

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ З ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

О. В. Дячек, Т. В. Остапенко

Резюме. Подається огляд закордонних наукових робіт з теми: лікування вперше виявленого цукрового діабету (ЦД) 2-го типу з урахуванням патофізіологічних механізмів розвитку гіперглікемії, ефективності і безпеки медикаментозних препаратів та їх цін. Пропонується схема лікування вперше виявленого ЦД 2-го типу на різних етапах розвитку хвороби з метою зменшення ускладнень і побічних ефектів лікування.

Ключові слова: цукровий діабет, гіперглікемія, глікований гемоглобін, антигіперглікемічна терапія.

Актуальність проблеми. Поширеність і захворюваність на ЦД 2-го типу збільшується по всьому світу в поєднанні з поширеністю західного стилю життя. Діабет 2-го типу і тепер залишається основною причиною серцево-судинних захворювань (ССЗ), ампутацій нижніх кінцівок, ниркової недостатності і сліпоти. Ризик мікросудинних ускладнень пов'язаний із загальним глікемічним навантаженням протягом тривалого часу, про який свідчить рівень глікованого гемоглобіну (*HbA1C*) [1, 2].

Перспективні дослідження *UKPDS* за 10-річний період спостереження продемонстрували можливий вплив ЦД на серцево-судинні захворювання [3]. Аналіз серцево-судинних захворювань у хворих з тривалим перебігом ЦД у дослідженнях *ACCORD*, *ADVANCE* показав, що зменшення *HbA1C* на 1 % пов'язано зі зниженням частоти нефатального інфаркту міокарда на 15 % [4].

Більшість цукрознижувальних препаратів, крім інсуліну, мають аналогічні значення зниження рівня *HbA1C* [5], але відрізняються профілем безпеки та патофізіологічними ефектами. Таким чином, існує необхідність індивідуального вибору рекомендацій найефективнішої таблетованої терапії.

Важливими залишаються питання щодо антигіперглікемічної терапії вперше виявленого ЦД 2-го типу:

1. Яка порівняльна ефективність антигіперглікемічних препаратів на довгострокові результати лікування, тобто на функції β -клі-

тин підшлункової залози, на серцево-судинну захворюваність і смертність?

2. Яка порівняльна характеристика профілю безпеки цих препаратів, а також чим вони відрізняються в підгрупах дорослих з ЦД 2-го типу?

3. Чи повинні об'єднуватися антигіперглікемічні препарати, враховуючі їх патофізіологічні ефекти, у хворих з різноманітними патологічними процесами, які призвели до гіперглікемії?

Більшість провідних рекомендацій [5, 8, 9] пропонують додавати в схему лікування один з декількох цукрознижувальних препаратів, якщо спосіб життя і метформін не в змозі утримувати цільові показники *HbA1C*.

Попередній консенсус *ADA/EASD* [5] пропонував монотерапію, в той час як *AACE/ACE* [10] запропонували почати лікування з комбінованої терапії у пацієнтів з *HbA1C* $\geq 7,6$ %.

Вищезазначені керівні принципи в основному базуються на ефективності та безпеці лікарських засобів, але не обов'язково враховують різні патофізіологічні дефекти, що призводять до гіперглікемії і підвищеного ризику серцево-судинних захворювань.

Сучасний досвід з антигіперглікемічної терапії базується на рекомендації ступеневої терапії діабету при збільшенні *HbA1C* вище цільових для запобігання прогресуванню захворювання [1, 6], а з плином часу – призначенні інтенсивної інсулінотерапії. Ретроспективно аналіз показує, що не завжди перехід хворого на наступний етап терапії здійснюється своєчасно. Це може бути пов'язано з за-

тримкою реакції лікаря на зміну *HbA1C* у пацієнта [13]. Однією з можливих причин цієї затримки є те, що інші цукрознижувальні препарати, крім метформіну, тобто препарати сульфонілсечовинні, активатори рецепторів проліферації пероксисом (*PPAR*)-у, мають побічні ефекти, тому лікарі не рекомендують їх. Але досвід показує, що пізнє призначення інсуліну істотно збільшує ризик виникнення мікро- та макроваскулярних ускладнень при ЦД 2-го типу.

Існуючі нові препарати (інкретини), враховуючи їх ефективність і відносно слабкі побічні ефекти, можуть змінити думку лікарів щодо призначення їх на більш ранніх стадіях ЦД 2-го типу, як тільки *HbA1C* піднімається вище норми.

Важливою є зміна способу життя хворих на ЦД 2-го типу, щоб виправити патофізіологічні аномалії резистентності до інсуліну і β -клітинної дисфункції, що повинно передувати медикаментозному лікуванню і бути частиною лікарської терапії [35, 36]. Дотримання правильного способу життя, тим не менш, є складним завданням, а нерідко недосяжним для більшості пацієнтів [36]. Крім того, спосіб життя сам по собі не завжди приводить до здатності пацієнтів досягнути цільового рівня *HbA1C*, і з цієї причини більшість провідних рекомендацій пропонують для хворих з вперше діагностованим ЦД 2-го типу об'єднувати рекомендації щодо правильного способу життя з метформіном.

Які ж конкретні переваги та недоліки окремих основних класів цукрознижувачих препаратів?

Метформін виступає в ролі першої лінії терапії в головних консенсусах, оскільки його ефективність схожа з іншими цукрознижувальними препаратами, крім інсуліну. Він має великий запас патогенетичного впливу і може бути використаний у більшості пацієнтів, окрім невеликої кількості хворих, які відчувають шлунково-кишкові побічні ефекти. Препарат зменшує синтез глюкози в печінці, має м'яку дію на периферійну інсулінорезистентність і збільшує як загальний, так і актив-

ний ендогенний глюкагоноподібний пептид-1 (*GLP-1*) постпрандіально [37], має кардіопротективну дію, особливо в огрядних хворих з ЦД 2-го типу [38]. Більше того, в нещодавно опублікованих спостереженнях припускається, що цей препарат може бути ефективним для зниження захворюваності на рак [39, 40]. Таким чином, метформін приймається як перша лінія терапії з патофізіологічних міркувань.

Існує два класи антигіперглікемічних препаратів, які стимулюють вивільнення інсуліну з β -клітин: препарати сульфонілсечовини і меглітініди. Сульфонілсечовина є одним з найбільш широковикористовуваних препаратів для лікування ЦД 2-го типу. Вона збільшує чутливість β -клітин до глюкозозалежної та глюкозонезалежної стимуляції, що приводить до підвищення секреції інсуліну. Препарати ефективні до тих пір, поки існує залишкова функція β -клітин. Ці препарати можуть мати також екстрапанкреатичні ефекти, такі як збільшення чутливості тканин до інсуліну, хоча клінічне значення цих ефектів є мінімальним. Препарати сульфонілсечовини знижують рівень *HbA1C* на 1–2 % [20]. Вони, як правило, добре переносяться, але при цьому гіпоглікемія і збільшення ваги є найбільш поширеними побічними ефектами. Деякі дослідження показують, що лікування похідними сульфонілсечовини може бути пов'язано з підвищеною серцево-судинною захворюваністю та смертністю [41]. На сьогодні рішення про використання сульфонілсечовини тісно пов'язане з її доступною ціною.

Меглітінід, репаглінід і натеглінід є антигіперглікемічними препаратами короткої дії для лікування хворих на ЦД 2-го типу, які призначаються окремо або в комбінації з метформіном. Вони структурно відрізняються від сульфонілсечовини і впливають на різні рецептори, але діють подібним способом – через регулювання АТФ-залежних калієвих каналів β -клітини, тим самим збільшуючи секрецію інсуліну [42]. Гіпоглікемія і збільшення ваги є найбільш частими несприятливими ефектами цих препаратів.

