

Приоритетные направления в лечении сахарного диабета 1 и 2 типа (по материалам сателлитного симпозиума 47 конгресса EASD)

Ярек-Мартынова И.Р., Болотская Л.Л.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И.Дедов)

В современной диабетологии большое значение уделяется индивидуализации целей лечения. Многие доклады 47-го конгресса Европейской Ассоциации по изучению диабета были посвящены именно этой проблеме. На сателлитном симпозиуме компании Санофи «Шаг навстречу индивидуализации лечения для достижения раннего и стабильного контроля гликемии» были представлены доклады ведущих международных экспертов. Основное значение было уделено проблеме ранней диагностики и интервенционного лечения сахарного диабета 2 типа (СД2), преимуществу ранней инсулинизации, важности самоконтроля в диабете, фармакоэкономическим аспектам лечения диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин гларгин, инсулин глулизин, EASD, инсулиноterapia, эксенатид, ликсисенатид

Priority areas in management of diabetes mellitus type 1 & 2 (following 47th EASD Annual Meeting)

Jarek-Martynowa I.R., Bolotskaya L.L.
Endocrinology Research Centre, Moscow

Individualization of treatment goals is a modern trend in diabetology. During 47th Annual Meeting of European Association for the Study of Diabetes this very problem was addressed repeatedly. The Sanofi Satellite Symposium under the name “A step towards individualizing care to achieve early and sustained glycemic control” presented lectures of world’s leading experts, giving priority to the problem of early diagnosis and early intervention for individuals with T2DM, as well as potential benefits of early insulinisation, significance of adequate self-monitoring and pharmacoeconomic aspects of diabetes care.

Key words: diabetes mellitus, EASD, insulin glargine, insulin glulisin, insulin therapy, exenatide, lixisenatide

Известно, что сахарный диабет (СД) — это заболевание с прогрессирующим течением микрососудистых и сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Своевременная диагностика и ранняя интенсивная терапия позволят улучшить качество помощи больным с диабетом. В сентябре 2011 года был проведен очередной, 47-й конгресс Европейской Ассоциации по изучению диабета (EASD). На сателлитном симпозиуме компании Санофи «Шаг навстречу индивидуализации лечения для достижения раннего и стабильного контроля гликемии» были представлены доклады ведущих международных экспертов.

Значение ранней диагностики и интервенционного лечения СД 2 типа (СД2) были доложены Stefano Del Prato (Italy, University, Piza). В своем докладе он еще раз напомнил, что экспертный совет, выбранный Американской диабетической Ассоциацией (ADA), Международной федерацией диабета (IDF) и Европейской Ассоциацией по изучению диабета (EASD) рекомендовали использовать в качестве основного диагностического критерия при выявлении СД2 уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) более 6,5%. Если заболевание установлено, необходимо подобрать индивидуальные целевые показатели гликемии для каждого пациента [1]. Проведенные международные, с большим клиническим материалом исследования не смогли доказать, что строгий гликемический контроль способствует достоверному уменьшению кардиоваскулярного риска [2, 3]. Безусловно, строгий гликемический контроль должен быть назначен пациентам молодого возраста, лицам с небольшой длительностью заболевания, а также при отсутствии тяжелых микро- и макрососудистых осложнений [1]. Как только цель определена, требуется разработать строгий терапевтический подход (алгоритм терапии) для каждого пациента. К сожалению, анализ клинической практики в некоторых странах показал, что многие пациенты не достигают рекомендованного целевого уровня гликемии. Это связано прежде всего с тем, что интенсификация терапии, включая назначения инсу-

лина, предпринимается лишь через несколько лет неудовлетворительного гликемического контроля [4].

