

Эффективные комбинации сахароснижающих препаратов у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа на фоне лечения синдрома диабетической стопы

Т. Г. Турова¹, Ю. С. Пасхалова^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России
Россия, 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России
Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

Контактное лицо: Татьяна Георгиевна Турова, tulirov.a.a@yandex.ru

В статье приведен краткий анализ механизмов действия современных комбинаций сахароснижающих препаратов при сахарном диабете 2-го типа, синдроме диабетической стопы и ожирении. На примере клинических наблюдений продемонстрирована положительная динамика снижения массы тела и гликированного гемоглобина. А также показано, как хороший контроль сахарного диабета 2-го типа позволяет эффективно лечить такое грозное осложнение, как синдром диабетической стопы.

Ключевые слова: сахароснижающая терапия, сахарный диабет, синдром диабетической стопы, комбинированная терапия, ожирение.

Для цитирования: Турова Т. Г., Пасхалова Ю. С. Эффективные комбинации сахароснижающих препаратов у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа на фоне лечения синдрома диабетической стопы. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. 2023; 10 (2): 42-45.

DOI: 10.25199/2408-9613-2023-10-2-42-45

cc by 4.0

Effective combinations of glucose-lowering drugs in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus during the treatment of diabetic foot syndrome

T. G. Turova¹, Yu. S. Paskhalova^{1, 2}

¹ Federal State Budgetary Institution "A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery" Ministry of Health of Russia
27 Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, 117997, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia" Ministry of Education and Science of Russia

The article provides a brief analysis of the action mechanisms of modern combinations by glucose-lowering drugs for type 2 diabetes mellitus, diabetic foot syndrome and obesity. Using the example of clinical observations, the positive dynamics of reducing body weight and glycated hemoglobin was demonstrated. It also shows how good control of type 2 diabetes makes it possible to effectively treat such a formidable complication as diabetic foot syndrome.

Key words: hypoglycemic therapy, diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, combination therapy, obesity.

For citation: Turova T. G., Paskhalova Yu. S. Effective combinations of glucose-lowering drugs in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus during the treatment of diabetic foot syndrome. Wounds and wound infections. The Prof. B. M. Kostyuchenok Journal. 2023; 10 (2): 42-45.

Введение

Ожирение и сахарный диабет (СД) 2-го типа — взаимно отягощающие друг друга заболевания. В настоящее время они отнесены к группе неинфекционных пандемий современного мира [1]. Многие сахароснижающие препараты, особенно препараты инсулина, приводят к увеличению массы тела и инсулинорезистентности, что требует дальнейшей интенсификации инсулинотерапии,

вызывающей еще больший набор веса [2]. Поэтому в практической деятельности очень важно найти баланс между оптимальной сахароснижающей активностью препарата и благоприятным профилем безопасности в отношении массы тела [3, 4]. Наиболее трудно этого достигнуть, когда резко снижена физическая и двигательная активность на фоне длительного лечения синдрома диабетической стопы (СДС).

СДС — одно из самых распространенных поздних осложнений СД 2-го типа. Лечение СДС длительное, при нейроишемической форме, например, включает три этапа: транслюминальную баллонную ангиопластику (ТЛБАП) артерий пораженной конечности с последующими этапными хирургическими обработками гнойно-некротического очага и пластической реконструкцией стопы после купирования ишемии и перехода инфекционно-воспалительного процесса в репаративную стадию. Продолжительность периода между выполнением ТЛБАП и пластической реконструкцией стопы составляет в среднем $51,3 \pm 22,8$ сут [5].

В ходе всего периода лечения СДС физическая активность пациентов ограничена, это способствует росту массы тела, что крайне негативно сказывается на течении СД. Развивается инсулинорезистентность, возникают осложнения, прогрессируют коморбидные заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь, снижаются качество жизни и удовлетворенность проводимым лечением.

Инсулин оказывает сложное и многогранное воздействие на обмен веществ, обладает анаболическими свойствами. Степень увеличения массы тела пациентов, использующих инсулин, варьирует между разными инсулинами и режимами дозирования. В многочисленных клинических исследованиях доказано, что более выраженный набор массы тела характерен для двухфазных инсулинов, режимом базис-болюсный и множественных прандиальных инъекций, в сравнении с одним базальным инсулином [6, 7].

Отказ от интенсифицированной инсулинотерапии у пациентов с ожирением и СД 2-го типа при СДС в пользу комбинированной сахароснижающей терапии, оказывающей благоприятное влияние на индекс массы тела (ИМТ), преодоление инсулинорезистентности, как следствие этого, уменьшение булимии и массы, улучшение качества жизни и приверженности лечению, адекватная компенсация показателей гликемии, безопасность сахароснижающей терапии являются главными задачами в выборе сахароснижающей терапии у данной категории пациентов [5].

