

Контроль сахарного диабета 2 типа: проблемы и перспективы их решения

Т.И. Романцова, И.В. Глинкина

ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва
(и.о. ректора — академик РАМН, профессор С.В. Грачев)

Медико-социальная и экономическая значимость сахарного диабета 2 типа (СД2) обусловлена неуклонно растущей распространенностью в сочетании с высокой частотой и тяжестью осложнений этого заболевания вследствие неадекватного гликемического контроля. Крупномасштабные исследования (UKPDS, VADT, ACCORD, ADVANCE) продемонстрировали противоречивые результаты влияния интенсивного гликемического контроля, оцениваемого по динамике уровня HbA_{1c} , на макроваскулярные осложнения СД2. Вместе с тем в эпидемиологических, экспериментальных и обсервационных исследованиях получены убедительные доказательства вклада постпрандиальной гликемии (ППГ) в общий контроль гликемии, а также ее роли в развитии макроваскулярных осложнений сахарного диабета (СД). Таким образом, в настоящее время контролю ППГ уделяют не меньше внимания, чем традиционным параметрам — HbA_{1c} и тощачковой гликемии. Ингибиторы дипептидилпептидазы-IV (ДПП-IV) — это новый класс сахароснижающих препаратов, повышающих уровни инкретинов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП) в крови за счет блокады фермента ДПП-IV, что восстанавливает физиологическую секрецию инсулина и таким образом позволяет снизить уровни тощачковой и постпрандиальной гликемии, а также HbA_{1c} .

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, постпрандиальная гликемия, ингибиторы ДПП-IV

Control of type 2 diabetes mellitus: problems and prospects for their solution

T.I. Romantsova, I.V. Glinkina

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

Important medico-social and economic implications of type 2 diabetes mellitus (DM2) are determined by its continuously growing prevalence, frequency and severity of complications related to inadequate glycemic control. Large-scale studies (UKPDS, VADT, ACCORD, ADVANCE) have demonstrated controversial effect of intensive glycemic control (estimated from HbA_{1c} dynamics) on diabetic macrovascular complication. At the same time, epidemiological, experimental, and observational studies yielded conclusive evidence of postprandial glycemia (PPG) contribution to overall glycemic control and its role in the development of macrovascular complications. For this reason, PPG control is currently given as much attention as traditional parameters (HbA_{1c} and fasting glycemia). Dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitors are a new class of hypoglycemic agents that raise levels of incretins, glucagons-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) in blood by suppressing DPP-IV activity. The resulting recovery of physiological insulin secretion promotes reduction of fasting and postprandial glycemia and HbA_{1c} level.

Key words: type 2 diabetes mellitus, postprandial glycemia, DPP-IV inhibitors

Сахарный диабет 2 типа (СД2) по праву является одной из ведущих медико-социальных и экономических проблем современного мира: неуклонно растущая распространенность в сочетании с высокой частотой и тяжестью осложнений этого заболевания приводят к тому, что затраты на лечение больных СД2 составляют значительную часть средств, выделяемых на здравоохранение, и закономерно увеличиваются по мере ухудшения гликемического контроля и прогрессирования осложнений [1–3]. В Российской Федерации, по данным Государственного регистра, в 2008 г. зарегистрировано около трех миллионов пациентов с СД2, причем только за последние восемь лет численность больных сахарным диабетом (СД) в России увеличилась на 40%.

Хорошо известно, что хроническая гипергликемия является основной причиной развития макроваскулярных осложнений СД. Исследовательская группа по контролю диабета и его осложнений (Diabetes Control Complications Trial (DCCT) Research Group, 1993) представила убедительные доказательства того, что строгий и постоянный контроль гликемии (средний уровень HbA_{1c} ~ 7% в течение 6,5 лет) является основной профилактикой развития и прогрессирования макроваскулярных осложнений и позволяет снизить частоту микроальбуминурии на 39%, протеинурии — на 54%, нейропатии — на 60% у пациентов с СД1 [4]. Британское проспективное исследование по СД United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) также продемонстрировало, что поддержание уровня HbA_{1c} ~ 7% у пациентов с СД2 позволяет снизить риск развития макроваскулярных осложнений в среднем на 25% [5]. На основании результатов этих наиболее значимых проспективных исследований по СД ведущие диабетические ас-

социации мира рекомендуют поддержание близкого к физиологической норме уровня HbA_{1c} (<6,5–7,0%) [6–9]. Согласно результатам обследования более 5000 больных с СД2 в 16 регионах России (2003–2006 гг.), уровень HbA_{1c} < 8% имеют около 43% пациентов, тогда как у 57% пациентов он превышает 8%.

