частью стратегии интенсификации лечения СД2, и традиция использования инсулинотерапии глубоко укоренилась в сознании большей части врачебного сообщества во всем мире, серьезная критика в отношении интенсификации воспринимается крайне тяжело (хотя мы и предполагаем, что в ближайшее время данных для критики станет больше).

Очевидно, всем нам необходимо пересмотреть свои взгляды на сахароснижающую терапию СД2 и инсулинотерапию в частности. Представленная в данной статье аббревиатура «ELEPHANT» призвана напоминать

об этом. В конце концов, при правильном назначении (при соответствующих показаниях и в адекватных дозах), инсулин — превосходное сахароснижающее средство. Но в то же время, мы выражаем обеспокоенность и ожидаем серьезных изменений взглядов медицинского сообщества на инсулинотерапию в целом, соглашаясь в этом с Craig Currie, сказавшим в одном из интервью [9]: «...вероятно, со временем появится больше актуальных данных, способных напугать многих. Ситуация кардинально меняется. Я думаю, что в течение 2–3 лет (не более 5 лет) инсулин будет сильно ограничен в показаниях для применения при СД2. "Слон в посудной лавке" — это инсулин».

## Дополнительная информация

### Источники финансирования

Финансирование всех затрат, связанных с подготовкой настоящей публикации, осуществлено авторами за свой счет.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Список литературы

## References

1. Yudkin JS, Richter B, Gale EA. Intensified glucose lowering in type 2 diabetes: time for a reappraisal. *Diabetologia*. 2010;53(10):2079-2085. doi: 10.1007/s00125-010-1864-z.
2. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(11):CD008143. doi: 10.1002/14651858.CD008143.pub3.
3. Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG, et al. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes. *JAMA*. 2014;311(22):2288-2296. doi: 10.1001/jama.2014.4312.
4. Yudkin JS. The drug industry is a barrier to diabetes care in poor countries. *BMJ*. 2012;344:e3018. doi: 10.1136/bmj.e3018.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998;352(9131):837-853. doi: 10.1016/s0140-6736(98)07019-6.
6. Currie CJ, Poole CD, Evans M, et al. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):668-677. doi: 10.1210/jc.2012-3042.
7. Gamble JM, Simpson SH, Eurich DT, et al. Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(1):47-53. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01125.x.
8. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319-328. doi: 10.1056/NEJMoa1203858.
9. Nainggolan L. ORIGIN: No Increase in Cancer with Insulin in Dysglycemia. *Medscape*. Jun 26, 2013. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/806904>.
10. Levit S, Philippov YI, Gorelyshev AS. Type 2 diabetes mellitus: time to change the concept. *Diabetes mellitus*. 2013;16(1):91. doi: 10.14341/2072-0351-3603.
11. Steven S, Hollingsworth KG, Al-Mrabeh A, et al. Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Nonresponders. *Diabetes Care*. 2016;39(5):808-815. doi: 10.2337/dc15-1942.
12. Lionetti L, Mollica MP, Lombardi A, et al. From chronic overnutrition to insulin resistance: the role of fat-storing capacity and inflammation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(2):146-152. doi: 10.1016/j.numecd.2008.10.010.
13. Currie CJ, Poole CD, Jenkins-Jones S, et al. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes: impact of metformin on survival. *Diabetes Care*. 2012;35(2):299-304. doi: 10.2337/dc11-1313.
14. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science*. 2013;339(6116):172-177. doi: 10.1126/science.1230721.
15. Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2011;60(7):1917-1925. doi: 10.2337/db10-1707.
16. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J*. 2000;348(3):607-614. doi: 10.1042/bj3480607.
17. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
18. Currie CJ, Holden SE. Optimizing clinical outcomes resulting from glucose-lowering therapies in type 2 diabetes: increased confidence about the DPP-4 inhibitors and continued concerns regarding sulphonylureas and exogenous insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(10):881-884. doi: 10.1111/dom.12349.
19. Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL, et al. Glucose-lowering with exogenous insulin monotherapy in type 2 diabetes: dose association with all-cause mortality, cardiovascular events and cancer. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(4):350-362. doi: 10.1111/dom.12412.
20. Tuccori M, Filion KB, Yin H, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ*. 2016;352:i1541. doi: 10.1136/bmj.i1541.
21. Jin SM, Song SO, Jung CH, et al. Risk of bladder cancer among patients with diabetes treated with a 15 mg pioglitazone dose in Korea: a multicenter retrospective cohort study. *J Korean Med Sci*. 2014;29(2):238-242. doi: 10.3346/jkms.2014.29.2.238.
22. Scafoglio C, Hirayama BA, Kepe V, et al. Functional expression of sodium-glucose transporters in cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(30):E4111-4119. doi: 10.1073/pnas.1511698112.
23. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-242. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.
24. Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2015;36(34):2288-2296. doi: 10.1093/eurheartj/ehv239.
25. Levit S, Toledano Y, Wainstein J. Improved glycaemic control with reduced hypoglycaemic episodes and without weight gain using long-term modern