Из современных сахароснижающих препаратов наиболее благоприятное влияние на ИМТ оказывают агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) — как короткого, так и пролонгированного действия. Однако относительно высокая стоимость данных препаратов ограничивает их широкое применение.

Бигуаниды, ингибиторы глюкозо-натриевого ко-транспортера 2 (иНГЛТ-2, глифлозины), ингибиторы дипептилпептидазы-4 (ДПП-4) или глиптины не имеют столь выраженного влияния на снижение ИМТ, но и не способствуют его нарастанию.

иНГЛТ-2 — один из самых перспективных и современных классов препаратов для коррекции углеводного обмена. Обладая уникальным механизмом действия — на уровне почки индуцируя хроническую глюкозурию, обеспечивает множество клинических преимуществ, включая снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), массы тела и артериального давления. Суммарная потеря глюкозы на терапии иНГЛТ-2 составляет около 75 г в сутки, что обеспечивает потерю в среднем 300 ккал в энергетическом эквиваленте и около 400 дополнительных мл жидкости в сутки. Это позитивно сказывается на снижении таких негликемических параметров, как масса тела и систолическое артериальное давление [7]. Глифлозины, воздействуя на НГЛТ 2-го типа в проксимальных канальцах почек, ингибируют реабсорбцию глюкозы из первичного ультрафильтрата, увеличивая тем самым ее экскрецию с мочой и снижая количество циркулирующей глюкозы в крови. Основными механизмами признаны глюкозурия, натрийурез, осмотический диурез, снижение массы за счет висцерального жира, кетогенез [8].

Механизм действия ингибиторов ДПП-4 заключается в повышении уровня инкретиннов (GLP-1 и GIP), которые ингибируют высвобождение глюкагона, что увеличивает секрецию инсулина и снижает уровень глюкозы в крови. Как класс ингибиторы ДПП-4 характеризуются умеренным гликемическим эффектом и благоприятным профилем безопасности, отсутствием воздействия на массу тела, нейтральным влиянием на сердечно-сосудистые и почечные исходы, низким риском гипогликемии, возможностью комбинации с другими сахароснижающими препаратами, в том числе инсулином, низким риском лекарственных взаимодействий, устойчивостью эффекта и наличием плейотропных свойств. Они всесторонне изучены и имеют потенциал для расширения сферы применения, в частности, в неврологии [9].

Бигуаниды подавляют глюконеогенез, а также образование свободных жирных кислот и окисление жиров. Повышают чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками, не влияют на количество инсулина в крови, но изменяют его фармакодинамику за счет снижения соотношения связанного инсулина к свободному и повышения соотношения инсулина к проинсулину [2]. Действие их направлено на преодоление инсулинорезистентности. Бигуаниды представлены в России препаратами метформин и буформин. Их эффективность и высокий профиль безопасности доказаны многочисленными исследованиями.

Базальный инсулин является важным инструментом при лечении СД как 1-го, так и 2-го типа. Пролонгированные инсулины представлены генно-инженерными человеческими инсулинами и аналогами

базального инсулина 1-го и 2-го поколения (гларгин, детемир). Введение базального инсулина в адекватной дозе ингибирует печеночный глюконеогенез и обеспечивает поддержание нормогликемии натощак, что, в свою очередь, способствует снижению общего уровня постпрандиальной и постабсорбтивной гликемии в течение дня.

Назначение комбинации базального инсулина, бигуанидов, ингибиторов ДПП-4, иНГЛТ-2 позволяет отказаться от интенсифицированного режима инсулинотерапии у пациентов с СД 2-го типа, СДС и ожирением, уменьшить дозу инсулина на 50 % и более за счет прандиального инсулина, улучшить показатели гликемии, снизить ИМТ и HbA_{1c} , что демонстрируют представленные ниже клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Л., 52 лет. СД 2-го типа с 2007 г. (в течение 15 лет). В 2016 г. назначена инсулинотерапия в интенсифицированном режиме 80 Ед/сут. При поступлении ИМТ – 34 кг/м², HbA_{1c} – 9,2 %, клиренс креатинина – 96 мл/мин. Отмечала нарастание массы тела, неудовлетворительный контроль гликемии, булимию.

В июне 2022 г. поступила на лечение СДС, нейропатическая форма. После хирургической обработки пациентка переведена на комбинированную терапию: гларгин 35 Ед, ситаглиптин 100 мг/сут и метформин 2000 мг/сут.

