

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ И ПРИЕМА ГЛИКЛАЗИДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАНКРЕАТОГЕННОГО И ВТОРОГО ТИПА САХАРНОГО ДИАБЕТА

Куницына М.А., Кашкина Е.И.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», г. Саратов (410053, Смирновское ущелье, 1), insulin-2009@mail.ru

Сравнивалась эффективность различных методов лечения у больных панкреатогенным и второго типа сахарным диабетом (СД). В первую группу вошли 48 больных с впервые выявленным панкреатогенным СД в период ремиссии хронического панкреатита (ХП) (средний возраст $47,6 \pm 4,3$ года, длительность заболевания $6,4 \pm 3,2$ года), во вторую – 52 больных с впервые выявленным СД второго типа (средний возраст $49,1 \pm 3,4$ года). Все пациенты, находившиеся под наблюдением, проходили обследование на наличие сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе согласно рекомендациям ВОЗ (1999). Оценка степени компенсации углеводного обмена с определением гликемического и глюкозурического профилей, а также гликозилированного гемоглобина HbA_{1c} осуществлялась на анализаторе IMX фирмы «Abbot» (США) стандартизированными наборами.

Результаты исследования показали, что изменение образа жизни для достижения целевых значений HbA_{1c} обладает меньшей эффективностью при панкреатогенном СД, чем при СД второго типа. На фоне приема гликлазида достижение компенсации углеводного обмена по уровню глюкозы происходит значительно раньше при панкреатогенном СД, чем при втором его типе. С увеличением длительности ХП, исходного уровня HbA_{1c} и алкогольной этиологии заболевания вероятность достижения компенсации углеводного обмена на фоне приема гликлазида у больных панкреатогенным СД снижается.

Ключевые слова: сахарный диабет второго типа, панкреатогенный сахарный диабет, оценка эффективности лечения.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF EFFICACY OF DIFFERENT METHODS OF PROGNOSIS AND MANAGEMENT IN PANCREATIC AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Kunitsyna M.A., Kaskina E.I.

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov (410053, Smirnovskoye us, 1), insulin-2009@mail.ru

We have compared the efficacy of different methods of treatment in patients with pancreatogenic and second type diabetes mellitus (DM). In the 1st group we included 48 patients with first diagnosed pancreatogenic DM during the period of remission of chronic pancreatitis (CP) (average age $47,6 \pm 4,3$ years, disease duration $6,4 \pm 3,2$ лет), in the 2d group – 52 patients with first diagnosed second type DM (average age $49,1 \pm 3,4$ years). All patients in the study were investigated for the presence of diabetes mellitus and glucose intolerance according to WHO recommendations (1999). We have analyzed the carbohydrate metabolism with the help of glycaemic and glucosuric profiles and glycated haemoglobin HbA_{1c} using IMX analyzer and standard kits («Abbot», USA).

The results of our study showed that life style changes for achieving of target level HbA_{1c} were less effective in pancreatogenic DM than in second type DM. The reception of glyclazide led to more quick achievement of carbohydrate metabolism compensation in pancreatogenic DM than in second type DM. Along with increasing duration of CP, rising initial level of HbA_{1c} and alcoholic aetiology of disease, the probability of carbohydrate metabolism compensation decreases in pancreatogenic DM patients using glyclazide.

Key words: type 2 diabetes mellitus, pancreatic diabetes mellitus, comparative assessment of diagnostics and treatment.

В рамках существующей классификации панкреатогенный сахарный диабет относят к рубрике «другие типы сахарного диабета» [1; 6; 7]. Патогенез сахарного диабета у больных хроническим панкреатитом объясняют главным образом развивающейся по мере прогрессирования заболевания деструкцией и фиброзом ткани поджелудочной железы, что

приводит к снижению выработки инсулина, в то время как инсулинорезистентность встречается значительно реже [2; 3; 7; 8].

В отличие от СД 2-го типа лечение панкреатогенного сахарного диабета не унифицировано и носит описательный характер [1; 4; 9; 10]. Эффективность изменения образа жизни, различных пероральных сахароснижающих средств в плане достижения целевых значений HbA_{1c} при панкреатогенном сахарном диабете в достаточной мере не изучена.

Цель исследования

Провести сравнительный анализ эффективности изменения образа жизни и приема гликлазида при лечении панкреатогенного и второго типа сахарного диабета.

Материалы и методы

Обследование и лечение больных ХП проводилось на базе терапевтического и эндокринологического отделений Саратовской областной клинической больницы в период 2006-2010 гг. Критерием включения в исследование было наличие впервые выявленного панкреатогенного и второго типа сахарного диабета. Критерием исключения – наличие первого типа сахарного диабета. Сравнительная оценка результатов лечения СД выполнялась в двух группах больных. В первую группу вошли 48 больных с впервые выявленным панкреатогенным сахарным диабетом в период ремиссии заболевания (средний возраст $47,6 \pm 4,3$ года, длительность заболевания $6,4 \pm 3,2$ года), во вторую – 52 больных с впервые выявленным сахарным диабетом второго типа (средний возраст $49,1 \pm 3,4$ года).

Диагноз ХП устанавливался на основании клинических признаков заболевания, а также с помощью традиционного комплекса инструментальных методов диагностики: ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) ПЖ, ЭРХПГ, а также комплекса лабораторных методов исследования, включающего определение уровня α -амилазы крови и мочи, липазы крови.

Распределение больных по этиологическим факторам, лежащим в основе ХП, оказалось следующим: алкогольная форма – 21 больной, билиарная – 27. Критерием включения в определенную этиологическую форму ХП было обязательное наличие одного из двух факторов: злоупотребление алкоголем, заболевание желчевыводящей системы.

Все пациенты, находившиеся под наблюдением, проходили обследование на наличие сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе согласно рекомендациям ВОЗ (1999). Оценка степени компенсации углеводного обмена с определением гликемического и глюкозурического профилей, а также гликозилированного гемоглобина HbA_{1c}

осуществлялась на анализаторе IMX фирмы «Abbot» (США) стандартизированными наборами.

Математическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакета статистических программ STATISTICA 6.0. Анализ полученных данных осуществлялся по общепринятой методике. Достоверность различий средних значений оценивалась по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Всем больным с впервые выявленным СД было рекомендовано изменение образа жизни согласно существующим стандартам и приемам метформина в дозе 850 мг 2 раза в сутки. Кроме того, больным с панкреатогенным сахарным диабетом прием креона 30-60 тыс. ед. в сутки. Результаты лечения оценивались через 3 месяца по уровню HbA_{1c} .

Установлено, что к концу наблюдения компенсация углеводного обмена в первой группе (панкреатогенный сахарный диабет) была достигнута у 8 (16,6%) больных, во второй группе – 13 (25,0%) пациентов ($p < 0,05$). Таким образом, лечение СД при сопоставимой терапии оказалось более эффективным при СД2.

Выявленную более низкую эффективность в лечении панкреатогенного сахарного диабета при сопоставимой терапии можно объяснить тем, что в силу наличия хронического панкреатита больные уже выполняют часть рекомендаций, входящих в программу лечения сахарного диабета (таблица 1).

Как следует из таблицы, рекомендации по лечению сахарного диабета и хронического панкреатита совпадают по четырем пунктам, что составляет 66,6% от их общего числа. В частности, больным хроническим панкреатитом, как и сахарным диабетом, рекомендуется многократный прием пищи, ограничение жиров, прием витаминов, отказ от приема алкоголя. Особо следует отметить тот факт, что больные ХП, согласно нашим исследованиям, в 76% случаев принимали ферментативные препараты, входящие в стандарты лечения ХП. В то же время согласно современной концепции ферментативные препараты считают адьювантным методом лечения панкреатогенного сахарного диабета. При использовании ферментных препаратов, в частности креона, у больных ХП с панкреатогенным СД улучшается углеводный обмен, удается лучше контролировать гликемию, стабилизируются показатели гликозилированного гемоглобина, уменьшается риск развития осложнений СД, значительно снижается выраженность стеатореи, отмечается выраженная позитивная динамика качества жизни и самочувствия пациентов [5; 11; 12].

Таким образом, поскольку больные хроническим панкреатитом уже выполняют большинство рекомендаций, характерных для лечения сахарного диабета, эффективность

изменения образа жизни при панкреатогенном сахарном диабете чаще оказывается менее эффективной для компенсации углеводного обмена, чем при сахарном диабете второго типа.

Таблица 1 – Сравнительная оценка рекомендаций при лечении сахарного диабета и хронического панкреатита

Рекомендации при лечении сахарного диабета	Рекомендации при лечении хронического панкреатита	Степень совпадения
Многократный прием пищи (4-5 раз в день)	Многократный прием пищи (6-8 раз в день)	Да
Исключение всех видов сахара	Легкоусвояемые углеводы	Нет
Ограничение жиров	Ограничение жиров	Да
Прием витаминов	Прием витаминов	Да
Отказ от алкоголя	Отказ от алкоголя	Да
Физическая нагрузка	Нет четких рекомендаций	Нет

На втором этапе выполнения исследования в связи с отсутствием нормализации углеводного обмена по уровню HbA_{1c} (в первой группе у 40 больных и 39 – второй группы) был рекомендован прием гликлазида в дозе 30 мг в сутки в течение трех месяцев. Установлено, что к концу наблюдения применение гликлазида при СД2 и панкреатогенном его варианте давало сопоставимый лечебный эффект. Компенсация углеводного обмена по уровню HbA_{1c} достигнута у 23 (57,5%) больных первой группы и 21 (53,8%) второй группы ($p>0,05$).

Однако при панкреатогенном сахарном диабете эффект от применения гликлазида достигался значительно быстрее. Если при втором типе сахарного диабета состояние компенсации углеводного обмена по уровню глюкозы после двух недель лечения наблюдалось в 35,4% случаев, то в эти же сроки зарегистрировано 51,6% больных панкреатогенным сахарным диабетом с нормальными показателями углеводного обмена.

Причины выявленных различий, по-видимому, следует искать в особенностях патогенеза данных форм сахарного диабета. В основе сахарного диабета второго типа лежит уменьшение секреции инсулина вследствие нарушения функции островков Лангерганса в сочетании с повышением периферической резистентности к действию инсулина, которая приводит к снижению захвата глюкозы периферическими тканями [1; 6]. При панкреатогенном сахарном диабете в основном наблюдается снижение выработки инсулина, в то время как резистентность к инсулину встречается значительно реже [3; 5; 12]. Таким

образом, сочетание сниженной секреции инсулина с инсулинорезистентностью как бы тормозит положительный эффект от приема гликлазида.

В настоящем исследовании анализировались факторы, влияющие на эффективность применения гликлазида в плане достижения целевых значений HbA_{1c} у больных хроническим панкреатитом с впервые выявленным сахарным диабетом через три месяца наблюдения. При решении поставленной задачи в качестве прогностических критериев были отобраны: уровень HbA_{1c} на момент обследования, длительность хронического панкреатита, этиологическая форма панкреатита.

Установлено, что с увеличением длительности хронического панкреатита эффективность применения гликлазида снижается. Если при длительности заболевания 1-3 года целевые значения HbA_{1c} достигнуты у 19,4% больных, то при длительности болезни >9 лет в 10,2% случаев ($p < 0,05$) исходный высокий уровень HbA_{1c} оказывал отрицательное влияние на конечные результаты лечения гликлазида. При назначении гликлазида лучшие результаты получены при билиарной форме хронического панкреатита. У больных с билиарной формой хронического панкреатита компенсация углеводного обмена достигнута в 21,9% случаев, при алкогольной форме – у 12,6% больных.

Взаимосвязь между степенью нарушения углеводного обмена и результатами применения гликлазида достаточно полно отражена в научных исследованиях и не требует дополнительного анализа [1; 6]. Более низкая эффективность препаратов сульфаниламочевин у больных панкреатогенным сахарным диабетом с увеличением длительности ХП находит свое объяснение в нарастании структурных изменений в ткани поджелудочной железы и, как следствие, снижении ее инкреторной и экскреторной способности.

Ряд авторов приводят данные о том, что частота инсулярной недостаточности у больных ХП зависит не только от этиологических факторов, лежащих в его основе, но и от наличия или отсутствия кальцификации ПЖ [9; 12]. В частности, при некальцифицирующем ХП нарушения толерантности к глюкозе возникают в 50% случаев, а у 30% больных развивается СД. При кальцифицирующем ХП эти показатели выше: 90 и 61% соответственно. В связи с вышеуказанным более выраженная кальцификация ПЖ у больных с алкогольной формой ХП может способствовать снижению эффективности проводимой терапии [11].

Заключение

Изменение образа жизни для достижения целевых значений HbA_{1c} обладает меньшей эффективностью при панкреатогенном сахарном диабете, чем при диабете второго типа. На

фоне приема гликлазида достижение компенсации углеводного обмена по уровню глюкозы происходит значительно раньше при панкреатогенном диабете, чем при втором его типе. С увеличением длительности хронического панкреатита, исходного уровня HbA_{1c} и алкогольной этиологии заболевания вероятность достижения компенсации углеводного обмена на фоне приема гликлазида у больных панкреатогенным сахарным диабетом снижается.

Выводы

1. Эффект от изменения образа жизни в плане достижения целевых значений HbA_{1c} при панкреатогенном сахарном диабете выражен менее значительно, чем при его втором типе СД.
2. При сопоставимых конечных результатах эффект от приема гликлазида при панкреатогенном сахарном диабете наблюдается значительно раньше, чем при втором типе сахарного диабета.
3. С увеличением длительности хронического панкреатита, исходного уровня HbA_{1c} и алкогольной этиологии заболевания вероятность достижения компенсации углеводного обмена на фоне приема гликлазида у больных панкреатогенным сахарным диабетом снижается.

Список литературы

1. Дедов И.И. Сахарный диабет. Руководство для врачей / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М. : Универсум паблишинг, 2003. – 456 с.
2. Комаров Ф.И. Поджелудочная железа как эндокринный орган (обзор литературы) / Ф.И. Комаров, А.А. Гидаев // МРЖ. – 1987. – Разд. XVII. – № 1. – С. 24-38.
3. Коллизо-Клэвелл М. Клиника Мэйо о диабете. – М. : Астрель: Аст, 2006. – 206 с.
4. Кононенко И.В. Комбинированная терапия пероральными сахароснижающими препаратами в лечении сахарного диабета 2 типа / И.В. Кононенко, О.В. Смирнова // Лечащий врач. – 2007. – № 2. – С. 78-33.
5. Панкреатогенный сахарный диабет / Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, О.А. Голубова и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17. – № 6. – С. 12-16.
6. Романова Е.А. Сахарный диабет. Полный справочник / Е.А. Романова, О.И. Чапова. – М. : Эксмо, 2005. – 448 с.
7. Что нужно знать гастроэнтерологу о сахарном диабете третьего типа / Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, О.А. Голубова и др. // Здоровье Украины. – 2007. – № 7/1. – С. 14-15.

8. Chronic pancreatitis with secondary diabetes mellitus treated by use of insulin in an adult California sea lion / J.M. Meegan, I.F. Sidor, J.M. Steiner et al. // J. Am. Vet. Med. Assoc. – 2008. – Vol. 232. – № 11. – P. 1707-1712.
9. Hoffmeister A. Chronic pancreatitis / A. Hoffmeister, J. Mössner // Dtsch Med. Wochenschr. – 2008. – Vol. – 133. – № 9. – P. 415-426.
10. Pancreatic disorders and diabetes mellitus / R. Meisterfeld, F. Ehehalt, H.D. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2008. – Vol. 116. – Suppl 1. – S. 7-12.
11. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic disease (type 3c) / N. Ewald, C. Kaufmann, A. Raspe et al. // Pancreatology. – 2006. – Vol. 6. – P. 393.
12. Vlasáková Z. Diabetes mellitus in chronic pancreatitis and insulin sensitivity / Z. Vlasáková, V. Bartos, J. Spicák // Vnitr. Lek. – 2002. – Vol. 48. – № 9. – P. 878-881.

Рецензент

Сергеева-Кондраченко М.Ю., д.м.н., профессор кафедры терапии, общей врачебной практики, эндокринологии и гастроэнтерологии ГБОУДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздравсоцразвития РФ, г. Пенза.