



# Многофакторный подход к управлению сахарным диабетом 2 типа: фокус на препараты инкретинового ряда

*В рамках юбилейной конференции «Эндокринология – вызовы 21 века» 14 октября 2021 г. в Москве состоялся симпозиум при поддержке компании «Берлин-Хеми/А. Менарини». Одним из ключевых докладов мероприятия был доклад заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководителя отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора Ашота Мусаеловича МКРТУМЯНА. Ведущий российский эксперт в области диабетологии рассказал о преимуществах использования препаратов инкретинового ряда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.*



**В** начале выступления спикер сделал акцент на словосочетании «многофакторный подход» как ключевом термине современной диабетологии. В настоящее время фокус терапии сахарного диабета (СД) 2 типа сместился с глюкоцентрического на патофизиологический, что предполагает воздействие на ключевые процессы развития и прогрессирования заболевания.

Патофизиологически обоснованная терапия оказывает влияние и на риск развития или прогрессирования сочетанных патологий. Это особенно актуально в отношении пациентов с СД 2 типа. Установлено, что при СД 2 типа патогенетические механизмы сердечно-сосудистых и почечных нарушений едины. Кроме того, они усиливают друг друга, то есть речь уже идет о кардиоренальном континууме. Таким образом, для коррекции сердечно-сосудистого риска у больных СД 2 типа также требуется многофакторный подход: улучшение контроля гликемии, артериального давления и дислипидемии.

В одном из хрестоматийных исследований UKPDS было доказано, что снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) у больных СД 2 типа всего на 1% способствовало уменьшению риска развития микроангиопатии на 37%, катаракты – на 19%, острого инфаркта миокарда и сердечной недостаточности – на 16%, ампутации нижних конечностей – на 43%, общей смертности – на 6%<sup>1</sup>. Однако необходимо добиваться не просто снижения HbA1c, что, несомненно, важно, а достижения индивидуальных целевых значений.

Помимо гипергликемии еще одним мощным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений признана избыточная масса тела. Существует четкая патофизиологическая связь между ожирением, инсулинорезистентностью и риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что ожирение поддерживает вялотекущее воспаление. Так, адипоциты, из которых в основном состоит жировая ткань, вырабатывают большое

количество цитокинов, в том числе провоспалительных. Это приводит к развитию хронического воспаления и нарушению секреции адипокинов. Нарушение секреции, а также действия адипокинов может быть ведущим фактором развития инсулинорезистентности, нарушения метаболизма липидов и глюкозы. Данные пептиды оказывают разнонаправленное влияние на организм и при нарушении взаимодействия способствуют возникновению ассоциированных с ожирением социально значимых заболеваний и состояний, таких как атеросклероз, СД 2 типа, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, инсульт.

Артериальная гипертензия – достаточно часто выявляемая патология у лиц с СД 2 типа. Повышенное артериальное давление у таких больных может быть следствием инсулинорезистентности. Избыточная выработка инсулина в качестве компенсаторного механизма способствует ретенции натрия в почечных канальцах, а она, по закону

<sup>1</sup> 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. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.



## Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

осмотического градиента жидкости, приводит к волно-зависимой гипертензии.

Артериальная гипертензия – один из значимых факторов возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Установлено, что снижение артериального давления способствовало уменьшению риска смерти на 32%, развития инсульта на 44%<sup>2,3</sup>. По словам профессора А.М. Мкртумяна, гипогликемия в отношении сердечно-сосудистого риска может быть даже опаснее умеренной гипергликемии. Гипогликемия ассоциируется со значительным повышением частоты сердечно-сосудистых событий, нефатальных инфарктов и инсультов, сердечно-сосудистой смерти. Так, при тяжелой гипогликемии частота сердечно-сосудистых событий составляла 16,8%, без тяжелой гипогликемии – 10,2%<sup>4</sup>.

С учетом сказанного идеальный препарат для лечения сахарного диабета должен быть эффективным, безопасным (прежде всего в отношении гипогликемий) и удобным для применения. Кроме того, он должен влиять и на такие факторы сердечно-сосудистого риска, как избыточная масса тела, дислипидемия и артериальное давление. «Главное, что такая терапия должна быть патофизиологически обоснованной», – подчеркнул профессор А.М. Мкртумян.

Согласно последним данным, немаловажная роль в развитии СД 2 типа отводится инсулинозависимым гормонам, или инкретинам, которые вырабатываются в кишечнике в ответ на прием пищи и стимулируют секрецию инсулина. На сегодняшний день установлено, что из 11 патофизиологических элементов, ассоциированных с развитием СД 2 типа, инкретины могут восстановить семь<sup>5</sup>. Поэтому инкретин-направленную терапию можно считать патофизиологически обоснованной.

Инкретины играют ключевую роль в регуляции гомеостаза глюкозы<sup>6-8</sup>. При пероральном приеме пищи углеводы, содержащиеся в ней, стимулируют секрецию таких инкретинов, как глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинозависимый полипептид (ГИП). Период полураспада ГПП-1 составляет от 60 до 120 секунд. Для здорового организма этого времени достаточно, чтобы произошел глюкозозависимый выброс инсулина. Однако у больных СД 2 типа уровень инсулинозависимых гормонов снижен, особенно уровень ГПП-1. В этом случае необходима либо заместительная терапия аналогами на-

званных гормонов, либо подавление дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) – фермента, который ингибирует инкретины. Подавление ДПП-4 приводит к повышению уровня и активации собственных ГПП-1<sup>9,10</sup>.

Терапия ингибиторами ДПП-4 влияет на все показатели гликемического контроля: и на гликированный гемоглобин, и на гликемию натощак, потому что подавляет продукцию глюкозы печенью, и на постпрандиальную гликемию, и на суточную амплитуду колебаний гликемии<sup>11,12</sup>. В плацебоконтролируемом исследовании показано, что на фоне приема ситаглиптина (препарата Кселевия®) уровень активной формы ГПП-1 (уровень собственных инкретинных) и С-пептида повышался, а уровень глюкагона и глюкозы, наоборот, снижался<sup>13</sup>.

В сравнительном исследовании ситаглиптина и метформина у пациентов с СД 2 типа установлено, что ситаглиптин не менее эффективен, чем метформин, в снижении гликемии<sup>14</sup>.

Даже сульфонилмочевина, мощнейший секретоген, причем глюкозозависимый, в комбинации с метформином была сопоставима с комбинацией ситаглиптина и метформина в отношении снижения уровня HbA1c<sup>15</sup>.

<sup>2</sup> National Diabetes Statistics Report, 2014 – CDC stacks // [https://stacks.cdc.gov/view/cdc/cdc\\_23442\\_DS1](https://stacks.cdc.gov/view/cdc/cdc_23442_DS1).

<sup>3</sup> UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // *BMJ*. 1998. Vol. 317. № 7160. P. 703–713.

<sup>4</sup> Zoungas S., Patel A., Chalmers J. et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 15. P. 1410–1418.

<sup>5</sup> Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E. et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the  $\beta$ -cell-centric classification schema // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. № 2. P. 179–186.

<sup>6</sup> Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes // *Lancet*. 2006. Vol. 368. № 9548. P. 1696–1705.

<sup>7</sup> Nauck M.A. Unraveling the science of incretin biology // *Eur. J. Intern. Med.* 2009. Vol. 20. Suppl. 2. P. S303–308.

<sup>8</sup> Kendall D.M., Cuddihy R.M., Bergenstal R.M. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use // *Am. J. Med.* 2009. Vol. 122. № 6. Suppl. P. S37–50.

<sup>9</sup> Rothenberg P. Roles of insulin and glucagon in normal glucose homeostasis // *Diabetes*. 2000. Vol. 49. № 1. P. A39. Abstr. 160-OR.

<sup>10</sup> Deacon C.F., Nauck M.A., Toft-Nielsen M. et al. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH<sub>2</sub>-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects // *Diabetes*. 1995. Vol. 44. № 9. P. 1126–1131.

<sup>11</sup> Hirsch I.B. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Of course it does! // *Diabetes Care*. 2015. Vol. 38. № 8. P. 1610–1614.

<sup>12</sup> Monnier L., Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. № 2. P. S150–154.

<sup>13</sup> Auling B.A., Bedorf A., Kutscherauer G. et al. Defining the role of GLP-1 in the enteroinsular axis in type 2 diabetes using DPP-4 inhibition and GLP-1 receptor blockade // *Diabetes*. 2014. Vol. 63. № 3. P. 1079–1092.

<sup>14</sup> Kushner P. Minimizing the risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2010. Vol. 3. P. 49–53.

<sup>15</sup> Seck T., Nauck M., Sheng D. et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study // *Int. J. Clin. Pract.* 2010. Vol. 64. № 5. P. 562–576.



Не менее актуальный вопрос – сердечно-сосудистая безопасность сахароснижающих препаратов. Профиль сердечно-сосудистой безопасности алоглиптина и плацебо сравнивали в исследовании EXAMINE<sup>16</sup>, ситаглиптина и плацебо – в исследовании TECOS<sup>17, 18</sup>. В исследовании TECOS было показано, что ситаглиптин non-inferiority, то есть не хуже, чем плацебо, но и non-superiority, то есть не лучше, чем плацебо, в отношении кардиобезопасности.

Полученные в ходе исследований данные свидетельствуют о сердечно-сосудистой безопасности данного класса препаратов.

Что касается частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, то в исследовании саксаглиптина, который тоже является ингибитором ДПП-4, установлено повышение частоты госпитализаций на фоне его применения по сравнению с приемом плацебо<sup>19</sup>. Однако в исследовании ситаглиптина такой негативный эффект не наблюдался. По частоте госпитализаций по причине сердечной недостаточности терапия ситаглиптином оказалась сопоставима с приемом плацебо<sup>17</sup>.

Установлено также, что добавление ситаглиптина к ранее проводившейся сахароснижающей терапии способствовало уменьшению инсулинорезистентности и улучшению липидного профиля (снижению уровня общего холестерина и, что самое главное, атерогенных липопротеинов низкой плотности)<sup>20</sup>. «Таким образом, ситаглиптин влияет и на другие факторы сердеч-

но-сосудистого риска», – констатировал спикер.

Еще один важный факт, связанный с приемом ситаглиптина, касается сокращения области инфаркта за счет ГПП-1-зависимого механизма, что было подтверждено в эксперименте на животных моделях<sup>21</sup>. Эффект наблюдался при гликемии 11 ммоль/л.

Следует отметить, что данный вопрос вызывает много дискуссий: это действительно результат ингибирования ДПП-4 или же это результат повышения уровня ГПП-1? Когда возникает ишемия, организм из костного мозга направляет поток стволовых клеток в область ишемии, где осуществляется дифференцировка этих клеток в кардиомиоциты. Осуществляется этот процесс под влиянием фактора дифференцировки стволовых клеток. Этот фактор угнетен при высоком уровне ДПП-4.

В настоящее время также доказана способность ситаглиптина уменьшать альбуминурию<sup>22</sup>. Так, на фоне приема ситаглиптина показатели альбуминурии существенно снижаются уже через полгода. При приеме других сахароснижающих препаратов такого эффекта не отмечается.

Стартовая комбинированная терапия ситаглиптином и метформином гораздо эффективнее монотерапии метформином<sup>23</sup>, поэтому она должна быть назначена как можно раньше тем пациентам, которые не достигают целевых показателей или у которых на старте HbA1c превышает хотя бы на 1% целевой показатель, например 8 вместо 7%. Фиксированные комбинации ха-

рактеризуются комплементарным механизмом действия, благодаря чему удается более быстро достигать гликемического контроля при меньших дозах каждого из их компонентов.

Кроме того, ранняя интенсивная комбинированная терапия способна скорректировать патофизиологические нарушения, о которых было сказано выше, и предотвратить развитие осложнений.

Одной из таких комбинаций является фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина (препарат Велметия®). Ее применение способствует достижению целевых показателей гликемии у большинства пациентов с СД 2 типа.

В ходе обсуждения доклада были подняты вопросы о возможности применения метформина при наличии ожирения, но в отсутствие СД 2 типа.

По мнению профессора А.М. Мкртымяна, сегодня пациенты осведомлены о таких эффектах метформина, как активация генов долголетия, антиэйджинговый эффект, снижение аппетита и, как следствие, массы тела, профилактика развития сахарного диабета.

Для лечения предиабета метформин применяется с 2016 г. Согласно российским стандартам, диагноз «предиабет» устанавливается при уровне HbA1c от 6,0 до 6,4% включительно. Однако назначение метформина возможно и при HbA1c 5,7%, что согласуется со стандартами Международной федерации диабета и Американской диабетической ассоциации, согласно которым предиабет диагностируется при уровне HbA1c от 5,7 до 6,4%. ❁

<sup>16</sup> Zannad F, Cannon C.P, Cushman W.C. et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial // Lancet. 2015. Vol. 385. № 9982. P. 2067–2076.

<sup>17</sup> Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 3. P. 232–242.

<sup>18</sup> Scheen A.J., Paquot N. TECOS: confirmation of the cardiovascular safety of sitagliptin // Rev. Med. Liege. 2015. Vol. 70. № 10. P. 511–516.

<sup>19</sup> Di Lenarda A., Candido R., Cioffi G., Bossi A.C. The SAVOR-TIMI 53 study // G. Ital. Cardiol. (Rome). 2014. Vol. 15. № 6. P. 335–339.

<sup>20</sup> Derosa G. Sitagliptin added to previously taken antidiabetic agents on insulin resistance and lipid profile: a 2-year study evaluation // Fundam. Clin. Pharmacol. 2014. Vol. 28. № 2. P. 221–229.

<sup>21</sup> Mocanu et al. Poster presented at International Society for Heart Research meeting. NICE, 2009.

<sup>22</sup> Mori H., Okada Y., Arai T., Tanaka Y. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus // J. Diabetes Investig. 2014. Vol. 5. № 3. P. 313–319.

<sup>23</sup> Reasner C., Olansky L., Seck T.L. et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 7. P. 644–652.