По мнению автора доклада — Stefano Del Prato, преодоление инерции несовременных принципов коррекции гликемии, которые продолжают использоваться, требует дополнительного обучения врачей применению индивидуальной тактики лечения, учитывающей персональные характеристики пациентов и особенности конкретной клинической ситуации, включая сложности патогенеза заболевания и свойства доступных фармакологических средств (рис. 1) [5]. Сложность заболевания диктует необходимость коррекции не просто гипергликемии, но и всей совокупности факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у наших пациентов. Автор еще раз представил результаты исследования Стено-2, где определены преимущества ранней интенсификационной терапии, которая

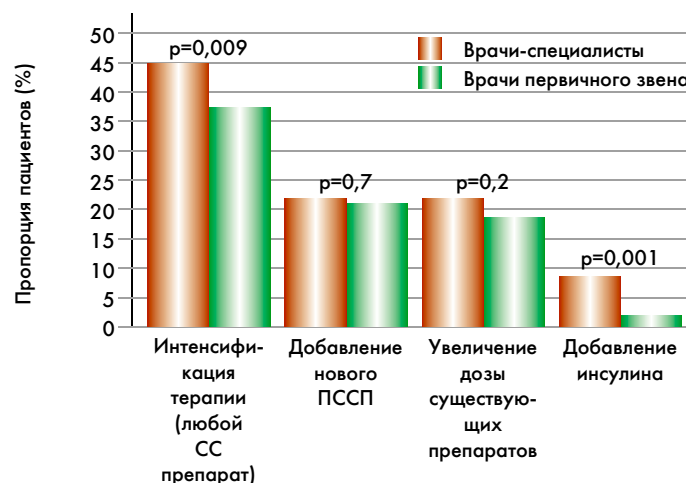


Рис. 1. Клиническая инерция в ответ на неадекватный гликемический контроль [5]

2 кг/1% HbA _{1c}			
HbA _{1c} (%) Исходный уровень	HbA _{1c} (%) Конец исследования	HbA _{1c} (%)	Изменение Увеличение массы тела
12	7	5	10 кг
11	7	4	8 кг
10	7	3	6 кг
9	7	2	4 кг
8	7	1	2 кг
7,5	7	0,5	1 кг

Рис. 2. Прогноз изменения массы тела в зависимости от изменения уровня HbA_{1c} [10]

кроме улучшения собственно гликемического эффекта может обеспечить оптимальную защиту от прогрессирования кардиоваскулярных осложнений для пациентов с диабетом.

На EASD была доложена информация по крупному международному исследованию ORIGIN (Outcom Reduction with Initial Glargine Intervention), окончательные результаты которого будут представлены в 2012 г. Было обследовано 12500 человек, которые в анамнезе имели перенесенный инсульт или инфаркт миокарда (ИМ), с впервые выявленным диабетом, повышенным уровнем глюкозы натощак (ПГН) и нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). Пациенты получали либо инсулин гларгин с поддержанием глюкозы натощак менее 5,3 ммоль/л, либо стандартное лечение метформином. Цель: снижение частоты ССО диабета с помощью инсулинотерапии, направленной на поддержание нормального целевого уровня глюкозы. Необходимо отметить, что инсулин гларгин не был официально разрешен к применению у пациентов с ПГН, НТГ, и в этом случае в исследовании принимали участие добровольцы.

Многие эпидемиологические исследования неоднократно демонстрировали, что высокие уровни глюкозы натощак или после пищевой нагрузки являются предикторами ССО, независимо от наличия или отсутствия диабета. В исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) ранняя инсулинизация у пациентов с впервые выявленным диабетом снижала 20-летний риск развития ИМ и смерти от него на 15 и 13% соответственно [6]. Однако эта стратегия не позволила поддержать у пациентов стабильный уровень гликемии. Это, возможно, происходило из-за того, что тактика лечения была «агрессивной», определил в своем докладе Hertz C. Gerstein (McMaster University, Hamilton, Canada). Интересно, что в более поздних многоцентровых клинических исследованиях у длительно болеющих пациентов стабильные уровни глюкозы были достигнуты с помощью упреждающей стратегии в лечении, что, в свою очередь, оказывало двойственный эффект на развитие ССО [6]. Недавний 5-летний метаанализ таких исследований, как UKPDS, ACCORD и ADVANCE, показал, что стратегия интенсивного (преимущественно базирующегося на инсулинотерапии) лечения по сравнению с традиционными методами гликемического контроля снижала совокупно частоту возникновения ИМ на 15% [7]. Это свидетельствует о том, что своевременно назначенная инсулинотерапия может снижать риск развития ССО, особенно в дебюте заболевания.

