

# Влияние различных групп сахароснижающих препаратов на вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа

Бабенко А.Ю.<sup>1,2</sup>, Красильникова Е.И.<sup>1,2</sup>, Лихоносков Н.П.<sup>2</sup>, Лихоносова А.П.<sup>2</sup>, Гринева Е.Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург  
(директор – академик РАН Е.В. Шляхто)

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург  
(ректор – академик РАН С.Ф. Багненко)

Оптимизация лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) продолжает оставаться важной темой научных дискуссий. Помимо таких опций лечения СД2, как целевые уровни гликемии (глюкозы и гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ )) у разных категорий больных, активно обсуждается влияние вариабельности гликемии (ВГ) на прогноз пациентов с СД2. Согласно результатам недавних исследований, имеется ассоциация между ВГ и сердечно-сосудистыми осложнениями СД2. Однако, в то время как влияние ВГ на развитие сосудистых осложнений диабета и механизмы этого эффекта широко изучаются, оценке влияния различных антидиабетических препаратов на ВГ посвящено совсем немного исследований и еще меньше представлено обзоров по этой теме. Между тем, подобный анализ весьма актуален, особенно после появления новых групп антидиабетических препаратов, имеющих глюкозозависимое влияние на секрецию инсулина. Речь идет о группах препаратов, которые имитируют или увеличивают инкретиновую активность, таких как аналоги/миметики глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4). Наличие глюкозозависимого механизма действия позволяет предположить у этих групп антидиабетических препаратов значимое преимущество в отношении влияния на ВГ.

Настоящий обзор посвящен сравнительному анализу влияния на ВГ препаратов, основанных на инкретиновых эффектах (аналоги/миметики ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4), и других антидиабетических препаратов у пациентов с СД2.

**Ключевые слова:** непрерывное мониторирование глюкозы; вариабельность гликемии; инкретины; аналоги/миметики ГПП-1; ингибиторы ДПП-4

## Different antihyperglycaemic drug effects on glycaemic variability in Type 2 diabetic patients

Babenko A.Yu.<sup>1,2</sup>, Krasilnikova E.I.<sup>1,2</sup>, Likhonosov N.P.<sup>2</sup>, Likhonosova A.P.<sup>2</sup>, Grineva E.N.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal Almazov Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>St. Petersburg First Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Optimizing treatments for type 2 diabetes mellitus (T2DM) remains an urgent issue. In addition to T2DM treatment strategies, such as glycaemic goals (glucose and glycated haemoglobin –  $HbA_{1c}$ ) among different patient populations, the influence of glycaemic variability (GV) on the prognosis of patients with T2DM is also important. According to recent data, GV is associated with cardiovascular complications arising from T2DM. However, although the influence of GV on the development of vascular complications arising from diabetes and underlying mechanisms has been extensively investigated, few studies have investigated the effects of different glucose-lowering medications on GV, and there are even fewer reviews of this topic. This type of analysis is highly relevant, particularly because new classes of antidiabetic medications with potent glucose-dependent insulinotropic effects have been developed. These include groups of drugs that mimic or enhance incretin activity, such as glucagon-like peptide (GLP)-1 analogues/mimetics and dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitors. A glucose-dependent mechanism suggests that these groups of antidiabetic medications have beneficial effects on GV. Thus, the current study focusses on the comparative analysis of drugs based on their incretin effects (GLP-1 analogues/mimetics and DPP-4 inhibitors) and other antidiabetic medications with regard to GV in the patients with T2DM.

**Keywords:** continuous glucose monitoring; glycaemic variability; incretins; GLP-1 analogues/mimetics; DPP-4 inhibitors

DOI: 10.14341/DM2014472-80

**Роль вариабельности гликемии в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета**

**П**остоянное увеличение количества больных сахарным диабетом (СД), хронический характер течения заболевания с развитием микро- и макрососудистых осложнений, приводящих к быстрой ин-

валидации и сокращению продолжительности жизни, позволяет назвать СД 2 типа (СД2) неинфекционной эпидемией XXI века [1, 2]. В 80% случаев основной причиной смерти больных СД2 являются сердечно-сосудистые осложнения [3].

При этом, смертность больных СД2 от сердечно-сосудистых событий остается достоверно более высокой, чем у людей без диабета, даже при достижении целевых значений гликемии и  $HbA_{1c}$ , что делает необходимым более глубокий анализ показателей гликемии. В частности, получены данные о том, что на развитие осложнений СД оказывает влияние не только средняя гликемия и  $HbA_{1c}$  как отражающий ее интегральный показатель, но и амплитуда колебаний гликемии (АКГ), значительное увеличение которой является, по данным ряда исследований, мощным индуктором окислительного стресса (ОС) [4, 5, 6]. Zenari L. предложил рассматривать вариабельность гликемии (ВГ) как АКГ от максимальных значений к минимальным в течение выбранного промежутка времени [7] (рис. 1). Однако понятие ВГ более емко, так как определяется не только АКГ, но и частотой и скоростью изменений концентрации глюкозы в крови в течение данного временного периода. Термин ВГ стал использоваться после внедрения в рутинную практику глюкометров, обеспечивших возможность самоконтроля уровня глюкозы (СКГ) и систем непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ).

В исследованиях последних лет появляется все больше данных, демонстрирующих важность минимизации ВГ [8]. В систематическом обзоре о влиянии ВГ на развитие осложнений СД отмечено, что, если в отношении СД 1 типа (СД1) ее роль дискуссионна, то при СД2 — она, несомненно, значима. Так, только в 2-х из 8 исследований была отмечена статистически значимая связь между ВГ и развитием микрососудистых осложнений при СД1, в то время как при СД2 — в 8-ми из 10 исследований выявлена отчетливая связь ВГ с развитием как микро-, так и макрососудистых осложнений [4]. Значимость учета ВГ при планировании лечения СД2 подтверждают и другие авторы [9, 10]. Между тем, в части публикаций постулировалось, что ВГ не оказывает существенного влияния на риск микрососудистых осложнений, но, так же как и постпрандиальная гликемия, связана с риском макрососудистых осложнений при СД2 [11].

Несколько исследований идентифицировали значимые взаимосвязи между ВГ и известными факторами риска атеросклероза (толщина комплекса интима-медиа каротидных артерий и эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии) и предположили, что высокая ВГ может способствовать развитию атеросклероза при СД2 независимо от других факторов риска [8, 12–14]. В одном из них [12], включившем 344 пациента с СД2, оценивалась средняя амплитуда колебаний гликемии (*mean amplitude of glycemic excursions* — MAGE), и  $MAGE \geq 3,4$  ммоль/л была независимым предиктором развития коронарного атеросклероза, в то время как  $HbA_{1c}$  не оказал статистически значимого влияния. ВГ также была одним



Рис. 1. Амплитуда колебаний гликемии (адаптировано из [7]).

из факторов, детерминировавших тяжесть коронарного атеросклероза по данным коронарографии в этом исследовании [12]. В другой работе, включившей 233 пациента с СД2, демонстрировалось повышение частоты больших коронарных событий (повторный инфаркт миокарда (ИМ), острая сердечная недостаточность, коронарная смерть) после перенесенного ИМ у больных СД2 с высокой ВГ (MAGE больше 3,9 ммоль/л) ( $HR 2,42$ ,  $p=0,017$ ) [13]. Более того, в ряде исследований демонстрировалась связь ВГ натошак с сердечно-сосудистой смертностью у пожилых больных с СД2 [8, 15]. Некоторые исследователи пришли к заключению, что ВГ является значимым предиктором смертности у пациентов в критическом состоянии независимо от средней гликемии и тяжести болезни [16].

Предполагают, что влияние ВГ на поражение сосудов опосредуется через индукцию ОС [4–6]. В исследованиях *in vitro* показана значительная роль ВГ в стимуляции апоптоза тубулоинтерстициальных клеток почек, эндотелиоцитов и  $\beta$ -клеток поджелудочной железы; при этом высокая ВГ оказывала более значимый эффект по сравнению со стабильно высокой гликемией (СВГ) [5, 17–19]. Эти изменения ассоциировались с повышением маркеров ОС и воспаления. Так, Quagliaro L. и соавт. [5], сравнивая воздействие ВГ и СВГ на эндотелиоциты пуповинной вены человека, отметили более выраженный апоптоз клеток под влиянием высокой ВГ, сопровождавшийся образованием большего количества продуктов перекисного окисления вследствие протеинкиназа-С-зависимой активации никотинамидаденин-динуклеотид-фосфат-оксидазы. Monnier L. и соавт., оценив содержание 8-изо-простагландин F2 $\alpha$  (8-iso-PGF2 $\alpha$ ) в моче, показали, что этот маркер ОС у больных СД2 сильно коррелирует с ВГ, но не с хронической гипергликемией [6].

Точный механизм, через который высокая ВГ индуцирует ОС, остается не до конца изученным. Предполагают, что при повышении ВГ клетки не способны увеличить антиоксидантную защиту [18]. В эксперименте также было продемонстрировано более выраженное увеличение адгезии моноцитов при резких колебаниях гликемии, чем при стабильной гипергликемии [18].

В то же время другие исследователи не подтвердили результаты Monnier L. и соавт., несмотря на большее количество участников и схожий дизайн исследования, более широкий спектр показателей ВГ и использование более специфичных методов определения изопростанов [20, 21]. Возможно, что вклад ВГ в развитие ОС определяется возрастом обследуемых, наличием и типом СД. Так, в работах на здоровых добровольцах, которым искусственно имитировали высокую ВГ, и на детях с СД1, влияние ВГ на маркеры ОС было несущественным, а у пожилых больных с СД2 было статистически значимым [11].

Важным фактором прогрессирования СД является нарастающая дисфункция и снижение массы  $\beta$ -клеток и, если роль в развитии этих нарушений хронической гипергликемии хорошо изучена, то наличие отрицательной взаимосвязи между величиной ВГ и состоянием  $\beta$ -клеток выявлено только в последнее время [17–19, 22]. Ведущим механизмом, так же как и при хронической гипергликемии, является активация ОС. Пути, которыми высокая ВГ увеличивает ОС, включают повышение активности протеинкиназы C, и, как было недавно продемонстрировано – повышение активности ксантин-оксалазы [23], причем более выраженные, чем под воздействием СВГ. ОС, как отмечено выше, способствует усилению апоптоза  $\beta$ -клеток, и, в конечном счете, приводит к сокращению массы  $\beta$ -клеток до уровня, когда они не способны обеспечить достаточную секрецию инсулина. В исследовании Zhang Z. и соавт. [23] также было выявлено снижение пролиферации  $\beta$ -клеток, вследствие ингибирования экспрессии циклина D1 и циклин-зависимых киназ, достоверно более выраженное в условиях высокой ВГ, чем под воздействием СВГ. В ряде исследований отмечена выраженная отрицательная корреляция между ВГ и секрецией инсулина  $\beta$ -клетками [17, 23]. Эта связь, вероятно, носит взаимоиндуцирующий характер: уменьшение массы  $\beta$ -клеток сопровождается снижением секреции инсулина, а ухудшившийся инсулиновый ответ приведет к нарастанию пиков гликемии в постпрандиальный период, замыкая «порочный круг» [17–19, 23].

Проведенные исследования свидетельствуют о четкой взаимосвязи между ВГ у пациентов с СД2 и ментальным статусом (по шкале Mini Mental Status Examination (MMSE) и комплексной когнитивной шкале), а также снижением качества жизни (по шкале QoL) [24, 25]. Пациенты с более высокой ВГ имели значимо худшие показатели MMSE (28 баллов по MMSE при MAGE 1,0–3,3 ммоль/л, 24 балла при MAGE 4,7–5,6 ммоль/л). При этом такие факторы, как возраст, пол,  $HbA_{1c}$ , уровень глюкозы натощак существенного значения не имели. С другой стороны, в ряде исследований показано, что высокая ВГ является мощным и независимым предиктором гипогликемии, которая, в свою очередь, вызывает когнитивную дисфункцию [26, 27].

Важность оценки ВГ в клинической практике была продемонстрирована в масштабном, ретроспективном клиническом исследовании Krinsley J.S., включившем 3252 ургентных пациента. Установлено, что высокая ВГ увеличивает смертность ургентных больных, при-

чем в наибольшей степени пациентов с минимальным средним уровнем гликемии: при показателях в диапазоне 3,9–5,4 ммоль/л отмечалось более чем пятикратное увеличение смертности ( $p < 0,001$ ) в группе лиц с максимальной ВГ, а при средней гликемии в диапазоне 7,7–9,8 ммоль/л – смертность увеличивалась только в 1,7 раза ( $p < 0,01$ ) в группе с максимальной ВГ по сравнению с минимальной [16].

Таким образом, ВГ оказывает выраженное влияние на скорость прогрессирования СД2 и его хронических осложнений и на такие значимые для жизненного прогноза больных параметры, как риск гипогликемий, когнитивная функция и качество жизни.

## Методы оценки вариабельности гликемии

В настоящее время существует довольно много параметров оценки ВГ, включая: стандартное отклонение (standard deviation: SD), коэффициент вариации (coefficient of variation: CV), вероятное отклонение, MAGE, среднее ежедневное различие в течение определенного периода времени [28, 29]. В разных исследованиях при использовании различных методов оценки ВГ (НМГ или СКГ) анализируются отдельные из перечисленных параметров. Площадь под кривой гликемии (area under the curve: AUC) наиболее информативна в оценке краткосрочных изменений гликемии, например, ее подъемов после еды. Этот показатель можно рассчитывать за разные промежутки времени (обычно от 2 до 6 часов). Столь большой набор различных параметров обусловлен тем, что все они отражают колебания гликемии в разные временные промежутки (несколько часов, сутки, дни, месяцы) и в разном диапазоне колебаний. Более подробное их описание представлено в работе, опубликованной в одном из номеров журнала [30]. Общим их недостатком является ограниченная информативность: данные параметры не учитывают частоту колебаний гликемии и не отражают того, в диапазоне каких значений (гипо-, гипер- или нормогликемии) эти колебания происходят, что и является причиной создания все новых индексов для оценки ВГ.

Самым простым и распространенным методом оценки ВГ является расчет SD и CV при СКГ. «Золотым стандартом» оценки ВГ при НМГ, по мнению Monnier L. Monnier, является MAGE, для которой этот автор обозначил нормальные значения – 40 мг/дл (2,2 ммоль/л) [6]. Как отмечено в процитированных работах, негативные эффекты отмечались при MAGE  $> 3,4$ – $3,9$  ммоль/л, что позволяет рассматривать MAGE  $\geq 4$  ммоль/л как высокую.

Согласно существующим стандартам по ведению больных СД, уровень  $HbA_{1c}$  является отправной точкой при назначении и коррекции сахароснижающей терапии [31]. Этот показатель отражает среднюю гликемию в течение трех месяцев [32]. В недавних исследованиях уточнен относительный вклад в уровень  $HbA_{1c}$  таких показателей, как гликемия натощак и постпрандиальная

Параметр	Пациент А	Пациент В
HbA <sub>1c</sub>	6,6	6,7
Средняя гликемия, ммоль/л	6,7	6,9
Стандартное отклонение, ммоль/л	0,19	0,61
Индекс низкой гликемии	1,5	3,7
Индекс высокой гликемии	3,3	11,6

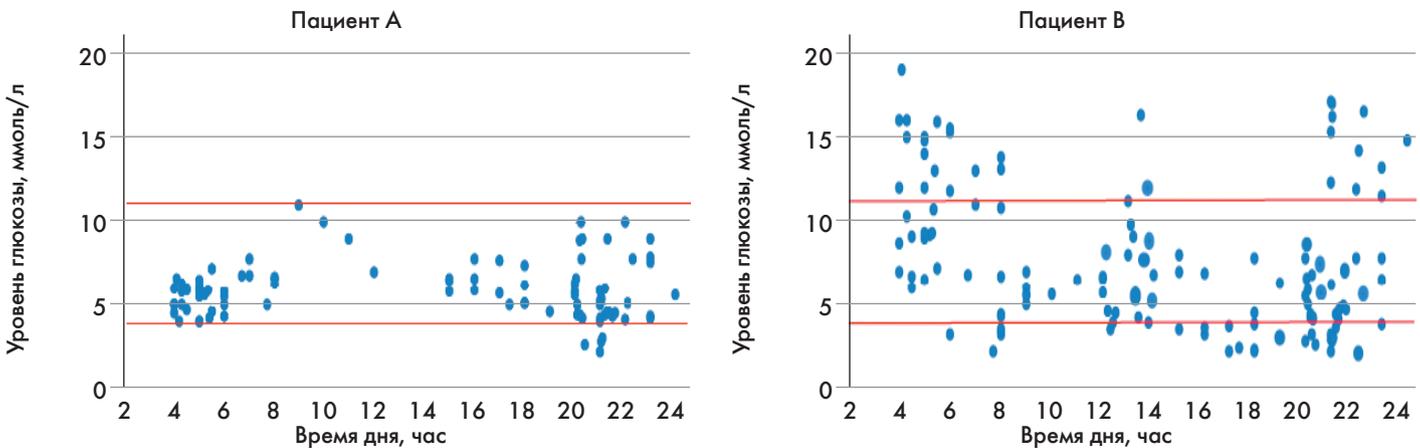


Рис. 2. Пример параметров гликемии по результатам СМГ у двух пациентов с СД – оба пациента имеют одинаковые показатели HbA<sub>1c</sub> и средней гликемии, но параметры вариабельности гликемии (стандартное отклонение, индексы высокой и низкой гликемии) значительно различаются (адаптировано из [7]).

гликемия (ППГ) [33]. Установлено, что чем выше HbA<sub>1c</sub>, тем большую роль в его формировании играет гликемия натощак, а при HbA<sub>1c</sub> ниже 8,4%, напротив, большее влияние оказывает уровень ППГ [34].

Между тем, введение в практику систем НМГ позволило установить, что при одинаковых показателях HbA<sub>1c</sub> у разных больных с СД показатели гликемии могут существенно отличаться за счет значительной ВГ (рис. 2).

Например, в исследовании Vode B.W. и соавт., изучивших ВГ у пациентов с идеальным контролем по данным HbA<sub>1c</sub> и гликемии натощак, отмечались неоднократные эпизоды гипо- и гипергликемии: в течение 35% времени мониторингования уровень гликемии был за пределами нормальных значений, что еще раз доказывает важность оценки ВГ [35].

### Влияние сахароснижающих препаратов на вариабельность гликемии

Основными, наиболее изученными патофизиологическими механизмами развития СД2 являются инсулинорезистентность (ИР) и дисфункция β-клеток поджелудочной железы [31]. Приведенные выше данные демонстрируют, что на прогрессию этих нарушений, прежде всего на дисфункцию β-клеток, может оказывать влияние не только гипергликемия, но и ВГ. Используемые в лечении больных СД2 пероральные сахароснижающие препараты (ПСП) могут оказывать различное влияние на ВГ. Различные группы ПСП в разной степени снижают риск развития сосудистых осложнений, при сопоставимом снижении гликемии. Можно предположить, что одним из факторов, определяющих указанные различия, является степень и направленность влияния того или иного препарата на ВГ. Учитывая приведенные данные о важном значении ВГ, це-

лесообразно проанализировать влияние различных групп ПСП на этот показатель. Этот анализ существенно осложнен тем, что на ВГ влияет целый ряд других факторов: частота приемов пищи, гликемический индекс продуктов, потребление грубых волокон, состояние функционального резерва β-клеток. В связи с этим большую ценность представляют исследования, где помимо стандартизации терапии проводилась стандартизация питания.

### Влияние ингибиторов α-гликозидазы, сенситайзеров и секретогогов инсулина на вариабельность гликемии

Необходимо отметить, что к настоящему времени проведено довольно мало исследований, изучавших динамику ВГ на фоне приема различных групп ПСП. К препаратам, способствующим существенному снижению уровня глюкозы в плазме после еды и ВГ, относят ингибиторы α-гликозидазы (ИАГ) и меглитиниды. Положительное влияние ИАГ на ВГ выявлено и у пациентов с СД1 [36]. При изучении ВГ на фоне приема ИАГ Фазеоламина у 10 пациентов с СД2 было отмечено снижение как минимальной (с 5,0 до 4,2 ммоль/л), так и максимальной (с 11,4 до 10,7 ммоль/л) гликемии, и, хотя MAGE существенно не изменилась (6,4 и 6,5 ммоль/л соответственно), CV стал ниже (1,3 и 1,0 соответственно) [37].

Сравнение влияния монотерапии метформином и его комбинации с производными сульфонилмочевин (ПСМ) (глибенкламидом или глимепиридом) показало, что ВГ, оцененная по MAGE, была довольно высокой – 7,6±0,60 ммоль/л на монотерапии метформином и значительно нарастала (до 8,9±0,70 ммоль/л) при комбинации с глибенкламидом. MAGE несколько уменьшилось при добавлении глимепирида – до 6,3±0,46 ммоль/л, но продолжительность эпизодов низкой гликемии (ниже 3,9 ммоль/л) увеличилась при добавлении

как одного, так и другого ПСМ (глибенкламида — до 3,6%, глимепирида — до 2,6%) [38]. Кроме того, не было показано существенных отличий в MAGE — в среднем  $3,9 \pm 1,05$  ммоль/л на фоне терапии глибуридом, метформином и их комбинацией, а также комбинацией метформина с тиазолидиндионом [22].

В работе, сравнившей влияние меглитинида (натеглинид) с метформином и их комбинации на ВГ, оценивался не суточный, а 4- и 15-часовой интервал, что делает затруднительным сравнение полученных данных с результатами других исследований [39]. Авторами была выявлена более низкая ВГ, оцененная по MAGE, на фоне лечения натеглинидом по сравнению с метформином (1,8 и 3,1 ммоль/л, соответственно) и еще более низкая — при комбинации препаратов (1,1 ммоль/л). В исследовании, сравнивавшем влияние натеглинида и ПСМ глибурида на ВГ у 152 пациентов с СД2, также отмечалось более выраженное снижение ВГ, оцененной по 19-точечному профилю в течение 12 ч под влиянием натеглинида [40]. Максимальная постпрандиальная гликемия снизилась статистически более значительно при использовании натеглинида, чем глибурида ( $\Delta = -1,7 \pm 0,40$  ммоль/л и  $\Delta = -0,6 \pm 0,40$  ммоль/л соответственно;  $p < 0,001$ ), в то время как площадь под кривой (AUC) хотя и достоверно уменьшилась по сравнению с исходным показателем ( $p < 0,001$ ), но существенно не различалась между группами. В исследовании Carroll M. ( $n=20$ ) также изучали ВГ при терапии меглитинидами, однако полученные результаты отличались от приведенных выше. В этой работе выполнено сравнение ВГ при лечении глипизидом и натеглинидом. До лечения постпрандиальная АКГ составила  $6,1 \pm 0,50$  ммоль/л, а на терапии: глипизидом  $-4,3 \pm 0,60$  ммоль/л, натеглинидом  $-4,2 \pm 0,50$  ммоль/л. AUC составила соответственно  $14,1 \pm 1,80$  ммоль/л/ч без терапии,  $6,9 \pm 2,40$  ммоль/л/ч при лечении глипизидом и  $9,7 \pm 2,00$  ммоль/л/ч при лечении натеглинидом, то есть постпрандиальная АКГ существенно не различалась, а AUC была меньше при приеме ПСМ, чем меглитинидов [41]. Отсутствие существенных различий в данном исследовании, вероятно, объясняется тем, что натеглинид в меньшей степени снижал как максимальные, так и минимальные пики гликемии, а ПСМ, напротив, не только вызывали более выраженное снижение постпрандиальных показателей гликемии, но и способствовали развитию эпизодов снижения гликемии ниже нормы, поэтому АКГ оставалась сопоставимой.

В исследовании Wang и соавт. [42] сравнивали динамику ВГ по данным НМГ и оценивали изменения маркеров ОС при добавлении к неэффективной терапии метформином (HbA<sub>1c</sub> 8–11%) либо акарбозы (ИАГ), либо ПСМ (глибенкламид) у 55 пациентов СД2. НМГ выполняли до добавления 2-го препарата и через 12 недель комбинированной терапии. Средний HbA<sub>1c</sub> до начала лечения составил 8,3%. На фоне комбинированной терапии в обеих подгруппах произошло сопоставимое достоверное снижение HbA<sub>1c</sub>: в группе акарбозы — до 7,5% ( $p < 0,001$ ), в группе глибенкламида — до 7,4% ( $p < 0,001$ ). В группе глибенкламида MAGE не изменилась по сравнению с исход-

ной ( $6,2 [2,80]$  ммоль/л и  $6,3 [2,30]$  ммоль/л;  $p=0,82$ ), в то время как в группе акарбозы отмечалось ее достоверное снижение (с  $5,6 [1,50]$  ммоль/л до  $4,0 [1,40]$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ). Содержание маркеров ОС (экскреция 8-iso PGF2 $\alpha$  с мочой) значительно повысилось в группе глибенкламида (с  $121,6 [39,60]$  до  $152,5 [41,80]$  пмоль/ммоль креатинина;  $p=0,03$ ) и не изменилось в группе акарбозы ( $117,9 [58,10]$  и  $137,8 [64,40]$  пмоль/ммоль креатинина;  $p=0,12$ ) [42].

Таким образом, суммируя данные по лечению больных СД2 ПСП, не имеющими выраженного инкретинового эффекта, можно заключить, что метформин и ПСМ не оказывают существенного влияния на ВГ, а наибольшим позитивным действием на ВГ обладают ИАГ и меглитиниды. Однако обе эти группы имеют ряд существенных недостатков: ИАГ имеют достаточно слабый и кратковременный сахароснижающий эффект и вызывают выраженные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Меглитиниды также имеют довольно низкую эффективность и, хотя и в существенно меньшей степени, чем ПСМ, но все же могут вызывать гипогликемии и способствовать истощению  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [43, 44].

#### Влияние на вариабельность гликемии препаратов с инкретиновым эффектом

Новым направлением в лечении СД2 явилось использование препаратов с так называемым инкретиновым эффектом.

Наиболее изученными инкретинами являются глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП). Для инкретивов, прежде всего для ГПП-1, характерен ряд эффектов, способствующих снижению АКГ, а соответственно ВГ. Так, и ГПП-1, и ГИП глюкозозависимым путем стимулируют секрецию инсулина. Это означает, что при повышении уровня глюкозы усиливается продукция инсулина, который снижает уровень глюкозы в крови. Благодаря этому снижается пик подъема глюкозы после еды. ГПП-1 тормозит постпрандиальную секрецию глюкагона, что тоже способствует уменьшению постпрандиального подъема глюкозы. В то же время при снижении уровня глюкозы к нижней границе нормы инкретивы, прежде всего ГИП, усиливают секрецию глюкагона, предотвращая гипогликемию и, опять-таки, уменьшая АКГ и ВГ. Под влиянием ГПП-1 понижается аппетит, замедляется продвижение пищи по ЖКТ, что также способствует сглаживанию постпрандиальных пиков гликемии, а соответственно, уменьшению ВГ [45, 46].

Учитывая столь привлекательные свойства ГПП-1, был начат поиск препаратов, действие которых было бы направлено на повышение уровня ГПП-1 и усиление его эффектов [45, 46]. В результате были созданы две группы препаратов: агонисты рецепторов ГПП-1 (аГПП-1), которые устойчивы к деградации ДПП-4 и имеют длительное действие, и ингибиторы ДПП-4 (идПП-4), которые замедляют ферментативное расщепление нативного ГПП-1. Препараты обеих групп досто-

верно повышают уровень ГПП-1, усиливая его эффекты, а соответственно, должны обладать способностью существенно снижать ВГ [45].

Однако аГПП-1 и иДПП-4 имеют существенные различия в механизмах действия. Фермент ДПП-4 представлен во многих тканях и вовлечен в широкий диапазон процессов, помимо его влияния на гормональные эффекты инкретинов [45], иДПП-4 повышают уровень как ГПП-1, так и ГИП. Аналоги ГПП-1 обеспечивают только эффекты ГПП-1 и стимулируют его рецепторы с активностью, в 5 раз превышающей физиологическую, в то время как иДПП-4 увеличивают уровень ГПП-1 в циркуляции в пределах физиологической амплитуды [45, 47]. Это может обеспечивать различие в эффектах этих препаратов на ВГ.

В многочисленных исследованиях изучено влияние препаратов из группы иДПП-4 на показатели гликемии больных СД2. Установлено, что у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) ( $n=179$ ) терапия иДПП-4 видаглиптином статистически значимо снижала AUC по сравнению с плацебо (исходный постпрандиальный подъем гликемии  $+3,0\pm 0,10$  ммоль/л снизился под влиянием видаглиптина на  $-0,6\pm 0,10$  ммоль/л по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с плацебо;  $p<0,001$  в обоих случаях). До лечения AUC<sub>0–2</sub> составила  $15,8\pm 0,30$  ммоль/л/ч, под влиянием видаглиптина этот показатель снизился по сравнению с исходным на  $0,9\pm 0,20$  ммоль/л, а по сравнению с плацебо – на  $1,0\pm 0,30$  ммоль/л/ч ( $p<0,001$  в обоих случаях) [48].

В исследовании He Y.L. и соавт., изучивших влияние терапии видаглиптином и глимепиридом у больных СД2 ( $n=24$ ), выявлено уменьшение постпрандиальной гликемии по данным НМГ (на 15% и 16% соответственно), при этом видаглиптин обеспечил более низкую ВГ, чем глимепирид – MAGE была на 20% ниже при применении видаглиптина по сравнению с глимепиридом. Кроме того, видаглиптин обеспечил статистически значимое снижение изменения средней кривой и межквартильного диапазона глюкозы [49].

Сравнение эффективности терапии видаглиптином или ситаглиптином, добавленных к метформину у пациентов с неудовлетворительным контролем СД2 ( $n=38$ ), проведенное Marfella и соавт. [50], показало, что добавление любого из иДПП-4 обеспечило сопоставимое снижение  $HbA_{1c}$  (на 0,9% в обеих группах). Между тем, ВГ, оцененная по MAGE в ходе НМГ в течение 48 ч исходно и через 3 месяца терапии, достоверно больше снизилась в группе видаглиптина в сравнении с ситаглиптином ( $\Delta$  MAGE  $-1,8$  ммоль/л,  $p<0,01$ ) [50, 51].

В другом исследовании, изучавшем влияние видаглиптина и ситаглиптина на показатели ВГ у 90 больных СД2, установлено, что видаглиптин обеспечил не только статистически более значимое снижение MAGE (до  $2,5\pm 0,89$  ммоль/л), фактически до нормы, но и ассоциированное с ним снижение маркеров ОС (нитротирозин  $-0,3\pm 0,03$  мкмоль/л) и воспаления (ИЛ-6  $-1,5\pm 0,16$  пг/мл) по сравнению с ситаглиптином (MAGE  $-3,6\pm 0,63$  ммоль/л,  $p<0,01$ ; нитротирозин  $-0,4\pm 0,05$  мкмоль/л,  $p<0,01$ ; ИЛ-6  $-1,95\pm 0,22$  пг/мл,  $p<0,01$ ) [52].

В процессе изучения эффектов эксенатида подтверждена его способность существенно уменьшать ВГ. В двухнедельном исследовании назначение эксенатида в качестве второй линии в добавление к монотерапии ПСП (метформин или ПСМ или пиоглитазон у 30 больных СД2) достоверно снизило ВГ по сравнению с плацебо: ВГ, измеренная по СО за сутки, была значительно ниже в группе эксенатида по сравнению с плацебо ( $1,5$  [0,1] против  $2,4$  [0,1] ммоль/л;  $p<0,001$ ). MAGE также была значительно меньше на эксенатиде по сравнению с плацебо ( $5,7$  [0,3] против  $7,8$  [0,4] ммоль/л;  $p<0,001$ ), но не достигла нормальных значений [53].

Аналогичные данные были получены в рандомизированном исследовании, изучившем динамику ВГ при добавлении к терапии метформином эксенатида или глимепирида ( $n=12$ ). В группе эксенатида (10 мг/сут) через 16 недель лечения MAGE снизилась с  $8,2\pm 3,15$  ммоль/л до  $5,2\pm 2,72$  ммоль/л ( $p<0,001$ ), в то время как при добавлении глимепирида (4 мг/сут) MAGE не изменилась:  $6,0\pm 3,55$  ммоль/л до и  $5,8\pm 2,71$  ммоль/л после. SD в группе эксенатида было  $4,4\pm 1,96$  ммоль/л до и  $2,3\pm 1,09$  ммоль/л после добавления ( $p<0,001$ ), а в группе глимепирида  $-3,7\pm 2,08$  до и  $3,9\pm 2,16$  ммоль/л после [54].

Изучение аналога ГПП-1 лираглутида было проведено в масштабных клинических исследованиях –LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) [55], продемонстрировавших значимое снижение всех показателей гликемического контроля. Динамика снижения  $HbA_{1c}$  составила в среднем 1,6%. Назначение лираглутида пациентам с СД2 ( $n=20$ ), ранее не получавшим сахароснижающей терапии, приводило к существенному дозозависимому снижению MAGE: до начала лечения она составила  $5,2\pm 1,56$  ммоль/л, на дозе 0,3 мг/сут –  $4,6\pm 2,06$  ммоль/л, на дозе 0,6 мг/сут –  $3,2\pm 1,50$  ммоль/л, а на дозе 0,9 мг/сут –  $2,4\pm 1,39$  ммоль/л, что фактически соответствует норме [56].

В исследовании, сравнившем эффективность эксенатида и лираглутида у 389 пациентов с СД2, отмечено, что лираглутид был статистически более эффективен в плане снижения  $HbA_{1c}$  и веса, а также лучше переносился, но достоверных отличий по влиянию на ВГ выявлено не было [57].

Интересно отметить, что при назначении и эксенатида, и лираглутида имела место отрицательная корреляция между исходной MAGE и MAGE на фоне терапии, то есть, чем больше была исходная ВГ, тем больше она снижалась на лечении.

Несомненный интерес представляют исследования, сравнивающие влияние препаратов групп аГПП-1 и иДПП-4 на показатели ВГ. При назначении пациентам с СД2 ( $n=86$ ), не получавшим ПСП, эксенатида 10 мг два раза в день или ситаглиптина 100 мг в день в течение 4 недель, в обеих группах средняя и постпрандиальная гликемия, а также AUC уменьшились, но больше в группе эксенатида [межгрупповое различие:  $-0,67$  ммоль/л, 95%-й доверительный интервал (CI):  $-0,9$   $-0,4$  ммоль/л,  $p<0,05$ ] [58].

В исследовании Arnolds S. и соавт. пациентам с декомпенсированным СД2 ( $n=86$ ) назначали инсулин глар-

гин в комбинации с метформином в течение 4 недель, с титрацией дозы гларгина до уровня гликемии натощак <5,6 ммоль/л. Затем к терапии добавлялся либо эксенатид 5–10 мг 2 раза в день, либо ситаглиптин 100 мг 1 раз в день, либо терапия продолжалась в прежнем объеме. Исходный уровень HbA<sub>1c</sub> составил 7,9%. Через 4 недели во всех трех группах отмечалась сопоставимая динамика HbA<sub>1c</sub>: на терапии эксенатидом –6,5%, на терапии ситаглиптином –6,4%, на терапии метформином –6,7%. В то же время, AUC, измеренная за 6 часов, существенно снизилась у больных, получавших эксенатид (на 17%, p=0,0036) и ситаглиптин (на 20%, p=0,0008) по сравнению с больными, находившимися на терапии метформином. MAGE, оцененная по 7-точечному профилю, была также значимо ниже в этих группах (6,1 ммоль/л) по сравнению с группой на метформине (6,6 ммоль/л). Следует отметить, что частота гипогликемий была самой низкой у пациентов, получавших иДПП-4, – 4 эпизода (на эксенатиде – 12 эпизодов, на метформине – 6) [59].

Эти данные согласуются с результатами анализа германского регистра больных СД (DiaRegis), согласно которым, лечение иДПП-4 сопряжено с самым низким риском гипогликемии (OR 0,34; 95% CI 0,16–0,70). Самый высокий риск гипогликемий имелся у пациентов, получавших ПСМ (OR 2,16; 95% CI 1,75–2,67), существенно более низкий риск отмечен на терапии метформином (OR 0,64; 95% CI 0,50–0,82) и тиазолидиндионами (OR 0,50; 95% CI 0,28–0,89) [60].

## Заключение

Согласно существующим стандартам по ведению СД2, все больные с момента постановки диагноза

должны получать терапию, способную обеспечить достижение и поддержание гликемического профиля, максимально приближенного к нормальным значениям. Безусловно, при определении тактики лечения должен учитываться риск развития гипогликемии, возраст больного, наличие хронических осложнений СД, сопутствующие заболевания, ожидаемая продолжительность жизни и другие факторы. Такой подход нацелен, прежде всего, на снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся основной причиной высокой смертности. Однако в последние годы показано, что достижение целевых значений HbA<sub>1c</sub> не вполне защищает больного от развития хронических осложнений СД и сердечно-сосудистых заболеваний. Это объясняет целесообразность более тщательного анализа показателей гликемии. Анализ полученных данных свидетельствует, что значимым фактором при оценке степени компенсации СД является вариабельность гликемии. В связи с этим стала очевидна необходимость проведения сопоставлений влияния различных групп ПСП на этот параметр. Проведенные исследования убедительно свидетельствуют, что применение препаратов, основанных на инкретиновых эффектах, не только обеспечивает сопоставимое сахароснижающее действие с такими хорошо известными препаратами, как метформин и ПСМ, но и способствует более выраженному уменьшению ВГ и риска гипогликемий.

## Информация о конфликте интересов

*Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией рукописи.*

## Список литературы

- World Health Organization. Diabetes Fact Sheet. 2008. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en>
- Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414(6865):782–787. doi: 10.1038/414782a
- International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 4th edition. 2009. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/book/export/html/36>
- Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(4):288–298.
- Quagliari L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. Intermittent High Glucose Enhances Apoptosis Related to Oxidative Stress in Human Umbilical Vein Endothelial Cells: The Role of Protein Kinase C and NAD(P) H-Oxidase Activation. *Diabetes* 2003;52(11):2795–2804. doi: 10.2337/diabetes.52.11.2795
- Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 2):150–154. doi: 10.2337/dc08-s241
- Zenari L, Marangoni A. What are the preferred strategies for control of glycaemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(s2):17–25. doi: 10.1111/dom.12143
- Sourij H, Saely CH, Schmid F, Zweiker R, Marte T, Wascher TC, et al. Post-challenge hyperglycaemia is strongly associated with future macrovascular events and total mortality in angiographically coronary patients. *European Heart Journal* 2010;31(13):1583–1590. doi: 10.1093/eurheartj/ehq099
- Cavalot F. Do data in the literature indicate that glycaemic variability is a clinical problem? Glycaemic variability and vascular complications of diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(s2):3–8. doi: 10.1111/dom.12140
- Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JBL, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev* 2009;31(2):171–182. doi: 10.1210/er.2009-0021
- Ceriello A, Kilpatrick ES. Glycemic variability: both sides of the story. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 2):272–275. doi: 10.2337/dcS13-2030
- Su G, Mi S, Tao H, Li Z, Yang H, Zheng H, et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:19–1186. doi: 10.1186/1475-2840-10-19
- Zhang X, Xu X, Jiao X, Wu J, Zhou S, Lv X. The effects of glucose fluctuation on the severity of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2013;2013:576916–3723244. doi: 10.1155/2013/576916
- Buscemi S, Re A, Batsis JA. Glycaemic variability using continuous glucose monitoring and endothelial

- function in the metabolic syndrome and in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2010;27(8):872–878. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03059
15. Lin C-C, Li C-I, Yang S-Y, Liu C-S, Chen C-C, Fuh M-M-T, et al. Variation of Fasting Plasma Glucose: A Predictor of Mortality in Patients with Type 2 Diabetes. *The American Journal of Medicine*. 2012;125(4):416.e419–416.e418. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.07.027
  16. Kinsley JS. Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 2008;36(11):3008–3013. doi: 10.1097/CCM.0b013e31818b38d2
  17. Kohnert KD, Augstein P, Zander E, Heinke P, Peterson K, Freyse EJ, et al. Glycemic Variability Correlates Strongly With Postprandial -Cell Dysfunction in a Segment of Type 2 Diabetic Patients Using Oral Hypoglycemic Agents. *Diabetes Care* 2009;32(6):1058–1062. doi: 10.2337/dc08-1956
  18. Kohnert K, Freyse E, Salzsieder E. Glycaemic Variability and Pancreatic  $\beta$ -cell Dysfunction. *Curr Diabetes Rev* 2012;8(5):345–354. doi: 10.2174/157339912802083513
  19. Kim MK, Jung HS, Yoon CS, Ko JH, Jun HJ, Kim TK, et al. The Effect of Glucose Fluctuation on Apoptosis and Function of INS-1 Pancreatic Beta Cells. *Korean Diabetes J* 2010;34(1):47–54. doi: 10.4093/kdj.2010.34.1.47
  20. Wentholt IME, Kulik W, Michels RPJ, Hoekstra JBL, DeVries JH. Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008;51(1):183–190. doi: 10.1007/s00125-007-0842-6
  21. Siegelar SE, Barwari T, Kulik W, Hoekstra JB, DeVries JH. No Relevant Relationship between Glucose Variability and Oxidative Stress in Well-Regulated Type 2 Diabetes Patients. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2011;5(1):86–92. doi: 10.1177/193229681100500112
  22. Fang FS, Cheng XL, Gong YP. Association between glycemic indices and beta cell function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes* 2014;30(8):1437–1440.
  23. Zhang Z, Li J, Yang L, Chen R, Yang R, Zhang H, et al. The cytotoxic role of intermittent high glucose on apoptosis and cell viability in pancreatic beta cells. *J Diabetes Res* 2014;2014:712781. doi: 10.1155/2014/712781
  24. Rizzo MR, Marfella R, Barbieri M, Boccardi V, Vestini F, Lettieri B, et al. Relationships Between Daily Acute Glucose Fluctuations and Cognitive Performance Among Aged Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2010;33(10):2169–2174. doi: 10.2337/dc10-0389
  25. Penckofer S, Quinn L, Byrn M, Ferrans C, Miller M, Strange P. Does Glycemic Variability Impact Mood and Quality of Life. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2012;14(4):303–310. doi: 10.1089/dia.2011.0191
  26. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, Williamson JD, Lazar RM, Cukierman-Yaffee T, et al. Poor Cognitive Function and Risk of Severe Hypoglycemia in Type 2 Diabetes: Post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2012;35(4):787–793. doi: 10.2337/dc11-1855
  27. Strachan MW, Dreary IJ, Ewing FM, Frier BM. Recovery of cognitive function and mood after severe hypoglycemia in adults with insulin-treated diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(3):305–312. doi: 10.2337/diacare.23.3.305
  28. Benjamin EM. Self-Monitoring of Blood Glucose: The Basics. *Clinical Diabetes* 2002;20(1):45–47. doi: 10.2337/diaclin.20.1.45
  29. Rodbard D. Interpretation of continuous glucose monitoring data: glycemic variability and quality of glycemic control. *Diabetes Technol Ther* 2009;11 Suppl 1:55–67. doi: 10.1089/dia.2008.0132
  30. Климонтов ВВ, Мякина НЕ. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений. *Сахарный диабет*. 2014;(2):76–82. [Klimontov VV, Myakina NE. Glycaemic variability in diabetes: a tool for assessing the quality of glycaemic control and the risk of complications. *Diabetes mellitus*. 2014;(2):76–82.] doi: 10.14341/DM2014276-82
  31. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (6-й выпуск). *Сахарный диабет*. 2013;(1s):1–121. [Dedov I, Shestakova M, Aleksandrov A, Galstyan G, Grigoryan O, Esayan R, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I, Shestakova M (6th edition). *Diabetes mellitus*. 2013;(1s):1–120.] doi: 10.14341/DM20131S1-121
  32. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Glucose Homeostasis. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Edited by C. Ronald Kahn. Selected Chapters from the Fourteenth edition. Chapter 7. Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p105–113.
  33. Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic Variability: The Third Component of the Dysglycemia in Diabetes. Is it Important? How to Measure it. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2008;2(6):1094–1100. doi: 10.1177/193229680800200618
  34. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients: Variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* 2003;26(3):881–885. doi: 10.2337/diacare.26.3.881
  35. Bode BW, Gross TM, Thornton KR, Mastrototaro JJ. Continuous glucose monitoring facilitates sustainable improvements in glycemic control. *Diabetes* 2000;49(Suppl 1):A393.
  36. McCulloch DK, Kurtz AB, Tattersall RB. A new approach to the treatment of nocturnal hypoglycemia using alpha-glucosidase inhibition. *Diabetes Care* 1983;6(5):483–487. doi: 10.2337/diacare.6.5.483
  37. Аметов АС, Камынина ЛЛ. Вариабельность гликемии – ключ к успешному управлению СД 2 т на фоне ожирения. *Русский медицинский журнал*. 2011;27:1673–1678. [Ametov AS, Kamynina LL. Variabel'nost' glikemii – klyuch k uspeshnomu upravleniyu SD 2 t na fone ozhireniya. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2011;27:1673–1678.]
  38. Исакова МР, Аметов АС, Кондратьева ЖВ, Гончаренко ОН. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на разных вариантах сахароснижающей терапии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2011; 20 (2):79–82. [Isakova MR, Ametov AS, Kondrat'eva JVB, Goncharenko ON. Variabel'nost' glikemii u patients s sakharnym diabetom 2 tipa na raznykh variantakh sakharosnizhayushchey terapii. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2011; 20 (2):79–82.]
  39. Hirschberg Y, Karara AH, Pietri AO, McLeod JF. Improved control of mealtime glucose excursions with coadministration of nateglinide and metformin. *Diabetes Care* 2000;23(3):349–353. doi: 10.2337/diacare.23.3.349
  40. Hollander PA, Schwartz SL, Gatlin MR, Haas SJ, Zheng H, Foley JE, et al. Importance of Early Insulin Secretion: Comparison of nateglinide and glyburide in previously diet-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(6):983–988. doi: 10.2337/diacare.24.6.983
  41. Carroll MF, Izard A, Riboni K, Burge MR, Schade DS. Control of postprandial hyperglycemia: optimal use of short-acting insulin secretagogues. *Diabetes Care* 2002;25(12):2147–2152. PMID: 12453952

42. Wang J, Lin S, Lee W, Su S, Lee I, Tu S, et al. Effects of Acarbose Versus Glibenclamide on Glycemic Excursion and Oxidative Stress in Type 2 Diabetic Patients Inadequately Controlled by Metformin: A 24-Week, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Comparison. *Clinical Therapeutics* 2011;33(12):1932–1942. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.10.014
43. Sawada F, Inoguchi T, Tsubouchi H, Sasaki S, Fujii M, Maeda Y, et al. Differential effect of sulfonylureas on production of reactive oxygen species and apoptosis in cultured pancreatic  $\beta$ -cell line, MIN6. *Metabolism* 2008;57(8):1038–1045. doi: 10.1016/j.metabol.2008.01.038
44. Guardado-Mendoza R, Prioletta A, Jiménez-Ceja LM, Sosale A, Folli F. The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Sci* 2013;9(5):936–943. doi: 10.5114/aoms.2013.34991
45. Marfella R, Barbieri M, Grella R, Rizzo MR, Nicoletti GF, Paolisso G. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications* 2010;24(2):79–83. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2009.01.004
46. Nauck MA, Meier JJ. Glucagon-like peptide 1 and its derivatives in the treatment of diabetes. *Regulatory Peptides* 2005;128(2):135–148. doi: 10.1016/j.regpep.2004.07.014
47. Hansen P, Corbett J. Incretin hormones and insulin sensitivity. *Trends Endoc. Metab* 2005;16(4):135–136. doi: 10.1016/j.tem.2005.03.002
48. Rosenstock J, Foley JE, Rendell M, Landin-Olsson M, Holst JJ, Deacon CF, et al. Effects of the Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor Vildagliptin on Incretin Hormones, Islet Function, and Postprandial Glycemia in Subjects With Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care* 2007;31(1):30–35. doi: 10.2337/dc07-1616
49. He YL, Foteinos G, Neelakantham S, Mattapalli D, Kulmatycki K, Forst T, et al. Differential effects of vildagliptin and glimepiride on glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes mellitus assessed using continuous glucose monitoring. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(12):1111–1119. doi: 10.1111/dom.12146
50. Marfella R, Barbieri M, Grella R, Rizzo MR, Nicoletti GF, Paolisso G. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications* 2009;24(2):79–83. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2009.01.004
51. Sakamoto M, Nishimura R, Irako T, Tsujino D, Ando K, Utsunomiya K. Comparison of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily using continuous glucose monitoring (CGM): crossover pilot study (J-VICTORIA study). *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:92. doi: 10.1186/1475-2840-11-92
52. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of Oxidative Stress and Inflammation by Blunting Daily Acute Glucose Fluctuations in Patients With Type 2 Diabetes. Role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care* 2012;35(10):2076–2082. doi: 10.2337/dc12-0199
53. Schwartz SL, Ratner RE, Kim DD, Qu Y, Fechner LL, Lenox SM, et al. Effect of exenatide on 24-hour blood glucose profile compared with placebo in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, two-arm, parallel-group, placebo-controlled, 2-week study. *Clin Ther* 2008;30(5):858–867. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.05.004
54. Irace C, Fiorentino R, Carallo C, Scavelli F, Gnasso A. Exenatide Improves Glycemic Variability Assessed by Continuous Glucose Monitoring in Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2011;13(12):1261–1263. doi: 10.1089/dia.2011.0096
55. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *The Lancet* 2009;373(9662):473–481. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61246-5
56. Mori Y, Taniguchi Y, Sezaki K, Yokoyama J, Utsunomiya K. Liraglutide Narrows the Range of Circadian Glycemic Variations in Japanese Type 2 Diabetes Patients and Nearly Flattens These Variations in Drug-Naive Type 2 Diabetes Patients: A Continuous Glucose Monitoring–Based Study. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2011;13(11):1139–1144. doi: 10.1089/dia.2011.0137
57. Buse JB, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Chang CT, Xu Y, et al. Switching to Once-Daily Liraglutide From Twice-Daily Exenatide Further Improves Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Using Oral Agents. *Diabetes Care* 2010;33(6):1300–1303. doi: 10.2337/dc09-2260
58. Berg JK, Shenouda SK, Heilmann CR, Gray AL, Holcombe JH. Effects of exenatide twice daily versus sitagliptin on 24-h glucose, gluco-regulatory and hormonal measures: a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(11):982–989. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01428.x
59. Arnolds S, Dellweg S, Clair J, Dain MP, Nauck MA, Rave K, et al. Further Improvement in Postprandial Glucose Control With Addition of Exenatide or Sitagliptin to Combination Therapy With Insulin Glargine and Metformin: A proof-of-concept study. *Diabetes Care* 2010;33(7):1509–1515. doi: 10.2337/dc09-2191
60. Tschöpe D, Bramlage P, Binz C, Krekler M, Plate T, Deeg E, et al. Antidiabetic pharmacotherapy and anamnestic hypoglycemia in a large cohort of type 2 diabetic patients – an analysis of the DiaRegis registry. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10(1):66–1186. doi: 10.1186/1475-2840-10-66

**Бабенко Алина Юрьевна**

д.м.н. зав. НИЛ диабетологии Института эндокринологии, Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
**E-mail: alina\_babenko@mail.ru**

**Красильникова Елена Ивановна**

д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Лихоносов Николай Павлович**

студент 6 курса ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Лихоносова Анна Павловна**

студент 6 курса ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Гринева Елена Николаевна**

д.м.н., профессор, директор Института эндокринологии, Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация