

АО «Медицинский университет Астана»

УДК: 616.379-008-052:616.1

МПК: G01N33/48A61B5/107/A61B10/00

Серебренникова Дина Александровна

**ПОКАЗАТЕЛИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО
ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И
ПРЕДИАБЕТОМ НА ФОНЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ.**

6М110100 - Медицина

Диссертация на присуждение академической
степени магистра медицинских наук

Научный руководитель: к.м.н., доц. Базарова А.В.

Официальный оппонент: д.м.н. Дурманова А.К.

Астана 2017

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	5
СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ.....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ(обзор литературы).....	13
1.1. Сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы в мировой практике	13
1.2. Проблемы сердечно-сосудистой безопасности терапии сахарного диабета 2 типа по данным международных исследований	18
1.3. Значение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.....	20
1.4. Современные методы диагностики нарушений углеводного и липидного обмена при сахарном диабете и предиабете.....	23
1.5. Инсулинорезистентность –ключевое звено патогенеза сахарного диабета	26
1.6. Современные алгоритмы терапии сахарного диабета 2 типа.....	36
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	39
ГЛАВА 3. Результаты исследований.....	42
Характеристика групп пациентов.....	43
3.1 Оценка нарушений углеводного обмена при сахарном диабете и предиабете.....	44
3.2. Оценка нарушений липидного обмена и взаимосвязь с наличием ССЗ.....	45
3.3. Оценка вариабельности гликемии у больных с сахарным диабетом 2 типа на фоне различных типов сахароснижающей терапии Оценка вариабельности гликемии по данным исследования с CGMS	46
3.4. Оценка вариабельности гликемии у больных с сахарным диабетом 2 типа на фоне различных типов сахароснижающей терапии	47
3.5. Клинические случаи.....	49
3.6. ГЛАВА 4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	52
Выводы.....	53
Практические рекомендации.....	54
Список использованной литературы.....	55

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:
«Типовые правила проведения текущего контроля успеваемости, промежуточной и итоговой аттестации обучающихся в высших учебных заведениях» - приказ МОН РК от 18.03.2008г. №125.

Закон РК «Об образовании»;

«Инструкция по оформлению диссертации и автореферата» - приказ председателя ВАК МОН Республики Казахстан №377-Зж от 28.09.2004г.

ГОСО РК-7.09.108–2009г. Утвержден приказом МЗ РК №261 от 17.06.2011г.
Послевузовское образование. Магистратура.

МС ISO 9000:2005. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь;

МС ISO 9001:2008. Системы менеджмента качества. Требования;

МС ISO 27001:2005. Системы менеджмента информационной безопасности. Требования;

МС ISO 26000:2010. Руководство по социальной ответственности;

СУ-МУА-01. Стандарт университета. Общие требования к содержанию, изложению и оформлению документации интегрированной системы менеджмента;

СУ-МУА-02. Стандарт университета. Управление документацией;

СУ-МУА-03. Стандарт университета. Управление записями;

СУ-МУА-04. Стандарт университета. Термины и определения;

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяются следующие термины с соответствующими определениями

Сахарный диабет – комплексное метаболическое нарушение, которое характеризуется состоянием хронической гипергликемии и являющееся следствием нарушения секреции или действия инсулина

Гипергликемия – клинический симптом, обозначающий увеличение содержания глюкозы в крови выше нормальных значений (3,3-5,5 ммоль/л)

Глюкозотоксичность – проявление влияния длительной гипергликемии на состояние больного сахарным диабетом, угнетение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы вследствие длительногвоздействия повышенной концентрации глюкозы в крови.

Инсулинорезистентность - нарушение метаболического ответа периферических тканей на эндогенный или экзогенный инсулин.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ГЛЮТ – глюкозный транспортер
ГН – гликемия натощак
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДЛП – дислипидемия
ИА – индекс атерогенности
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МАУ – микроальбуминурия
МС – метаболический синдром
НПХ – нейтральный протамин Хагедорна(инсулин)
НТГ – нарушение толерантности к углеводам
ОБ – окружность бедер
ППГ – постпрандиальная гликемия
ПД - предиабет
ПСМ – препараты сульфонилмочевины
ПССП – пероральные сахароснижающие препараты
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СЖК – свободные жирные кислоты
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССП – сердечно-сосудистая патология
ССС – сердечно-сосудистая система
СС – сердечно-сосудистые
ТГ – триглицериды
ФНО – фактор некроза опухолей
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиография
ACE - Association of Clinical Endocrinologies
ADA - American Diabetes Association
SCORE - Systemic Coronary Risk Evaluation
DCCT - Diabetes Control and Complications Trial
DECODE - Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnosis

DPP - Diabetes Prevention Program
EDIC - Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
EDPG - European Diabetes Polisy Group
EMA - European Medicines Agency
EGSIR - European Group for the study of insulin resistance
HOMA - Homeostasis Model Assessment
HbA1C - гликозилированныйгемоглобин
HOPE - HeartOutcomesPreventionEvaluation

СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

Таблица 1 Характеристика больных сахарным диабетом 2 типа на стадии включения с исследование.....	29
Таблица 2 Распределение пациентов по возрасту.....	30
Таблица 3 Длительность заболевания сахарным диабетом 2 типа на момент включения в исследование.....	31
Таблица 4 Сравнительная характеристика сахароснижающей терапии в обеих группах.....	32
Таблица 5 Показатели липидного обмена в обеих группах пациентов.....	32
Таблица 6 Показатели липидного обмена и индекс НОМА.....	33
Таблица 7 Показатели вариабельности гликемии в группе больных с сахарным диабетом 2 типа и ССЗ.....	37
Рисунок 1 Количество больных сахарным диабетом 2 типа в Казахстане.....	13
Рисунок 2 Показатели смертности и у пациентов с СД2 типа.....	14
Рисунок 3 Данные исследования PROactive в отношении пиоглитазона.....	18
Рисунок 4 Данные исследования ACCORD по сердечно-сосудистой безопасности.....	17
Рисунок 5 Уровень гликированного гемоглобина в зависимости от вариабельности гликемии.....	19
Рисунок 6 Зависимость между вариабельностью гликемии и степенью повреждения сосудистой стенки.....	20
Рисунок 7 Основные факторы риска, влияющие на СС исходы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.....	21
Рисунок 8 Система непрерывного суточного мониторинга глюкозы с помощью устройства Professional CGMS gold ...	26
Рисунок 9 Система непрерывного суточного мониторинга глюкозы с помощью устройства i Pro2.....	26
Рисунок 10 Структура СС заболеваний в группах пациентов с сахарным диабетом и предиабетом.....	44
Рисунок 11 Характеристика группы пациентов с предиабетом.....	44
Рисунок 12 Показатели углеводного обмена у пациентов 3 групп.....	47
Рисунок 13 Показатели липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом и предиабетом	40

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2 типа) – тяжелое прогрессирующее хроническое заболевание, представляющее собой независимый фактор риска развития сердечной недостаточности (СН) и сердечно-сосудистых осложнений [1].

В Казахстане зарегистрировано 252 588 тысячи больных СД, при этом 92% пациентов страдают диабетом второго типа (Здоровье населения республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2014 году. Статистический сборник. Астана, 2012-2015гг) [2]. По данным экспертов Международной Диабетической Федерации (IDF) истинная распространенность сахарного диабета в РК составляет 800 000 человек (Диабетический Атлас IDF 6-ой выпуск 2016 год) [1]. Число лиц, у которых выявляются предиабетические нарушения углеводного обмена, значительно превышает число больных СД 2 типа. Пограничная гипергликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе выявляются в 2 раза чаще, чем сахарный диабет 2 типа [1,2].

При сахарном диабете и предиабете сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) встречаются в 2–5 раз чаще, чем у лиц без данной патологии. Высок риск развития таких состояний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), артериальная гипертензия (АГ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [17]. Смертность от ИМ среди больных с СД в 1,5–2 раза выше, чем среди людей, не страдающих этим заболеванием, как в острой стадии ИМ, так и при продолжительном наблюдении [4,5].

СД 2 типа и ССЗ объединяют общие патофизиологические механизмы.

Гипергликемия, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия способны приводить к ремоделированию сосудов и ответственны за комплекс патологических реакций: развитие эндотелиальной дисфункции, дислипидемии, запуск неферментного гликозилирования и

окислительной модификации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), повышающей их атерогенность, а также нарушение реологических свойств крови [32].

Если в предшествующих исследованиях было доказано, что коррекция дислипидемии и АД до нормальных показателей способствует достоверному снижению частоты ССЗ и фатальных исходов, то ряд исследований по снижению уровня гликированного гемоглобина до нормальных показателей (ACCORD, ADVANCE, VADT) продемонстрировали неоднозначные результаты. Исследование ACCORD в 2008 году было приостановлено вследствие возрастания уровня смертности в группе больных с более жестким гликемическим контролем [37].

Особую актуальность приобрели исследования, в которых проводится анализ влияния компенсации углеводного обмена на исходы ССЗ, а также оценивается влияние фактора колебаний гликемии в течение определенного промежутка времени (вариабельность гликемии), и частоты гипогликемических эпизодов на характер течения и осложнения ССЗ [37].

Международные алгоритмы лечения СД2 типа обязательно анализируют сердечно-сосудистую безопасность сахароснижающей терапии и предусматривают назначение сахароснижающих препаратов преимущественно нейтральных в плане развития ССЗ (Inzucchi 2015; AACE/ACE Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm 2016) <https://www.aace.com/publications/algorithm> [5].

В клинической практике врачей кардиологов и эндокринологов Казахстана при ведении пациентов с СД 2 типа не предусматривается стратегия сердечно-сосудистой безопасности.

Пациент с высоким сердечно-сосудистым риском или с уже диагностированными ССЗ часто получает терапию СД 2 типа без учета возможного влияния на исходы ССЗ.

В этой связи является актуальной работа по анализу уровня показателей компенсации углеводного и липидного обмена на разных схемах сахароснижающей терапии у больных с СД 2 типа и ССЗ.

Цель исследования:

Изучить взаимосвязь между показателями углеводного и липидного обмена у больных с сахарным диабетом 2 типа и предиабетом с наличием ССЗ, а также исследовать изменения этих показателей на фоне различных схем сахароснижающей терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить показатели нарушений углеводного и липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне ранее зарегистрированных ССЗ по сравнению с группой пациентов с предиабетом.
2. Изучить показатели инсулинорезистентности и показатели вариабельности гликемии у больных с сахарным диабетом и предиабетом при наличии сердечно-сосудистых заболеваний.
3. Выделить наиболее оптимальные и безопасные схемы сахароснижающей терапии для больных с ССЗ.

Научная новизна

Исследуемые показатели нарушения углеводного обмена, такие как вариабельность гликемии и инсулинорезистентность, а также их взаимосвязь, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и предиабетом на фоне сердечно-сосудистых заболеваний в РК анализируются впервые

Научно-практическая значимость

Данное исследование позволит оптимизировать диагностические и терапевтические методы ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с сердечно - сосудистыми заболеваниями в практике эндокринологов, кардиологов и врачей общей практики, и позволит проводить обоснованный подбор сахароснижающей терапии у данной группы пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Показатели степени инсулинорезистентности и показатели нарушений липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и предиабетом на фоне перенесенных ССЗ достоверно выше, чем в группе пациентов без ССЗ, при одинаковом уровне компенсации углеводного обмена.
2. Показатели степени вариабельности гликемии находится в прямой корреляционной зависимости от показателей индекса инсулинорезистентности.

3. В группе пациентов с СД2 и ССЗ на современной терапии препаратами, воздействующими на гиперинсулинемию, выявлены достоверно более низкие показатели вариабельности гликемии и индекса инсулинорезистентности по сравнению с группой пациентов СД 2 типа на традиционной терапии.

Апробация материалов диссертации

Основные положения работы изложены:

- на заседании кафедры эндокринологии ФНПО, АО «Медицинский университет Астана»;
- на заседании Научного Совета по терапевтическим и смежным специальностям АО «Медицинский университет Астана»
- на 58-й научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, 14-15 апреля 2016 года, г. Астана

Публикации

По теме диссертации опубликовано 2 тезиса и 1 научная статья в журнале, рекомендованном Комитетом по контролю в сфере образования и науки Республики Казахстан (ВАК).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 66 страницах машинописного текста состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающегося 95 литературных источников, из которого 10 на русском языке и 85 на иностранных языках, иллюстрирована 10 таблицами, 20 рисунками.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

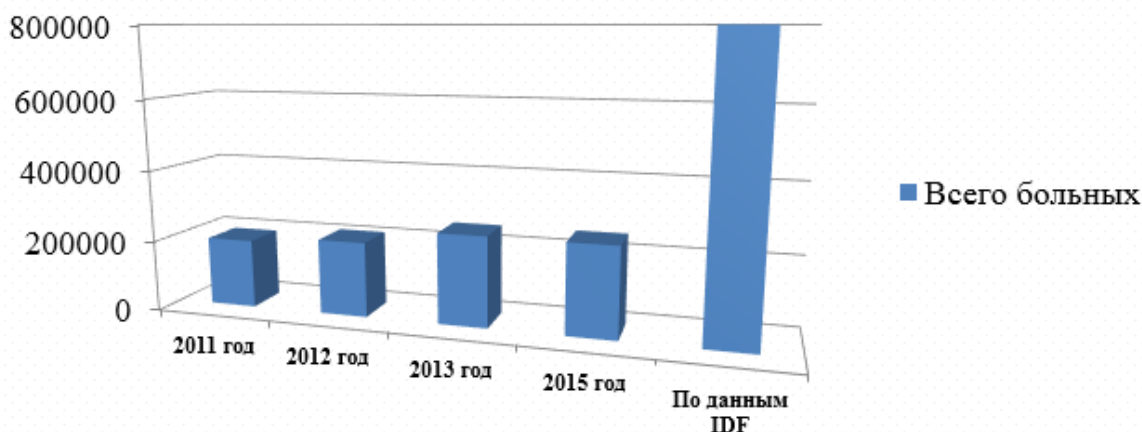
1.1 Сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы в мировой практике.

Сахарный диабет 2 типа –тяжелое прогрессирующее хроническое заболевание, характеризующее хронической гипергликемией и представляющее собой независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений и развития сердечной недостаточности [1]

В Казахстане зарегистрировано 252 588 тысячи больных СД, из них 92% пациентов страдают сахарным диабетом 2 типа (Здоровье населения республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2014-году. Статистический сборник. Астана, 2012-2015 гг.)[2]. При этом, предположительно около 500 000 человек являются недиагностированными[1]. Данные приведены на рисунке 1.

Рисунок1- Количество больных сахарным диабетом 2 типа в Казахстане.

Количество больных СД 2 типа в РК (всего в 2015 г. - 252 588 человек)

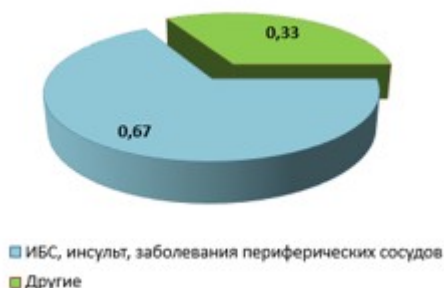


По данным экспертов Международной Диабетической Федерации (IDF) в 2015 году во всем мире было зарегистрировано 415 млн больных сахарным диабетом в возрасте от 20 до 79 лет, кроме того у 318 млн человек отмечается нарушение толерантности к глюкозе, что значительно повышает риск развития СД в будущем. Ожидается, что к 2040 году количество больных в мире превысит 642 млн. человек. [1]

Показатели сердечно-сосудистой смертности у больных с СД 2 в 3-4 раза выше, чем у лиц без метаболических нарушений. Около 2/3 трети (67 %) больных с диабетом умирают от сердечно - сосудистых осложнений, преобладающими

макрососудистыми осложнениями являются ИБС, инсульт и поражение периферических сосудов.[4]

Рисунок 2 Показатели смертности у пациентов с СД



Во всем мире ведутся поиски наиболее эффективных препаратов для лечения сахарного диабета, улучшения гликемического контроля и достижения целевых уровней гликозилированного гемоглобина. Однако, это бывает сопряжено с определёнными трудностями, в особенности в отношении сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа.

Развитие диабетических осложнений обусловлено хронической гипергликемией, что было убедительно доказано в ходе многолетних крупномасштабных научных исследований, таких как DCCT (Diabetes Control and Complication Trial - «Контроль за диабетом и его осложнениями») (1993г) по сахарному диабету 1 типа [15] и UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study — «Британское проспективное исследование сахарного диабета 2 типа»)(1977г)[24,25,26]. В исследовании UKPDS было доказано, что для компенсации метаболических нарушений при СД 2 типа в целях предотвращения прогрессирования атеросклероза и макрососудистых осложнений, необходимо учитывать не только показатели гликемии, но и показатели липидного спектра и артериального давления, которые также относятся к факторам риска развития сосудистых осложнений [25,26].