Несмотря на то, что макроваскулярные осложнения приводят к ранней инвалидизации пациентов с СД2, причиной смерти восьми из десяти больных являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), распространенность которых среди лиц с СД2 в два-четыре раза превышает таковую среди лиц без СД [10, 11].

В исследовании DCCT была показана лишь тенденция к снижению риска развития ССЗ на 41% при интенсивном гликемическом контроле, не достигшая уровня статистической значимости в силу небольшого числа сердечно-сосудистых (СС) событий. Однако последующее наблюдение в течение девяти лет за пациентами, включенными в группу интенсивного гликемического контроля, показало снижение риска всех ССЗ на 42% ($p=0,02$), а риска нефатального инфаркта миокарда, инсульта и смерти от ССЗ — на 57% ($p=0,02$) [12].

В исследовании UKPDS была показана тенденция к снижению риска развития инфаркта миокарда и внезапной смерти на 14% ($p=0,052$) при отсутствии влияния жесткого гликемического контроля на риск развития острого нарушения мозгового кровообращения [13]. Однако эпидемиологическая экстраполяция влияния гипергликемии на риск развития микро- и макроваскулярных осложнений СД с течением времени у пациентов, включенных в исследование UKPDS, убедительно продемонстрировала, что снижение уровня HbA_{1c} всего на 1% приводит к снижению смерт-

ности от СД на 21%, риска развития инфаркта миокарда на 14%, риска развития микрососудистых осложнений на 37%, поражения периферических сосудов на 43% [14], а наблюдение за пациентами группы интенсивного гликемического контроля в течение десяти лет после завершения исследования доказало целесообразность как можно более раннего достижения оптимального гликемического контроля у пациентов с СД2 для снижения риска развития инфаркта миокарда и общей смертности [15].

Отсутствие в настоящее время однозначного мнения о решающем значении гипергликемии в развитии атеросклероза у пациентов с СД2 послужило предпосылкой к проведению нескольких крупномасштабных исследований, направленных на изучение возможности снижения риска развития макроваскулярных катастроф у пациентов с СД2 при помощи интенсивного гликемического контроля. В настоящее время завершены три исследования [16 – 18]: ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease – Preterax and Diamicron Modified Control Evaluation) и VADT (the Veteran Affairs Diabetes Trial), характеристики которых представлены в таблице 1.

Исследование ACCORD было завершено досрочно в феврале 2008 года в связи с увеличением смертности в группе интенсивного гликемического контроля по сравнению с группой стандартного контроля (1,41 vs 1,14% в год, 257 vs 203 случая в течение 3,5 лет исследования, относительный риск (ОР) – 1,22 [95% ДИ 1,01-1,46], также было отмечено сходное увеличение смертности, обусловленной СС3. В обеих группах смертность была выше среди пациентов с эпизодами тяжелой гипогликемии. При этом среди пациентов с эпизодами тяжелой гипогликемии смертность была выше в группе стандартного гликемического контроля,

в то время как среди пациентов без эпизодов тяжелой гипогликемии смертность была выше в группе интенсивного гликемического контроля. При этом в группе пациентов без СС3 с исходным уровнем $HbA_{1c} < 8,0\%$ отмечено статистически значимое снижение инфаркта миокарда, инсульта, СС смертности [16].

Исследование ADVANCE продемонстрировало снижение риска развития микроваскулярных (нефропатия и ретинопатия) и макроваскулярных (инфаркт миокарда, инсульт, СС смертность) событий в группе интенсивного гликемического контроля (ОР 0,9 [95% ДИ 0,82-0,98] $p=0,01$), однако такой результат был получен за счет статистически значимого снижения микроваскулярных событий (ОР 0,86 [95% ДИ 0,77-0,97], $p=0,01$), в то время как снижение макроваскулярных событий не достигло уровня статистической значимости (ОР 0,94 [95% ДИ 0,84-1,06], $p=0,32$). Вместе с тем, в отличие от исследования ACCORD, в группе интенсивного гликемического контроля не было отмечено увеличения общей или СС смертности по сравнению с группой стандартного гликемического контроля [17].

В исследовании VADT, также как в исследовании ADVANCE, не было получено различий в частоте возникновения СС событий между группами интенсивного и стандартного гликемического контроля (ОР 0,88 [95% ДИ 0,74-1,05], $p=0,12$). СС смертность была несколько выше в группе интенсивного гликемического контроля по сравнению со стандартным гликемическим контролем (38 vs 29, внезапная смерть 11 vs 4), однако эта разница не достигла статистической значимости. Вместе с тем необходимо отметить, что интенсивный гликемический контроль снижал частоту развития СС событий у пациентов с длительностью СД менее 12 лет на момент включения в исследование, в то время как у пациентов с большей длительностью заболевания такого по-

Таблица 1

Сравнение исследований ACCORD, ADVANCE и VADT [16 – 18]

	ACCORD	ADVANCE	VADT
Характеристики участников			
Количество пациентов (n)	10251	11140	1791
Средний возраст (лет)	62	66	60
Длительность СД (лет)	10	8	11,5
Пол (% м/ж)	39/61	42/58	97/3
Анамнез СС3 (%)	35	32	40
ИМТ исходный (кг/м)	32	28	31
Медиана HbA_{1c} исходная (%)	8,1	7,2	9,4
Характеристики протокола			
Целевой уровень HbA_{1c} (%) (интенсивный vs гликемический контроль)	<6,0 vs 7,0-7,9	≤6,5 vs «национальные рекомендации»	<6,0 (изменение терапии при >6,5) vs снижение на 1,5%
Сахароснижающая терапия (интенсивный vs стандартный контроль)	Комбинированная терапия в обеих группах	Комбинированная терапия + гликлазид vs комбинированная терапия без гликлазида	Комбинированная терапия в обеих группах
Характеристики исследования			
Медиана продолжительности исследования	3,5 (раннее завершение)	5	5,6
Медиана HbA_{1c} в конце исследования (%) (интенсивный vs стандартный контроль)	6,4/7,5	6,3/7,0	6,9/8,5
Динамика веса (кг) (интенсивный vs стандартный контроль)	+3,5/+0,4	- 0,1/-1,0	+7,8/+3,4
Тяжелые гипогликемии (% пациентов с 1 и более эпизодом в течение исследования) (интенсивный vs стандартный контроль)	16,2/5,1	2,7/1,5	21,2/9,9
Первичный исход	Инфаркт миокарда, инсульт, СС смертность	Комбинация микроваскулярных (ретинопатия и нефропатия) и макроваскулярных событий (инфаркт миокарда, инсульт, СС смертность)	Совокупность СС событий (инфаркт миокарда, инсульт, СС смертность, реваскуляризация, ампутация вследствие ишемии, госпитализация по поводу сердечной недостаточности)

ложительного влияния отмечено не было. Значимым фактором риска развития СС событий и СС смертности были эпизоды тяжелой гипогликемии в течение 90 дней перед их развитием, однако связь между эпизодами тяжелой гипогликемии и общей смертностью была найдена только в группе стандартного гликемического контроля [18].

Анализ причин увеличения смертности в группе интенсивного контроля исследования ACCORD не смог найти однозначного объяснения этому факту. Включение в группу интенсивного контроля в дальнейшем привело к развитию целого ряда факторов (в т.ч. увеличению веса, применению определенных сахароснижающих препаратов или их комбинаций, высокой частоте эпизодов тяжелой гипогликемии), каждый из которых статистически мог быть связан с увеличением смертности, не являясь его настоящей причиной. С одной стороны, достаточно обоснованным выглядит предположение о повышении частоты СС смертности вследствие развития эпизодов тяжелой гипогликемии у пациентов с исходно высоким риском развития ССЗ, особенно при наличии у пациентов кардиоваскулярной формы автономной нейропатии — доказанного фактора риска внезапной смерти. В этом случае смерть в результате тяжелой гипогликемии могла быть расценена как внезапная коронарная смерть. С другой стороны, не менее обоснованы предположения о чрезмерной интенсивности гликемического контроля у пациентов с длительным анамнезом СД и многочисленными сопутствующими заболеваниями: применение комбинации нескольких сахароснижающих препаратов, в т.ч. в сочетании с инсулином, частая интенсификация сахароснижающей терапии для как можно более быстрого снижения уровня HbA_{1c} ~ 2% и гликемии при самоконтроле.