- premixed insulins in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 2011;65(2):165-171. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02513.x.
26. Levit S, Philippov YI, Cohen O, et al. Insulin/weight ratio may serve as a predictor of success during insulin pump therapy in type 2 diabetes patients: a proof-of-concept study. *Diabetes mellitus.* 2015;18(1):70. doi: 10.14341/dm2015170-77.
  27. Levit S. The place, efficacy and safety of Insulin Aspart 30 (BIAsp30) in type 2 diabetes. *Journal of Symptoms and Signs.* 2014;3(4):274-281.
  28. Lipska K. Overdoing Glucose Control: Is Less More? *Medscape.* Jun 28, 2013. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/807059>.
  29. Andrews MA, O'Malley PG. Diabetes overtreatment in elderly individuals: risky business in need of better management. *JAMA.* 2014;311(22):2326-2327. doi: 10.1001/jama.2014.4563.
  30. O'Riordan M. Sulfonylurea Use Increases All-Cause Mortality Risk. *Medscape.* Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/811641>.
  31. Holden SE, Currie CJ. Mortality risk with sulphonylureas compared to metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(10):885-890. doi: 10.1111/dom.12280.
  32. Levit S, Dzeranova IK, Philippov YI. The gravicentric Concept in type 2 Diabetes: practical implementation. *Obesity and metabolism.* 2013(3):50-54. doi: 10.14341/2071-8713-3865.
  33. Lipska KJ, Ross JS, Van Houten HK, et al. Use and out-of-pocket costs of insulin for type 2 diabetes mellitus from 2000 through 2010. *JAMA.* 2014;311(22):2331-2333. doi: 10.1001/jama.2014.6316.
  34. Hua X, Carvalho N, Tew M, et al. Expenditures and Prices of Antihyperglycemic Medications in the United States: 2002-2013. *JAMA.* 2016;315(13):1400-1402. doi: 10.1001/jama.2016.0126.
  35. Levit S, Giveon S, Ginossar G, et al. Occurrence of hypoglycemia in type 2 diabetes patients in a perspective of a new therapeutic paradigm. *Diabetes Technology & Therapeutics.* 2016;18(Suppl1):A098.

**Информация об авторах [Authors Info]**

Shmuel Levit, MD, PhD; адрес: почтовый ящик 195, Хадера, Израиль, Код: 38101 [address: POB 195, Hadera, Israel; POST CODE: 38101; ORCID: 0000-0003-0406-8021; e-mail: shmuelle@assuta.co.il

Shmuel Giveon, MD, MPH; ORCID: 0000-0002-3638-0055; e-mail: giveon@clalit.org.il. Филиппов Юрий Иванович [Yury I. Philippov, MD]; ORCID: 0000-0002-0317-6592; eLibrary SPIN: 5678-0839; e-mail: yuriyivanovich@gmail.com. Ivan Panchev Domuschiev, MD, PhD; ORCID: 0000-0002-7885-0668; e-mail: vopsi@abv.bg. Amir Zivony, MD; ORCID: 0000-0003-0889-4718; e-mail: zivony@gmail.com

**Цитировать:**

Levit S., Giveon S., Филиппов Ю.И., Panchev Domuschiev I., Zivony A. Стратегии лечения сахарного диабета 2 типа: почему мы не видим «слона в посудной лавке»? // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №4. – С. 341-349. doi: 10.14341/DM7077

**To cite this article:**

Levit S, Giveon S, Philippov YI, Panchev Domuschiev I, Zivony A. Type 2 diabetes therapeutic strategies: why don't we see the ELEPHANT in the room? *Diabetes Mellitus.* 2016;19(4):341-349. doi: 10.14341/DM7077