В исследовании, проведенном датскими исследователями – STENO-2 (Gaede P., Lund-Andersen H.,2008) был использован многофакторный подход к лечению сахарного диабета 2 типа. Первичными конечными точками исследования STENO-2 после 8 лет считались ССЗ и смертность, вторичными – микрососудистые осложнения. При этом на традиционной терапии было зафиксировано 85 сердечно-сосудистых событий у 35 пациентов (44% состава группы), на интенсивной терапии – 33 таких события у 19 пациентов (24%). Главный итог STENO-2 – по сравнению с традиционным подходом

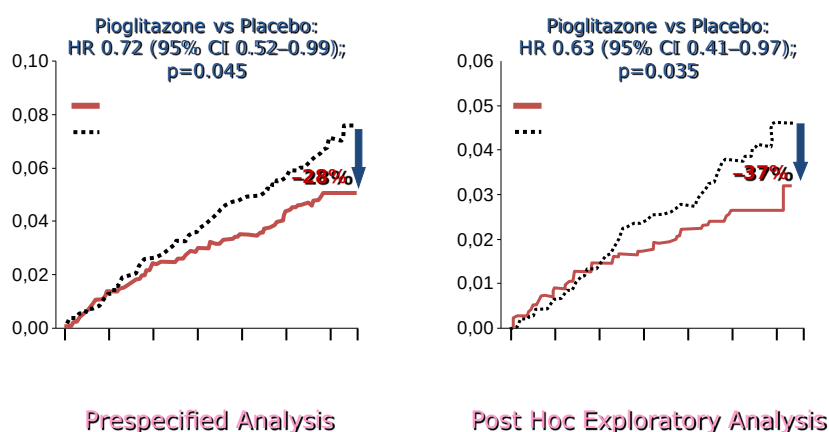
интенсивная, многофакторная терапия СД 2 типа способствует снижению риска ССЗ на 53%. [16]

В 2005 году было проведено исследование PROactive(Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events), которое показало, что сахароснижающий препарат пиоглитазон может снижать риск смерти, инфаркта миокарда, и инсульта у пациентов с диабетом 2 типа. В исследование вошли 5238 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, с гипергликемией и макрососудистыми осложнениями в анамнезе. Участники рандомизированно получали 45 мг пиоглитазона, либо плацебо, дополнительно к стандартной терапии. Первичная конечная точка включала общую смертность, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, ампутацию нижней конечности выше уровня коленного сустава, острый коронарный синдром, кардиохирургическое вмешательство, (шунтирование, чрезкожное коронарное вмешательство), реваскуляризация нижней конечности. Исследование продолжалось до регистрации не менее 760 сердечно-сосудистых событий. За время наблюдения (2,8 года) было зарегистрировано 512 первичных конечных точек у 2605 пациентов принимающих пиоглитазон, и 572 – у 2633 участников из группы плацебо. Основная вторичная конечная точка (смерть, ИМ, инсульт) регистрировалась достоверно реже в группе пиоглитазона[7].

Данные по исследованию PROactive можно увидеть на рисунке №3

Рисунок №3

Пиоглитазон: исследование PROactive: снижение «опасных» исходов ССЗ (фатальный и нефатальный ИМ)



Reprinted with permission from Erdmann E et al. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1772-1780. 2007 American College of Cardiology Foundation. All rights reserved.

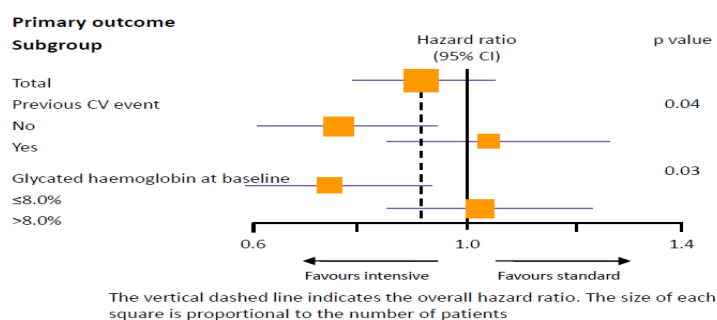
Такие положительные эффекты препаратов данного класса были восприняты очень позитивно, до тех пор пока не появились новые данные в отношении

сердечно-сосудистой безопасности этого класса препаратов. Стало известно, что препарат способен задерживать жидкость в организме, что в дальнейшем способствует развитию сердечной недостаточности у пациентов с имеющимися тяжелыми заболеваниями ССЗ (например, перенесенный инфаркт миокарда или ИБС, гипертрофия левого желудочка, клапанные поражения), а также у пациентов в возрасте старше 70 лет.[95] В 2010 г. другой препарат этого класса – росиглитазон, по решению Европейского медицинского агентства (ЕМЕА) был изъят с рынка в связи с негативными сердечно-сосудистыми эффектами, а в США наложены ограничения к применению этого препарата и он был также изъят по решению FDA[90]. Таким образом, из препаратов группы тиазолидиндионов в настоящее время разрешен только пиоглитазон, достоверно показавший сердечно-сосудистую безопасность.

Известное исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study), проведенное в 2008г, оценивало влияние терапевтической стратегии, направленной на достижение нормального уровня гликозилированного гемоглобина (т.е. ниже 6,0%) на частоту сердечно-сосудистых событий, в сравнении со стратегией, направленной на поддержание уровней гликированного гемоглобина от 7,0 до 7,9% у лиц среднего и пожилого возраста с сахарным диабетом 2-го типа и либо с установленной сердечно-сосудистой патологией, либо с дополнительными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.[27] Наличие четкой связи между уровнем гликированного гемоглобина и сердечно-сосудистыми событиями подразумевало тот факт, что целенаправленное снижения уровня гликированного гемоглобина поможет уменьшить частоту сердечно-сосудистых событий. Однако, в группе интенсивной терапии был выявлено относительное увеличение случаев коронарной смерти на 22% по сравнению с группой менее интенсивного контроля. Это увеличение смертности эквивалентно одной дополнительной смерти для каждых 95 пациентов, которые получали лечение более 3,5 лет. Все это привело к принятию решения о прекращении этого этапа исследования в феврале 2008 года, за 17 месяцев до запланированного окончания исследования. [27,29]. Исследование ACCORD показало, что интенсивный гликемический контроль может быть положительным только для пациентов без предшествующей истории ССЗ, а также у пациентов с гликированным гемоглобином ниже 8%[6]. Основные данные по исследованию ACCORD показаны на рисунке №4

Рисунок №4 Данные исследования ACCORD по СС безопасности

ACCORD: интенсивный контроль глюкозы является положительным для пациентов без предшествующей истории ССЗ или при HbA1C менее 8%



В исследовании ADVANCE (2008г) также изучалось влияние интенсивного гликемического контроля на сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа. Это крупное многоцентровое рандомизированное исследование проводило анализ большой группы пациентов (n=11140) с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией, и охватило 215 центров из 20 стран, период наблюдения составлял 4,3 года. Основной целью этого исследования было изучение влияния активной антигипертензивной терапии фиксированной комбинацией (периндоприл + индапамид) и интенсивного контроля гликемии до достижения состояния компенсации углеводного обмена. В группе активной сахароснижающей терапии был установлен целевой уровень HbA1C менее 6,5%, в другой группе целевой HbA1C составлял 7,3%. В группе жесткого гликемического контроля было отмечено на 23% меньше микрососудистых осложнений (прежде всего нефропатии) по сравнению с другой группой. Различий между группами по ОИМ и смертности от всех причин выявлено не было, несмотря на это группа «интенсивного контроля» продемонстрировала увеличение частоты тяжелой гипогликемии. [28-30]

Данное обстоятельство послужило основанием для проведения других исследований, в которых вопрос сердечно-сосудистой безопасности стоял на первом месте.

В настоящий момент проводится несколько крупномасштабных РКИ по сердечно-сосудистой безопасности различных препаратов, прежде всего из класса инкретинов (EXAMINE, SAVOR-TIMI, ELIXA, TECOS, LEADER). EXAMINE (сент 2009г – июнь 2013) - исследование алоглиптина, SAVOR-TIMI – саксаглиптина, ELIXA – ликсисенатида, TECOS – ситаглиптина, LEADER - лираглутида.

Исследование LEADER, проведенное с участием 9340 пациентов в течении 3,5-5 лет, и показавшее безопасность сахароснижающего препарата из класса

агонистов ДПП-1 – лираглутида в сочетании со стандартной терапией, в отношении сердечно-сосудистых исходов (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт) по сравнению с плацебо[7].

Исследование TECOS проводилось в течении 6 лет, принимал участие 14671 пациент, это двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование препарата ситаглиптин. Было показано что при приеме препарата не было выявлено увеличения частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности в отличие от предшествующих исследований. Также был продемонстрирован эффективный сахароснижающий эффект ситаглиптина при его использовании в виде монотерапии или в комбинации с препаратом первой линии метформином[17]

Таким образом проблема сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа стоит очень остро, и во всем мире, равно как и в нашей стране. В рамках государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2020, направленной на увеличение продолжительности жизни населения до 73 лет и снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, актуальным является диагностика нарушений углеводного обмена и анализ проводимой терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа с позиций сердечно - сосудистой безопасности.

1.2 Проблемы сердечно-сосудистой безопасности терапии сахарного диабета 2 типа по данным международных исследований

Адекватный контроль гликемии в лечении сахарного диабета имеет огромное значение, учитывая рост заболеваемости и наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Основной целью лечения диабета должно быть уменьшение сердечного риска у всех пациентов. В настоящий момент проводится несколько крупномасштабных РКИ по сердечно-сосудистой безопасности различных препаратов, прежде всего из класса инкретинов.

В связи с этим, главной целью лечения сахарного диабета является возможно более полная компенсация нарушений углеводного обмена, которая может быть достигнута только в результате комплексного, поэтапного и патогенетически обоснованного лечения, учитывающего хроническое течение заболевания, гетерогенность метаболических нарушений, прогрессирующее уменьшение массы бета-клеток, снижение их функции, возраст больного, опасность гипогликемий, а также необходимость достижения долгосрочного эффективного гликемического контроля с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ИБС и смертности больных СД 2 типа.

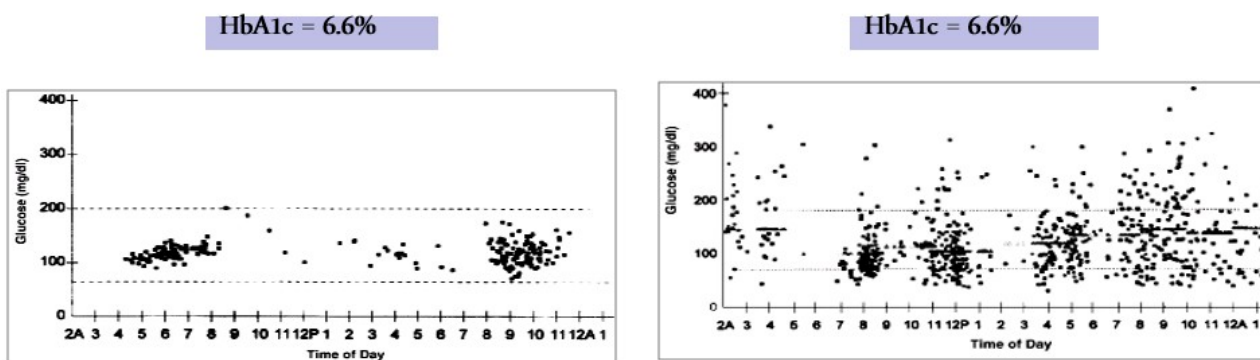
Недавние исследования показали, что важным является не только снижение гликемии, но и контроль над вариабельностью гликемии (MonnierL. 2008)[9]

Стандартный подход к оценке эффективности лечения СД по уровню гликозилированного гемоглобина (HbA1C) предполагает контроль среднего уровня гликемии, но не учитывает ее колебаний. Между тем накапливаются данные о значении вариабельности гликемии (ВГ) как самостоятельного предиктора осложнений СД.

В исследовании R.Derr с соавт.(2003г) показано, что уровень гликозилированного гемоглобина не всегда отражает вариабельность гликемии в крови, и это очень важно. Так как при одинаково нормальном показателе HbA1C (6,6%) у одного пациента отмечается меньшая вариабельность гликемии, тогда как у другого – высокая вариабельность гликемии.[10]

Рисунок 5 Уровень гликированного гемоглобина в зависимости от вариабельности гликемии

Уровень HbA1c не отражает вариабельность уровня глюкозы в крови



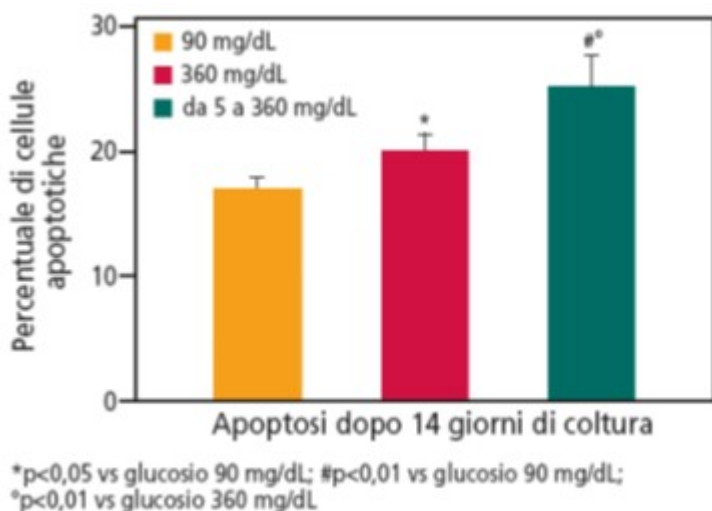
Интерес к изучению вариабельности гликемии резко возрос с появлением технологии непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) давших возможность подробного изучения временной структуры гликемических кривых.

Еще в исследовании DCCT была показана связь долгосрочной вариабельности гликемии, определенной по изменению уровня HbA1C, с риском развития микрососудистых осложнений. Механизмы влияния колебаний гликемии на сосудистую стенку находятся на этапе исследований. Но уже сейчас в условиях *in vitro* установлено, что транзиторная гипергликемия повышает продукцию свободных радикалов в эндотелиальных клетках и усиливает апоптоз[12]

Как показало исследование Riso A и соавт., апоптоз был более частым в случаях колебаний уровней глюкозы в диапазоне от 5 ммоль/л до 20 ммоль/л,

чем в случаях с постоянным уровнем глюкозы 20 ммоль/л. Клетки, подвергавшиеся воздействию очень высоких уровней глюкозы погибали чаще, чем клетки под воздействием нормального уровня. Клетки подвергавшиеся частым колебаниям уровня глюкозы погибали еще быстрее [13] Эти данные можно увидеть на рисунке 4.

Рисунок 6 Зависимость между вариабельностью гликемии и степенью повреждения сосудистой стенки



Высокая вариабельность гликемии способна усиливать оксидативный стресс и вызывать эндотелиальную дисфункцию[9], повышая тем самым риск развития сердечно-сосудистых событий.

Таким образом многие исследования показывают значимость гликемического контроля для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Необходимо также учитывать интенсивность снижения уровня гликемии в данной группе пациентов, так как снижение гликемии до нормальных значений может приводить к повышению сердечно-сосудистого риска. В этом отношении особое внимание заслуживает подбор такой сахароснижающей терапии, которая бы обеспечивала наибольшую сердечно-сосудистую безопасность.

1.3 Значение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

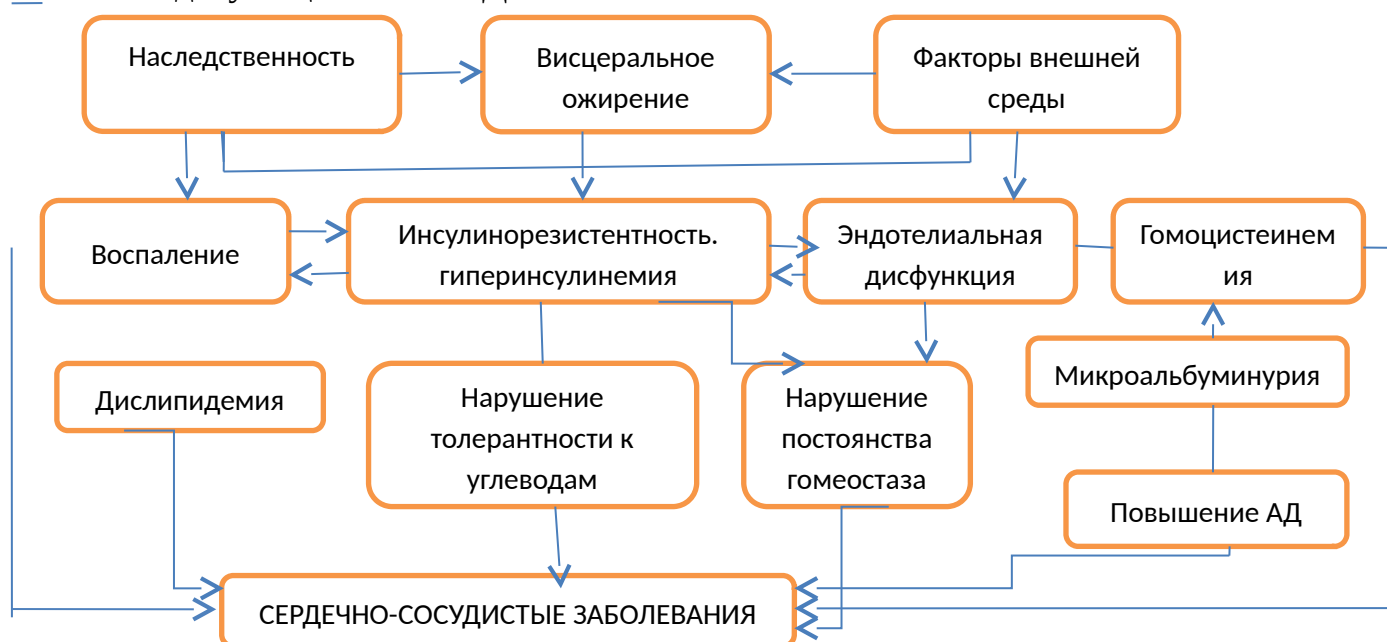
Существует тесная связь между СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые являются наиболее распространенной причиной заболеваемости и смертности у больных сахарным диабетом. Сердечно-сосудистые факторы риска, такие как ожирение, гипертония, и дислипидемия, встречающиеся у пациентов СД, являются независимыми факторами риска ССЗ и выступают основными факторами риска летальности от сердечно-сосудистых заболеваний

[3]. В некоторых исследованиях сообщалось, что у пациентов с СД2 типа часто имеет место сочетание нескольких факторов риска, таких как оксидативный стресс, нарушение свертывания, эндотелиальная дисфункция, автономная полинейропатия [3]

В совокупности эти механизмы в сочетании с метаболическими нарушениями при сахарном диабете 2 типа способствуют увеличению распространенности инфаркта миокарда, инсульта и ХСН [14]

Основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа представлены на рисунке 3.