Сравнение исследований ACCORD и ADVANCE показывает, что у пациентов группы интенсивного контроля в исследовании ADVANCE на момент включения в исследование была меньшая длительность заболевания и более низкий уровень HbA_{1c} , а в течение исследования — более медленный темп снижения уровня HbA_{1c} , меньшее увеличение веса и более низкая частота эпизодов тяжелой гипогликемии, чем у пациентов группы интенсивного контроля в исследовании ACCORD. При этом в обоих исследованиях уровень HbA_{1c} в группах интенсивного контроля в конце периода наблюдения был сопоставим. Вероятно, не достижение низкого целевого уровня HbA_{1c} само по себе, а выбранную интенсивную стратегию ведения определенной категории пациентов с СД2 можно расценивать как причину более высокой смертности в исследовании ACCORD. Очевидно, что если пациентам удастся поддерживать низкий уровень HbA_{1c} при помощи модификации образа жизни в сочетании с сахароснижающей терапией, они не должны расцениваться как пациенты с высоким риском развития СС событий, у которых необходимо «повышать» уровень HbA_{1c} .

Несмотря на то, что исследования ACCORD, ADVANCE и VADT, в отличие от множества эпидемиологических исследований, не подтвердили возможность снижения риска СС исходов у пациентов с СД2 на фоне интенсивного гликемического контроля, во всех трех исследованиях отмечена более низкая частота развития СС событий в группах стандартного гликемического контроля по сравнению с ожидаемой, что, вероятно, обусловлено коррекцией таких факторов риска атеросклероза, как артериальная гипертензия, дислипидемия, прокоагулянтный статус и т.д. Таким образом, вклад гликемического контроля в снижение риска развития макроваскулярных осложнений у пациентов с СД2 может быть существенно ниже, чем лечение артериальной гипертензии, дислипидемии и т.д.

С другой стороны, у большинства пациентов, включенных в эти исследования, был длительный анамнез СД (в среднем восемь-девять лет) и доказанные ССЗ или множественные факторы риска атеросклероза. Вместе с тем при проведении субанализов было убедительно показано, что интенсивный гликемический контроль снижал риск развития СС событий у пациентов с мень-

шей длительностью СД, более низким уровнем HbA_{1c} при включении в исследование и / или отсутствием ССЗ. Эти результаты эквивалентны результатам девятилетнего наблюдения за пациентами с СД1 после окончания исследования DCCT, показавшего, что интенсивный гликемический контроль, начатый у относительно молодых пациентов без факторов риска ССЗ, статистически значимо приводил к снижению на 57% основных СС исходов [12]. Результаты десятилетнего наблюдения за пациентами с СД2 после завершения исследования UKPDS также показали, что в группе интенсивного гликемического контроля частота развития инфаркта миокарда и общая смертность были статистически значимо ниже (при инициации терапии метформином — на 33 и 27% соответственно, при инициации терапии ПСМ — на 15 и 13% соответственно), чем в группе стандартного контроля [15]. Эти данные подтверждают гипотезу о значимости гликемического контроля до развития клинических проявлений атеросклероза и существенного снижения роли нормогликемии при доказанных ССЗ.

Результаты исследований ACCORD, ADVANCE и VADT подтверждают необходимость для снижения риска развития СС исходов у пациентов с СД2 не только коррекции гипергликемии, но в обязательном порядке антигипертензивной и гиполипидемической терапии, а также назначение низких доз аспирина и модификацию образа жизни (в т.ч. отказ от курения). Этот многофакторный подход ведения пациентов с СД2 продемонстрирован также в исследовании STENO-2 [19]. Снижение и поддержание уровня $HbA_{1c} < 7\%$ статистически значимо снижает риск развития и прогрессирования макроваскулярных и нейропатических осложнений у пациентов с СД2. Кроме этого, достижение и поддержание уровня $HbA_{1c} \sim / < 7\%$ как можно раньше после установления диагноза СД2 приводит к отсроченному снижению риска развития ССЗ по результатам десятилетнего наблюдения за пациентами после завершения исследования UKPDS. Таким образом, общая цель лечения гипергликемии остается прежней — снижение и поддержание $HbA_{1c} < 7\%$. Подтверждена одна из основных концепций, сформулированных в Консенсусе по лечению гипергликемии у пациентов с СД2 (ADA/EASD, 2006-2008): «... у каждого конкретного пациента необходимо стремиться к снижению уровня HbA_{1c} как можно ближе к норме (<6%) при условии отсутствия гипогликемических состояний..., цели лечения должны быть индивидуализированы...» [20]. При высокой ожидаемой продолжительностью жизни и отсутствии клинического атеросклероза есть основания стремиться к более низкому уровню HbA_{1c} , чем общепринятый <7% (без выраженных гипогликемий и побочных эффектов). Пациенты с тяжелыми гипогликемиями в анамнезе, небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, тяжелыми микро- или макроваскулярными осложнениями, а также сочетанными заболеваниями могут иметь целевой уровень HbA_{1c} выше, чем общепринятый <7% [18].

Несмотря на противоречивые результаты крупномасштабных исследований по изучению влияния интенсивного гликемического контроля, оцениваемого по динамике уровня HbA_{1c} , на развитие СС исходов у пациентов с СД2, уровень HbA_{1c} остается основной целью лечения гипергликемии в рекомендациях ведущих диабетических ассоциаций [6–9], а также основным критерием эффективности лечения в большинстве контролируемых клинических исследований [21]. При этом суточное мониторирование гликемии у пациентов с СД2 показало, что ухудшение состояния углеводного обмена проходит три стадии, начинаясь повышением постпрандиальной гликемии, затем — утренней тощакковой гликемии, и заканчивается развитием ночной тощаквой гипергликемии [22].

В настоящее время все еще продолжается дискуссия о том, что считать постпрандиальной гипергликемией. У здоровых людей пик постпрандиальной гликемии отмечается через 60 минут после начала еды и редко превышает 7,8 ммоль/л: исключение состав-

ляет повышение гликемии до 10 ммоль/л после больших вечерних приемов пищи. Современные рекомендации по целевому уровню постприандиальной гликемии значительно варьируют: EASD <7,5 ммоль/л, AACE и IDF <7,8 ммоль/л, ADA <10,0 ммоль/л [6 – 9].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой распространенности постприандиальной гипергликемии, в том числе у больных СД с адекватным общим контролем гликемии (HbA_{1c} <7,0%) [23]. В исследовании NHANES III у всех больных с удовлетворительным уровнем HbA_{1c} (от 7,0 до 7,9%) постприандиальная гликемия превышала 11,1 ммоль/л [24]. На основании этих данных была высказана гипотеза о том, что уровень HbA_{1c} в значительной степени зависит от постприандиальной гликемии, а нормальные концентрации HbA_{1c} не исключают возможности наличия постприандиальной гипергликемии. Эта гипотеза была убедительно подтверждена в исследовании Monnier и соавт., результаты которого свидетельствуют о том, что вклад постприандиальной гликемии в значение ее общего уровня повышается по мере приближения концентраций HbA_{1c} к нормальным значениям [25].

В настоящее время контролю постприандиальной гликемии начинают уделять не меньше внимания, чем традиционным параметрам – HbA_{1c} и тощаковой гликемии, что обусловлено накоплением убедительных доказательств, полученных в эпидемиологических, экспериментальных и обсервационных исследованиях, о вкладе постприандиальной гликемии в общий контроль гликемии, а также ее роли в развитии поздних осложнений СД.

Экспоненциальная связь между уровнем гликемии через два часа после еды и частотой возникновения СС событий была показана в метаанализе, включавшем наблюдение в среднем в течение 12,4 лет за 95.783 (что здесь имеется в виду: 95 тысяч 783 человека или 95 тысяч 783 сотых?) людьми [26]. В исследовании DECODE были проанализированы результаты десяти исследований, включавших 22.514 человек: повышение гликемии через два часа после приема пищи является более информативным предиктором сердечно-сосудистой смертности, чем гликемия натощак [27]. Сходные результаты были получены в Hoorn Study, Honolulu Heart Study, Chicago Heart Study [28 – 30]. В хорошо известном Diabetes Intervention Study риск инфаркта миокарда через 11 лет после включения в исследование был на 40% выше у больных СД2 с уровнем гликемии через один час после завтрака >11 ммоль/л в момент установления диагноза и включения в исследование, чем у пациентов с уровнем гликемии 18 ммоль/л [31]. Многофакторный анализ показал, что уровень гликемии через один час после завтрака также является предиктором общей смертности [31].

