

Эффективность терапии ингибиторами ДПП-4 в комбинации с базальным инсулином у больных сахарным диабетом 2 типа

Аметов А.С., Карпова Е.В.

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва
(ректор — академик РАМН Л.К.Мошкетова)

В последние годы огромное внимание во всем мире уделяется изучению роли гормонов желудочно-кишечного тракта в регуляции секреции инсулина, а следовательно, и в регуляции гомеостаза глюкозы в организме человека. К настоящему времени разработано два подхода для использования терапевтических эффектов глюкагоноподобного пептида I (ГПП-I) при лечении сахарного диабета 2 типа (СД2). Один из подходов заключается в ингибировании фермента дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4). В связи с гетерогенностью патофизиологических дефектов, определяющих развитие СД2, наиболее оправдана и чаще применяется в практике комбинированная терапия, так как именно она позволяет добиваться многофакторного воздействия на СД2 и его осложнения. В настоящее время активно изучаются возможности комбинации ингибиторов ДПП-4 с инсулинотерапией.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения ингибиторов ДПП-4 в комбинации с инсулином пролонгированного действия при лечении больных СД2.

Материалы и методы. Была сформирована группа больных СД2, состоявшая из 18 пациентов (2 мужчин и 16 женщин), которые проводили терапию пролонгированным инсулином не менее 3 месяцев (гларгин, хумулин НПХ). Средняя суточная доза инсулина составляла $31,89 \pm 4,95$ Ед. Средний возраст больных составлял $59,9 \pm 2,84$ лет (от 46 до 75 лет), длительность СД2 — $8,9 \pm 1,18$ лет (от 2 до 15 лет). У всех пациентов в начале и в конце исследования оценивали параметры всестороннего гликемического контроля (глюкоза натощак (ГН), постпрандиальная глюкоза (ППГ), гликогемоглобин (HbA_{1c}), суточное мониторирование глюкозы (СМГ) при помощи системы постоянного мониторирования глюкозы (CGMS), изучали функциональную активность β -клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентность по индексу НОМА, а также оценивали параметры липидного обмена, антропометрические показатели.

Результаты. Через 12 недель комбинированной терапии базальным инсулином и вилдаглиптином у пациентов с СД2 отмечалась достоверная положительная динамика основных показателей углеводного обмена. В конце наблюдения у пациентов наблюдалось достоверное увеличение функциональной активности β -клеток поджелудочной железы в среднем на 157,96 усл. ед. Индекс инсулинорезистентности достоверно не изменился. В ходе СМГ установлено, что после назначения вилдаглиптина пациентам, не достигшим компенсации СД2 на фоне монотерапии пролонгированным инсулином, отмечалось значительное улучшение гликемического контроля. Вариабельность гликемии достоверно не изменилась на протяжении всего периода.

Заключение. Комбинированная терапия пролонгированным инсулином и вилдаглиптином у пациентов с СД2 в течение 12 недель приводила к улучшению параметров углеводного обмена без увеличения частоты эпизодов гипогликемии, амплитуды колебаний, а также массы тела. Наблюдалось значительное улучшение функциональной активности β -клеток поджелудочной железы.

Ключевые слова: сахарный диабет, вилдаглиптин, комбинированная терапия

The efficacy of therapy with DPP-4 inhibitors combined with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus

Ametov A.S., Karpova E.V.

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Recently, researchers started to pay increasingly more attention to the role of gastrointestinal hormones in regulation of insulin secretion, i.e. glucose homeostasis. To-day, there are two approaches to the treatment of DM based on the use of GLP-1 effects. One takes advantage of DPP-4 inhibitors the other is combination of these agents with various drugs necessitated by heterogeneity of pathophysiological factors responsible for the development of DM2. The latter approach ensures multiple therapeutic effects on DM2 and its complications. Many on-going studies are focused on the use of combination of DPP-4 inhibitors and insulin. Vildagliptin (Galvus, Novartis Pharma, Switzerland) is presently the sole DPP-4 inhibitor approved for application with insulin in Russia.

Aim. To estimate the efficacy and safety of DPP-4 inhibitor combined with long-acting insulin in the treatment of DM2.