Фармакоэкономические аспекты лечения диабета сегодня имеют большое значение, в том числе и в Российской Федерации. Из двух оценок, которыми оперирует фармакоэкономика — утилитарной (расходы на препараты и госпитализацию больных и т.д.) и концептуальной, особую ценность представляет последняя, которая подразумевает затраты на предупреждение осложнений СД и инвалидизации. В дальнейшем на основании расчетов определяется год сохраненной, полноценной и качественной жизни пациентов. Для того чтобы лечебная помощь пациентам с диабетом была высокотехнологичной и при этом экономически выгодной, необходимо определить

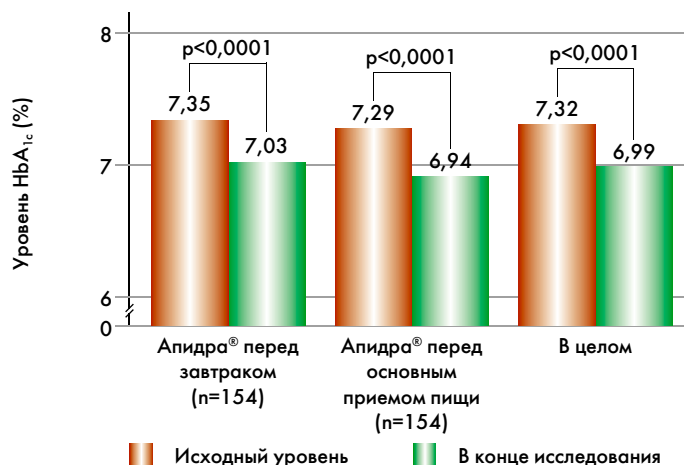


Рис. 3. Исследование OPAL: эффективность схемы Базал Плюс: добавление инсулина глулизин на завтрак или основной прием пищи у больных СД2 [16]

приоритеты в выборе терапии для каждого пациента. Этому был посвящен доклад ведущего специалиста по инсулинорезистентности Hannele Yki-Jarvinen (University of Helsinki and Helsinki University Central). Было доложено о необходимости ранней инсулинизации у пациентов с СД2 с небольшим индексом массы тела (ИМТ). Известно, что основным показателем для назначения инсулинотерапии является степень гликемического контроля пациентов с СД2 [8, 12]. Инсулинотерапия, которая своевременно назначена пациентам с уровнем HbA_{1c}, превышающим 9,7%, уменьшает прибавку в весе и потребность в инсулине за счет снижения уровня глюкозы в крови [9]. Уровень HbA_{1c} является главной детерминантой, определяющей ИМТ (1,5–2 кг на каждый 1% снижения HbA_{1c} [10]) (рис. 2). Таким образом, своевременно назначенная инсулинотерапия позволяет улучшить гликемический контроль пациента и уменьшить затраты на лечение [11].

«Как же правильно выбрать схему инсулинотерапии у пациентов с СД 1 типа (СД1) и СД2, с наименьшим риском развития гипогликемий?» — рассказал в своем докладе Larry C. Deeb (Tallchasse Memorial Hospital and Florida State University). По его мнению, наиболее приемлемой схемой базально-болюсной терапии является комбинация базального инсулина гларгин и прандиального инсулина глулизин [13, 14, 15]. Введение аналога пролонгированного действия один раз в сутки позволяет иметь ровный базальный (24-часовой) уровень активности, который обеспечивает меньшие колебания уровня глюкозы, в сочетании с инсулином глулизин, который обеспечивает быстрое действие, гибкость дозирования, возможность изменения времени введения (до еды или после). Данная «базально-болюсная» схема определяет качественный индивидуальный подход к каждому пациенту с СД1. Для пациентов с СД2 была рекомендована схема «базальный-плюс» (базальный инсулин + однократный болюс короткого инсулина) с помощью аналогов инсулина (рис. 3). В результате вышеуказанной схемы более эффективно достигались целевые уровни глюкозы натощак, уменьшалась частота эпизодов гипогликемий [16, 17]. Эффективность и безопасность данной схемы была доказана в исследовании ELEONOR (Evaluation of Lantus Effect ON Optimization of use of single dose Rapid insulin), которое подтвердило, что у значительной доли пациентов при вторичной резистентности к пероральным сахароснижающим средствам для начала и подбора режима инсулина «Базал/Базал плюс» можно рекомендовать обычный самоконтроль гликемии, что удобно для пациентов пожилого возраста. В заключение доклада прозвучали выводы о приоритетном использовании аналогов инсулина у пациентов с СД1 и СД2, которые обеспечивают эффективный гликемический контроль с более низкой ампли-

тудой колебания уровня глюкозы и частотой эпизодов гипогликемии по сравнению с человеческими инсулинами [18, 19].