Связь между постприандиальной гипергликемией и атеросклерозом также была подтверждена в многочисленных экспериментальных исследованиях. В RIAD Study толщина интимы-медии сонной артерии (один из наиболее часто используемых суррогатных маркеров атеросклероза) в большей степени коррелировала с уровнем постприандиальной, чем тощаковой гликемии [32]. В другом исследовании, изучавшем толщину интимы-медии сонной артерии у людей с разной степенью толерантности к глюкозе (от нормальной до СД), уровень постприандиальной гликемии был основным фактором, определявшим толщину интимы-медии сонной артерии, чем уровень HbA_{1c} или тощаковой гликемии [33].

В настоящее время нет исследований, которые прямо оценивали бы влияние снижения постприандиальной гликемии на развитие СС исходов. Однако в исследовании STOP-NIDDM, исходяно задуманном для оценки возможности снизить прогрессирование НТГ в СД при помощи акарбозы, неожиданно было получено снижение на 49% частоты СС событий на фоне терапии акарбозой (ОР 0,51 [95% ДИ 0,28-0,95], $p=0,03$) с наиболее выраженным снижением частоты развития инфаркта миокарда (ОР 0,09 [95% ДИ 0,01-0,72], $p=0,02$) [34]. При проведении оценки толщины интимы-медии сонной артерии у 132 пациентов в сред-

нем через 3,9 лет наблюдения было показано ее увеличение на 0,02 мм в группе акарбозы vs 0,05 мм в группе плацебо ($p=0,027$) [35].

В другом исследовании оценивали влияние терапии репаглинидом и глибенкламидом на толщину интимы-медии сонной артерии у ранее не получавших сахароснижающую терапию пациентов с СД2 ($n=175$) [36]. Через 12 месяцев лечения уровень постприандиальной гликемии у пациентов, получавших глибенкламид, был статистически значимо выше, чем у пациентов, получавших репаглинид ($10,0\pm 1,78$ ммоль/л vs $8,22\pm 1,56$ ммоль/л, $p<0,01$). Уменьшение толщины интимы-медии сонной артерии было выявлено у 52% пациентов в группе репаглинида и 18% пациентов, получавших глибенкламид ($p<0,01$), и коррелировало с уровнем постприандиальной, а не тощаковой гликемии.

Существует несколько патофизиологических механизмов неблагоприятного воздействия постприандиальной гликемии на сосудистую стенку: развитие окислительного стресса, в том числе повышение уровня окисленных ЛПНП, ухудшение высвобождения оксида азота (NO) из эндотелия и развитие эндотелиальной дисфункции, нарушение в свертывающей системе крови, а также высвобождение провоспалительных цитокинов интерлейкина-6, интерлейкина-18 и фактора некроза опухоли- α , играющих значимую роль в атеросклеротическом воспалении [37 – 42]. Таким образом, многочисленные эпидемиологические, экспериментальные и патофизиологические данные о связи постприандиальной гликемии и СС событий убедительно доказывают, что достижению постприандиальной нормогликемии у пациентов с СД должно уделяться не меньшее внимание, чем поддержанию целевых уровней HbA_{1c} и гликемии натощак [24].

В настоящее время для лечения гипергликемии при СД2 в арсенале диабетологов есть несколько классов пероральных сахароснижающих препаратов с различными механизмами действия и эффективностью: производные сульфонилмочевины и меглитиниды, увеличивающие секрецию инсулина, метформин и тиазолидиндионы, уменьшающие продукцию глюкозы печенью и повышающие чувствительность к инсулину в периферических тканях, ингибиторы α -глюкозидазы, уменьшающие всасывание глюкозы в тонком кишечнике, и инкретиномиметики, восстанавливающие физиологическую секрецию инсулина, а также генно-инженерные инсулины человека и их аналоги. Однако, несмотря на такое многообразие препаратов как в России, так и во многих странах мира, большинство пациентов не достигают поставленных целей лечения. С одной стороны, это обусловлено естественным прогрессирующим течением СД2: уже в момент диагностики заболевания нормально функционирует не более 50% β -клеток, и в дальнейшем секреция инсулина продолжает неуклонно снижаться, что требует постоянного усиления сахароснижающей терапии для поддержания оптимального гликемического контроля [13]. С другой стороны, высокий риск развития гипогликемии при улучшении гликемического контроля, увеличение массы тела при длительном приеме, неудовлетворительная переносимость и низкая приверженность лечению остаются основными проблемами, ограничивающими применение и комбинацию тех или иных существующих классов сахароснижающих средств.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-IV (ДПП-IV) – это новый класс сахароснижающих препаратов, основным механизмом действия которого является повышение уровня инкретинов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) в крови за счет блокады фермента ДПП-IV, что приводит к восстановлению физиологической секреции инсулина. Ингибиторы ДПП-IV позволяют снизить уровни HbA_{1c} , тощаковой и постприандиальной гликемии, при этом обладая хорошей переносимостью, низким риском гипогликемии при монотерапии и отсутствием влияния на вес. Таким образом, наряду с проведением образовательных программ и обеспечением пациентов средствами самоконтроля, внедрение в клиническую практику новых классов сахароснижающих препаратов является перспективным подходом к лечению СД2.

Литература

- Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care.* – 2004. – 27(5). – P. 1047–1053.
- IDF (International Diabetes Federation). http://www.eatlas.idf.org/Costs_of_diabetes/Empirically_derived_cost_estimates. Last accessed 28/02/08 – *Diabetes Atlas second edition* – IDF.
- Brown J.B., Pedula K.L., Bakst A.W. The progressive cost of complications in type 2 diabetes mellitus // *Arch. Intern. Med.* – 1999. – 159. – P. 1873–1880.
- The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – 329. – P. 977–86.
- United Kingdom 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). *Lancet.* – 1998. – 352. – P. 837–853.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* – 2005. – 28. – P. 4–36.
- American Association of Clinical Endocrinologists. Consensus statement on guidelines for glycemic control // *Endocr. Prac.* – 2002. – 8 (Suppl. 1). – P. 5–11.
- International Diabetes Federation. Global guidelines for Type 2 diabetes. www.idf.org/home/index.cfm.
- Rydén L., Standl E., Bartnik M., et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.* – 2007. – 28. – P. 88–136.
- Krolewski A.S., Warram J.H., Valsania P., et al. Evolving natural history of coronary heart disease in diabetes mellitus // *Am. J. Med.* – 1991. – Vol. 90. – P. 56–61.
- Laakso M., Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes // *Diabetes Rev.* – 1997. – Vol. 5. – P. 294–315.
- Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y., et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2005. – 353. – P. 2643–2653.
- United Kingdom 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) // *Lancet.* – 1998. – 352. – P. 837–853.
- Stratton I.M., Adler A.I., Neil A.W., et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ.* – 2000. – 321. – P. 405–412.
- Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., et al.: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – 359. – P. 1577–1589.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., et al.: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – 358. – P. 2545–2559.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J., et al.: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – 358. – P. 2560–2572.
- Skyler S., Bergenstal R., Bonow R. et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials // *Diabetes Care.* – 2009. – 32(1). – P. 187–192.
- Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.-H., et al.: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – 358. – P. 580–591.
- Nathan D., Buse J.B., Davidson M.B., et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy // *Diabetes Care.* – 2006. – 29(8). – P. 1963–1972.
- Patient-Important Outcomes in Registered Diabetes Trials. Gandhi G.Y., Hassan Murad M., Fujiyoshi A., et al // *JAMA.* – 2008. – 299(21). – P. 2543–2549.
- Monnier L., Colette C., Dunseath G.J., et al. The loss of postprandial glycaemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes // *Diabetes Care.* – 2007. – 30. – P. 263–269.
- Gerich J.E. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – 163. – P. 1306–1316.
- Erlinger T., Brancati F. Postchallenge hyperglycemia in a national sample of US adults with Type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2001. – 24. – P. 1734–1738.
- Monnier L., Lapinski H., Collette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of Type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA_{1c} // *Diabetes Care.* – 2003. – 26. – P. 881–885.
- Coutinho M., Gerstein H.C., Wang Y., et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years // *Diabetes Care.* – 1999. – 22. – P. 233–240.
- The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria // *Lancet.* – 1999. – 354. – P. 617–621.
- De Vegt F., Dekker J.M., Ruhe H.G., et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study // *Diabetologia.* – 1999. – 42. – P. 926–931.
- Donahue R.P., Abbott R.D., Reed D.M., et al. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry: Honolulu Heart Program // *Diabetes.* – 1987. – 36. – P. 689–692.
- Lowe L.P., Liu K., Greenland P., et al. Diabetes, asymptomatic hyperglycaemia, and 22 year mortality in black and white men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study // *Diabetes Care.* – 1997. – 20. – P. 163–169.
- Hanefeld M., Fischer S., Julius U., et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11 year follow-up // *Diabetologia.* – 1996. – 39. – P. 1577–1583.
- Hanefeld M., Koehler C., Henkel E., et al. Post-challenge hyperglycaemia relates more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness: The RIAD Study. Risk factors in impaired glucose tolerance for atherosclerosis and diabetes // *Diabetic Medicine.* – 2000. – 17. – P. 835–840.
- Temelkova-Kurktschiev T., Koehler C., Schaper F., et al. Relationship between fasting plasma glucose, atherosclerosis risk factors and carotid intima media thickness in non-diabetic individuals // *Diabetologia.* – 1998. – 41. – P. 706–712.
- Chiaesson J.L., Josse R.G., Gomis R., et al. (The STOP-NIDDM Trial Research Group). Acarbose for prevention of Type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial // *Lancet.* – 2002. – 359. – P. 2072–2077.
- Hanefeld M., Chiaesson J.L., Koehler C. et al. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance // *Stroke.* – 2004. – 35. – P. 1073–1078.
- Esposito K., Giugliano D., Nappo F., et al. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus // *Circulation.* – 2004. – 29. – P. 2978–2984.
- Tsai E.C., Hirsch I.B., Brunzell J.D., et al. Reduced plasma peroxy radical trapping capacity and increased susceptibility of LDL to oxidation in poorly controlled IDDM // *Diabetes.* – 1994. – 43. – P. 1010–1014.
- Diwadkar V.A., Anderson J.W., Bridges S.R., et al. Postprandial low density lipoproteins in type 2 diabetes are oxidised more extensively than fasting diabetes and control samples // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1999. – 22. – P. 178–184.
- Ceriello A., Bortolotti N., Motz E., et al. Meal induced oxidative stress and low density lipoprotein oxidation in diabetes: the possible role of hyperglycaemia // *Metabolism.* – 1999. – 48. – P. 1503–1508.
- Kawano H., Motoyama T., Hirashima O., et al. Hyperglycaemia rapidly suppresses flow mediated endothelium dependant vasodilation of brachial artery // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – 34. – P. 146–154.
- Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycaemia and therapeutic prospects // *Diabetologia.* – 1993. – 36. – P. 1119–1125.
- Nappo F., Esposito K., Cioffi M., et al. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – 39. – P. 1145–1150.

Романцова Татьяна Ивановна

д.м.н., профессор кафедры эндокринологии лечебного факультета, ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

E-mail: romantsovatatiana@rambler.ru

Глинкина Ирина Владимировна

к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

Вместе против диабета



Bristol-Myers Squibb

AstraZeneca 

- Каждые 10 секунд в мире от диабета умирает 1 человек¹
- В России 2,6 миллиона зарегистрированных пациентов с сахарным диабетом 2 типа²
- 277 тысяч новых пациентов с сахарным диабетом 2 типа зарегистрировано в России в 2008 году²
- Более 50% пациентов с сахарным диабетом 2 типа не достигают целевого значения HbA1c*³

1. IDF. United Nations Resolution 61/225: World Diabetes Day. <http://www.worlddiabetes.org>

2. Российский государственный регистр больных с сахарным диабетом, 2008 год.

3. Etude ENTRED (Échantillon National Témoin REprésentatif des personnes Diabétiques), 2001-2003, www.invs.sante.fr/entred. [French national survey of patients with diabetes.]

* Гликированный гемоглобин.