Materials and methods. The study group included 18 patients (2 men and 16 women) with DM2 treated with long-acting insulin (glargine, humulin NPH) for at least 3 months at a mean daily dose of 31.96 ± 4.95 U. The age of the patients averaged 59.9 ± 2.84 years (46–75), DM2 duration 8.9 ± 1.18 years (2–15). Parameters of comprehensive glyceimic control (FG, PPG, HbA_{1c} , LMWH — low-molecular weight heparins CGM-continuous glucose monitoring) were measured using a CGMS system in the beginning and end of the study. Functional activity of pancreatic beta-cells and insulin resistance (HOMA-IR), lipid metabolism, and anthropometric characteristics were estimated.

Results. Combined therapy resulted in positive dynamics of carbohydrate metabolism within 12 weeks after onset. The functional activity of pancreatic beta-cells significantly (by 157.96 U) improved by the end of the study. Changes of HOMA-IR were insignificant. CGM showed that prescription of vildagliptin to the patients who failed to reach compensation of DM2 with long-acting insulin alone significantly improved glyceimic control. Variability of glycemia remained unaltered during the entire period.

Conclusion. Combined therapy of DM2 patients with vildagliptin and long-acting insulin for 12 weeks improved parameters of carbohydrate metabolism without hypoglycemic episodes changes, in fluctuation amplitude and body weight. The functional activity of pancreatic beta-cells was likewise improved.

Key words: diabetes mellitus, vildagliptin, combination therapy

По данным Международной диабетической федерации, в настоящее время в мире сахарным диабетом (СД) болеют более 285 млн человек, и к 2030 г. эта цифра, вероятно, превысит 438 млн человек, в основном за счет больных СД 2 типа (СД2). Еще 20 лет назад численность больных СД на всей планете не превышала 30 млн человек [1]. Важно отметить, что в десятку стран, в которых зафиксировано наибольшее число людей, страдающих СД, помимо Индии, Китая, США, Индонезии, Японии, Пакистана, Бразилии, Италии, Бангладеша в настоящее время входит и Россия [2]. По данным Государственного регистра больных СД, на 1 января 2010 г. в России насчитывалось более 3,1 млн пациентов с СД, из них 2 822 634 с СД2. Однако данные контрольно-эпидемиологических исследований ФГБУ ЭНЦ в рамках Федеральной программы «Сахарный диабет» показали, что реальная распространенность заболевания составляет около 9 млн человек [1].

Хорошо известно, что сопутствующие заболевания и летальность, ассоциированные с СД, напрямую связаны с ранними и поздними осложнениями. Основные осложнения включают в себя гипо- и гипергликемию, повышенный риск инфицирования, микроваскулярные осложнения (такие как ретинопатия, нефропатия), нейропатия, макроваскулярные заболевания. СД является основной причиной слепоты у взрослых в возрасте 20–74 лет, нетравматических ампутаций нижних конечностей и терминальной стадии почечной недостаточности. Более 50–80% пациентов с СД умирают от сердечно-сосудистых осложнений. Помимо этого, люди с СД2 живут почти на 10 лет меньше, чем люди без диабета [2]. Поэтому решение вопросов, связанных с проблемой СД, поставлено во многих странах на государственный уровень.

В течение длительного времени применительно к СД2 существовало ошибочное мнение, что это заболевание легче лечить, чем СД 1 типа (СД1), что это более «мягкая» форма диабета, что нет необходимости формулировать более жесткие цели терапии, что осложнения могут как и не возникать, так и быть неизбежными, и, наконец, что ожирение, часто сопутствующее СД2, лучше всего игнорировать по причине невозможности сделать с ним что-либо. Однако речь идет о тяжелом и прогрессирующем заболевании, связанном с развитием как микрососудистых, так и макрососудистых осложнений диабета [3, 4]. Их развитие связывают в первую очередь с хронической гипергликемией, что было убедительно доказано в ходе длительных крупномасштабных исследований, в том числе UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Очевидно, что единственным способом предотвратить или отсрочить развитие грозных осложнений СД является ранняя диагностика заболевания и строгий контроль гликемии с поддержанием ее показателей максимально приближенными к физиологическим без повышения риска гипогликемии и без ущерба для качества жизни пациентов. В настоящее время, по рекомендациям Американской диабетической ассоциации, основной целью лечения СД является снижение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) до уровня $<7\%$, а Европейской группой политики в области диабета рекомендован еще более жесткий критерий компенсации СД – уровень $HbA_{1c} < 6,5\%$. Однако у большинства пациентов не удается добиться такой компенсации заболевания. В РФ только 25% больных СД1 и СД2 достигают целевых значений $HbA_{1c} < 7\%$ [5]. Поэтому ученые во всем мире занимаются поиском новых лекарственных средств для более эффективного управления этим заболеванием.