В патогенезе СД1 лежит прогрессирующая потеря массы β -клеток поджелудочной железы. У лиц, генетически предрасположенных к СД1, разрушение β -клеток происходит вследствие аутоиммунных процессов, предположительно инициируемых внешними триггерами [20–22]. В этой связи перспективным направлением является противодействие иммунной деструкции и предупреждение развития заболевания, а в случае возникновения СД1 целью интервенционных мероприятий является остановка деструкции β -клеток и, по возможности, восстановление функции резидуальных β -клеток, уменьшение тяжести клинической манифестации и прогрессирования болезни. В настоящий момент проводится несколько исследований, в которых изучается иммуносупрессия, противовоспалительная терапия, модуляция активности Т- и В-лимфоцитов, антиген-специфическая терапия (как собственными антигенами, так и с плазмидами ДНК), нутритивные вмешательства, направленные на модификацию иммунологического или воспалительного ответов.

В докладе Jay S. Skyler (Diabetes Research Institute, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, USA) обсуждались новые принципы в терапии СД1, которые активно разрабатываются последние годы, а именно β -клеточная заместительная терапия. До настоящего времени она проводилась в виде трансплантации поджелудочной железы (часто вместе с трансплантацией почки), а также изоляции и имплантации островковых клеток [22–24]. Препятствиями для успешной заместительной островковой терапии являются необходимость системной иммуносупрессивной терапии для профилактики отторжения трансплантата и повторной аутоиммунной агрессии; ограниченная доступность тканей. Возможные будущие направления профилактики отторжения трансплантата и повторной аутоиммунной агрессии включают (кроме всего прочего) лучшую иммуномодуляцию, терапию Т-регуляторными клетками, клеточную защиту (в т.ч. с помощью наноэнкапсуляции) и разработку биогибридных устройств, которые не только защищают клетки, но и осуществляют локальную иммуномодуляцию [22].

Недостаточное количество тканей для проведения β -клеточной заместительной терапии возможно решить путем использования ксенотрансплантатов (свиные островки), стволовых клеток (как эмбриональных, так и мезенхимальных), изменением клеток путем внедрения доменов белковой трансдукции (PTD), стимуляцией неогенеза и/или пролиферации β -клеток с помощью таких агентов, как глюкагоноподобный пептид-1, эксенатид, пептид, ассоциированный с островковым неогенезом, человеческий проостровковый пептид-2b и/или гастрин; «перепрограммирование» или «трансдифференцировка» других клеток (печеночных, экзокринных, протоковых или α -клеток) в β -клетки [22, 25, 26].

Несмотря на все возрастающее число классов антидиабетических средств и множество алгоритмов лечения, значительная часть пациентов с СД2 по-прежнему не может достичь целевых показателей лечения [27]. Международные и национальные руководства по ведению СД2 основываются на доказательствах, полученных в ходе рандомизированных контролируемых исследований эффективности и безопасности тех или иных методов лечения; на сведениях, полученных на основе опыта клинического использования, с учетом стоимости и локальных ресурсов [28]. Одной из перспективных моделей терапии диабета является индивидуальный подход, когда лечение назначается с учетом индивидуального профиля пациента, прогнозируемой эффективности и безопасности. Однако персонализированное лечение диабета может достичь успеха, только если имеет четко обозначенные индивидуальные цели. Эти цели должны строиться с учетом не только текущего уровня HbA_{1c} , но также факторов, которые могут влиять на эффективность и безопасность

терапии, а именно возраста, массы тела, пола, этнической принадлежности, продолжительности заболевания и наличия осложнений [29].

Дополнительные фенотипические особенности β -клеток и инкретиновая дисфункция с резистентностью к инсулину различной степени выраженности могут определять индивидуальный ответ на специфическую терапию. Здесь не применим универсальный подход, так как не все пациенты отвечают на одно и то же лечение одинаково. Существует необходимость в дополнительных проспективных исследованиях, которые идентифицируют роль демографических характеристик, фенотипических различий, особенностей фармакогеномики, а также потенциальные биомаркеры ответа для подбора индивидуальной терапии. Результаты таких исследований могут быть использованы в подборе индивидуальной терапии [30].