Рисунок 3. Основные факторы риска, влияющие на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД2



Проведенные в конце прошлого века широкомасштабные проспективные исследования при сахарном диабете 1 типа DCCT убедительно доказали, что в развитии осложнений сахарного диабета главную роль играет хроническая гипергликемия [33]. С другой стороны было показано, что интенсивная сахароснижающая терапия и тщательный контроль гликемии приводят к существенному снижению частоты и риска развития хронических осложнений диабета. Исследование UKPDS показало, что в основе патогенеза сахарного диабета 2 типа лежит снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и постепенно прогрессирующее нарушение секреции инсулина. Единственным способом предотвратить или отсрочить развитие грозных осложнений сахарного диабета является ранняя диагностика заболевания и строгий контроль гликемии с поддержанием уровня сахара крови как можно ближе к нормальным показателям у здоровых лиц [35,36]. Однако до сих пор

спорным остается вопрос о скорости снижения и целевых показателях уровня гликозилированного гемоглобина и артериального давления (АД) у пациентов с СД 2 типа.

Важно отметить, что при впервые диагностированном СД 2 типа сосудистые осложнения уже наблюдаются практически у половины больных, а первостепенной задачей лечения является достижение его компенсации на протяжении на длительного времени [32].

Особенностью развития сахарного диабета 2 типа является длительное бессимптомное течение заболевания. Отсутствие характерных симптомов диабета, хорошее самочувствие создает впечатление легкого заболевания, однако уже на самых ранних стадиях сахарного диабета 2 типа гипергликемия способствует прогрессирующему снижению секреции инсулина, поражению мелких и крупных сосудов, нарушению микроциркуляции, быстрому развитию атеросклероза, поражению нервной системы.

Преобладание неспецифических жалоб (слабость, утомляемость, головокружения, нарушения памяти и т.п.), наличие других болезней, частое отсутствие гипергликемии натощак (ГН) и преобладание изолированной постпрандиальной гипергликемии (ППГ, через 2 часа после еды) у 50-70% больных, длительное отсутствие глюкозурии даже при плохой компенсации СД, приводит к тому, что диагноз СД 2 типа, по данным международных исследований, опаздывает на 7 - 12 лет от начала заболевания. Длительное «немое» течение диабета приводит к тому, что по данным UKPDS более 50% пациентов в момент регистрации диагноза сахарного диабета 2 типа уже имеют различные осложнения: поражение крупных и средних сосудов (макроангиопатии), артериальную гипертензию — 39%, ишемическую болезнь сердца, ишемическую болезнь головного мозга, инсульт — 25-30%, инфаркт - 8%, поражение сосудов ног, диабетическую стопу -25%, поражение мелких сосудов(микроангиопатии), ретинопатию, снижение зрения — 55%, нефропатию, снижение функции почек микроальбуминурию - 30%, протеинурию - 5-10%, поражение нервов - нейропатию —15%.

Гликемический контроль является ключевым звеном, определяющим развитие микро- и макрососудистых осложнений СД, и оказывающим опосредованное воздействие на другие, в основном сердечно-сосудистые факторы риска, такие как дислипидемия, системное АД, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, факторы свертываемости крови и др. [33-40, 41-42] Так, хроническая гипергликемия и повышение гликированного гемоглобина - HbA1c > 7% (при норме 6,5%) повышает риск инфаркта миокарда в 4-5 раз. Гипергликемия через 2 часа после еды >10 ммоль/л увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности в 2 и более раз, независимо от уровня гликемии натощак[41,42].

Развитие сосудистых осложнений сахарного диабета зависит от гипергликемии, которая приводит к оксидативному стрессу, гликозилированию практически всех белков в организме, повышению конечных продуктов гликозилирования,

нарушению функции эндотелия — эндотелиальной дисфункции, развитию воспаления и иммунологических нарушений [21,22,24-26,43,44].

Считается что фактором риска высокой летальности от ИБС у больных СД 2 является инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Гиперинсулинемия может расцениваться как независимый фактор риска развития ИБС у лиц не имеющих СД 2. Ведущая роль ранней сердечно-сосудистой смертности в сокращении продолжительности жизни у больных СД 2 типа позволила Американской кардиологической ассоциации причислить СД 2 типа к ССЗ [21]

1.4 Современные методы диагностики нарушений углеводного и липидного обмена.

Определение уровня глюкозы крови является наиболее распространённым методом диагностики нарушений углеводного обмена. В настоящее время наиболее часто используются глюкозооксидазный метод для лабораторного использования и в средствах самоконтроля. Он позволяет получать результат быстро и достаточно точно. Метод определения глюкозы в венозной плазме крови, согласно рекомендациям Международной федерации клинической химии (IFCC), является стандартным методом для определения [3,17]. Процесс подготовки образца крови после взятия очень важен. Если концентрация глюкозы не может быть определена немедленно, образцы крови должны быть собраны в пробирки, содержащие флуорид натрия (6 мг на каждый миллилитр для выделения плазмы , затем плазма может быть заморожена. В цельной крови (собранной с флуоридом) может происходить снижение концентрации глюкозы на 10 % при комнатной температуре, но темп этого снижения медленный, поэтому центрифугирование предотвращает такое снижение. Минимальное требование, предъявляемое к подготовке образца, - это то, что он должен быть немедленно помещен в воду со льдом, но даже в этом случае он должен быть центрифугирован в пределах 30 мин [3].

Значения глюкозы в плазме приблизительно на 11% выше, чем цельной крови (при нормальном гематокрите). Венозный и капиллярные образцы дают примерно одинаковые значения уровня глюкозы натощак, но после еды уровень глюкозы в капиллярной крови выше. Значения глюкозы в артериальной крови приблизительно на 7% выше, чем в венозной [74].

Использование глюкометров стало очень популярным в настоящее время. Электрохимические и фотометрические глюкометры обладают достаточно большим коэффициентом отклонения от лабораторных значений – до 20%, поэтому не должны использоваться для диагностики.

Гликированный гемоглобин, или HbA1C, как показали многочисленные исследования, имеет особенности частотного распределения, сопоставимые с глюкозой плазмы натощак (ГПН) и глюкозы плазмы через 2 часа (2ч ГП). Метод определения гликированного гемоглобина был предложен ADA в 2010

г. Ранее ADA не рекомендовала использование этого теста из-за отсутствия стандартизации метода определения[3]. Однако, сейчас имеются хорошо стандартизованные методы определения HbA1C, что позволило рекомендовать его использование для диагностики СД с пороговым значением 6,5% и выше. В эпидемиологических исследованиях было показано, что корреляция между HbA1C и риском развития диабетической ретинопатии такая же, как для соответствующих значений ГПН и 2ч ГП. HbA1C обладает рядом преимуществ по сравнению с ГПН: а) не требуется состояние натощак, что удобнее для проведения скрининга, б) лучшая преаналитическая стабильность, в) меньшая вариабельность значений в разные дни (зависящая от стрессов, заболеваний). Недостатками являются: а) более высокая стоимость определения, б) меньшая доступность определения в некоторых регионах, в) неполная корреляция между уровнем HbA1C и средним уровнем глюкозы у некоторых людей, г) ложные значения у больных анемиями и гемоглобинопатиями. Диагноз СД должен быть подтвержден повторным определением HbA1C для исключения лабораторных ошибок. Согласно рекомендациям ADA, HbA1C в диапазоне 5,7-6,4% у пациентов без СД, соответствует категории повышенного риска развития СД 2. К этой же категории относятся НГН и НТГ[22].

Для диагностики состояний предиабета используется пероральный глюкозотолерантный тест ПГТТ. Его следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Следует регистрировать факты, которые могли бы повлиять на результаты теста (например, прием лекарственных препаратов, низкая физическая активность, наличие инфекции). Тесту должно предшествовать ночное голодание в течение 8-14 часов (можно пить воду). Последний вечерний прием пищи должен содержать 30-50г углеводов. После забора крови натощак испытуемый должен не более чем за 5 мин выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 моногидрата глюкозы, растворенных в 250-300 мл воды. В аптеках часто встречается именно моногидрат глюкозы, но по ошибке при проведении ПГТТ его дают в количестве 75 г. В процессе теста не разрешается курение. Через 2 ч осуществляется повторный забор крови. Для предотвращения гликолиза и ошибочных результатов определение концентрации глюкозы должно проводиться сразу после взятия крови, или кровь должна центрифугироваться сразу после взятия или храниться при температуре 0-4 °С, или быть взята в пробирку с консервантом (флуорид натрия). Для эпидемиологических или скрининговых целей достаточно одного значения уровня глюкозы натощак или 2-часового уровня глюкозы в ходе ПГТТ. Для клинических целей диагноз СД всегда должен быть подтвержден повторным тестированием в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или очевидными симптомами[18].

Определение уровней C-пептида и иммунореактивного инсулина также используется для диагностики СД 2 типа. C-пептид - это белок,

отщепляющийся от молекулы проинсулина в процессе синтеза инсулина. Поэтому по количеству С- пептида можно условно судить о сохранности инсулинсекретирующей способности β -клеток поджелудочной железы. Количество циркулирующего С- пептида эквивалентно количеству инсулина. Исследование С- пептида проводят для дифференциальной диагностики СД1 и 2. При СД1 концентрация С- пептида в крови низкая или отсутствует вообще, при СД 2 она может долгое время оставаться в пределах нормальных значений или даже быть повышенной(последнее свидетельствует о гиперинсулинемии). Нормальный уровень С- пептида при СД2 не должен быть критерием того, что больной не нуждается в инсулинотерапии: она может назначаться при неудовлетворительном гликемическом контроле на фоне максимальной дозы других сахароснижающих средств, независимо от сохранности инсулинсекреторной функции[32].

В ряде случаев метод определения иммунореактивного инсулина (ИРИ) можно использовать для дифференциальной диагностики СД 1 и у больных, не получающих инсулинотерапию. Однако наиболее часто его применяют в научных целях для оценки степени инсулинорезистентности и функциональной активности β -клеток по индексам различных математических моделей, например НОМА(homeostasis model assessment) :

Индекс инсулинорезистентности (НОМА-ИР) = ИРИ (мк ЕД/мл) x ГПН(ммоль/л)/ 22,5

Функциональная активность β - клеток (НОМА – β) = 20 x ИРИ (мк ЕД/мл)/ ГПН (ммоль/л) – 3,5

Методы исследования липидного обмена при сахарном диабете и предиабете включают в себя определение уровня триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеидов высокой плотности(ХС ЛПВП). Кроме указанных показателей липидного обмена, имеются другие показатели, традиционно не включающиеся в критерии диагноза метаболического синдрома, но имеющие несомненное патогенетическое значение: а)повышение уровня свободных жирных кислот, б)увеличение содержание плотных малых частиц ЛПНП, в)повышение уровня аполипопротеина В, г)увеличение соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, д)выраженный постпрандиальный подъем липопротеинов , богатых триглицеридами, е) нарушение соотношения липопротеиновой липазы и печеночной триглицеридлипазы[33,34].

Методика непрерывного мониторингирования гликемии существует в практике с 1999г, прибор CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) компании Minimed, которая представлена на рисунке №7.

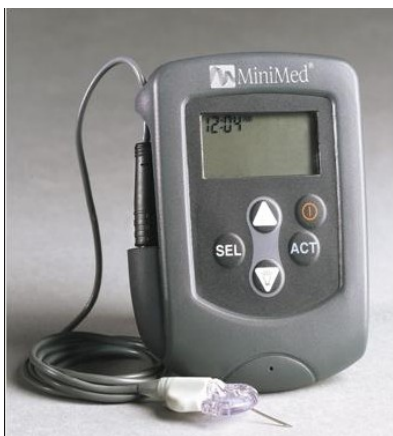


Рисунок №7. Система непрерывного суточного мониторинга глюкозы с помощью системы Professional CGMS gold

В настоящее время используют два типа непрерывного мониторинга гликемии: в «слепом» режиме и в режиме «реального времени». Мониторинг гликемии в слепом режиме проводится с помощью CGM iPro. Метод основан на способности сенсора глюкозы определять разницу потенциалов в интерстициальной жидкости подкожной жировой клетчатки в течении 3 дней подряд, после чего данные переносятся на компьютер и анализируются. В течении суток проводится 288 измерений, для сопоставления показаний сенсора и уровня гликемии проводится калибровка с помощью измерений уровня глюкозы с помощью глюкометра.

Для проведения суточного мониторинга уровня глюкозы используется сенсор глюкозы Enlite(фирмы Medtronic) и система непрерывного мониторинга глюкозы, которые представлены на рисунке № 8



Рисунок №8 Система непрерывного суточного мониторинга глюкозы с помощью системы iPro2

1.5 Инсулинорезистентность – ключевое звено патогенеза сахарного диабета 2 типа.

Инсулинорезистентность – сниженная чувствительность тканей к действию инсулина при его физиологических концентрациях. Выделяют 3 группы механизмов, ответственных за развитие инсулинорезистентности (ИР): дорецепторный, рецепторный и пострецепторный. ИР на дорецепторном уровне обусловлена мутациями кодирующего инсулин гена; ИР на уровне взаимодействия гормона с рецептором обусловлена снижением либо числа самих рецепторов, либо их сродством к инсулину. В подавляющем большинстве случаев ИР представляет собой нарушения на пострецепторном уровне, где связанный с рецептором инсулин через систему вторичных посредников регулирует целый ряд метаболических процессов, в том числе транспорт глюкозы в клетку, а также внутриклеточный метаболизм глюкозы и липидов.

В основе патогенеза СД 2 типа лежит постепенно прогрессирующее нарушение функции бета-клеток поджелудочной железы, инсулинорезистентность и повышенная продукция глюкозы печенью, что приводит к хронической гипергликемии.

Каждый из этих механизмов может расцениваться как первичный. В долгосрочных исследованиях показано, что у большинства больных СД 2 типа ухудшение тканевой чувствительности к инсулину представляет собой первичный или наследуемый дефект[22]. Если бета-клетки не способны поддерживать достаточно высокий уровень секреции инсулина, чтобы преодолеть инсулинорезистентность, развивается гипергликемия. Хроническая гипергликемия и глюкозотоксичность являются основными инструментами прогрессирования СД и потери инсулинсекретирующей функции бета-клеток поджелудочной железы. [26,28] Такая последовательность событий характерна как для больных с ожирением, так и для больных с нормальным весом. Однако у некоторых больных СД 2 первичный дефект может возникать на уровне бета-клеток и манифестировать в виде нарушения секреции инсулина.

В возникновении инсулинорезистентности определенное значение имеет также пониженная экспрессия или мутация в генах, кодирующих белки-транспортеры глюкозы (GLUT), которые в результате действия инсулина на его рецепторы передвигаются из цитозоля к клеточной мембране и обеспечивают попадание и продвижение глюкозы внутри клеток (пострецепторный механизм). Основным транспортером глюкозы в мышечных и жировых клетках является GLUT – 4. При нарушениях жирового обмена содержание GLUT – 4 в липоцитах снижено на 40%. С другой стороны, мутация гена GLUT – 4 встречается как у лиц с СД 2, так и у здоровых людей. При нарушении жирового обмена высокий уровень свободных жирных кислот приводит к снижению экспрессии транспортера GLUT – 4 в β -клетках. В результате нарушается чувствительность β -клеток к глюкозе и развивается их секреторная дисфункция.

Инсулинорезистентность развивается в большей степени в тканях, имеющих большой анатомический объем – в жировой ткани, печени, скелетной

мускулатуре. По мере прогрессирования ИР количество инсулина, вырабатываемого β -клетками поджелудочной железы, становится недостаточным. Постепенно развивается относительный дефицит его, что усиливает гипергликемию. Ранним признаком нарушения секреции инсулина является нарушение функции β -клеток в 1-ю фазу (фазу быстрого высвобождения). Вначале развивается гипергликемия натощак . а затем и после приема пищи (постпрандиальная). Постепенно формируется нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) , а затем развивается и СД 2 типа. Весьма существенно, что при дефиците внутриклеточного содержания глюкозы альтернативным субстратом становятся жирные кислоты, что сопровождается усилением продукции глюкозы в печени и еще большим снижением ее усвоения. При снижении чувствительности к инсулину во внутренних органах (печени и поджелудочной железе) степень гиперинсулинемии большая, по сравнению с влиянием на этот показатель инсулинорезистентности к мышечной ткани.

Биологическое действие инсулина заключается в регуляции метаболических реакций и митогенных процессов. Современное понятие ИР включает в себя также изменения метаболизма жиров, белков, функции клеток эндотелия, экспрессии генов. Термин «инсулинорезистентность» не стоит отождествлять с синдромом инсулинорезистентности, или метаболическим синдромом, включающим в себя нарушение толерантности к глюкозе, абдоминальное ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию, гиперурикемию, гиперкоагуляцию, микроальбуминурию и некоторые другие системные нарушения. Инсулинорезистентность встречается и при других патологических и физиологических состояниях, не входящих в понятие «метаболический синдром»: поликистозе яичников, хронической почечной недостаточности, инфекциях, терапии глюкокортикоидами, беременности, старении.

Феномен инсулинорезистентности имеет генетическую основу, закрепленную в ходе эволюции. Согласно гипотезе, об «экономном генотипе», выдвинутой V.Neel в 1962г., инсулинорезистентность это эволюционно закрепленный механизм выживания в неблагоприятных условиях, когда периоды изобилия чередовались с периодами голода.[25,54] Наличие инсулинорезистентности обеспечивало накопление энергии в виде отложений жира, запасов которого хватало на то, чтобы пережить голод. В ходе естественного отбора как наиболее целесообразные закреплялись те гены, которые обеспечивали инсулинорезистентность и накопление энергии. Гипотеза подтверждается в эксперименте на мышах, которые подвергали длительному периоду голодания. Выживали только те мыши, у которых имелась генетически опосредованная инсулинорезистентность. В современных условиях в странах с высоким уровнем жизни и постоянно сопутствующим изобилием, сохранившиеся в генетической памяти механизмы инсулинорезистентности продолжают «работать» на накопление энергии, что ведет к абдоминальному ожирению, дислипидемии, гипертензии и наконец сахарного диабета.

Степень инсулинорезистентности различных тканей неодинакова. Так наибольшее значение имеет потеря чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканями. В экспериментальном исследовании M. Stumvoll (1999), было показано что жировая, печеночная и мышечная ткани обладают неодинаковой чувствительностью к инсулину. Например, в норме для подавления на 50% липолиза в жировой ткани требуется не более 10 мкЕД./мл инсулина, для подавления продукции глюкозы печенью необходимо уже 30 мк ЕД/ мл, а для увеличения на 50% захвата глюкозы мышечной тканью дозу инсулина необходимо увеличить до 100 мкЕД/мл. При сахарном диабете 2 типа указанные значения смещаются вправо, т.е. в сторону увеличения ИР. Таким образом, жировая ткань в норма и при СД 2 обладает минимальной степенью ИР, ткань печени промежуточной, а мышечная ткань – максимальной.[54-56] При сахарном диабете наибольшее клиническое значение имеет потеря чувствительности к инсулину мышечной, жировой, и печеночной тканей. ИР мышечной ткани проявляется в снижении поступления глюкозы из крови в миоциты и ее утилизации в мышечных клетках. ИР жировой ткани проявляется в резистентности к антилиполитическому действию инсулина, приводящему к накоплению СЖК и глицерина. СЖК поступают в печень, где становятся основным источником формирования атерогенных липопротеинов очень низкой плотности.

Распространённость ИР была изучена в крупном популяционном исследовании, проведенном в Италии, городе Виринеск, включавшем 888 человек в возрасте от 40 до 79 лет. При анализе ИР методом НОМА было выявлено, что ИР встречается: у 10% лиц без метаболических нарушений, 58% лиц с артериальной гипертензией (АД >160/95 мм рт ст), 63% лиц с гиперурикемией, 84% лиц с гипертриглицеридемией, 88% лиц с низким уровнем ЛПВП, 66 % лиц с нарушением толерантности к углеводам, 84% лиц с сахарным диабетом 2 типа. При сочетании СД 2 типа (или НТГ) с дислипидемией, гиперурикемией и гипертензией, т.е.основными компонентами метаболического синдрома, частота выявления ИР составляла 95%.[25] Это говорит о том, что действительно ведущим механизмом развития метаболического синдрома является инсулинорезистентность.

При сахарном диабете наибольшее клиническое значение имеет потеря чувствительности к инсулину мышечной, жировой, и печеночной тканей. ИР мышечной ткани проявляется в снижении поступления глюкозы из крови в миоциты и ее утилизации в мышечных клетках. ИР жировой ткани проявляется в резистентности к антилиполитическому действию инсулина, приводящему к накоплению СЖК и глицерина. СЖК поступают в печень, где становятся основным источником формирования атерогенных липопротеинов очень низкой плотности.

Проведенные в конце прошлого века широкомасштабные проспективные исследования при сахарном диабете 1 типа DCCT убедительно доказали, что в развитии осложнений сахарного диабета главную роль играет хроническая гипергликемия [32]. С другой стороны, было показано, что интенсивная сахароснижающая терапия и тщательный контроль гликемии приводят к существенному снижению частоты и риска развития хронических осложнений диабета. Исследование UKPDS показало, что в основе патогенеза сахарного диабета 2 типа лежит снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и постепенно прогрессирующее нарушение секреции инсулина. Единственным способом предотвратить или отсрочить развитие грозных осложнений сахарного диабета является ранняя диагностика заболевания и строгий контроль гликемии с поддержанием уровня сахара крови как можно ближе к нормальным показателям у здоровых лиц [33.34]. Однако до сих пор спорным остается вопрос о скорости снижения и целевых показателях уровня гликозилированного гемоглобина и артериального давления (АД) у пациентов с СД 2 типа.

Важно отметить, что при впервые диагностированном СД 2 типа сосудистые осложнения уже наблюдаются практически у половины больных, а первостепенной задачей лечения является достижение его компенсации на протяжении на длительного времени [39].

Особенностью развития сахарного диабета 2 типа является длительное бессимптомное течение заболевания. Отсутствие характерных симптомов диабета, хорошее самочувствие создает впечатление легкого заболевания, однако уже на самых ранних стадиях сахарного диабета 2 типа гипергликемия способствует прогрессирующему снижению секреции инсулина, поражению мелких и крупных сосудов, нарушению микроциркуляции, быстрому развитию атеросклероза, поражению нервной системы.

Преобладание неспецифических жалоб (слабость, утомляемость, головокружения, нарушения памяти и т.п.), наличие других болезней, частое отсутствие гипергликемии натощак (ГН) и преобладание изолированной постпрандиальной гипергликемии (ППГ, через 2 часа после еды) у 50-70% больных, длительное отсутствие глюкозурии даже при плохой компенсации СД, приводит к тому, что диагноз СД 2 типа, по данным международных исследований, опаздывает на 7 - 12 лет от начала заболевания. Длительное «немое» течение диабета приводит к тому, что по данным UKPDS более 50% пациентов в момент регистрации диагноза сахарного диабета 2 типа уже имеют различные осложнения: поражение крупных и средних сосудов (макроангиопатии), артериальную гипертензию — 39%, ишемическую болезнь сердца, ишемическую болезнь головного мозга, инсульт — 25-30%, инфаркт - 8%, поражение сосудов ног, диабетическую стопу -25%, поражение мелких сосудов(микроангиопатии), ретинопатию, снижение зрения — 55%,

нефропатию, снижение функции почек микроальбуминурию - 30%, протеинурию - 5-10%, поражение нервов - нейропатию —15%.

Гликемический контроль является ключевым звеном, определяющим развитие микро- и макрососудистых осложнений СД, и оказывающим опосредованное воздействие на другие, в основном сердечно-сосудистые факторы риска, такие как дислипидемия, системное АД, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, факторы свертываемости крови и др. [40-45, 51] Так, хроническая гипергликемия и повышение гликированного гемоглобина - HbA1c > 7% (при норме 6,5%) повышает риск инфаркта миокарда в 4-5 раз. Гипергликемия через 2 часа после еды >10 ммоль/л увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности в 2 и более раз, независимо от уровня гликемии натощак[48,49].

Развитие сосудистых осложнений сахарного диабета зависит от гипергликемии, которая приводит к оксидативному стрессу, гликозилированию практически всех белков в организме, повышению конечных продуктов гликозилирования, нарушению функции эндотелия — эндотелиальной дисфункции, развитию воспаления и иммунологических нарушений [21,22,24-26,50,51].

ИР и компенсаторная гиперинсулинемия запускают множество метаболических нарушений, которые на многие годы опережают манифестацию сахарного диабета 2 типа. У пациентов имеется целый ряд обменных нарушений и заболеваний, объединяемых в так называемый «метаболический синдром» [52,53,58-61]. В последние годы метаболический синдром является одной из наиболее социально значимых проблем медицины, к которой приковано внимание широкого круга специалистов: эндокринологов, кардиологов, терапевтов, невропатологов, хирургов и других. Это связано с высокой распространенностью и прогрессированием данного синдрома во всех странах мира. Количество больных с метаболическим синдромом по данным разных авторов составляет 14-35% среди взрослого населения и растет даже среди детей и подростков, причем достоверно чаще встречается у мужчин, чем у женщин [52-54, 55,58-62].

На протяжении всего XX века многие ученые обращали внимание на частое сочетание и взаимосвязь ряда заболеваний, таких как ожирение, нарушение углеводного и липидного обмена, распространенного атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и др., приводящих к высокой смертности. Американский ученый G.Reaven в 1988 г, обобщив данные многочисленных клинических и научных наблюдений, предложил считать все эти нарушения не сочетанием различных заболеваний и факторов риска, а единой болезнью, которую он назвал «Синдромом X» [54].

Согласно гипотезе G.Reaven, сочетание артериальной гипертензии, гипертриглицеридемии, низкого уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, и нарушения толерантности к глюкозе (вплоть до развития сахарного диабета) - носит не случайный, а закономерный характер. В основе патогенеза метаболических нарушений согласно теории G.Reaven лежит

инсулинорезистентность (снижение чувствительности к инсулину периферических тканей) и возникающая в ответ гиперинсулинемия, которая является самостоятельным фактором риска быстрого развития атеросклероза, а при истощении резервов инсулина и сахарного диабета 2 типа [54-55].

Согласно резолюции Международной Федерации Диабета в состав метаболического синдрома входят следующие нарушения:

- Абдоминальное/висцеральное ожирение
- Инсулинорезистентность/ компенсаторная гиперинсулинемия
- Гипергликемия (нарушение толерантности к глюкозе и/или высокая гипергликемия натощак вплоть до развития сахарного диабета 2 типа)
- Атерогенная дислипидемия (повышение в крови триглицеридов и липопротеидов низкой и очень низкой плотности при снижении холестерина липопротеидов высокой плотности)
- Артериальная гипертензия
- Нарушение системы гемостаза: гиперкоагуляция за счет увеличения концентрации фибриногена и снижения фибринолитической активности крови
- Гиперурикемия/подагра
- Хроническое субклиническое воспаление (увеличение уровня С-реактивного белка и других воспалительных цитокинов [56]).

Абдоминальное ожирение стоит на первом месте. Это объясняется тем, что жировая ткань, являясь эндокринным органом, секретирует около 90 видов гормонов, которые прямо или опосредованно влияют на инсулинорезистентность и скорость прогрессирования атеросклероза и сосудистых осложнений сахарного диабета [57,60].

Многочисленные исследования показали тесную связь абдоминального ожирения с инсулинорезистентностью [54,56] и другими гормональными и метаболическими нарушениями, которые являются факторами риска развития сахарного диабета 2 типа и атеросклеротических, сердечно-сосудистых и дисметаболических заболеваний [55-58].

Несмотря на то, что теория развития метаболического синдрома в последние 10-15 лет претерпела определенные изменения, роль инсулинорезистентности как пускового механизма патогенеза метаболических нарушений и сахарного диабета остается неоспоримой [55,56,61-63].

Согласно классификации ВОЗ (1999г.) к основным критериям метаболического синдрома относятся инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа, а по классификации Ассоциации клинических эндокринологов (АСЕ, 2015 г.) эти состояния не разделяются, причем особое внимание уделяется уровню глюкозы натощак. Не менее важное значение имеет и уровень гликемии через 2 часа после еды [5], так как в состоянии постпрандиальной гипергликемии пациент с сахарным диабетом 2 типа находится более 13 часов в сутки. При наличии нарушений углеводного обмена распространенность метаболического синдрома значительно возрастает. [8] При нарушенной толерантности к глюкозе

метаболический синдром имеется у 50%, а при сахарном диабете 2 типа - у 80 и более % пациентов.

Количество больных сахарным диабетом 2 типа увеличивается с возрастом и степенью развития ожирения. Так, у пациентов с ожирением 1 класса риск развития нарушений углеводного обмена и сахарного диабета 2 типа возрастает в 2 —5 раз, при ожирении 2 класса - в 10 раз, а при ожирении 3 класса риск развития диабета возрастает в 30-40 раз[75].

Жировая ткань является активным эндокринным органом и секретирует более 90 биологически активных веществ, среди которых адипокины, цитокины, ангиотензин, целый ряд гормонов: лептин, адипонектин и др. Немаловажную роль в развитии инсулинорезистентности играет адипонектин, который рассматривается как один из маркеров метаболического синдрома [74]. Его концентрация в плазме крови обратно пропорциональна степени выраженности ожирения, ИМТ, тяжести метаболического синдрома, СД 2 типа, инсулинорезистентности, дислипидемии, гиперинсулинемии натощак и сердечно-сосудистой патологии и, вероятно, играет защитную роль при этих состояниях. Уменьшение массы тела, особенно за счет абдоминального ожирения, приводит к повышению уровня адипонектина и снижению риска сердечно-сосудистой патологии.[80-81]

Научные исследования последних лет показали, что жировая ткань стимулирует синтез провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей - альфа (ФНО-α) и др. [56,70,74,], которые способствуют развитию инсулинорезистентности, причем одним из ключевых медиаторов её развития является ФНО-α. Так, повышение экспрессии гена ФНО-α в адипоцитах при ожирении и увеличение его секреции клетками жировой ткани сопровождалось пропорциональным увеличением степени выраженности инсулинорезистентности.[56]

Избыточная продукция свободных жирных кислот (СЖК) висцеральной жировой тканью на фоне инсулинорезистентности приводит к снижению чувствительности печени к блокирующему действию инсулина на процессы глюконеогенеза и продукцию глюкозы печенью, следствием чего является гипергликемия натощак [64]. Гипер- и дислипидемия приводят к «липотоксичности» и атерогенезу .

В настоящее время у 80 - 90% больных диабетом 2 типа имеется избыточная масса тела или ожирение и инсулинорезистентность. Инсулинорезистентность прямо пропорциональна ожирению: чем больше ожирение, тем больше инсулинорезистентность, причем она предшествует развитию диабета. Так, например, инсулинорезистентность выявляется у родственников 1 степени родства больных сахарным диабетом 2 типа за 7-12 лет до выявления у них сахарного диабета.

Доказано, что инсулинорезистентность является независимым фактором риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний: гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, ишемической

болезни головного мозга, инсульта. Гиперинсулинемия, нарушения липидного обмена и гипергликемия также являются факторами риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, которые развиваются у больных сахарным диабетом 2 типа во много раз чаще, чем у пациентов без диабета.

Для поддержания нормального уровня сахара крови в условиях инсулинорезистентности и уменьшения поглощения глюкозы мышцами, β -клеткам поджелудочной железы приходится секретировать больше инсулина. Гиперпродукции инсулина (гиперинсулинемии) бывает достаточно, чтобы удерживать уровень-глюкозы в пределах нормальных величин, но со временем, даже повышенное количество инсулина не может преодолеть инсулинорезистентность. Функция бета-клеток истощается и появляются клинические признаки инсулиновой недостаточности, что проявляется повышением сахара крови и развитием нарушенной толерантности к глюкозе, а затем и сахарного диабета 2 типа [70].

Нарушение синтеза и секреции инсулина, и его действия на уровне периферических клеток-мишеней, приводит к уменьшению утилизации глюкозы после еды и снижению синтеза гликогена в мышцах и печени, результатом чего является развитие – постпрандиальной гипергликемии .

Повышение уровня глюкозы крови после еды $>7,9$ ммоль/л (нормальный уровень - до 7,5 ммоль/л) приводит к развитию эффекта «глюкозотоксичности». Этим термином называется токсическое действие глюкозы, проявляющееся в гликозилировании белков различных органов и тканей организма, что неизбежно ведет к нарушению их функции, а при длительном повышении сахара крови - к развитию диабетических осложнений [28,46,69,79].

Наибольший вклад в развитие ИР вносит мышечная ткань. Работающие-мышцы активно поглощают глюкозу, снижая её уровень в плазме крови. Неработающие мышцы при малоподвижном образе жизни почти не поглощают глюкозу, и неостребованная- глюкоза приводит к повышению уровня сахара в крови. При сахарном диабете 2 типа поглощение глюкозы периферическими тканями уменьшается примерно в два раза. ИР скелетных мышц у больных сахарным диабетом и ожирением связана с нарушением функции и уменьшением количества глюкозных транспортеров - GLUT-4, что было доказано при исследовании биоптатов мышц *invitro* [70].

Инсулинорезистентность мышечной ткани является наиболее ранним дефектом, который опережает манифестацию СД 2 типа. Поскольку 75% глюкозы утилизируется скелетной мускулатурой, то наиболее частой причиной ИР является нарушение инсулин- стимулированного захвата глюкозы скелетными мышцами.

Функция транспортеров глюкозы увеличивается под влиянием инсулина и активной работы мышц, поэтому увеличение физической нагрузки при сахарном диабете 2 типа способствует снижению уровня глюкозы в крови за счет увеличения поглощения глюкозы мышцами. При малоподвижном образе

жизни для нормализации сахара крови требуется увеличение секреции инсулина. Гиперинсулинемия повышает аппетит и способствует развитию ожирения. При предрасположенности к развитию сахарного диабета 2 типа и инсулинорезистентности жир откладывается в основном в области живота: в сальнике и вокруг внутренних органов. Развивается особый тип ожирения абдоминальное/висцеральное ожирение, при этом особенно сильно увеличивается объём талии. Абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин >94см, а у женщин >80см) является маркёром инсулинорезистентности, степень ожирения прямо пропорциональна ИР [73,74].

На развитие ИР влияет резистентность жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина и нарушения жирового обмена, проявляющиеся атерогенной дислипидемией. В результате неконтролируемого окисления липидов освобождается большое количество свободных жирных кислот (СЖК), что приводит к ингибированию процессов транспорта и фосфорилирования глюкозы, а, следовательно, к снижению окисления глюкозы и синтеза гликогена, в мышцах. [26].

Избыток СЖК активизирует процессы глюконеогенеза в печени, приводя к повышенному образованию холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), а также триглицеридов (ТГ), что сопровождается снижением уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Длительно существующее повышение уровня СЖК оказывает прямое повреждающее действие на β -клетки поджелудочной железы, приводя к постепенному снижению секреции инсулина - эффект «липотоксичности» [24,26,59,60]

Дислипидемия при сахарном диабете 2 типа способствует быстрому развитию коронарного атеросклероза, ИБС, сердечной недостаточности. Метаболические нарушения вызывают специфическое поражение миокарда - диабетическую миокардиопатию, которая связана с микро- и макроангиопатией, нарушением микроциркуляции и автономной нейропатией, приводящими к нарушению биоэлектрической активности миокарда, снижению его сократительной способности и диастолической дисфункции. Развитие диабетической миокардиопатии в значительной степени связано с гипергликемией и инсулинорезистентностью. При СД 2 типа, из-за снижения липогенетического действия инсулина, повышается содержание СЖК в плазме крови и их поступление в кардиомиоциты. Избыток СЖК в митохондриях клеток миокарда приводит к преобладанию процессов перекисного окисления СЖК с накоплением пирувата и лактата в цитоплазме, что приводит к угнетению окислительного фосфорилирования глюкозы и уменьшению количества АТФ, образующейся в процессе гликолиза. Подавление гликолиза приводит к постоянному переизбытку ионов Ca^{++} в кардиомиоцитах, нарушению сопряжения электрофизиологических и контрактильных процессов, нарушению расслабления миокарда и развитию ригидности сердечной мышцы. При

переизбытке кальция активизируются мембранные фосфолипазы, что ведет к разрушению клеточных мембран, накоплению изолейцинов и возникновению аритмий [79,80,83]. Нарушение сократительной способности миокарда является одним из основных осложнений СД и важнейшим проявлением диабетической кардиопатии. Таким образом, гипергликемия, ИР и гиперинсулинемия играют важнейшую роль в процессах атерогенеза, развитии сосудистых осложнений, диабетической кардиомиопатии и диастолической дисфункции миокарда.[83]

Основные лечебные мероприятия в настоящее время направлены на снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и летальности. Несмотря на постоянное совершенствование лечения сахарного диабета и его сосудистых осложнений, достигнутые результаты всё ещё остаются неудовлетворительными. Во всем мире сохраняется четкая тенденция- как к увеличению числа- больных, страдающих сахарным диабетом, так и количества больных сахарным диабетом, имеющих сосудистые осложнения.

1.6 Современные алгоритмы терапии сахарного диабета 2 типа - сердечно-сосудистая безопасность как основа для формирования наиболее эффективных схем лечения.

Лечение сахарного диабета 2 типа, учитывая сложный механизм его развития и разнородность этой группы больных, является трудной задачей. В настоящее время вылечить сахарный диабет невозможно, но им можно хорошо управлять и жить полноценной жизнью многие годы, сохраняя трудоспособность и хорошее самочувствие.

Главные цели лечения сахарного диабета 2 типа включают: улучшение метаболического контроля (по возможности достижение целевых значений гликемии натощак, постпрандиальной и HbA1c), предупреждение острых осложнений (гипогликемий) и декомпенсации диабета (высокой гипергликемии и кетоацидоза), снижение риска или стабилизация развития сердечно-сосудистых осложнений[29,30].

Согласно Клиническому протоколу диагностики и лечения сахарного диабета 2 типа [1,2,19] и Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2016, 2017) [22] лечение СД 2 типа включает: диетотерапию, физические нагрузки, пероральные сахароснижающие препараты, инсулинотерапию. Начинают лечение с изменения образа жизни, которое включает сбалансированное питание, расширение физических нагрузок. Пациенты проходят обучение в Школе для больных СД, осуществляют постоянный самоконтроль, обучаются управлению сахарным диабетом.

Изменение образа жизни - диета и физические нагрузки –начальный этап лечения сахарного диабета. Однако, многие больные с СД 2 типа, особенно пожилого возраста, не в состоянии выполнять физические нагрузки из-за

наличия заболеваний суставов, ишемической болезни сердца, тяжелой артериальной гипертензии, легочно-сердечной недостаточности, наличия диабетической ретинопатии или нефропатии:

На ранних стадиях нарушений углеводного обмена (НТГ или НГН), изменение образа жизни может быть достаточно эффективным и уменьшить риск развития сахарного диабета 2 типа у лиц с НТГ на 58% (DPP, Diabetes Prevention Program). [84]. Однако на более поздних стадиях СД 2 типа, когда он чаще всего и выявляется, достичь приемлемых показателей HbA1c (<7%) удавалось лишь у 6% пациентов.

подавляющему большинству пациентов требуется активная медикаментозная терапия, поскольку для профилактики прогрессирования диабетических осложнений необходима быстрая компенсация сахарного диабета.

Несмотря на имеющееся разнообразие сахароснижающих препаратов контроль над СД остается неудовлетворительным. Согласно данным N. D. Wong и соавт. (2014), у ~50% пациентов с СД 2 типа, получающих сахароснижающую терапию, не удается достичь целевых значений HbA1c. Это обусловлено естественным прогрессированием СД 2 типа, что приводит к «ускользанию» контроля над заболеванием и вызывает необходимость в более интенсивной терапии. Большинство существующих подходов к терапии СД 2 типа рекомендуют начинать лечение с модификации образа жизни и назначения одного сахароснижающего препарата (как правило, метформина). Если целевые уровни HbA1c не достигнуты в течение 3 мес лечения, следует усилить терапию сахароснижающими препаратами других классов.

Исследование S. Rajrathak и соавт. (2014) продемонстрировало, что более раннее применение комбинированной терапии позволяет большему количеству пациентов с СД 2 типа достичь HbA1c ≤ 7% по сравнению с участниками, получающими ступенчатое лечение. По данным, полученным другими исследователями, ранняя комбинированная терапия СД 2 типа способствует сохранению функции β-клеток и уменьшает риск побочных эффектов (Zinman V., 2011), улучшает приверженность пациентов к лечению (Bangalore S., 2007).

Преимущества раннего старта с использованием комбинаций гипогликемических средств освещены в международных согласительных документах. Согласно последним рекомендациям Американской диабетической ассоциации (ADA, 2017) при значениях HbA1c ≥ 9% для всех пациентов необходимо рассмотреть вопрос об инициальной терапии двойной комбинацией для более быстрого достижения целевых значений HbA1c (уровень доказательности A).

При исходном уровне HbA1c 7,6 – 9,0% с момента диагностики заболевания следует сразу начинать комбинированную терапию, а при уровне HbA1c выше 9,0% следует начинать инсулинотерапию. Важно отметить, что главным в выборе лечения должны быть безопасность и эффективность терапии.

К одной из наиболее рациональных комбинаций сахароснижающих препаратов относится комбинация метформина и ингибиторов ДПП-4[67]

Препаратами первого ряда для старта терапии являются – метформин, ингибиторы ДПП-4, агонисты ГПП-1

Метформин повышает периферическую чувствительность к инсулину, снижает инсулинорезистентность и избыточную продукцию глюкозы печенью [66]. Этот препарат является наиболее изученным с точки зрения эффективности и безопасности препаратом и не вызывает гипогликемии и прибавки массы тела. Предпочтительно его назначение больным с избытком массы тела или ожирением

Метформин противопоказан при состояниях тяжелой гипоксии (сердечно-сосудистой недостаточности III-IV функциональный класс, дыхательной недостаточности, анемии.

Ингибиторы ДПП-4 (вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин) группа препаратов инкретинового ряда для перорального применения. В 2013г завершились крупные рандомизированные исследования SAVOR и EXAMINE, показавшие сердечно-сосудистую безопасность ингибиторов ДПП-4 [87]

Агонисты рецепторов ГПП-1 (эксенатид, лираглутид, ликсисенатид) препараты инкретинового ряда для подкожного введения. Препараты не вызывают гипогликемии, снижают массу тела и артериальное давление. В эксперименте показано, что они обладают способностью к сохранению массы β -клеток поджелудочной железы. Они могут быть предпочтительны при наличии ожирения и артериальной гипертензии в связи с эффективным снижением массы тела и уровня систолического АД.

Ранее назначаемые препараты из класса сульфонил мочевины не являются средствами первого ряда. Серьезным ограничением их применения является риск гипогликемии и прибавка массы тела. Препарат глибенкламид не рекомендуется в качестве стартового сахароснижающего средства, поскольку его применение ассоциировано с наиболее высоким риском гипогликемии[89]

Тиазолидиндионы (пиоглитазон, роксиглитазон) препараты из группы сенситайзеров. Они имеют метаболический профиль действия(снижение инсулинорезистентности, сахароснижающий эффект без риска гипогликемии, гиполипидемический эффект, данные о сохранении функции β -клеток) , в тоже время их использование имеет серьезные ограничения. С 2010 г. Росиглитазон по решению Европейского медицинского агентства (ЕМЕА) изъят с рынка в связи с негативными сердечно-сосудистыми эффектами, а в США наложены ограничения к применению этого препарата и он был также изъят по решению FDA[90]

Препараты из класса альфа глюкозидаз обладают менее выраженным сахароснижающим эффектом и выраженными побочными эффектами со стороны ЖКТ. Препарат не оказывает системного действия, не вызывает гипогликемий, снижает главным образом уровень постпрандиальной гликемии.

В качестве монотерапии может быть рекомендован пациентам при непереносимости или наличии противопоказаний к препаратам первого ряда.

Высокую эффективность и безопасность продемонстрировали препараты из класса ингибиторов натрий-зависимых котранспортеров глюкозы 2 типа (SGLT-2). Терапевтический потенциал этой группы препаратов по снижению HbA1C составляет 0,8-0,9 %. Препараты SGLT-2 снижают реабсорбцию глюкозы и увеличивают экскрецию глюкозы с мочой. Механизм действия этих препаратов является инсулин-независимым, поэтому они обладают низким риском развития гипогликемии, но и могут применяться при любой длительности заболевания, в том числе на фоне значительного снижения инсулиновой секреции [90]

Если при применении комбинации сахароснижающих препаратов не удастся достичь эффективного контроля гликемии, то требуется назначение инсулинотерапии

При выборе цели терапии сахарного диабета 2 типа обязательно нужно учитывать и наличие либо отсутствие макрососудистых осложнений, таких как артериальная гипертензия, атеросклероз коронарных артерий, так и наличие гипогликемии в анамнезе, частоту развития и степень тяжести гипогликемии. Более мягкий контроль в старших возрастных группах обусловлен особенностями течения диабета в этом возрасте, высокий риск гипогликемии и наличие сопутствующей патологии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе АО «Национальный научный медицинский центр» г. Астана, за период с сентября 2015г до марта 2017г .

Нами было обследовано 67 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и имеющимся заболеванием сердечно-сосудистой системы в возрасте от 39 до 71 года.

Критерии включения в исследование - были пациенты отделения эндокринологии и кардиологии, в возрасте от 39 до 71 лет, средний возраст составил $58,75 \pm 2,12$ лет, имеющие диагноз сахарный диабет 2 типа в течении не менее 5 лет, получающие стандартную терапию по поводу сахарного диабета 2 типа. Пациенты были разделены на 3 группы - сахарный диабет без сердечно-сосудистых заболеваний, сахарный диабет 2 типа сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ИБС, постинфарктный кардиосклероз) и группа пациентов с предиабетом и ССЗ.

Критериями исключения – были острый коронарный синдром, острый инсульт, другие заболевания (в том числе инфекционные заболевания и туберкулез) в последние 6 мес.

По возрасту пациенты были распределены группы: преобладающее число пациентов в обеих группах наблюдалось в возрастной категории от 51-60 лет и 61-70 лет.

По длительности заболевания в группах преобладали пациенты с длительностью от 10 лет, и группы с длительностью более 10 но менее 15 лет, средняя длительность диабета составила в 1 группе - $11,64 \pm 0,71$, во 2 группе - $7,95 \pm 3,24$.

Пациенты обеих групп находились на стандартной сахароснижающей терапии: монотерапии метформинотерапией и комбинированной терапии - метформин + препараты сульфонилмочевины, а также агонисты ГПП-1, ингибиторы ДПП-4, пиоглитазон, и базальный инсулин.

Определение содержания глюкозы в венозной крови проводилось натощак и через 2 часа после еды у пациентов с сахарным диабетом 2 типа методом акустического анализа на анализаторе «COBAS C411». Нормальными показателями считались показатели глюкозы крови менее 5,6 ммоль/л натощак и через 2 часа после ПГТТ – менее 6,7 ммоль/л

У пациентов с нарушениями углеводного обмена проводился глюкозотолерантный тест – определяли глюкозу венозной крови натощак, затем пациенты принимали 75 г глюкозы и через 2 часа снова проводилось определение глюкозы крови.

Для определения уровня гликозилированного гемоглобина использовался турбодиметрический метод иммуно-флуоресцентного анализатора «COBAS INTEGRA 400 plus» фирмы «Roche» (Швейцария), сертифицированный в соответствии NGSP, сертифицированными в соответствии с референсными значениями DCCT. Для анализа использовались 20 мкл цельной крови, которую гемолизировали с помощью ЭДТА. За нормальные значения HbA1c приняты показатели до 6% от общего гемоглобина в пробе.

Для анализа липидного метаболизма исследовалась развернутая липидограмма с определением в сыворотке крови содержания общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), которые определяли методом акустического анализа на анализаторе «COBAS» фирмы «Roche» (Швейцария). Биохимические показатели липидного обмена определяли в сыворотке венозной крови, взятой после 12-часового голодания при включении в исследование. Концентрацию ХС-ЛПНП определяли расчетным методом по формуле Фридвальда (W. Friedwald и соавт) [5]: $\text{ХС-ЛПОНП} = \text{ТГ}/2,2$ (ммоль/л) $\text{ХС-ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС-ЛПВП} - \text{ХС-ЛПОНП}$. Показатели липидограммы считали нормальными при $\text{ОХС} < 5,2$ ммоль/л; $\text{ТГ} < 1,7$ ммоль/л; ЛПВП у мужчин $> 1,0$ ммоль/л, у женщин $> 1,2$

Для оценки секреторной активности β -клеток и выявления гиперинсулинемии исследовали уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С- пептида в сыворотке венозной крови натощак иммуноэлектрохемилюминисцентным

методом на анализаторе «COBAS C411» (Roche, Швейцария) в соответствии с инструкцией фирмы. Согласно нормативам использованной в работе методики, концентрацию ИРИ натощак считали нормальной, если она была в диапазоне 3,00-17,00 мкМЕ/мл, а уровня С- пептида - 1,1 – 4,4 нг/мл.

Использовались данные суточного мониторинга уровня гликемии с использованием сенсора глюкозы Enlite фирмы Medtronic, США, и использованием передающего устройства iPro2– системы «слепого» непрерывного мониторинга уровня глюкозы. Отчеты генерировались с помощью онлайн программы Care Link iPro2 (<http://ipro.medtronic.com>). Мониторинг проводился у пациентов 1 и 2 групп пациентов в течении 3 суток. При этом пациенты получали стандартную терапию.

Методика непрерывного мониторинга гликемии существует в практике с 1999г, прибор CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) компании Minimed. В настоящее время используют два типа непрерывного мониторинга гликемии: в «слепом» режиме и в режиме «реального времени». Мониторинг гликемии в слепом режиме проводится с помощью CGM iPro. Метод основан на способности сенсора глюкозы определять разницу потенциалов в интерстициальной жидкости подкожной жировой клетчатки в течении 3 дней подряд, после чего данные переносятся на компьютер и анализируются. В течении суток проводится 288 измерений, для сопоставления показаний сенсора и уровня гликемии проводится калибровка с помощью измерений уровня глюкозы с помощью глюкометра.

Нами проводилось суточное мониторинг гликемии у пациентов группы сердечно-сосудистые заболевания и СД2 (n=6) с использованием данной системы. Обработка результатов проводилась на компьютере с помощью указанной выше программы.

Статистический анализ.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась на компьютере с помощью статистических пакетов программ Microsoft Office Excel и Statistica 6.0.

В работе использовались следующие параметрические методы: описательная статистика - средняя арифметическая величина и стандартное отклонение, проводилось определение критического значения t-критерия Стьюдента для требуемого уровня значимости.

Критерием статистической достоверности полученных результатов считалась общепринятая в медицине величина $p < 0,05$. Для признаков с нормальным распределением рассчитывался t-критерий Стьюдента по формуле:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{m_1^2 + m_2^2}$$

Кроме того использовался расчет параметрического коэффициента корреляции Пирсона для двух количественных случайных величин по следующей формуле:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_{1i} - \bar{X}_1) \times (x_{2i} - \bar{X}_2)}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_{1i} - \bar{X}_1)^2 \times \sum_{i=1}^n (x_{2i} - \bar{X}_2)^2}}$$

Проводилась проверка нулевой гипотезы $H(0): r=0$. Критическое значение критерия находилось по таблице для заданного уровня значимости ($p < 0,05$) и числа степеней свободы $f=n-2$, если $t_{\text{выч}} > t_{\text{крит}}$, принималась $H(1)$ и делался вывод, что между величинами существует значимая корреляция. Если $t_{\text{выч}} < t_{\text{крит}}$, принималась $H(0)$ и делался вывод о независимости исследуемых величин (коэффициент корреляции незначим). Также вычислялась величина R^2 в (%). Она показывала, какая доля изменчивости одной величины объяснялась влиянием другой величины.

Для описания и статистических оценок кинетических зависимостей использовали метод аппроксимации различными функциями в программе «Microsoft Office Excel 2007».

Использовались методы непараметрической статистики для выявления различных зависимостей качественных и количественных показателей, в частности, для внутригрупповых корреляций использовался критерий рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса с доверительным

интервалом ДИ=95. Данные были обработаны при помощи статистического пакета программ Statistica for Windows, v. 6.0

ГЛАВА 3. Результаты исследования

Характеристика групп пациентов

В исследовании участвовало 67 пациентов, средний возраст которых составил $57,56 \pm 1,41$ лет.

Общая характеристика пациентов, включённых в исследование представлена в данной таблице (таблица 1)

Таблица 1 - Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

	n	Возраст, годы	Пол, М vs Ж	Длительность заболевания, лет	ИМТ, кг/м ²
Пациенты с СД 2 и с ССЗ, М±m	25	$58,6 \pm 5,84$	14 vs 11	$7,95 \pm 3,24$	$32,6 \pm 0,42$
Пациенты с СД 2 типа без ССЗ, М±m	20	$55,2 \pm 5,83$	10 vs 12	$11,64 \pm 0,71$	$30,11 \pm 5,5$
Пациенты с предиабетом(ПД) и ССЗ, М±m	10	$58,3 \pm 6,86$	10 vs 10	-	$36,05 \pm 4,99$
Пациенты с предиабетом(ПД) без ССЗ, М±m	12	$56,83 \pm 8,61$	4 vs 8	-	$34,88 \pm 5,44$

По возрасту пациенты были распределены на следующие группы: преобладающее число пациентов во всех группах наблюдалось в возрастной категории от 51-60 лет и 61-70 лет. Данные представлены в таблице 2

Таблица 2 - Распределение пациентов по возрасту

Возрастные группы	Пациенты с сахарным диабетом 2 типа		Пациенты с предиабетом	
	СД2 и СС3	СД2 без СС3	ПД и СС3	ПД без СС3
41-50 лет	3	4	2	2
51-60 лет	9	14	2	5
61-75 лет	13	4	6	5

По длительности заболевания в группах СД+СС3 – 1 группа и СД без СС3 – 2 группа преобладали пациенты с длительностью заболевания от 10 до 15 лет.

Таблица 3 - Длительность заболевания сахарным диабетом 2 типа в группах пациентов с сахарным диабетом

Показатель	Пациенты с СД2 и СС3	Пациенты с СД2 без СС3
Средняя длительность заболевания СД 2 типа, лет	11,64±0,71	7,95±3,24
< 5 лет	2	3
> 5 но <10 лет	10	16
>10 лет но < 15 лет	8	2
>15 лет	4	1

Среди пациентов с предиабетом наблюдались следующие варианты нарушения углеводного обмена, выявленные при помощи перорального глюкозотолерантного теста - у 70% пациентов было НТГ (нарушение толерантности к глюкозе) и у 30% пациентов была нарушенная гликемия натощак.

Пациенты с предиабетом (n=22)

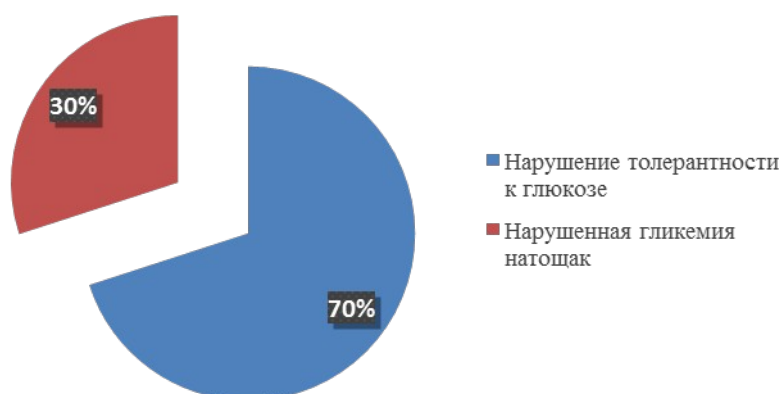


Рисунок 1 - Характеристика группы пациентов с предиабетом

В группах пациентов с сахарным диабетом и предиабетом и ССЗ наблюдалась следующие сердечно-сосудистые заболевания:

в группе сахарный диабет и ССЗ - 60% пациентов страдают артериальной гипертензией высокой 3 степени риска (АГ 3), 4% - имели в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ), 20% - имели в анамнезе операцию

реваскуляризации (АКШ), 8% - имеют нарушения сердечного ритма и 8% - имеют сердечную недостаточность 2 ФК (ХСН);

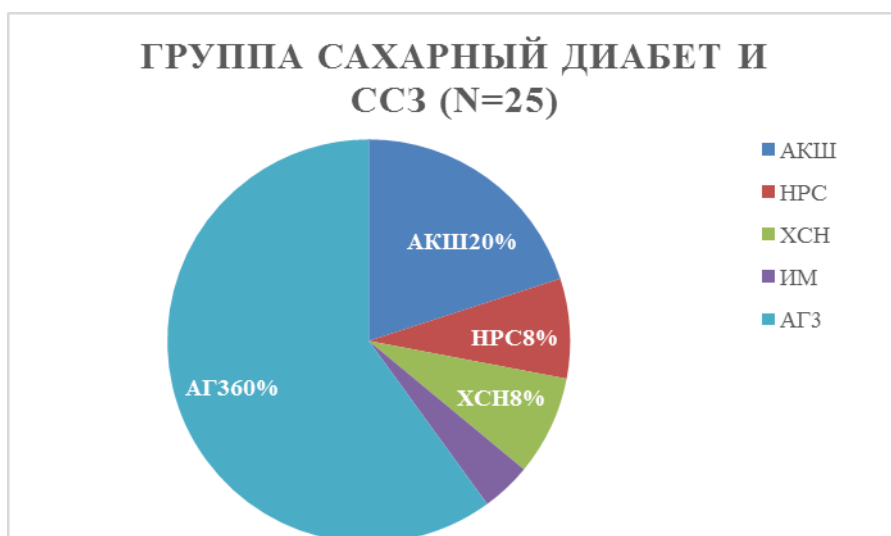


Рисунок 2 - Характеристика сердечно-сосудистой заболеваемости с группами пациентов в сахарным диабетом

В группе предиабета (ПД) и ССЗ - 60% пациентов страдают артериальной гипертензией высокой 3 степени риска (АГ 3), 4% - имели в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ), 20% - имели в анамнезе операцию реваскуляризации (АКШ), 8% - имеют нарушения сердечного ритма и 8% - имеют сердечную недостаточность 2 ФК (ХСН);



Рисунок 3 - Характеристика сердечно-сосудистой заболеваемости с группе пациентов с предиабетом.

Пациенты группы с сахарным диабетом находились на следующих схемах сахароснижающей терапии: монотерапии метформином (МФ), комбинированной терапии - метформин + препараты сульфонилмочевины, метформин+ агонисты ГПП-1, метформин+ ингибиторы ДПП-4, МФ+пиоглитазон, и МФ+базальный инсулин.

Таблица 4 - Сравнительная характеристика сахароснижающей терапии в группах пациентов с сахарным диабетом

	Пациенты с СД2 и ССЗ (n=25)	Пациенты с СД2 без ССЗ(n=20)
МФ монотерапия	1	3
МФ+СМ	14	14
МФ+агонисты ГПП-1	3	3
МФ+ингибиторы ДПП-4	4	1
МФ+ пиоглитазон	1	0

МФ+базальный инсулин	7	5

Мы объединили группу пациентов с сахарным диабетом, получающих препараты МФ + агонисты ГПП-1, МФ+ингибиторы ДПП-4, как группу получающую терапию препаратами первого ряда, согласно рекомендациям ADA и EASD [67]. Главным механизмом действия этих препаратов является воздействие на ключевой патогенетический компонент сахарного диабета 2 типа – инсулинорезистентность, 8 пациентов в группе СД 2 и ССЗ, 7 пациентов в группе СД2 без ССЗ.

Группу пациентов, получающих терапию препаратами сульфонилмочевины и базальный инсулин мы отнесли к группе второго ряда 21 в первой группе и 19 во второй группе. В последующем, используя методику суточного мониторинга уровня гликемии с помощью сенсора и системы CGMS iPRO2, мы провели анализ суточной вариабельности гликемии у пациентов на разных схемах терапии.

3.1 Оценка показателей углеводного обмена при сахарном диабете 2 типа и предиабете.

В исследовании проводился анализ основных показателей углеводного обмена в группах пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ССЗ, без ССЗ, и в группе пациентов с предиабетом и ССЗ, и без ССЗ.

Проводился анализ уровня гликемии натощак и постпрандиальной гликемии, определение уровня гликозилированного гемоглобина, С - пептида, иммунореактивного инсулина и высчитывался по формуле индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR).

У пациентов с нарушениями углеводного обмена по типу предиабета проводился глюкозотолерантный тест (ПГТТ)– определяли глюкозу венозной крови натощак методом акустического анализа на анализаторе, затем пациенты

принимали 75 г глюкозы и через 2 часа снова проводилось определение глюкозы крови.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа уровень глюкозы крови натощак и через 2 часа после еды определяли с помощью глюкометра «Ассу – Check Activ» в рамках самоконтроля, а также с целью получения калибровочных показаний для формирования отчета по суточному мониторингованию CGMS.

В нашем исследовании мы определяли следующие показатели – гликозилированный гемоглобин, глюкоза натощак и через 2 часа, С- пептид, иммунореактивный инсулин, проводили расчет индекса инсулинорезистентности НОМА – IR в исследуемых группах .

Показатели углеводного обмена в исследуемых группах представлены в таблице 5

Таблица 5 - Показатели углеводного обмена в группах пациентов

	Пациенты с СД2 и СС3	Пациенты с СД2 типа без СС3,	Пациенты с предиабетом и СС3	Пациенты с предиабетом без СС3
	M±m	M±m	M±m	M±m
Глюкоза натощак , ммоль/л	11,57±1,48*	10,06±1,02	6,53±0,41	6,5±0,46
Глюкоза через 2 часа, ммоль/л	11,84±2,03	11,32±3,63	8,44±0,91	8,36±0,42
Гликозилированный Нв %	8,82±2,85	10,27±2,87	-	-
С-пептид	2,81±0,21	2,78±0,86	3,70±0,89	3,60±1,85

ИРИ, М±m	10,95±1,39	9,25±2,55	8,93±1,70	8,89±0,72
Индекс НОМА	4,92±0,18	4,33±1,42	2,7±0,73	2,75±0,01
Примечание: * - $p < 0,05$ (достоверность по Манн-Уитни тест)				

По результатам сравнения по группам можно выделить следующую закономерность: в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ССЗ наблюдаются достоверно наиболее высокие показатели уровня инсулина ИРИ (10,95±1,39) и индекса НОМА (4,92±0,18), при уровне С – пептида (2,85±0,21), по сравнению с группой предиабета с ССЗ и без ССЗ ($p < 0,05$)

Это объясняется влиянием гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и дислипидемии. Гиперинсулинемия вызывает блокаду вазодилатирующего эффекта инсулина в условиях инсулинорезистентности. А также активируются механизмы, повышающие напряжение сосудистой стенки [87] Это играет огромную роль в развитии сердечно - сосудистых заболеваний, особенно таких как артериальная гипертензия и атеросклероз коронарных артерий.

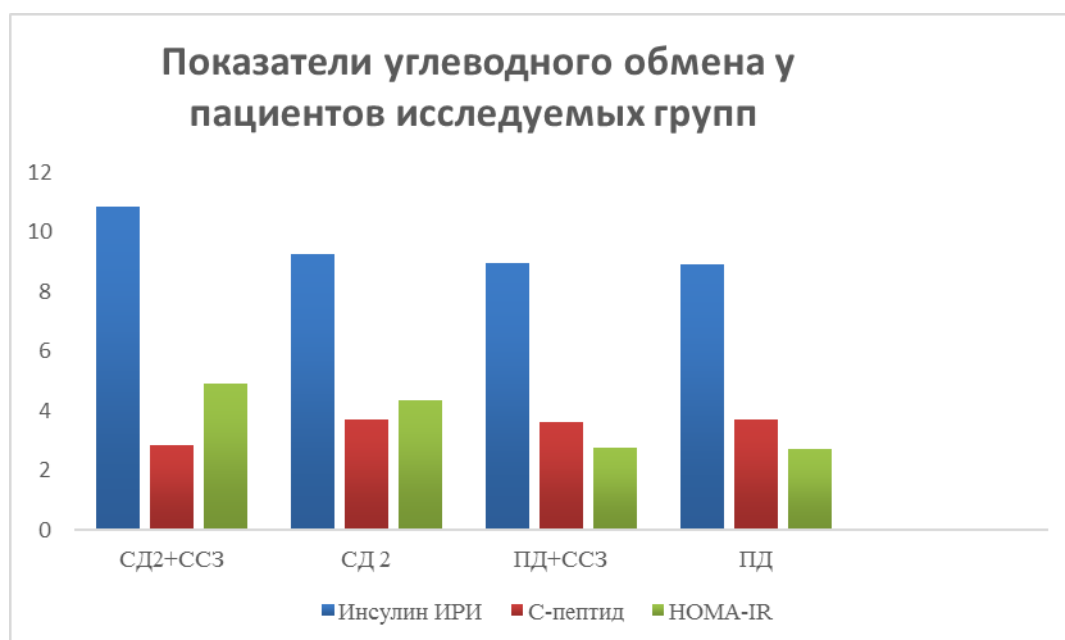


Рисунок 4 – Показатели углеводного обмена в исследуемых группах.

Полученные данные говорят о высоких показателях инсулинорезистентности в группе пациентов с СД 2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это требует проведения терапии, направленной на коррекцию инсулинорезистентности, и позволяющей добиться не только хорошего гликемического контроля, но и обеспечивающей своевременную профилактику осложнений ССЗ.

Оценка показателей липидного обмена.

Для анализа липидного метаболизма исследовалась развернутая липидограмма с определением в сыворотке крови содержания общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), которые определяли методом акустического анализа на анализаторе «COBAS» фирмы «Roche» (Швейцария). Показатели липидограммы считали нормальными при ОХС < 5,2 ммоль/л; ТГ < 1,7 ммоль/л; ЛПВП у мужчин > 1,0 ммоль/л, у женщин > 1,2

По результатам проведенного исследования выявлено, что наиболее тяжелые нарушения липидного обмена наблюдаются в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ССЗ. Даже по сравнению с показателями липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа без имеющих ССЗ, в группе сахарного диабета 2 типа ССЗ отмечался более высокий уровень и общего холестерина ($6,21 \pm 0,57$) и атерогенных липопротеидов низкой плотности ($4,19 \pm 0,33$), и триглицеридов ($4,19 \pm 0,33$). Это в конечном итоге создает высокий риск развития осложнения уже имеющих сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 6 - Показатели липидного обмена в группах пациентов

	Пациенты с СД2 типа и ССЗ, М±m	Триглицериды Пациенты с СД2 без ССЗ, М±m	ЛПНП Пациенты с предиабетом и ССЗ, М±m	ЛПВП Пациенты с предиабетом без ССЗ, М±m
Общий холестерин, ммоль/л	$6,21 \pm 0,57^*$	$5,87 \pm 1,43$	$5,91 \pm 1,05$	$6,14 \pm 0,52$
Триглицериды, ммоль/л	$3,22 \pm 1,25$	$2,16 \pm 0,96$	$1,78 \pm 0,80$	$1,54 \pm 0,45$
ЛПНП, ммоль/л	$4,19 \pm 0,33$	$3,43 \pm 0,77$	$3,58 \pm 1,02$	$3,18 \pm 0,76$
ЛПВП, ммоль/л	$1,12 \pm 0,24$	$1,12 \pm 0,17$	$1,09 \pm 0,35$	$1,12 \pm 0,37$
Примечание: * - $p < 0,05$ (достоверность по Манн-Уитни тест)				



Рисунок 5 Показатели липидного обмена в исследуемых группах

Также нами проводилось сравнение показателей липидного обмена (общий холестерин, триглицериды, ЛПНП) и индекса НОМА-IR у пациентов во всех группах.

Таблица 7 - Показатели липидного обмена и индекс НОМА

	Пациенты с СД2 типа и СС3, М±m	Пациенты с СД2 без СС3, М±m	Пациенты с ПД+ СС3, М±m	Пациенты с ПД без СС3, М±m
Общий холестерин, ммоль/л	6,21±0,57*	5,87±1,43	5,91±1,05	6,14±0,52
Триглицериды, ммоль/л	3,22±1,25	2,16±0,96	1,78±0,80	1,54±0,45
ЛПНП,	4,19±0,33	3,43±0,77	3,58±1,02	3,18±0,76

ммоль/л				
Индекс НОМА-IR	4,92±0,18	4,31±0,45	2,70±0,73	2,95±0,97
Примечание: * - $p < 0,05$ (достоверность по Манн-Уитни тест)				

Нами была проанализировано, имеется ли связь уровня наиболее атерогенной фракции липидов – триглицеридов и индекса инсулинорезистентности в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа и имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями. Для этого мы использовали расчет коэффициента корреляции Пирсона между показателем НОМА и ТГ. Его значение составило $R^2=0,3783$, что говорит о достаточной степени корреляции данных показателей.

Графическое изображение приведено на рисунке №16

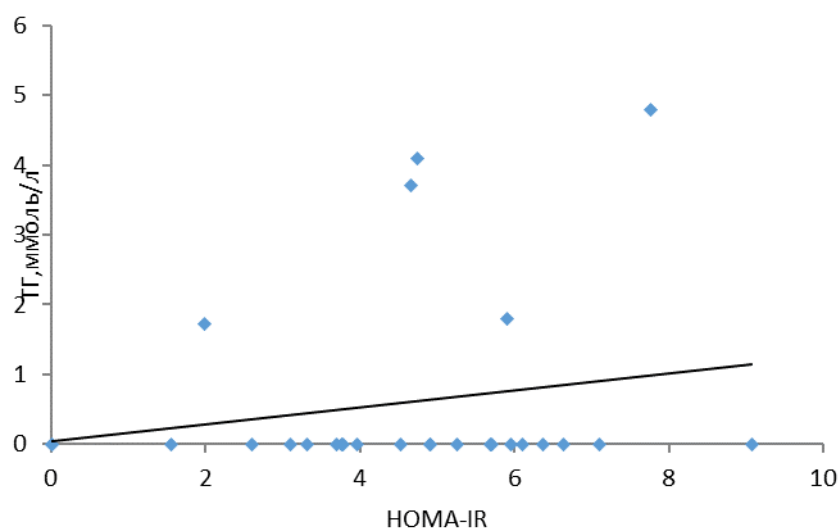


Рисунок №14

Корреляционная (линейная) зависимость между показателем ТГ и индексом НОМА для групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ССЗ

3.5 Оценка вариабельности гликемии

Использовались данные суточного мониторинга уровня гликемии с использованием сенсора глюкозы Enlite фирмы Medtronic, США, и использованием передающего устройства iPro2– системы «слепого»

непрерывного мониторинга уровня глюкозы. Отчеты генерировались с помощью он-лайн программы Care Link iPro2 (<http://ipro.medtronic.com>).

Нами проводилось суточное мониторирование гликемии у пациентов группы сердечно-сосудистые заболевания и СД2 (n=14) находящихся на 2 схемах терапии – 1 группа - пациенты с СД2+ССЗ на терапии препаратами первого ряда, воздействующих на инсулинорезистентность, и 2 группа - пациенты с СД2+ССЗ на стандартной терапии. Мониторинг проводился у пациентов в течении 3 суток.

По результатам мониторинга выявлено, что наибольшая вариабельность гликемии наблюдалась в группе пациентов на традиционной терапии (коэффициент вариабельности составил 20,44%) по сравнению с группой терапии препаратами первого ряда, с механизмом воздействия на инсулинорезистентность(Коэффициент вариабельности 14,86%)

Данные приведены в таблице №№ и рисунке №№

Таблица №8 Показатели суточной вариабельности гликемии в группе пациентов с СД2 на терапии препаратами 1 ряда (МФ, ИДПП-4, АГПП-1) и в группе пациентов на терапии 2 ряда (СМ, БИ)

	Стандартное отклонение, SD	Коэффициент вариабельности, Cv%
Пациенты с СД 2 на терапии препаратами 1 ряда	8,24	14,86
Пациенты с СД 2 на терапии препаратами 2 ряда	8,28	20,44

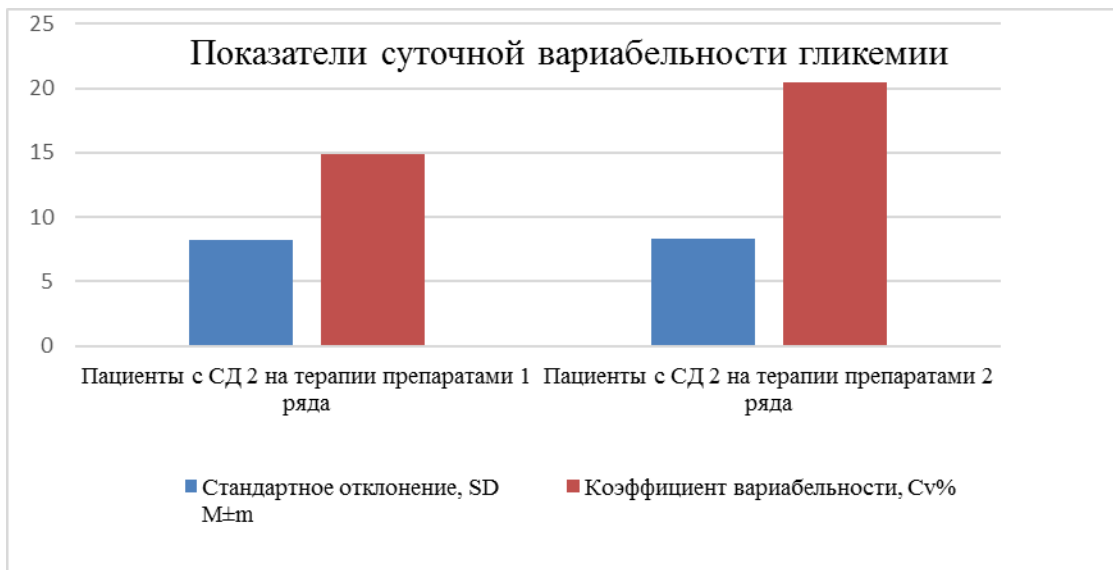


Рисунок №15 Показатели суточной вариабельности гликемии в группе пациентов с СД2 на терапии препаратами 1 ряда (МФ, ИДПП-4, АГПП-1) и в группе пациентов на терапии 2 ряда СМ, БИ)

Дополнительно к этому нами был проведен расчет коэффициента вариабельности Пирсона между показателем НОМА и коэффициентом вариабельности (Cv%) в группе (I) составил $R^2=0,5180$, для группы (II) – коэффициент Пирсона имел значение $R^2=0,1280$.

На рисунке №16 приведено графическое изображение корреляционной взаимосвязи между указанными показателями.

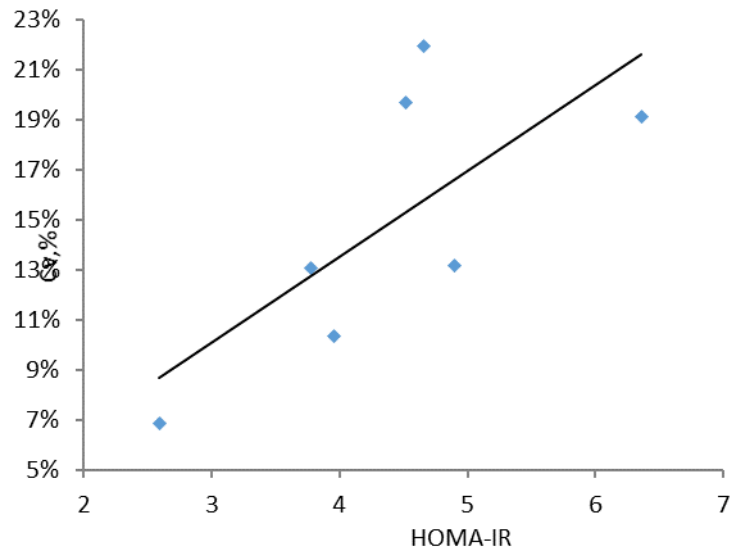


Рисунок №16 – Корреляционная (линейная) зависимость между показателем вариабельности и индексом НОМА для группы I

Сравнение групп I и II по показателю НОМА статистических различий не показало ($p > 0,05$), что говорит о статистическом равенстве групп, данные выборки принадлежат одной популяции и группы равноценны по данному показателю.

Статистическое сравнение этих групп по показателю вариабельности ($Cv\%$) с помощью критерия рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса показало статистически значимое различие этих групп: критерий $KWH = 4,445$; $p = 0,0350$ ($p < 0,05$). Это говорит о высокой вариабельности показателей гликемии во 2 группе терапии. Графическое изображение представлено на рисунке №17

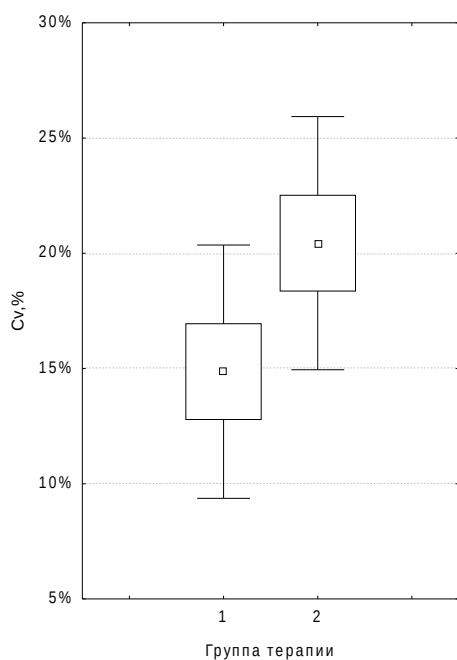


Рисунок №17– Диаграмма размаха показателей variability гликемии для двух групп пациентов

(На диаграмме: метка - среднее, бокс - стандартная ошибка среднего, размах ("усы") - стандартное среднеквадратичное отклонение среднего).

3.7 Клинические случаи

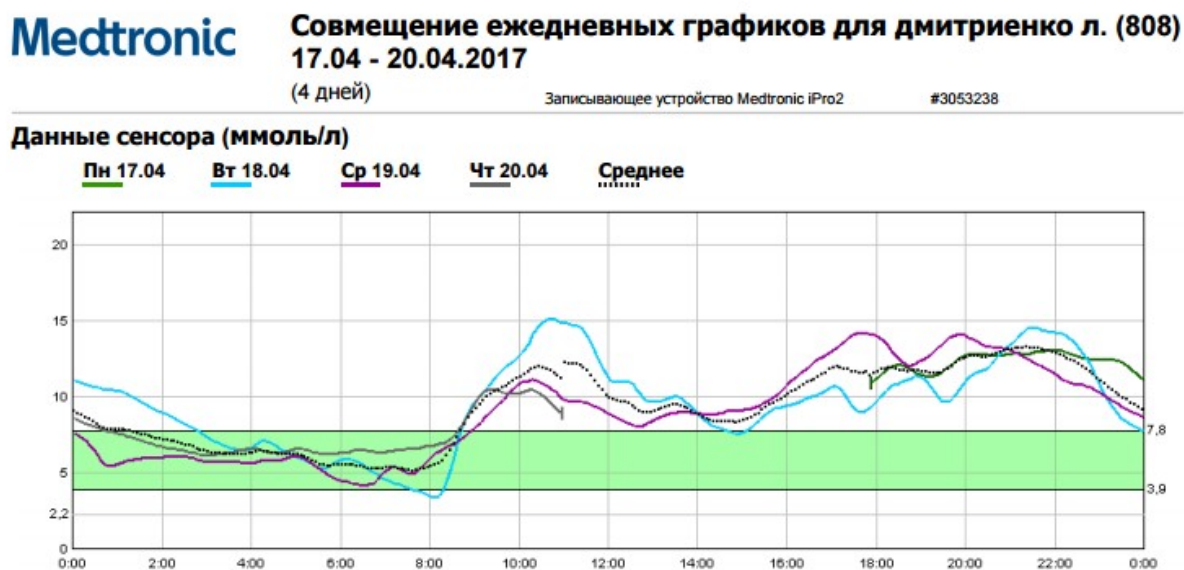
Для иллюстрации нарушений углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, анализированных с использованием суточного мониторинга гликемии мы приведем 2 клинических примера

Пациентка Д, 66 лет, сахарный диабет выявлен 20 лет назад на фоне ожирения и артериальной гипертензии. В течении длительного времени получала препарат первой линии -метформин, затем препараты сульфонил мочевины, длительно. В связи с неудовлетворительным гликемическим

контролем была назначена инсулинотерапия 7 лет назад. Получает в настоящий момент - метформин 3000 мг, виктоза 1,2 мг, лантус 22 ед в сутки. Гликемия от 8,0 – 12,0 ммоль/л. АГ в течении 20 лет, свысококми цифрами до 200/ 100 мм ртмт, получает гипотензиынепрепараты конкор 10 мг и валодип 20 мг в сутки. В 2009г – перенесла острый инфаркт миокарда по передне-перегородочной стенке левого желудочка, проведена операция реваскуляризации, АКШ. Наблюдается у невропатолога с Дз: Болезнь Паркинсона, дрожательно-ригидная форма

При осмотре – висцеральный тип ожирения, рост 160 см, вес 95 кг ИМТ 39 кг/м2. В последние 2 года отмечает выраженную прибавку в весе, до 15 кг. АД при осмотре – 140/90 мм рт ст. лабораторные данные: глюкоза 8.00 – 10,4 ммоль/л, С- пептид – 2,69 нг\мл, инсулин – 10,09 мк МЕ/мл. Липидный обмен – холестерин – 3,9 ммоль/л, ТГ – 3,7 ммоль/л, ЛПВП –1,13 ммоль\л, ЛПНП -1,8 ммоль/л.

Данные представлены на рисунке №18



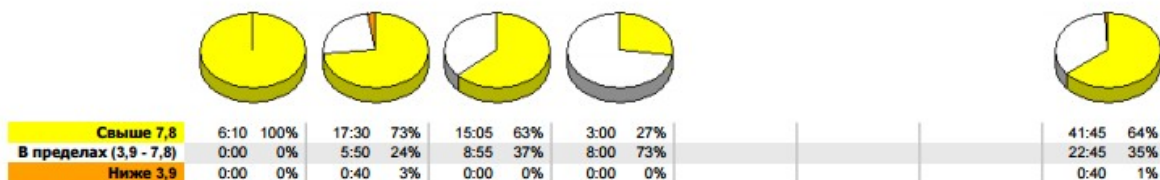
	Пн 17.04	Вт 18.04	Ср 19.04	Чт 20.04	В среднем / всего
# значений сенсора	74	288	288	132	782
Наибольший	13,0	15,2	14,2	10,5	15,2
Наименьший	10,9	3,4	4,2	6,2	3,4
Среднее	12,3	9,5	9,0	7,4	9,2
Стандартное отклонение	0,6	2,9	3,0	1,4	2,9
MAD %	11,4	15,5	5,4	24,1	11,9
Корреляция	НИИ	0,94	0,99	НИИ	0,91
# действительных калибровок	2	4	4	1	11
Назначение	X			X	

X: используйте клиническую оценку S: без данных сенсора C: без калибровки ГК

Сводка по отклонениям (ммоль/л/день)

	Пн 17.04	Вт 18.04	Ср 19.04	Чт 20.04	В среднем / всего
# Отклонений	1	3	1	1	6
# Отклонений выше цели	1	2	1	1	5
# Отклонений ниже цели	0	1	0	0	1
ППК выше предела	4,54	2,27	1,95	0,47	2,06
ППК ниже предела	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00

Распределение по длительности (чч:мм)



Клинический случай №2

Пациент Б.Мужчина, 52 лет, **СД 2 типа** выявлен 6 лет назад на фоне ожирения и АГ. В течение длительного времени принимал Диабетон и Метформин, около года назад в связи с подъемами глюкозы от 14,0 до 22,0 ммоль/л в течение дня назначен базальный инсулин Лантус вечером с постепенным увеличением дозы до 28 ед/сутки и максимальных дозах ПСП. На фоне усиления сахароснижающей терапии частые эпизоды гипогликемии. АГ с 45 лет, принимает Конкор 10 мг в день, Диротон 20 мг/сутки, Индап 2,5 мг утром. Анамнез: у матери – сахарный диабет, АГ. При осмотре - Висцеральный тип ожирения. Рост – 178 см, вес – 124 кг, ИМТ – 39 кг/м, отмечает выраженную прибавку в весе за последние 6-7 месяцев (13 кг). АД – 135/80 мм рт.ст. на терапии. Лабораторные данные: гликированный гемоглобин 10,89%, С- пептид – 3,5 мк МЕ\мл, инсулин – 10,4 нг/мл, холестерин – 7,9 ммоль/л, триглицериды – 4,8 ммоль/л, ЛПВП – 0,87, ЛПНП – 6 ммоль/л, индекс НОМА-IR – 7,76

Данные пациента по отчету представлены на рисунке №19

Рисунок №7

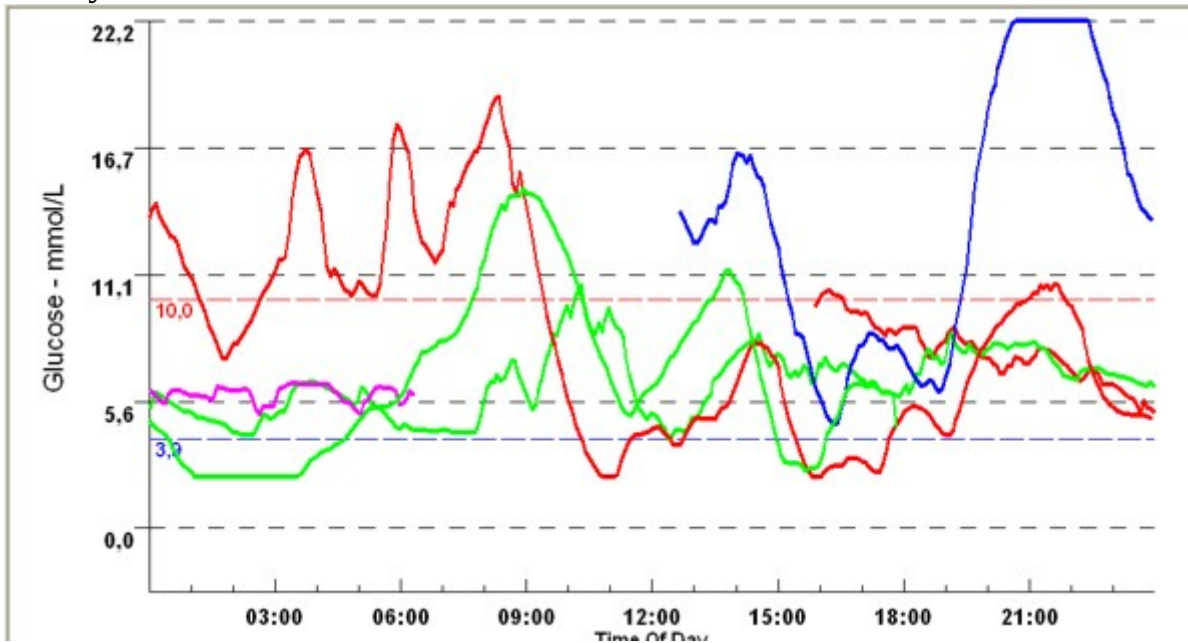


Рисунок №20 Сводные данные по результатам суточного мониторинга гликемии ц пациента Б.

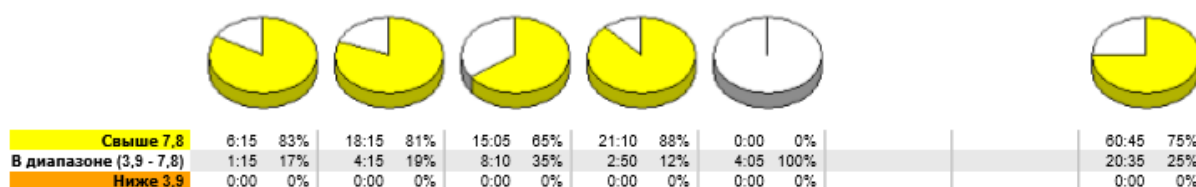
	Пт 06.03	Сб 07.03	Вс 08.03	Пн 09.03	Вт 10.03	В среднем / всего
# значений сенсора	90	270	279	288	49	976
Наибольший	21,3	21,8	21,3	17,7	5,1	21,8
Наименьший	6,8	4,3	4,1	5,2	3,9	3,9
Среднее	13,2	12,5	10,8	11,1	4,3	11,3
Стандартное отклонение	5,0	4,9	4,5	2,8	0,3	4,5
MAD %	11,8	49,0	1,3	10,4	Н/И	15,6
Корреляция	Н/И	Н/И	1,00	Н/И	Н/И	0,84
# действительных калибровок	2	2	3	3	0	10
Назначение	X	X			C	

X: используйте клиническую оценку S: без данных сенсора C: без калибровки ГК

Сводка по отклонениям (ммоль/л/день)

	Пт 06.03	Сб 07.03	Вс 08.03	Пн 09.03	Вт 10.03	В среднем / всего
# Отклонений	2	2	4	2	0	10
# Отклонений выше цели	2	2	4	2	0	10
# Отклонений ниже цели	0	0	0	0	0	0
ППК выше предела	5,46	5,01	3,70	3,45	0,00	3,97
ППК ниже предела	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Распределение по длительности (ч:мм)



По этим двум клиническим случаям можно сделать вывод: у этих пациентов, получающих разные схемы терапии, при одинаково высоком уровне гликированного гемоглобина (7,89% и 10,89%) отмечаются разные типы variability гликемии. В первом случае variability 14,54%, а во втором случае она оставила 21,91%. Эти данные говорят о большей variability гликемии во втором случае, так как это обусловлено гиперинсулинемией, как в результате сахарного диабета 2 типа, так и под влиянием получаемой терапии препаратами сульфонилмочевины, чей основной эффект заключается в стимулировании клеток поджелудочной железы к секреции инсулина. Тогда как в первом случае пациент получает терапию препаратами ряда инкретинов, чей эффект заключается в воздействии на гиперинсулинемию и повышении чувствительности периферических тканей к инсулину. Данные эффекты препаратов из класса инкретинов также предотвращают возникновение гипогликемических состояний, в конечном итоге это положительно влияет на variability гликемии.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия ведения пациентов с СД 2 типа должна основываться на многофакторном подходе к терапии с учетом гетерогенности метаболических нарушений, необходимости коррекции инсулинорезистентности.

При наличии ССЗ достижение эффективного гликемического контроля по уровню гликированного гемоглобина затруднено рисками развития осложнений на фоне нестабильной вариабельной гликемии, которая способствуя высокому выбросу катехоламинов, в свою очередь, усиливает инсулинорезистентность и может способствовать развитию фатальных сердечно-сосудистых осложнений.

В данном исследовании показано наличие достоверно более высокого уровня вариабельности гликемии и инсулинорезистентности в группе больных с сахарным диабетом при наличии ССЗ на фоне терапии препаратами способствующими нестабильности гликемического контроля. При этом показатели гликированного гемоглобина и липидного спектра не отличались в обеих группах.

У больных сахарным диабетом с ССЗ необходимо контролировать показатели вариабельности гликемии и показатели инсулинорезистентности при выборе сахароснижающей терапии. Рекомендуются отдавать предпочтение препаратам с доказанным нейтральным или положительным эффектом на сердечно сосудистые исходы.

Нарушения углеводного и липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом на фоне перенесенных ССЗ достоверно выше, чем в группе пациентов без ССЗ, при одинаково высоком уровне гликированного гемоглобина

Для коррекции углеводных нарушений у группы пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечно - сосудистыми заболеваниями необходимо учитывать не только целевые показатели гликемии, но и степень вариабельности и индекс инсулинорезистентности, что обеспечит в дальнейшем провести модификацию сахароснижающей терапии.

Наиболее оптимальные схемы терапии основаны на сочетании терапии инсулинорезистентности.

По результатам проведенного исследования можно рекомендовать внедрение в практику методов исследования углеводного обмена, основанных на оценке индекса инсулинорезистентности (НОМА) а также в сочетании с показателями вариабельности гликемии.

ВЫВОДЫ :

1. У пациентов с сахарным диабетом, предиабетом и ССЗ показатели инсулинорезистентности (индекс НОМА) и коэффициент вариабельности гликемии достоверно выше, чем в группе пациентов без ССЗ, при одинаково высоком уровне гликированного гемоглобина.
2. При коррекции углеводных нарушений необходимо учитывать не только целевые показатели гликемии, но и степень вариабельности и индекс инсулинорезистентности.
3. Наиболее оптимальные схемы терапии базируются на сочетании терапии инсулинорезистентности терапией препаратами современного класса - инкретиномиметиками.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

Данное исследование позволит оптимизировать диагностические и терапевтические методы ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с сердечно - сосудистыми заболеваниями в практике эндокринологов, кардиологов и врачей общей практики, и позволит проводить обоснованный подбор сахароснижающей терапии у данной группы пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. IDF diabetes atlas. 7thed. Brussels: International Diabetes Federation, 2015
2. Здоровье населения республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2014 году. Статистический сборник. Астана, 2012-2015 гг.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus// Diab. Care – 2011, V.43(Suppl. 1), P.S62-S69
4. Matheus A.S., Tannus L.R. Cobas R.A., Palma C.C., Negrato C.A., Gomes M.B. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. Int. J. Hypertens. 2013. – P.653-789.
5. Aander C.M. et al Diabetes mellitus and cardiovascular disease. Pract Diabetologia 2002 V.21 , P.21-28.
6. Inzucchi 2015; AACE/ACE Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm 2016. <https://www.aace.com/publications/algorithm>
7. Riddle M.C Effects of intensive glucose lowering I the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial/ Circulation 2010 - V.122, P.844-846
8. Erdmann E., Dormandy J.A., Charbonnel B., et al The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study// J. Amer. Coll. Cardiol 2007 May 1, V.49(17), P. 1772-1780
- 9. Steven P. Marso, Gilbert H. Daniels, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes N Engl J Med July 2016; Vol. 375: P.311-322**
10. Patel A., Mac Mahon S., Chalmers j., Neal B., Billot L., Woodward M., Marre M., Cooper M., et al Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes N Engl J Med 2008 Jun 12 V.358 – P.2560-72
11. Monnier L., Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? - DiabetesCare 2008 – V.31(Suppl.2) – P.150-154
12. R. Derr et al - Is HbA1C Affected by Glycemic Instability. Diabetes Care 2003, V.26(10) – P.2728-33
13. Kilpatrick E.S., Rigby A.S., Atkin S.L., A1C Variability and the Risk of Microvascular Complications in Type 1 Diabetes: Data from the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care.2008, V.31(11) – P.2198-2202
14. Piconi L., Quagliaro L., Assaloni R., Da Ros R., Maier A., Zuodar G., et al Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis

- through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes Metab. Res. Rev* 2006 V.22(3) – P.198-203
15. Risso A. Mercuri F., Quagliaro L. Damante G., Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cell in culture// *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001 Nov, V.281(5), P. 924-930.
 16. Li Y.W., Aronov W.S. Diabetes mellitus and cardiovascular disease *J. Clinical Experiment Cardiol* 2011 – V.2 – P.2
 17. Gaede P. Lund-Andersen H., Parving H.-H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med* 2008 – V.358. – P.580-591
 18. Bethel M.A. Green J.B., Paul S.K., et al Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease *Am. Heart J.*, 2013 – V.166 – P.983-989
 19. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет , диагностика , лечение, профилактика «Изд. Медицинское информационное агентство» 2011г– Том 1, стр 94-105.
 20. Ryden L., Grant P.J, Anker S.D., ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013 - V.34 – P.3035-3087
 21. Report of a WHO/IDF Consultation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia, 2006
 22. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2012. – *Diabetes Care* 2012 – V.35 – S11-S63
 23. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Петунина Н.А., Сухарева О.Ю. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа// *Сахарный диабет* – 2011 - №1 – С.98-108
 24. Сахарный диабет в Казахстане: новые данные. Базарбекова Р.Б., Зельцер М.Е. Косенко Т.Ф. Абубакирова Ш.С. Арстанбекова А.Е. *Журнал Алматинского государственного института усовершенствования врачей* №4 2011г.
 25. Базарбекова Р.Б., Зельцер М.Е., Абубакирова Ш.С., Досанова А.К. «Консенсус по диагностике и лечению сахарного диабета» Алматы 2011/
 26. Шестакова М.В., Брескина О.Ю. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления и, подходы к лечению. *Consilium Medicum* – 2002.-№10. – стр.25-35

27. Borona E., Kiechl S., Willeit J. et al. Prevalence of Insulin resistance in metabolic disorders. The Brunneck Study/ *Diabetologia* – 1998. – Vol.47. – P.1643-1648
28. Clark M.G., Wallis M.G., Barrett E.J et al. Blood flow and muscle metabolism: a focus on insulin action/ *American Journal of Physiology*. – 2003. – Vol.284. – P.E241-258.
29. Ghosh S., Watanabe R.M., Valle T.T et al. The FinLand-United States investigation of non-insulin-dependent diabetes mellitus genetics (FUSION) study. I. An autosomal genome scan for genes that predispose to type 2 diabetes// *American Journal of Human Genetics*. – 2000. – Vol.67. – P.1174-1185
30. Rosetti L., Glucose toxicity: the implications of hyperglycemia in the pathophysiology of diabetes mellitus// *Clinical Investigation Medicine*. – 1995. – Vol.18 – P.255-260
31. Stumvoll M., Goldstein B.J., van Haeften T.W. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy// *Lancet*. – 2005. – Vol.365(9467). – P.
32. Zimmet P., Shaw J., Alberti G.,// Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabetic medicine*. – 2003. - Vol.20(9) - P.693-702.
33. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al., A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*. 1991; Vol.151: P.1141-1147.
34. Celermajer D.S. Sorensen K.E., Gooch V.M. et al Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis// *Lancet* 1992, V 320, P.1111-1115
35. Mancia G., Bombelli M., Corrao G., et al Metabolic Syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives// *J.Hypertens*. 2007 v.49, P. 40-47
36. Caballero A.E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease// *Obes.Res* 2003, V.11, P.1278-1289
37. Neaton JD, Wentworth DN, Cutler J, Kuller L. Risk factors for death from different types of stroke. Multiple Risk Factor Intervention trial Research Group. *Ann Epidemiol*. 1993; 3 : 493-499.
38. Kannel W.B., McGee D.E. Diabetes, and cardiovascular disease:: the Frammingam study. *JAMA*, 1979 vol.241, 2035-2038 [108]
39. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus// *N. Engl. J Med*, 1993; Vol. 329: 977-986
40. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.

41. UK Prospective Diabetes Study Group. Cost effectiveness analysis of improved; blood pressure control in hypertensive patients with; type 2 diabetes: (UKPDS 40) *BMJ* 1998;317:720-26.
42. Radermecker R.P., Philips J.C., Jandrian B., Paquot N., Scheen A.J, Blood glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Results of ACCORD, ADVANCE and VA-Diabetes trials, *Rev. Med Liege*, 2008, Jul-Aug; Vol.63(7-8) P.511-518
43. Fuchtenbusch M., Hummel M., Intensive blood sugar treatment in type 2 diabetes: no evidence for increased mortality in the ADVANCE study compared with ACCORD study. *MMW Fortschr. Med.* 2008 Apr 24, Vol 150(17), P.42-4
44. Dluhy R.G., McMahon G.T. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials, *New England Journal of Medicine*, 2008 Vol.358, P.2560-2572
45. ADVANCE Management Committee. Study Rational and Design of ADVANCE: Action in diabetes and vascular disease –preterax and diamicron MR controlled evaluation. *Diabetologia* 2001 Vol.44., P.1118-112
46. Ruigomez A., Rodrigues L.A. Presence of diabetes related complication at the time of NIDDM diagnosis: an important prognostic factor. *Eur.J.Epidemol* 1998 Vol.14(15), P.439-445
47. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). // *Lancet* 1998; 352: 837-53. [9]
48. UK Prospective Diabetes Study Group: Response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients (UKPDS 7). *Metabolism* 1990; 39:905-12. [11]
49. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.. Effect of intensive, blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 850-53. [12]
50. UK Prospective Diabetes: Study Group; Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS) *Lancet* - 1998- 352: 854-65 [13]
51. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas? or insulin? compared with conventional treatment and risk of complications in patients with, type 2 diabetes; UK Prospective Diabetes" Study Group (UKPDS) Intensive blood-glucose controls with sulphonylureas or insulin compared with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes, *Lancet* 1998: 352; 837-885 [14]
52. UK Prospective* Diabetes Study Group. Tight Blood pressure control; and risk; of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: (UKPDS 38) *BMJ* 1998; 317:703-13. [15]

53. UK Prospective Diabetes Study Group. Cost effectiveness analysis of improved; blood pressure control in hypertensive patients with; type 2 diabetes: (UKPDS 40) *BMJ* 1998;317:720-26. [28]
54. Long-term results of Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 2008; 23 (suppl. 2): B21-B29 [18]
55. Hundal RS., Krssak M., Dufour S. et al., Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes // *Diabetes* – 2000.-. Vol. 49 - p. 2063-2069
56. Harris S., Ekoe J., Zdanowicz Y. et al. Glycemic control and morbidity in the Canadian primary care setting: results of the diabetes in Canada evaluation study. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2005, 70 (1), 90-97
57. Boden G. Shulman GI. Free acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in development of insulin resistance and P-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest.* 2002; 32 (suppl. 3): 14-23
58. Anderson WD, Klein JL, Alexander RW et al. Early Atherosclerosis selectively impairs coronary artery endothelial function, *Circulation* 2002; vol. 86 (suppl. 1): 611-618 [63,84]
59. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. // *Diabetes* - 1988 - Vol. 37. -p. 1595-1607 [26]
60. Richard P., Donahue A., Trevor J. Hyperinsulinemia and resistance: association with cardiovascular risk. *Cardiovascular factors.* 1993, 12-18 [110]
61. Rosen ED., Spiegelman BM., Tumor necrosis factor as a mediator of insulin resistance of obesity// *Current Endocrinol Metab* - 1999- Vol/6 - p. 170-176. [46]
62. Sevter CP, Digby JE, et al., Regulation of tumor necrosis factor-alpha release from human adipose tissue in vitro // *J Endocrinol* - 1999 - Vol. 163- p.33-38. [47]
63. Haffner S.M. Metabolic syndrome, diabetes and coronary syndrome// *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2002 – V.132 – P.31-37
64. Cziraky M.J. Management of Dyslipidemia in Patients with metabolic Syndrome// *J Amer. Pharm Assoc.* – 2004. – V.44(4) – P.478-488
65. Shepherd J., Plasma triglyceride and the risk for vascular disease// *Medical Cardiology* – 2005 – V9(2)
66. Чазова И.Е. Мычка В.Б. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертония// *Сердце* – 2003 – Т.2№3 – С.102-144
67. Мычка В.Б. Метаболический синдром : миф или реальность?// *Системные гипертензии* – 2008 - №2 – С.41-49
68. Randle P.J., Garland P., Hales C. et al// The glucose- fatty acid cycle; it's role in insulin sensitivity and metabolic disturbance oh diabetes mellitus// *Lancet* – 1963 – V.1 – P.785-789
69. Grassi G., Delloro R., Facchini A. et al. Effect of central and peripheral fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives// *J.Hypertens.*2004 – V.22 – P.2363-2369

70. Fruhbeek G., Salvador J., // Relation between leptin and regulates of glucose metabolism // *Diabetologia* - 2000 -43(1): 3-12
71. Trujillo ME, Scherer PE Adiponectin: journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome.// *J Intern Med* - 2005- 257: 167-175 [44]
72. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003
1. Clauser E., Leconte I., Auzan C., Molecular basis of Insulin Resistance. *Hormone Research*, 1992, 38:5-12
73. Fronzo R.A. Patogenesis of type 2 diabetes mellitus: a blanked overview. *Diabetologia* 1992, vol. 35:389-397 [74]
74. De Fronzo R.A. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*, 1988, 37:667-687 [77]
75. Fruhbeek G., Salvador J., // Relation between leptin and regulates of glucose metabolism // *Diabetologia* - 2000 -43(1): 3-12
76. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J- Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003; 10 (4): S1-S10 [104]
77. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет , диагностика , лечение, профилактика – Том 1, стр.351-353
78. Armer P. Insulin resistance in type 2 diabetes – role of adipokines// *Curr.Mol. Med* 2005 – V.5 – P.333-339
79. Goodpaster B.H., Krishaswami S., Harris T.B. et al Obesity, regional body fat distribution and the metabolic syndrome in older men and women// *Arch. Intern. Med* 2005 – V.165 – P.777-783
80. Smith T., Growth-hormone - induced insulin resistance: role of the insulin receptor, IRS 1, GLUT 1, GLUT 4. *Am. J Physiol*. 1997, Vol. 272; 10711079. [68]
81. Pontiroli A., Carpa F., Veglia F., Genetic contribution of polymorphism of the GLUT 1 and GLUT 4 genes to the susceptibility to the the 2 diabetes mellitus in different population. *ActaDiabetol*. 1996, vol. 33:193-197 [69]
82. Bierman EL, George Lyman Duff Memorial lecture: Aterogenesis in diabetes. *Atherosclerosis and Tromb* 1992; 12(6): 647-656
83. Boden G. Shulman Gl. Free acids in obesity and type 2 diabetes: defining their rile in development of insulin resistance and P-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 2002; 32 (suppl. 3): 14-23
84. Solini A., De Fronso R A., Insuline resistance, hypertension and cellular ion transport systems. *ActaDiabetol. Lat*. 1992, vol. 29: 196-200 [90]

85. Lansberg L., Patophysiology of Obesity-related hypertension: role of insulin and sympathetic nervous system. *J of Cardiovasc. Pharmacology* 1994, 23(suppl. 1): 1-8 [80]
86. Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert Panel on Detection, Evaluation* and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 2001; 285:2486-2497 [121]
87. Richard P., Donahue A., Trevor J. Hyperinsulinemia and resistance: association with cardiovascular risk. *Cardiovascular factors*. 2003, 12-18 [110]
88. The Diabetes Prevention Program Research Group. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*, 2005; V.28, P.888-94
89. Hundal RS., Krssak M., Dufour S. et al., Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes // *Diabetes - 2000* Vol. 49 - p. 2063-2069
90. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2012. – *Diabetes Care* 2012 – V.35 – S11-S63
91. Scirica B.M., Bhatt D.L, Braunwald E et al Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* 2013 – V.369(14) – P.1317-1326
92. White W.B, Cannon C.P., Heller S.R. et al Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2013 – V.369(14) – P.1327-1335
93. U.S Food and Drug Administration FDA News Release (25-nov 2013) FDA requires removal of certain restrictions on the diabetes drug Avandia.
94. Rosenstock J., Jelaska A., Frappin G., et al Improved glucose Control With Weight Loss, Lower Insulin Doses, and No Increased Hypoglycemia With Empagliflozin Added to Titrated Multiple Daily Injections of Insulin in Obese Inadequately Controlled Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2014 V.37(7), - P.1813-1823.
95. Kendall D.M, Rubin C.J, Mohideen P., Ledezine J.M., Belder L., Cross J., DeFronzo R.A et al Improvement of glycemic control, triglycerides, and HDL cholesterol levels with muraglytar, a dual (alpha/gamma) peroxisome proliferator-activated receptor activator in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformine monotherapy: A double blind, randomized, pioglitazone-comparative study. *Diabetes Care* 2006, V.29, P.1016-1023.