Известно, что СД является гетерогенным заболеванием, развивающимся в результате взаимодействия генетической предрасположенности и факторов внешней среды. Патогенез СД2, с одной стороны, обусловлен снижением функции β -клеток поджелудочной железы в отношении секреции инсулина, с другой стороны – развитием инсулинорезистентности мышечной и жировой тканей, а также печени. В норме

β -клетки быстро адаптируются к инсулинорезистентности, повышая секрецию инсулина и предотвращая развитие гипергликемии натощак. При СД2 гипергликемия натощак развивается в случаях недостаточной функции β -клеток поджелудочной железы со снижением секреции инсулина, необходимого для преодоления инсулинорезистентности [6].

В последние годы значительное внимание уделяют изучению роли гормонов желудочно-кишечного тракта (глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый-инсулинотропный полипептид (ГИП)) в регуляции секреции инсулина, а, следовательно, и в регуляции гомеостаза глюкозы в организме человека.

К настоящему времени разработано два подхода для использования терапевтических эффектов ГПП-1 при лечении СД2. Один из них заключается в ингибировании фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Использование ингибиторов ДПП-4, на фоне приема которых достигается повышение уровня ГПП-1, представляет собой физиологический путь восстановления нарушенной продукции инсулина и коррекции повышенного уровня глюкагона – ключевых расстройств, которые характерны для СД2.

Необходимо отметить, что в настоящее время ингибиторы ДПП-4 являются чрезвычайно перспективным, активно развивающимся классом сахароснижающих препаратов.

Новый подход к терапии СД2, направленный на коррекцию инкреторной функции как одного из основополагающих патогенетических дефектов, является наиболее рациональным, позволяет максимально сохранить функцию β -клеток поджелудочной железы, достичь эффективного долгосрочного гликемического контроля путем коррекции постпрандиальной гликемии и снижения инсулинорезистентности с целью профилактики поздних осложнений диабета, и в настоящее время используется многими крупнейшими отечественными и зарубежными эндокринологами. Сахароснижающая терапия инкретинами рекомендована во многих алгоритмах лечения, как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами («Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 2009; Объединенный Консенсус Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета, 2008; Рекомендации Канадской диабетической ассоциации, 2008; Алгоритм Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологов, 2009 и др.) [7].

В связи с гетерогенностью патофизиологических дефектов, определяющих развитие СД2, комбинированная терапия наиболее оправдана и чаще применяется в практике, так как позволяет добиваться многофакторного воздействия на СД2 и его осложнения.

В настоящее время активно изучается комбинация ингибиторов ДПП-4 с инсулинотерапией. Необходимо отметить, что вилдаглиптин (Галвус, фирма Новартис Фарма, Швейцария) является единственным препаратом из группы ингибиторов ДПП-4, разрешенным к применению в комбинации с инсулином в РФ.

V. Fonseca и соавт. [8] изучали эффективность добавления вилдаглиптина к инсулину у 296 больных с неудовлетворительными показателями углеводного обмена (исходно уровень HbA_{1c} в среднем составлял 8,4%) в течение 24 недель. Основной целью исследования являлось сравнение эффективности терапии вилдаглиптином 50 мг 2 раза в сутки ($n=144$) либо плацебо ($n=152$) у пациентов с СД2, уже получающих инсулинотерапию в течение как минимум 3 месяцев, в дозе >30 Ед/сут, но при этом не достигнувших целевых показателей гликемии (HbA_{1c} 7,5–11%). На протяжении 12 недель режим инсулинотерапии у пациентов не менялся. Средняя суточная доза инсулина была одинакова в обеих группах терапии (81 Ед – в группе инсулин + вилдаглиптин и 82 Ед в группе инсулин + плацебо). К концу наблюдения значения уровня HbA_{1c} в основной группе

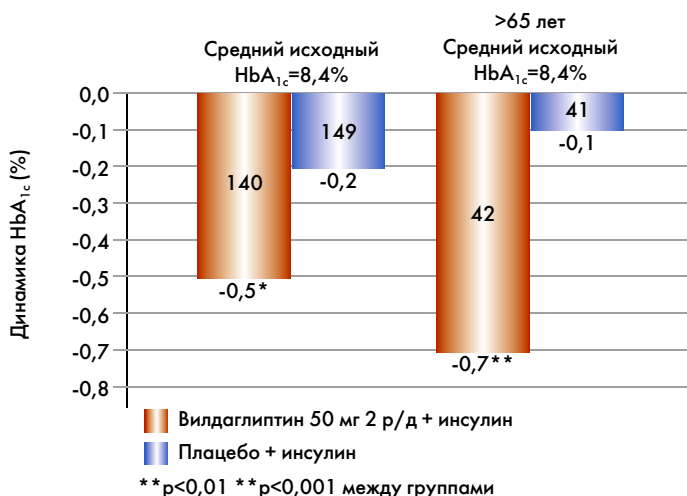
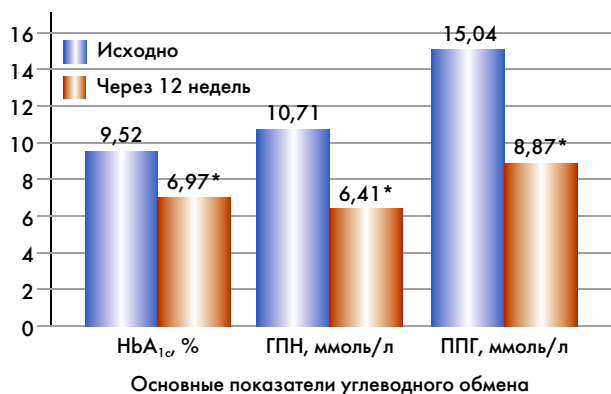


Рис. 1. Динамика уровня гликированного гемоглобина на фоне комбинированной терапии вилдаглиптином и инсулином [9]

снизились на 0,5%, в группе контроля (инсулин в сочетании с плацебо) – всего на 0,2%. Интересно отметить, что у больных в возрасте от 65 лет и старше комбинация инсулина с вилдаглиптином способствовала уменьшению уровня HbA_{1c} на 0,7%, в то время как в контрольной группе статистически значимой разницы по возрасту отмечено не было (рис. 1) [8, 9]. Эти данные являются актуальными, учитывая, что распространенность СД2 прогрессивно нарастает с возрастом, достигая 8% у лиц старше 60 лет [1]. Необходимо отметить, что эпизоды гипогликемии регистрировались существенно реже в основной группе (рис. 2), что, вероятно, обусловлено повышением чувствительности α-клеток поджелудочной железы к глюкозе [8, 9].

В другом исследовании изучалась эффективность и безопасность терапии вилдаглиптином 50 мг 2 р/сут в комбинации с базальным инсулином гларгин 1 р/сут (n=14) в сравнении с повышением дозы инсулина у пациентов с неудовлетворительным контролем диабета (HbA_{1c}>8,0%) на фоне терапии инсулином гларгин (n=11) [10]. Через 8 недель исследования наблюдалось аналогичное снижение уровня HbA_{1c} (-1,07%) в сравнении с терапией инсулином гларгин + метформин (-1,11%). Важно отметить, что наблюдалось достоверное снижение частоты всех эпизодов гипогликемии, особенно в сравнении с терапией только инсулином гларгин, а также отсутствие повышения массы тела в сравнении с группой инсулинотерапии + метформин. Таким образом, ингибиторы ДПП-4 оказывают положительные эффекты при комбинации с инсулинотерапией, особенно у пациентов с частыми эпизодами гипогликемии и наличием избыточной массы тела.



* – p<0,01 по сравнению с исходными значениями

Рис. 3. Динамика показателей углеводного обмена на фоне комбинированной терапии вилдаглиптином и инсулином

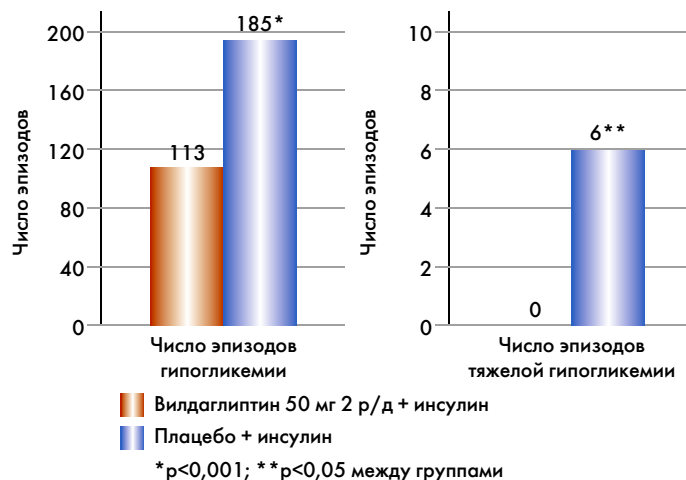


Рис. 2. Количество эпизодов гипогликемии на фоне комбинированной терапии вилдаглиптином и инсулином [9]

На кафедре эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздравсоцразвития России проводилось исследование эффективности и безопасности комбинированной терапии вилдаглиптином и пролонгированным инсулином, в том числе с использованием системы суточного мониторингирования гликемии (СМГ). В исследование были включены 18 пациентов, которым проводилась терапия пролонгированным инсулином не менее 3 месяцев (гларгин, хумулин НПХ) с неудовлетворительным контролем СД2. Средняя суточная доза инсулина составляла 31,89±4,95 Ед.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Через 12 недель комбинированной терапии инсулином и вилдаглиптином у пациентов с СД2 зафиксирована достоверная положительная динамика уровня HbA_{1c}, глюкозы плазмы натощак (ГПН) и постприандиальной глюкозы (ППГ). Уровень HbA_{1c} снизился с 9,52±0,30% до 6,97±0,43% (p<0,01), в среднем на 2,55%. Уровень ГПН снизился с 10,71±0,84 ммоль/л до 6,41±0,35 ммоль/л (p<0,01), в среднем на 4,3 ммоль/л. Уровень ППГ снизился с 15,04±0,71 ммоль/л до 8,87±0,52 ммоль/л (p<0,01), в среднем на 6,17 ммоль/л (рис. 3).

Уровень HbA_{1c} у пациентов с СД2 через 12 недель комбинированной терапии инсулином и вилдаглиптином снизился на 26,8% (p<0,01). Уровни ГПН и ППГ снизились на 40,1% (p<0,01) и 41,0% (p<0,01) соответственно (рис. 4).

В конце 12-недельной комбинированной терапии компенсация углеводного обмена была достигнута у 5 пациентов (27,8%), субкомпенсация – у 6 (33,3%) пациентов, оставались в состоянии декомпенсации 7 (38,9%) (рис. 5).

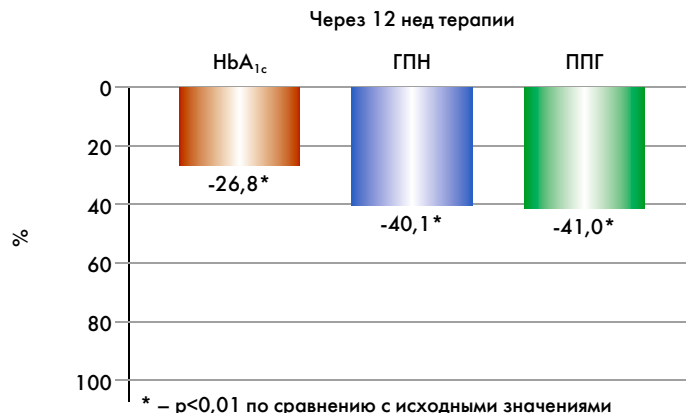


Рис. 4. Динамика показателей углеводного обмена на фоне комбинированной терапии пролонгированным инсулином и вилдаглиптином у пациентов с СД2 в процентном соотношении (n=18)

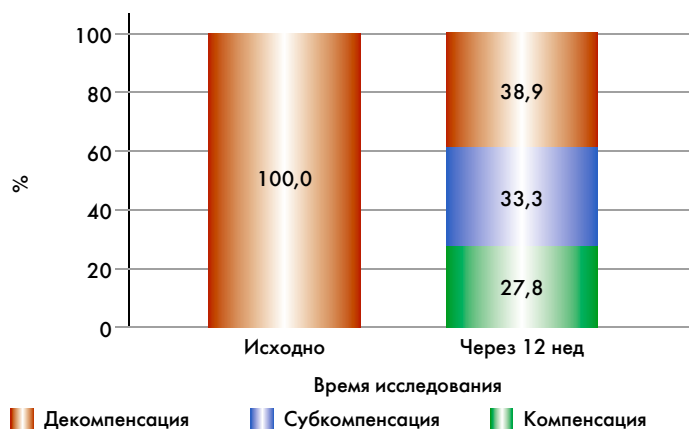


Рис. 5. Распределение пациентов с СД2 в зависимости от степени компенсации углеводного обмена на фоне 12-недельной комбинированной терапии пролонгированным инсулином и вилдаглиптином (n=18)

Таким образом, через 12 недель комбинированной терапии пролонгированным инсулином и вилдаглиптином отмечалась достоверная положительная динамика основных показателей углеводного обмена.

Измерить массу β -клеток у человека невозможно, однако косвенным методом оценки может быть индекс НОМА- β . Следует отметить, что в конце наблюдения у пациентов наблюдалось достоверное увеличение функциональной активности β -клеток поджелудочной железы с $54,34 \pm 18,58$ до $212,3 \pm 104,36$ ($p < 0,01$), в среднем на 157,96 усл. ед., или на 290,7%. Индекс инсулинорезистентности недостоверно увеличился с $8,11 \pm 2,89$ до $9,30 \pm 5,33$ ($p > 0,05$), в среднем на 1,19 усл. ед., или на 14,7% (рис. 6). Данные результаты подтверждаются многими международными исследованиями. Было показано, что ГПП-1 способен ингибировать апоптоз β -клеток.

В связи с тем, что нормальное количество β -клеток поддерживается равновесием процессов апоптоза и пролиферации, эти

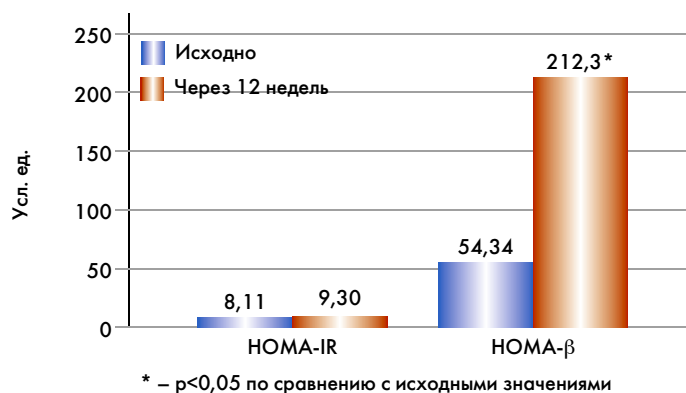


Рис. 6. Изменение индексов функциональной активности β -клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентности на фоне 12-недельной комбинированной терапии пролонгированным инсулином и вилдаглиптином у пациентов с СД2 (n=18)

данные представляют огромный интерес и открывают возможность эффективного применения ГПП-1 при патологических состояниях, связанных с усиленной гибелью β -клеток. Все это позволяет предположить, что ГПП-1 может быть способным стимулировать образование новых β -клеток у пациентов с СД2 и недостаточным количеством функционирующих клеток (хотя к настоящему времени еще не собрано достаточно доказательных данных, насколько этот процесс выражен у человека). Таким образом, не исключено, что новые методы терапии, основанные на действии инкретинов, смогут остановить прогрессирующее снижение массы функционирующих β -клеток при развитии дефицита секреции инсулина, что, в свою очередь, существенно замедлит прогрессирование заболевания. Помимо этого, известно, что ГПП-1 усиливает регенерацию островковых клеток путем воздействия на факторы транскрипции, такие как панкреатодуоденальный домашний домен гена-1 (PDX-1). Этот эффект ГПП-1 может играть роль в адаптации островков к возрастаю-

Таблица 1

Основные показатели гликемического контроля, полученные в результате СМГ на фоне комбинированной терапии пролонгированным инсулином и вилдаглиптином у пациентов с СД2 (n=18)

Показатель глюкозы за период исследования, ммоль/л	Исходно	Конечно	p
Средний *	$13,53 \pm 0,83$	$8,47 \pm 0,59$	$< 0,01$
Площадь над верхней границей нормы, ммоль/л/день *	$6,66 \pm 0,97$	$1,50 \pm 0,47$	$< 0,01$
Площадь под нижней границей нормы, ммоль/л/день *	0	$0,02 \pm 0,02$	$> 0,05$
Перед завтраком (1 час): средний	$9,48 \pm 1,52$	$6,70 \pm 1,13$	$> 0,05$
Перед обедом (1 час): средний *	$14,92 \pm 1,30$	$7,08 \pm 1,56$	$< 0,01$
Перед ужином (1 час): средний *	$16,56 \pm 1,06$	$7,60 \pm 2,20$	$< 0,01$
После завтрака (3 часа): средний *	$15,28 \pm 0,86$	$9,55 \pm 1,81$	$< 0,05$
После обеда (3 часа): средний *	$16,50 \pm 1,44$	$8,65 \pm 1,20$	$< 0,01$
После ужина (3 часа): средний *	$15,42 \pm 1,25$	$8,30 \pm 1,46$	$< 0,05$

* – $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим периодом

Таблица 2

Вариабельность гликемии и гипогликемии на фоне комбинированной терапии пролонгированным инсулином и вилдаглиптином у пациентов с СД2 (n=18)

Показатель	Исходно	Конечно	p
STD, ммоль/л	$3,46 \pm 0,58$	$2,40 \pm 0,30$	$> 0,05$
Амплитуда колебаний ($A_{\max} - A_{\min}$), ммоль/л	$14,76 \pm 1,95$	$12,58 \pm 1,31$	$> 0,05$
Минимальное значение глюкозы ($A_{\min}$), ммоль/л (норма – $> 3,3$)	$5,69 \pm 1,33$	$3,64 \pm 0,50$	$> 0,05$
Максимальное значение глюкозы ($A_{\max}$), ммоль/л (норма – $< 7,5$)	$20,80 \pm 0,80$	$15,24 \pm 0,91$	$< 0,01$
Количество экскурсий, n:			
- всего	$4,29 \pm 1,23$	$10,0 \pm 2,31$	$< 0,05$
- гипергликемических	$3,14 \pm 0,77$	$8,57 \pm 2,14$	$< 0,05$
- гипогликемических	$1,14 \pm 0,83$	$1,43 \pm 1,11$	$> 0,05$
Общая продолжительность периодов, %:			
- нормогликемии	$7,14 \pm 2,60$	$41,40 \pm 8,64$	$< 0,01$
- гипергликемии	$92,14 \pm 3,07$	$55,0 \pm 11,35$	$< 0,01$
- гипогликемии	$0,71 \pm 0,71$	$3,60 \pm 3,12$	$> 0,05$

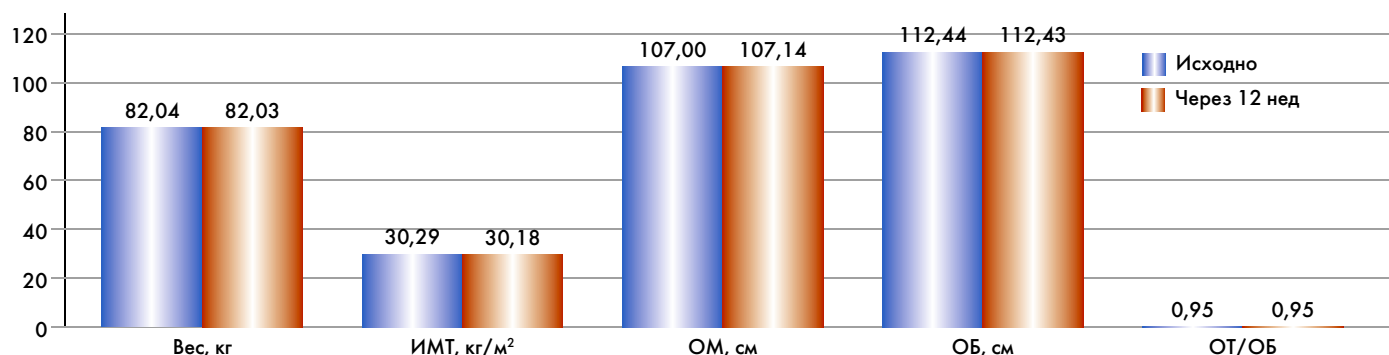


Рис. 7. Динамика антропометрических показателей у пациентов с СД2 на фоне комбинированной терапии пролонгированным инсулином и вилдаглиптином (n=18)

щим требованиям к β -клеткам, например в условиях инсулино-резистентности, а также на фоне ожирения [11].

В ходе непрерывного мониторингирования глюкозы установлено, что после назначения вилдаглиптина пациентам, не достигшим компенсации СД2 на фоне монотерапии пролонгированным инсулином, отмечалось значительное улучшение гликемического контроля. Все показатели гликемии значительно и достоверно снизились по сравнению с исходными значениями, за исключением ГПН, которая снизилась недостоверно. Важно отметить, что наблюдалось достоверное значительное уменьшение площади над гипергликемической кривой с $6,66 \pm 0,97$ ммоль/л/день до $1,50 \pm 0,47$ ммоль/л/день ($p < 0,01$), площадь под гипергликемической кривой достоверно не изменилась (табл. 1).

Вариабельность гликемии у пациентов, получавших комбинированную терапию пролонгированным инсулином и вилдаглиптином, достоверно не изменилась на протяжении всего периода мониторингирования. Отмечена тенденция к снижению показателя STD с $3,46 \pm 0,58$ до $2,40 \pm 0,30$ ($p > 0,05$) и амплитуды колебаний с $14,76 \pm 1,95$ до $12,58 \pm 1,31$ ($p > 0,05$). Следует отметить, что количество гипогликемических экскурсий не изменилось. Общая продолжительность периода нормогликемии увеличилась с $7,14 \pm 2,60\%$ до $41,40 \pm 8,64\%$ ($p < 0,01$), а продолжительность периода гипергликемии уменьшилась с $92,14 \pm 3,07\%$ до $55,0 \pm 11,35\%$ ($p < 0,01$). Достоверного увеличения периода гипогликемии не отмечалось (табл. 2).

Таким образом, комбинированная терапия пролонгированным инсулином и вилдаглиптином у пациентов с СД2 в течение 12 недель приводила к достоверному снижению уровня гликемии как натощак, так и постприандально, а также уровня HbA_{1c} . При проведении непрерывного мониторингирования глюкозы достоверное улучшение гликемического контроля без увеличения эпизодов гипогликемии также было подтверждено. Наблюдалось значительное улучшение функциональной активности β -клеток поджелудочной железы и недостоверное увеличение инсулинорезистентности.

Масса тела пациентов через 12 недель терапии не изменилась: исходно $82,04 \pm 3,53$ кг, после лечения $82,03 \pm 3,13$ кг ($p > 0,05$), соответственно индекс массы тела (ИМТ) остался также без динамики. Проведенная терапия не отразилась и на перераспределении жировых отложений. Динамики объема талии (ОТ), объема бедер (ОБ) и ОТ/ОБ не выявлено (рис. 7).

Учитывая особенности течения заболевания, комбинация пролонгированного инсулина с ингибиторами ДПП-4, безусловно, является интересной у пациентов с СД2, так как позволяет корректировать различные звенья патогенеза заболевания. Препараты инсулина пролонгированного действия преимущественно подавляют повышенную выработку глюкозы печенью и контролируют уровень гликемии между приемами пищи, а ингибиторы ДПП-4 – постприандальную гликемию.

Литература

- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет в пожилом возрасте: диагностика, клиника, лечение: Практическое руководство для врачей. – М., 2011.
- Garcia-Caballero M., Tinahones F.J., Cohen R.V. Diabetes surgery. – 2010. – P. 140–141.
- Аметов А.С., Карпова Е.В. Эффективное и безопасное управление сахарным диабетом 2 типа при помощи ингибиторов ДПП-4 // Сахарный диабет. – 2010. – № 2. – С. 69–75.
- Аметов А.С. Регуляция секреции инсулина в норме и при сахарном диабете 2 типа: роль инкретинов // РМЖ. – 2006. – Т. 14. – № 26. – С. 1867–1872.
- Аметов А.С., Карпова Е.В. Новая возможность достижения цели лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа // РМЖ. – 2008 – Т. 16. – № 28 (338). – С. 1854–1857.
- Аметов А.С., Карпова Е.В. Оценка эффективности инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: от теории к практике // РМЖ. – 2008. – Т. 16. – №15. – С. 1000–1006.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2 типа. – М., 2010. – С. 55–62.
- Fonseca V., Dejager S., Albrecht S. et al. Vildagliptin as add-on to insulin in patients with type 2 diabetes (T2DM) // Diabetes. – 2006. – № 55(suppl 1):A111.
- Fonseca V., Schweizer A., Albrecht D., Baron A., Chang I., Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes // Diabetologia. – 2007. – № 50. – P. 1148–1155.
- Brooks J., Bravis V., Hui E., Devendra D. 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Poster 750, 27 September–01 October 2009, Vienna, Austria.
- Nauck M.A., Hoist J.J., Willms B. Glucagon-like peptide-1 and its potential in the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus // Horm. Metab. Res. – 1997. – Vol. 29. – P. 411–416.

Аметов Александр Сергеевич

д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Карпова Екатерина Владимировна

врач-эндокринолог, аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

E-mail: karpova-doc@mail.ru