Через 3 мес HbA_{1c} – 7,1 %, ИМТ – 32 кг/м², клиренс креатинина – 96 мл/мин.

В октябре 2022 г. в связи с переходом раневого процесса в стадию регенерации выполнена пластическая реконструкция стопы. Послеоперационный период протекал гладко. Рана зажила первичным натяжением.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding. The study had no sponsorship.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка М., 38 лет. СД 2-го типа с 2008 г. (в течение 14 лет).

В 2022 г. развился СДС слева, нейропатическая форма.

Получала инсулинотерапию 38 Ед/сут в течение года.

При поступлении: HbA_{1c} – 9,2 %, ИМТ – 32 кг/м², клиренс креатинина – 96 мл/мин.

После хирургической обработки переведена на комбинацию: вилдаглиптин 100 мг/сут, метформин 2000 мг/сут и дапаглифлозин 10 мг/сут.

Через 3 мес HbA_{1c} – 6,2 %, ИМТ – 30 кг/м², клиренс креатинина – 96 мл/мин. Что также позволило завершить хирургическое лечение выполнением пластической реконструкции стопы.

Заключение

Клинические наблюдения свидетельствуют, что применение комбинированной терапии (базальный инсулин, ингибиторы ДПП-4, ингибиторы-НГЛТ-2 и метформин) при СД 2-го типа и ожирении на фоне этапного лечения СДС позволило снизить дозу инсулина на 50 % и более у пациентов, ранее получавших инсулин в интенсифицированном режиме. Все это благоприятно сказалось на таких показателях, как ИМТ и HbA_{1c} . В ходе лечения не отмечено отрицательной динамики со стороны коморбидных заболеваний, не зарегистрировано острых сердечно-сосудистых осложнений. Средняя длительность лечения СДС на фоне коррекции терапии СД не изменилась.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Салухов В. В., Ильинская Т. А., Минаков А. А. Влияние современной сахароснижающей терапии на массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022; 11 (1): 39–52. [Salukhov V. V., Ilyinskaya T. A., Minakov A. A. The influence of modern glucose-lowering therapy on body weight in patients with type 2 diabetes mellitus = Salukhov V. V., Ilyinskaya T. A., Minakov A. A. Vliyaniye

sovremennoy sakharosnizhayushchey terapii na massu tela u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye. 2022; 11 (1): 39–52. (In Russ.)]

2. Галстян Г. Р., Шестакова Е. А., Скляник И. А. Ожирение и сахарный диабет 2 типа: поиск компромиссного терапевтического решения. Сахарный диабет. 2017; 20 (4): 270–278. [Galstyan G. R., Shestakova E. A., Sklyanik I. A. Obesity

and type 2 diabetes mellitus: searching for a compromise therapeutic solution = Galstyan G. R., Shestakova Ye. A., Sklyanik I. A. Ozhireniye i sakharnyy diabet 2 tipa : poisk kompromissnogo terapevтического решения. Sakharnyy diabet. 2017; 20 (4): 270–278. (In Russ.)]

3. Эндокринология: клинические рекомендации / под ред. акад. РАН И. И. Делова, акад. РАН Г. А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа,

2016. С. 253–274, 319–449. [Endocrinology: clinical recommendations = Endokrinologiya: klinicheskiye rekomendatsii / pod red. akad. RAN I. I. Dedova, akad. RAN G. A. Mel'nichenko. M.: GEOTAR-Media, 2016. S. 253–274, 319–449. (In Russ.)]
4. Салухов В. В., Котова М. Е. Основные эффекты, вызываемые ингибиторами SGLT2 у больных сахарным диабетом типа 2, и механизмы, которые их определяют. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019; 8 (3): 61–74. [Salukhov V. V., Kotova M. E. The main effects caused by SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and the mechanisms that determine them = Salukhov V. V., Kotova M. E. Osnovnyye efekty, vyzvayemyye ingibitorami SGLT2 u bol'nykh sakharnym diabetom tipa 2, i mekhanizmy, kotoryye ikh opredelyayut. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye. 2019; 8 (3): 61–74. (In Russ.)]
5. Митиш В. А., Пасхалова Ю. С., Ерошкин И. А., Галстян Г. Р. Гнойно-некротические поражения стопы, критическая ишемия нижних конечностей и сахарный диабет. Неотложная медицинская помощь. 2012; (1): 35–39. [Mitish V. A., Paskhalova Yu. S., Eroshkin I. A., Galstyan G. R. Purulent-necrotic lesions of the foot, critical ischemia of the lower extremities and diabetes mellitus = Mitish V. A., Paskhalova Yu. S., Yeroshkin I. A., Galstyan G. R. Gnoyno-nek-