Найбільш ефективним препаратом, який довів здатність підтримувати нормоглікемію протягом тривалого часу (до 4 років) за рахунок зниження інсулінорезистентності і поліпшення функції β-клітин, став піоглітазон, похідний *PPAR*-у родини [21]. Цей препарат знижує рівень ліпідних депозитів у м'язах, печінці та підшлунковій залозі, поліпшує чутливість до інсуліну м'язової тканини і печінки, поліпшує функцію β-клітин. Ефективність зниження глюкози крові під впливом піоглітазону аналогічна іншим цукрознижувальним препаратам, крім інсуліну [43, 44]. *PPAR*-у терапія при довготривалому застосуванні має деякі побічні ефекти. Збільшення ваги є одним з основних недоліків лікування піоглітазоном. Деякі дані свідчать про те, що жир перерозподіляється в сприятливому напрямку від вісцерального до підшкірного депо, але цей ефект недовготривалий. Такий приріст ваги зменшує резистентність до інсуліну, це стає тягарем для літніх і огрядних пацієнтів, хворих на ЦД 2-го типу, які обмежені в фізичних навантаженнях і нерідко мають артропатії. Накопичення рідини в тканинах, пов'язане з прийомом піоглітазону, має місце у 10 % пацієнтів. Цей ефект значно підсилюється, коли піоглітазон призначити в комбінації з інсуліном або з дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів при лікуванні артеріальної гіпертензії. У пацієнтів із ССЗ, а також з нирковою дисфункцією *PPAR*-у препарати можуть порушити і без того хиткий функціональний стан, провокуючи прогресування ішемії або серцевої недостатності [14]. Іншими перешкодами для продовження терапії *PPAR*-у препаратами можуть стати: збільшення переломів кісток (головним чином у жінок у період постменопаузи) [15], набряк жовтої плями сітківки [16], а останнім часом повідомлялося про підозру на підвищення ризику раку сечового міхура [17, 19].

Лікування препаратами інкретинів займає вагомe місце в сучасних консенсусах. Ендогенні інкретини *GIP* (глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид) і *GLP-1* (глюка-

гоноподібний поліпептид) являють собою пептидні гормони, що виділяються ендокринними клітинами в тонкому кишечнику. Обидві ці молекули активують секрецію інсуліну у фізично здорових осіб; *GLP-1* також пригнічує секрецію глюкагону й уповільнює вивільнення шлунка. *GLP-1* і *GIP* приводять до затримки спорожнення шлунка і зменшують споживання їжі, що пояснює їх позитивний ефект на зниження ваги. Інкретини приводять до стійкого поліпшення глікемічного контролю протягом 3-х років [45]. Також було підтверджено широкий спектр серцево-судинних переваг, таких як зниження артеріального тиску і постпрандіального рівня ліпідів [46]. У фізіологічних умовах *GLP-1* і *GIP* мають дуже короткий період напіврозпаду, оскільки вони майже відразу інактивуються ферментом ДПП-4 [47]. Гомологи *GLP-1* (екзенатид і ліксісенатид) або аналоги *GLP-1* (ліраглутид, дулаглутид, альбіглутид) є ін'єкційними пептидами, стійкими до деградації ферментом ДПП-4. Ці препарати вводять один або два рази на день чи один раз на тиждень. Після ін'єкції цих препаратів рівень *GLP-1* збільшується до вищих рівнів, ніж ті, що спостерігаються при застосуванні препаратів інгібіторів дипептидилпептидази 4 (ДПП-4), і залишається на високих рівнях навіть в умовах голодування. Крім того, цей ефект спостерігається і в периферичному кровотоці [48]. Підвищення концентрації циркулюючих інкретинів є бажаним ефектом, що активує β-клітини підшлункової залози [48].

Агоністи *GLP-1* рецепторів, як правило, переносяться добре, проте застосування екзенатиду пов'язано з нудотою і залежить від дози. Ліраглутид також призводить до нудоти, та цей побічний ефект менше залежить від дози і знижується протягом 4-х тижнів після початку лікування у більшості пацієнтів [49]. Здається, що *GLP-1* має більш широкий вплив на функцію і виживання β-клітин. *In vitro*, під дією активатора *GLP-1* рецептора стимулюється транскрипція гена інсуліну водночас з гальмуванням апоптозу клітин таким чином, що навіть стимулюється ріст β-клітин. Такий

факт ставить питання про можливість позитивних або негативних ефектів при тривалому використанні цих препаратів для лікування ЦД 2-го типу [26]. Також висловлювалися припущення, що лікування екзенатидом [27] та ліраглутидом [28], найбільш поширеними агоністами *GLP-1* рецепторів, пов'язане з підвищенням ризику розвитку панкреатиту. Треба враховувати те, що хронічний панкреатит є також відомим чинником ризику розвитку раку підшлункової залози за рахунок цитотоксичності запальних цитокінів, активних форм кисню та клітинної проліферації [29], що може збільшувати ризик онкопатології. Також у деяких доклінічних дослідженнях спостерігалось збільшення захворюваності на *C*-клітинний рак щитоподібної залози у гризунів, які отримували *GLP-1* аналоги [31]. У зв'язку з цим моніторинг раку щитоподібної залози був у центрі уваги в процесі клінічних розробок усіх інгібіторів ДПП-4 й агоністів рецептора *GLP-1*, з обнадійливими попередніми даними.

Необхідно, по-перше, встановити рівень *HbA1c* [8]. Якщо він більше цільового – етап 1: розпочати зміни способу життя та

призначити метформін. Якщо *HbA1c* > 7,5 % [10] або > 9 % [9, 10], розглянути короткотривалу комбіновану терапію або інсулін, відповідно. Етап 2: якщо цільового рівня *HbA1c* не досягнуто після 3–6 місяців терапії метформіном, запропонувати додати інкретинову терапію (відповідно до ІМТ). Для пацієнтів, резистентних до *GLP-1* терапії з ІМТ > 35 кг/м², розглянути хірургічне лікування ожиріння або перейти до ІІІ етапу. Етап 3: рекомендовано призначити базальний інсулін, головним чином у пацієнтів з високим рівнем глікемії препрандіально або натще, і додати препарати сульфонілсечовини (SU), глініди або піоглітазон, а у випадку постпрандальної гіперглікемії призначити міксінсулін.

Таким чином, за наявності нових ефективних класів препаратів з незначними побічними ефектами, за умови використання ступеневої схеми збільшення цукрознижувальних лікарських препаратів (комбінації або потрійної терапії) на початку лікування вперше виявленого ЦД 2-го типу можна запобігти прогресуванню захворювання. При цьому доцільно підходити до вибору медикаментозних препаратів, враховуючи ефективність і

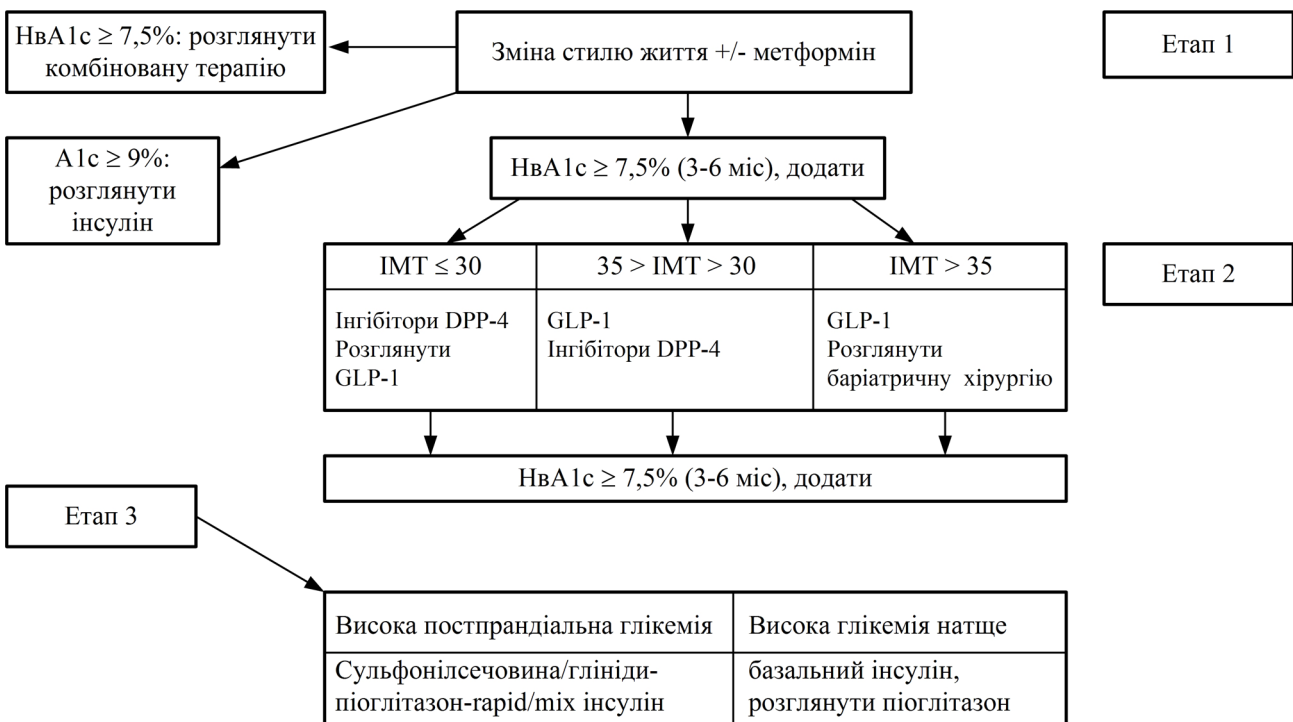


Рис. Схема медикаментозної терапії у хворих з вперше діагностованим ЦД 2-го типу

безпеку та патофізіологічні механізми гіперглікемії.

Недавні *ADA/EASD* рекомендації пропонують додавати один з п'яти цукрознижувальних препаратів після метформіну в тих випадках, коли *HbA1C* вище цільового, враховуючи при цьому можливі побічні ефекти [9]. Для того, щоб запобігти втратам у функції β -клітин і розвитку пізніх ускладнень, слід дотримуватися більш агресивної тактики лікування з метою досягнення *HbA1C* на рівні 7 % [1, 2, 6, 23]. Якщо зміна способу життя і лікування метформіном не нормалізують рівень глюкози в крові, доцільне призначення інкретинів з метою зниження інсулін- та інкретинрезистентності і поліпшення функції β -клітин. Ці препарати не викликають збільшення ваги і гіпоглікемії, мають великий коефіцієнт безпеки, але дорого коштують. На рис. представлений алгоритм лікування хво-

рих з вперше діагностованим ЦД 2-го типу. Враховуючи ефективність, безпеку і вартість інкретинової терапії (інгібіторів ДПП-4 або агоністів *GLP-1*), її можна розглядати як першу лінію після терапії метформіном, а також як доповнення до інсулінотерапії (головним чином, аналогів тривалої дії), особливо при збільшенні рівня глюкози натщесерце та препрандіально. У разі коли рівень глюкози в крові високий як натщесерце, так і після прийому їжі, необхідно призначити комбінацію довготривалих аналогів інсуліну й агоністів *GLP-1*. Такий лікувальний підхід заснований на ефективності і безпеці цукрознижувальних препаратів. У ролі третьої лінії можуть бути розглянуті препарати *PPAR- γ* , сульфонілсечовини та інтенсивна інсулінотерапія, особливо коли терапія інкретинами і препаратами базального інсуліну зазнає невдач або існують економічні обмеження.

Список використаних джерел

1. 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: 837–853.
2. 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: 854–865.
3. Holman R. R., Paul S. K., Bethel M. A., Matthews D. R., Neil H. A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589.
4. Ray K. K., Seshasai S. R., Wijesuriya S. et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765–1772.
5. Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B. et al.; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 17–30.
6. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl J. Med* 2009; 360: 129–139.
7. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl J. Med* 2008; 358: 2560–2572.
8. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008; 32 (Suppl.1): S1–S201.
9. Inzucchi S. E., Bergenstal R. M., Buse J. B. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55: 1577–1596.
10. Rodbard H. W., Jellinger P. S., Davidson J. A. et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009; 15: 540–559.
11. DeFronzo R. A., Eldor R., Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl. 2): S127–138.

12. Bennett W. L., Odelola O. A., Wilson L. M. et al. Evaluation of guideline recommendations on oral medications for type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 156: 27–36.
13. Shah B. R., Hux J. E., Laupacis A., Zinman B., van Walraven C. Clinical inertia in response to inadequate glycemic control: do specialists differ from primary care physicians? *Diabetes Care* 2005; 28: 600–606.
14. Abbas A., Blandon J., Rude J., Elfar A., Mukherjee D. PPAR-g agonist in treatment of diabetes: cardiovascular safety considerations. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2012; 10: 124–134.
15. Riche D. M., King S. T. Bone loss and fracture risk associated with thiazolidinedione therapy. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 716–727.
16. Idris I., Warren G., Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1005–1011.
17. Lewis J. D., Ferrara A., Peng T. et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011; 34: 916–922.
18. Azoulay L., Yin H., Kristian B. F., Assayag J., Majdan A., Pollak M. N., Suissa S. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ* 2012; 344: e3645.
19. Neumann A., Weill A., Ricordeau P., Fagot J. P., Alla F., Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012; 55: 1953–1962.
20. McCulloch D. K., Nathan D. M., Mulder J. E. Sulfonylureas and meglitinides in the treatment of diabetes mellitus [article online], 2013. Available from www.uptodate.com. Available from <http://www.uptodate.com/contents/diabetes-mellitus-type-2-treatment-beyond-the-basics>. Accessed 28 March 2013.
21. Kahn S. E., Haffner S. M., Heise M. A. et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427–2443.
22. Caputo S., Andersen H., Kaiser M., Karnieli E., Meneghini L. F., Svendsen A. L. Effect of baseline HbA1c on glycemic control and diabetes management following initiation of once-daily insulin detemir in real-life clinical practice. *Endocr Pract.* 21 January 2013 [Epub ahead of print].
23. Gerstein H. C., Miller M. E., Byington R. P. et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.
24. Currie C. J., Peters J. R., Tynan A. et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375: 481–489.
25. Riddle M. C., Karl D. M. Individualizing targets and tactics for high-risk patients with type 2 diabetes: practical lessons from ACCORD and other cardiovascular trials. *Diabetes Care* 2012; 35: 2100–2107.
26. Stoffers D. A., Kieffer T. J., Hussain M. A. et al. Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. *Diabetes* 2000; 49: 741–748.
27. Denker P. S., Dimarco P. E. Exenatide (exendin-4)-induced pancreatitis: a case report. *Diabetes Care* 2006; 29: 471.
28. Buse J. B., Rosenstock J., Sesti G. et al. LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39–47.
29. Rebours V., Boutron-Ruault M. C., Schnee M. et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut* 2009; 58: 97–103.
30. Elashoff M., Matveyenko A. V., Gier B., Elashoff R., Butler P. C. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141: 150–156.
31. Bjerre Knudsen L., Madsen L. W., Andersen S. et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology* 2010; 151: 1473–1486.
32. Singh S., Chang H.-Y., Richards T. M., Weiner J. P., Clark J. M., Segal J. B. Glucagonlike Peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a populationbased matched case-control study. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 534–539.
33. Prasad-Reddy L., Williams K. L. Incretinbased therapies: A focus on safety concerns and emerging uses. *Formulary* 2012; 47: 369–377.
34. Ussher J. R., Drucker D. J. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev* 2012; 33: 187–215.
35. Delahanty L. M., Peyrot M., Shrader P. J., Williamson D. A., Meigs J. B., Nathan D. M.; DPP Research Group. Pretreatment, psychological, and behavioral predictors of weight outcomes among lifestyle intervention participants in the Diabetes Prevention Program (DPP). *Diabetes Care* 2013; 36: 34–40.
36. Johnson M., Jones R., Freeman C. et al. Can diabetes prevention programmes be translated effectively into real-world settings and still deliver improved outcomes? A synthesis of evidence. *Diabet Med* 2013; 30: 3–15.
37. Kappe C., Patrone C., Holst J. J., Zhang Z., Sjöholm A. Metformin protects against lipooapoptosis and enhances GLP-1 secretion from GLP-1-producing cells. *J Gastroenterol* 2013; 48: 322–332.

38. Calvert J. W., Gundewar S., Jha S. et al. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK/eNOS-mediated signaling. *Diabetes* 2008; 57: 696–705.
39. Chaiteerakij R., Yang J. D., Harmsen W. S. et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: association between metformin use and reduced cancer risk. *Hepatology* 2013; 57: 648–655.
40. Mazzone P. J., Rai H., Beukemann M., Xu M., Jain A. K., Sasidhar M. The effect of metformin and thiazolidinedione use on lung cancer in diabetics. *BMC Cancer* 2012; 12: 410.
41. Schramm T. K., Gislason G. H., Vaag A. et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32: 1900–1908.
42. Fuhlendorff J., Rorsman P., Kofod H. et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998; 47: 345–351.
43. Raz I., Eldor R., Cernea S., Shafir E. Diabetes: insulin resistance and derangements in lipid metabolism. Cure through intervention in fat transport and storage. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 3–14.
44. Scherthaner G., Currie C. J., Scherthaner G.-H. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl. 2): S155–161.
45. Macconell L., Pencek R., Li Y., Maggs D., Porter L. Exenatide once weekly: sustained improvement in glycemic control and cardiometabolic measures through 3 years. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6: 31–41.
46. Ban K., Hui S., Drucker D. J., Husain M. Cardiovascular consequences of drugs used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin-based therapies. *J. Am Soc Hypertens* 2009; 3: 245–259.
47. Kieffer T. J., McIntosh C. H., Pederson R. A. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology* 1995; 136: 3585–3596.
48. Agersø H., Jensen L. B., Elbrønd B., Rolan P., Zdravkovic M. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. *Diabetologia* 2002; 45: 195–202.
49. Ross S. A., Ekoé J. M. Incretin agents in type 2 diabetes. *Can Fam Physician* 2010; 56: 639–648.
50. Raz I., Eldor R. Rational therapy for diabetes: early recognition of adverse effects and avoidance of disruptive false alarms. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28: 321–324.
51. Garg R., Chen W., Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care* 2010; 33: 2349–2354.
52. Renehan A. G., Tyson M., Egger M., Heller R. F., Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569–57.
53. Iyer S. N., Tanenberg R. J., Mendez C. E., West R. L., Drake A. J. 3rd. Pancreatitis associated with incretin-based therapies. *Diabetes Care* 2013; 36: e49.
54. Butler A. E., Campbell-Thompson M., Gurlo T., Dawson D. W., Atkinson M., Butler P. C. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* 2013; 62: 2595–2604.
55. Shin J. A., Lee J. H., Kim H. S., Choi Y. H., Cho J. H., Yoon K. H. Prevention of diabetes: a strategic approach for individual patients. *Diabetes Metab Res Rev*.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

А. В. Дячек, Т. В. Остапенко

Резюме. Дается обзор зарубежных научных работ по теме: лечение впервые выявленного сахарного диабета (СД) 2-го типа с учетом патофизиологических механизмов развития гипергликемии, эффективности и безопасности медикаментозных препаратов и их цен. Предлагается схема лечения впервые выявленного СД 2-го типа на разных этапах развития болезни с целью уменьшения осложнений и побочных эффектов лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипергликемия, гликированный гемоглобин, антигипергликемическая терапия.