В своем докладе Julio Rosenstock (Dallas Diabetes and Endocrine Center and University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, USA) отметил, что оптимальная терапевтическая стратегия заключается в выборе минимального риска и максимальной пользы для каждого пациента. Растущее понимание генетической и патофизиологической гетерогенности СД2 позволяет идентифицировать специфические факторы, которые влияют на гликемический контроль и могут облегчить подбор индивидуальной терапии. Наиболее значимыми критериями успеха проводимого лечения должны стать надежное снижение HbA_{1c} в соответствии с индивидуально установленными целевыми значениями, сочетающееся с низким риском гипогликемии, без выраженных изменений массы тела в ту или другую сторону и, в идеале, со снижением риска ССО.

Современные руководства по терапии пациентов с СД2 рекомендуют начинать лечение базальным инсулином или агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), когда гликемический контроль невозможно достичь с помощью пероральных средств и коррекции образа жизни. Выбор базального инсулина и агонистов рецепторов ГПП-1 в качестве начальной терапии активно обсуждается, однако это является хорошим примером ситуации, когда требуется использование принципов персонализированной медицины. Назначение базального инсулина позволяет достичь целевых значений HbA_{1c} у 50–60% пациентов с относительно низким риском гипогликемии и умеренным повышением веса, однако из-за прогрессирующего характера СД2 интенсификация терапии часто требует добавления быстродействующего прандиального инсулина по мере ухудшения функции β -клеток. Агонисты рецепторов ГПП-1 в комбинации с пероральными средствами вызывали снижение HbA_{1c} и массы тела с выраженным снижением постпрандиального уровня глюкозы в плазме, но достоверно увеличивали частоту гастроинтестинальных нежелательных явлений, таких, как тошнота и рвота, что привело к высокому проценту отказов от лечения [31–35]. Вместо затруднительного выбора в пользу одного из вышеописанных методов хорошей альтернативой в плане интенсификации лечения может служить добавление агонистов ГПП-1 к назначению базального инсулина. И наоборот, у пациентов, которые не смогли достичь целевых уровней HbA_{1c} на агонистах ГПП-1, добавление к лечению базального инсулина может оказать благоприятный эффект в плане уменьшения гипергликемии натощак и в ночной период. Потенциальный комплементарный эффект использования агонистов ГПП-1 в качестве дополнения к терапии базальным инсулином был изучен в целом ряде исследований.

Преимущества комбинации базального инсулина и эксенатида дважды в сутки были недавно продемонстрированы в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 261 пациента с длительно существующим СД2, ранее получавших инсулин гларгин, метформин +/- пиоглитазон [36]. Обе группы получали оттитрованный инсулин гларгин, и через 30 недель HbA_{1c} снизился на 1,74% до 6,7% в группе гларгин

и эксенатид, а в группе гларгин и плацебо снижение HbA_{1c} составило 1,04% до уровня 7,4% с исходных 8,5%. В группе с эксенатидом наблюдалось снижение массы тела на 1,8 кг, в группе только гларгина средняя масса тела возросла на 1 кг. Снижение уровня HbA_{1c} и массы тела наблюдалось также в нескольких исследованиях эксенатида в сочетании с базальным инсулином [37–41]. Постпрандиальные эффекты эксенатида в режиме дважды в сутки были тщательно изучены в 4-недельном исследовании, в котором участвовали 48 взрослых пациентов с СД2, получавшие эксенатид в качестве дополнения к оптимизированному инсулину гларгину плюс метформин. Пациенты, которые дополнительно получали эксенатид, достигли достоверно большего снижения колебаний постпрандиальной гликемии по сравнению с теми, кто получал только оптимизированный инсулин гларгин плюс метформин. В группе эксенатида масса тела снизилась на 0,9 кг, в контрольной группе – повысилась на 0,4 кг.