roticheskiye porazheniya stopy, kriticheskaya ishemiya nizhnikh konechnostey i sakharnyy diabet. Neolozhnaya meditsinskaya pomoshch'. 2012; (1): 35–39. (In Russ.)]
6. Малолеткина Е. С., Фадеев В. В., Гурова О. Ю. и др. Оценка качества жизни и удовлетворенности лечением у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением, получавших различные схемы инсулинотерапии. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (2): 24–35. [Maloletkina E. S., Fadeev V. V., Gurova O. Yu., et al. Assessment of quality of life and satisfaction with treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and morbid obesity receiving various insulin therapy regimens = Maloletkina Ye. S., Fadeyev V. V., Gurova O. Yu. i dr. Otsenka kachestva zhizni i udovletvorennosti lecheniyem u patsiyentov s sakharnym diabetom 2 tipa i morbidnym ozhireniyem, poluchavshikh razlichnyye skhemy insulinoterapii. Effektivnaya farmakoterapiya. 2022; 18 (2): 24–35. (In Russ.)]
7. Байрашева В. К., Пчелин И. Ю., Арефьева А. Н. и др. Новые перспективы применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 при сахарном диабете. Juvenis Scientia. 2017; (5): 13–19. [Bayrasheva V. K., Pchelin I. Yu., Arefyeva A. N., et al. New prospects for the use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in diabetes mellitus = Maloletkina Ye. S., Fadeyev V. V., Gurova O. Yu. i dr. Otsenka kachestva zhizni i udovletvorennosti

lecheniyem u patsiyentov s sakharnym diabetom 2 tipa i morbidnym ozhireniyem, poluchavshikh razlichnyye skhemy insulinoterapii. Effektivnaya farmakoterapiya. 2022; 18 (2): 24–35. (In Russ.)]
8. Демидова Т. Ю., Алексеева Я. Г. Метаболические и гемодинамические эффекты нового ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа ипраглифлозина при лечении сахарного диабета 2-го типа. Атмосфера. Новости кардиологии 2020; (1): 38–47. [Demidova T. Yu., Alekseeva Ya. G. Metabolic and hemodynamic effects of the new type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitor ipragliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus = Demidova T. Yu., Alekseyeva Ya. G. Metabolicheskiye i gemodinamicheskiye efekty novogo ingibitora natriy-glyukoznogo kotransportera 2-go tipa ipragliflozina pri lechenii sakharnogo diabeta 2-go tipa. Atmosfera. Novosti kardiologii 2020; (1): 38–47. (In Russ.)]
9. Аметов А. С., Гусенбекова Д. Г. Прогрессивная инкретинология: в фокусе β-клетка. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023; 11 (1): 28–32. [Ametov A. S., Gusenbekova D. G. Progressive incretinology: β-cell in focus = Ametov A. S., Gusenbekova D. G. Progressivnaya inkretinologiya: v fokuse β-kletka. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye. 2023; 11 (1): 28–32. (In Russ.)]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Турова Татьяна Георгиевна — врач-эндокринолог отдела ран и раневых инфекций ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия
ORCID: 0000-0002-7690-9670

Turova Tatyana Georgievna — endocrinologist, department of wounds and wound infections of the Department of Wounds and Wound Infections of the Federal State Budgetary Institution “A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery” of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Пасхалова Юлия Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела ран и раневых инфекций ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, доцент кафедры медицины катастроф МИ РУДН им. П. Лумумбы, Москва, Россия
ORCID: 0000-0003-1215-8035

Paskhalova Yulia Sergeevna — Candidate of Medical Sciences, senior researcher at the Department of Wounds and Wound Infections of the Federal State Budgetary Institution “A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery” of the Ministry of Health of Russia, Associate Professor of the Department of Disaster Medicine, P. Lumumba RUDN University, Moscow, Russia

Авторы: Т. Г. Турова,
Ю. С. Пасхалова

Authors: T. G. Turova,
Yu. S. Paskhalova

Участие авторов:

Концепция и дизайн — Т. Г. Турова
Сбор и обработка материала — Т. Г. Турова
Написание текста — Т. Г. Турова
Редактирование — Ю. С. Пасхалова

Author contribution :

Concept and design — T. G. Turova
Material collection and processing — T. G. Turova
Text writing — T. G. Turova
Editing — Yu. S. Paskhalova