Новый агонист рецепторов ГПП-1 ликсисенатид (компании Санофи) был недавно оценен в комбинации с различными базальными инсулинами в плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании с участием 311 пациентов азиатского происхождения с СД2, неадекватно контролируемым одним базальным инсулином. Дальнейшие исследования эффектов ликсисенатида в комбинации с инсулином гларгином продолжаются в настоящее время [42]. Способность агонистов рецепторов ГПП-1 снижать уровень HbA_{1c} в сочетании с низким риском гипогликемии и отсутствием роста массы тела позволяет считать этот препарат полезной опцией в лечении СД2. Терапевтическая ниша агонистов рецепторов ГПП-1, вероятно, будет расширяться по мере получения новых данных об эффективности и безопасности этих препаратов и лучшего понимания возможностей их совместного использования с базальным инсулином и другими лекарственными средствами. Трудно переоценить возможность индивидуализировать лечение при выборе в качестве дополнения к базальному инсулину агони-

стов рецепторов ГПП-1 и, тем самым, повысить эффективность и безопасность лечения пациентов.

В докладе Laurie L. Baggio (Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada) были обсуждены новые возможности применения агонистов рецепторов ГПП-1. Было обнаружено, что рецепторы к ГПП-1 экспрессируются в сердце и сосудах, а также в тех отделах центральной нервной системы, которые регулируют автономные функции [43]. Доклинические исследования на животных выявили благоприятное воздействие агонистов рецепторов ГПП-1 на артериальное давление, частоту сердечных сокращений и функцию сосудов. Кроме того, в экспериментальных моделях повреждения миокарда и сердечной недостаточности эти препараты оказывали кардиопротективное действие. В исследованиях на мышах выявлено улучшение выживаемости и уменьшения размера ишемии сердечной мышцы при приеме агониста рецептора ГПП-1 [44]. Недавно проведенные исследования продемонстрировали, что положительные эффекты агонистов распространяются и на больных диабетом, и на тех, у кого нет диабета, расширяя возможности терапии на основе ГПП-1 при сердечно-сосудистых заболеваниях [45–47].

Точный механизм благоприятного влияния ГПП-1 на сердечно-сосудистую систему не до конца ясен. Накопленные экспериментальные данные достоверно свидетельствуют о том, что этот эффект может быть опосредован как прямым воздействием на сердце и сосуды, так и косвенным путем, через снижение массы тела, улучшение гликемического контроля и липидного профиля.

Название симпозиума: «Шаг навстречу индивидуализации лечения для достижения раннего и стабильного контроля гликемии» полностью отражает тенденции, наблюдаемые в диабетологии последнее время. Только индивидуальный подбор целей лечения СД и терапии для их достижения может обеспечить минимальный риск и максимальную пользу для каждого пациента.

Литература

1. Skyles J.S., Bergenstal R., Bonow R.O., Buse J., Deedwania P., Gale E.A., Howard B.V., Kirkman M.S., Kosiborod M., Reaven P., Sherwin R.S. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association // *Circulation*. – 2009. – № 119 (2). – P. 351–357.
2. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *New. Engl. J. Med.* – 2008. – № 358(24). – P. 2560–2560.
3. ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *New. Engl. J. Med.* – 2008. – № 358 (24). – P. 2545–2559.
4. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., Reda D., Emanuele N., Reaven P.D., Zieve F.J., Marks J., Davis S.N., Hayward R., Warren S.R., Goldman S., McCarren M., Vitek M.E., Henderson W.G., Huang G.D. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *New. Engl. J. Med.* – 2009. – № 360 (2). – P. 129–139.
5. Prato S.D., LaSalle J., Matthaes S., Bailey C.J. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management // *Int. J. Clin. Pract.* – 2010. – № 64(3). – P. 295–304.
6. Tumbull F.M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes // *Diabetologia*. – 2009. – № 52(11). – P. 2288–98.
7. Gerstein H.C., Yusuf S., Riddle M.C., Ryden L., Bosch J. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) // *Am. Heart. J.* – 2008. – № 155(1). – P. 26–32.
8. Yki-Jarvinen H. Nonglycemic effects of insulin // *Clin. Cornerstone*. – 2003. – Suppl. 4. – S6–12.
9. Weng J., Li Y., Xu W., Shi L., Zhang Q., Zhu D., Hu Y., Zhou Z., Yan X., Tian H., Ran X., Luo Z., Xian J., Yan L., Li F., Zeng L., Chen Y., Yang L., Yan S., Liu J., Li M., Fu Z., Cheng H. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial // *Lancet*. – 2008. – № 371. – P. 1753–1760.
10. Makimattila S., Nikkilä K., Yki-Jarvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with Type II diabetes mellitus // *Diabetologia*. – 1999. – № 42(4). – P. 406–412.
11. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *New. Engl. J. Med.* – 2008. – № 359(15). – P. 1577–1589.
12. Yki-Jarvinen H., Kauppinen-Mäkelin R., Tiikkainen M., Vähätalo M., Virtamo H., Nikkilä K., Tulokas T., Hulme S., Hardy K., McNulty S., Hänninen J., Levänen H., Lahdenperä S., Lehtonen R., Ryysy L. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study // *Diabetologia*. – 2006. – № 49 (3). – P. 442–451.
13. Garg S.K., Moser E., Dain M.P., Rodionova A. Clinical experience with insulin glargine in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. – 2010. – № 12(11). – P. 835–846.
14. Garg S.K., Ampudia-Blasco F.J., Pfohl M. Rapid-acting insulin analogues in Basal-bolus regimens in type 1 diabetes mellitus // *Endocr. Pract.* – 2010. – № 16(3). – P. 486–505.
15. Garg S.K., Rosenstock J., Ways K. Optimized Basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glulisine versus regular human insulin in combination with Basal insulin glargine // *Endocr. Pract.* – 2005. – № 11(1). – P. 11–17.
16. Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J. Insulin Glargine 4002 Study Investigators The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. – 2003. – № 26(1). – P. 3080–3086.
17. Hermansen K., Davies M., Dereziński T., Martinez Ravn G., Clauson P., Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2006. – № 29(6). – P. 1269–1274.

18. Fritsche A., Larbig M., Owens D., Häring H.U. GINGER study group. Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes—results of the GINGER study // *Diabetes Obes Metab.* — 2010. — № 12(2). — P. 115–123.
19. Bergenstal R.M., Johnson M., Powers M.A., Wynne A., Vlahinic A., Hol-lander P., Rendell M. Adjust to target in type 2 diabetes: comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine // *Diabetes Care.* — 2008. — № 31(17). — P. 1305–1310.
20. Borchers A.T. The geoepidemiology of type 1 diabetes // *Autoimmun Rev.* — 2010. — № 9(5). — P. A355–365.
21. Eisenbarth G.S. Banting Lecture 2009: An unfinished journey: molecular pathogenesis to prevention of type 1A diabetes // *Diabetes.* — 2010. — № 59(4). — P. 759–774.
22. Skyler J.S., Ricordi C. Stopping type 1 diabetes: attempts to prevent or cure type 1 diabetes in man // *Diabetes.* — 2011. — № 60(1). — P. 1–8.
23. Cernea S. Prevention of type 1 diabetes: today and tomorrow // *Diabetes Metab Res Rev.* — 2010. — № 26(8). — P. 602–605.
24. Alehandro R. Update from the Collaborative Islet Transplant Registry // *Transplantation.* — 2008. — № 86(12). — P. 1783–1788.
25. Halban P.A., et al. Current status of islet cell replacement and regeneration therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — № 95(3). — P. 1034–43.
26. Juhl K., et al. Regenerating pancreatic beta-cells: plasticity of adult pancreatic cells and the feasibility of in-vivo neogenesis // *Curr. Opin. Organ. Transplant.* — 2010. — № 15(1). — P. 79–85.
27. Reutens A.T. Diabetes: individualized therapy for diabetes mellitus — just a promise? // *Nat Rev Endocrinol.* — 2010. — № 6. — P. 426–427.
28. Smith R.J., Nathan D.M., Arslanian S.A., Groop L., Rizza R.A., Rotter J.I. Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patient characteristics: what we know and what we need to know // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — № 95. — P. 1566–1574.
29. Pozzilli P., Leslie R.D., Chan J. et al. The AICand ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach // *Diabetes Metab Res Rev.* — 2010. — № 26. — P. 239–244.
30. Tsapas A., Matthews D.R. N of 1 trials in diabetes: making individual therapeutic decisions // *Diabetologia.* — 2008. — № 51. — P. 921–925.
31. Davis S.N., Johns D., Maggs D., Xu H., Northrup J.H., Brodows R.G. Exploring the substitution of exenatide for insulin in patients with type 2 diabetes treated with insulin in combination with oral antidiabetes agents // *Diabetes Care.* — 2007. — № 30. — P. 2767–2772.
32. Gerich J., Fonseca V., Alvrdo-Ruiz R. et al. Monotherapy with GLP-1 receptor agonist, Lixisenatide, significantly improves glycaemic control in type 2 diabetic patients // *Diabetologia.* — 2010. — № 53. — P. A830.
33. Kendall D.M., Riddle M.C., Rosenstock J. et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea // *Diabetes Care.* — 2005. — № 28. — P. 1083–1091.
34. Nauck M.A., Duran S., Kim D. et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study // *Diabetologia.* — 2007. — № 50. — P. 259–267.
35. Zinman B., Gerich J., Buse J.B. et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD) // *Diabetes Care.* — 2009. — № 32. — P. 1224–1230.
36. Buse J.B., Bergenstal R.M., Glass L.C. et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial // *Ann Intern Med.* — 2011. — № 154. — P. 103–112.
37. John L.A., Kane M.R., Busch R.S., Hamilton R.A. Expanded use of exenatide in the management of type 2 diabetes // *Diabetes Spectrum.* — 2007. — № 20. — P. 59–63.
38. Levin P.A., Mersey J.H., Zhou S., Bromberger L.A. Clinical outcomes using long-term combination therapy with insulin glargine and exenatide in patients with type 2 diabetes // *Endocr. Pract.* 2011 :[online publication], <http://aace.metapress.com/content/x7j3534018867177/fulltext.pdf> (last accessed 5/09/2011).
39. Sheffield C.A., Kane M.R., Busch R.S., Bakst G., Abelseth J.M., Hamilton R.A. Safety and efficacy of exenatide in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus // *Endocr. Pract.* — 2008. — № 14. — P. 285–292.
40. Viswanathan P., Chaudhuri A., Bhatia R., Al-Atrash R., Mohanty P., Dandona P. Exenatide therapy in obese patients with type 2 diabetes mellitus treated with insulin // *Endocr. Pract.* — 2007. — № 13. — P. 444–450.
41. Yoon N.M., Cavaghan M.K., Brunelle R.L., Roach P. Exenatide added to insulin therapy: a retrospective review of clinical practice over two years in an academic endocrinology outpatient setting // *Clin. Ther.* — 2009. — № 31. — P. 1511–1523.
42. Seino Y., Min K., Niemoller E., Takami A. Lixisenatide significantly improves glycemic control in Asian patients with T2DM insufficiently controlled on basal insulin ± SU // *Diabetes.* — 2011. — № 60(Suppl. 1):A278.
43. Baggio L.L., Drucker D.J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP // *Gastroenterology.* — 2007. — № 132(6). — P. 2131–2157.
44. Noyan-Ashraf M.H., Momen M.A., Ban K., Sadi A.M., Zhou Y.Q., Riaz A.M., Baggio L.L., Henkelman R.M., Husain M., Drucker D.J. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice // *Diabetes.* — 2009. — № 58(4). — P. 975–983.
45. Okerson T., Chilton R.J. The Cardiovascular Effects of GLP-1 Receptor Agonists // *Cardiovasc Ther.* — 2010. — № 1–10.
46. Arakawa M., Mita T., Azuma K., Ebato C., Goto H., Nomiya T., Fujitani Y., Hirose T., Kawamori R., Watada H. Inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and attenuation of atherosclerotic lesion by a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4 // *Diabetes.* — 2010. — № 59(4). — P. 1030–1037.
47. Gros R., You X., Baggio L.L., Kabir M.G., Sadi A.M., Mungrue I.N., Parker T.G., Huang Q., Drucker D.J., Husain M. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor // *Endocrinology.* — 2003. — № 144(6). — P. 2242–2252.

Ярек-Мартынова Илона Рената

К.М.Н., В.Н.С. отделения диабетической нефропатии и гемодиализа, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: iwonamj@mail.ru

Болотская Любовь Леонидовна

К.М.Н., С.Н.С. отделения эпидемиологии и Государственного регистра сахарного диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва