

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ К УГЛЕВОДАМ У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА. ФОКУС — ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-IV (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)¹

Коркушко О. В., Чижова В. П., Шатило В. Б., Антонюк-Щеглова И. А., Наскалова С. С.

*ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев
vchizhova@ukr.net*

Сахарный диабет (СД) 2 типа является одним из самых распространенных эндокринных заболеваний. По международным статистическим данным, в 1985 году в мире было зарегистрировано 30 млн людей, страдающих СД [1], в 1995 году эта цифра составила уже 135 млн (4% всей популяции земного шара), и прогнозировался дальнейший рост заболеваемости — до 300 млн к 2025 году (5,4% всей популяции земного шара) [2, 3]. Эпидемиологи ВОЗ прогнозировали, что к 2025 году численность больных СД превысит 400 млн человек, из которых 80 — 90% составят больные СД 2 типа [3]. Но на сегодняшний день, по прогнозам ВОЗ, к 2030 году выявление СД 2 типа составит уже не 336, а 552 млн людей на планете [4–6]. Таким образом, постоянно прогрессирующее увеличение числа людей, страдающих СД 2 типа, дает основание назвать это заболевание «неинфекционной эпидемией 21 века». Организацией Объединённых Наций еще 20 декабря 2006 года была принята резолюция, в которой впервые в истории заявлено о всемирной угрозе, связанной с неин-

фекционным хроническим заболеванием — сахарным диабетом.

Это общеизвестные факты. Однако, истинная распространённость СД 2 типа в несколько раз превышает регистрируемую [7, 8], а время от возникновения заболевания до его выявления может достигать 7–12 лет [9]. Примерно у 50% больных СД 2 типа данная патология долгое время остается недиагностированной вследствие ее асимптомного течения, а 50% больных СД 2 типа к моменту установления диагноза уже имеют те или иные осложнения заболевания [10]. Следовательно, не менее важной проблемой является выявление состояний, предшествующих развитию СД 2 типа — «предиабетических нарушений углеводного обмена». К таким состояниям относятся нарушенная гликемия натощак (ГН), нарушенная толерантность к глюкозе (ТГ), а также их сочетание [11–14]. Сегодня в мире насчитывается около 314 млн человек с предиабетическими нарушениями; по прогнозам через 20 лет их число увеличится в 1,5 раза и составит около 500 млн [15].

¹Фрагмент собственных исследований авторов по оценке исходного состояния пациентов выполнен в рамках плановой НИР «Состояние микроциркуляции, функции эндотелия и системы гемостаза у людей пожилого возраста с инсулинорезистентностью» (№ госрегистрации 0111U001481), которую финансировала НАМН Украины.

Фрагмент работы по изучению эффективности саксаглиптина у лиц пожилого возраста с нарушенной толерантностью к глюкозе выполнен как инициативное исследование за собственные средства авторов статьи.

Авторы несут коллективную ответственность за все, что опубликовано в статье.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности.

В эпидемиологических исследованиях показано, что в группе пациентов с предиабетом частота перехода в СД 2 типа зависит от возраста, расовой принадлежности, степени ожирения и в среднем составляет 5% в год (от 3,6 до 8,7%) [16, 17]. В некоторых исследованиях показано, что в первый год после установления нарушенной ТГ у 5–10% пациентов она переходит в СД 2 типа, через 5 лет — у 20–35% человек. Если же нарушенная ТГ сочетается с нарушениями ГН, то СД 2 типа развивается через 5 лет у 38–65% пациентов [18, 19]. Кроме того, риск развития СД 2 типа у пациентов с изолированной нарушенной ТГ составляет 5,72% в год, в то время как при сочетании нарушений ГН и нарушений ТГ риск увеличивается до 11% в год [20, 21]. Также известно, что пропорционально росту заболеваемости диабетом растет и число его осложнений [22, 23]. Ежегодно от осложнений СД 2 типа (микро- и макрососудистых) умирает 5,5% больных, уровень смертности среди них в 2–4 раза превышает таковой среди лиц без нарушений углеводного обмена; продолжительность жизни у таких пациентов на 7–10 лет меньше чем у лиц без диабета [2, 24]. Важность данного факта определяется тем, что не только СД 2 типа можно считать эквивалентом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и нарушенная ТГ является значимым фактором риска ССЗ [25].

Как было отмечено выше, период времени от возникновения СД 2 типа до его выявления составляет от 7 до 12 лет и у 50% больных данная патология долгое время остается недиагностированной. За этот же период времени происходят и морфофункциональные изменения самой поджелудочной железы. Результаты исследования функционального состояния инсулярного аппарата поджелудочной железы, полученные в ходе проспективного исследования UKPDS [26], показали, что к моменту клинической манифестации СД 2 типа продолжают нормально вырабатывать инсулин только 50–60% от всей массы β -клеток поджелудочной железы [26]. При этом за 5–7 лет до клинического проявления СД 2 типа активно функционирующая масса β -клеток поджелудочной железы уже составляет ме-

нее 75%. Именно этот период представляется наиболее значимым для предотвращения дальнейшей потери инсулинсекреторной способности β -клеток, и, следовательно, в этот период можно выявить предиабетические изменения и повлиять на них [27]. В других исследованиях (данные аутопсий) показано, что у лиц с гипергликемией натощак (5,6–6,9 ммоль/л), но сохраненной толерантностью к глюкозе, уже утрачены 40% массы β -клеток и что, если уровень глюкозы в плазме через 2 ч стандартного глюкозотолерантного теста составляет 9,8–11,1 ммоль/л, то у таких людей сохранены лишь 25–30% β -клеток [28, 29].

Таким образом, можно предположить, что ряд препаратов, которые в последние годы используются при лечении СД 2 типа, могут также использоваться при предиабетических состояниях с целью предупреждения развития СД 2 типа [30, 31]. Однако некоторые исследования показали, что такие препараты, как метформин, розиглитазон и акарбоза, успешно применяемые для лечения СД 2 типа, действительно могут замедлить прогрессирование уже имеющегося у пациента СД 2 типа, но, к сожалению, не могут его предотвратить [32–34].

Особый интерес может представлять группа препаратов, при назначении которых не только достигается сахароснижающий эффект, но и не происходит дальнейшего истощения (стимуляция) β -клеток поджелудочной железы, то есть препаратов, способных замедлять прогрессирование предиабетических состояний. Наше предположение находит свое подтверждение в работах зарубежных авторов [35–37]. Наше внимание, как и внимание зарубежных коллег, привлекла группа препаратов нового поколения, механизм действия которых основан на «инкретиновом эффекте». Это инкретиномиметики — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и блокаторы фермента, разрушающего инкретиновые гормоны — блокаторы дипептидилпептидазы-IV (ДПП-IV) [36, 38].

Основными представителями инкретинов являются глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). Поступление пи-

пищи в пищеварительный тракт быстро стимулирует выброс ГИП и ГПП-1. Инкретины могут снижать уровень гликемии и за счет неинсулиновых механизмов путём замедления опорожнения желудка, и за счет снижения потребления пищи. При СД 2 типа содержание инкретинов и их эффект снижены, а уровень глюкозы в крови повышен. Способность ГПП-1 вызывать улучшение показателей гликемического контроля представляет интерес в плане лечения СД 2 типа [39, 40]. ГПП-1 обладает множественным влиянием на эндокринную часть поджелудочной железы, но его принципиальным действием является потенцирование глюкозозависимой секреции инсулина. Увеличенные уровни внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) стимулируют рецепторы ГПП-1 (рГПП-1), что приводит к экзоцитозу инсулиновых гранул из β -клеток. Повышение уровня цАМФ, таким образом, является первичным медиатором ГПП-1 индуцированной секреции инсулина. ГПП-1 усиливает транскрипцию гена инсулина, биосинтез инсулина и способствует β -клеточной пролиферации через активацию рГПП-1. ГПП-1 также потенцирует глюкозозависимую секрецию инсулина при помощи внутриклеточных путей. Уменьшение гликемии после назначения ГПП-1 может быть результатом восстановления нормальной функции β -клеток. ГПП-1 обладает дополнительным сахароснижающим эффектом, не связанным с влиянием на поджелудочную железу. В печени ГПП-1 ингибирует продукцию глюкозы и способствует усвоению глюкозы жировой и мышечной тканью, но эти эффекты вторичны по отношению к регуляции секреции инсулина и глюкагона [40, 41]. Увеличение массы β -клеток и уменьшение их апоптоза является ценным качеством ГПП-1 и представляет особый интерес для лечения СД 2 типа, так как основным патофизиологическим механизмом является именно прогрессирующая β -клеточная дисфункция.

К инкретинимиметикам, используемым в терапии СД 2 типа, относятся два класса препаратов: агонисты ГПП-1 (эксенатид, лираглутид) и ингибиторы ДПП-4, разрушающей ГПП-1 (ситаглиптин, вилдаглип-

тин, саксаглиптин). Однако разработанные препараты (например, эксенатид) не имеют пероральных форм и требуют обязательного подкожного введения. Этого недостатка лишены препараты из группы ингибиторов ДПП-4. Препараты этой группы за счёт подавления активности ДПП-4 повышают концентрацию инкретинов (в первую очередь ГПП-1), которые секретируются в кишечнике в течение суток в ответ на приём пищи. При нормальном и повышенном уровне глюкозы крови инкретины способствуют увеличению синтеза и секреции инсулина и снижают секрецию глюкагона, что нормализует гликемию. При низком уровне сахара крови действие инкретинов на выработку инсулина и глюкагона отсутствует. Препараты выпускаются в таблетированной форме, что повышает комплаенс пациентов [41].

Важно отметить, что терапия ингибиторами ДПП-IV, как показали краткосрочные исследования, не только позволяет достигать адекватного сахароснижающего эффекта, но также при этом повышать пролиферацию и дифференцировку клеток, ингибируя их апоптоз. Таким образом происходит защита функционирующих β -клеток как от апоптоза, так и от их раннего истощения (гиперинсулинемия для поддержания нормогликемии) [42–45]. Следовательно, эта группа препаратов, если использовать ее для ранней терапии предиабетических состояний, особенно у людей пожилого возраста, которым сложно модифицировать образ жизни (менять пищевые привычки и получать физическую нагрузку) вероятно сможет повлиять на прогрессирование (переход) предиабетических состояний в СД 2 типа и даже остановить развитие СД 2 типа.

Первое упоминание об участии неких факторов, секретируемых в желудочно-кишечном тракте, в регуляции эндокринной секреторной активности относится к 1906 году. В последующем эти факторы стали называть инкретинами. Взаимосвязь между гастроинтестинальным трактом и эндокринным отделом поджелудочной железы была подтверждена лишь в 1960 г., когда стало возможным определение уровня инсулина в плазме крови. Исследования секреторного

ответа поджелудочной железы путем проведения перорального или внутривенного теста с нагрузкой глюкозой показали, что при одинаковом повышении уровня гликемии секреция инсулина значительно выше при пероральном приеме глюкозы. Эти результаты свидетельствовали о том, что не только взаимодействие глюкозы с β -клеткой островков Лангерганса, но и интестинальные факторы участвуют в стимуляции секреции инсулина. В последующем были выделены два пептида, имеющих непосредственное отношение к инкреторному эффекту, получившие названия глюкогоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозависимый инсулиновый пептид (ГИП). Оба пептида выделяются в ответ на пищевую нагрузку и потенцируют глюкозозависимый инсулиновый секреторный ответ. Таким образом, инкретины — это гормоны, вызывающие стимуляцию секреции инсулина после перорального приема глюкозы. У здоровых людей «инкретиновый эффект» составляет от 20 до 60 % постпрандиальной секреции инсулина. У больных СД 2 типа он может быть существенно ослаблен.

К настоящему времени наиболее изученным представителем инкретинов является ГПП-1, в эксперименте выявлены все основные механизмы регуляции гемостаза глюкозы. Установлено, что ГПП-1 увеличивает массу β -клеток, подавляет апоптоз, стимулирует неогенез, улучшает функцию β -клеток, подавляет секрецию глюкагона, стимулирует включение глюкозы в гепатоциты и скелетные мышцы, ингибирует опорожнение желудка, долговременно снижает потребление пищи и массу тела. Биологическое действие ГПП-1 осуществляется посредством взаимодействия со специфическим мембранным рецептором, который обнаруживается не только в поджелудочной железе, но и в кишечнике, жировой ткани, сердце, коре надпочечников и некоторых отделах мозга.

ГПП-1 обладает целым спектром эффектов, регулирующих уровень глюкозы, а именно: глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина [46]; глюкозозависимая супрессия постпрандиальной секреции глюкагона [47]; замедление скорости эвакуации

пищи [48]; снижение аппетита и более быстрое насыщение [49].

Достоверно известно, что инкретины вызывают увеличение секреции инсулина как при нормальном, так и, в особенности, при повышенном уровне глюкозы в крови. Помимо этого, ГПП-1 ограничивает продукцию глюкагона и замедляет эвакуаторную функцию желудка. Очевидным также является его действие по нормализации чувствительности к инсулину и вероятным — в отношении инсулярного неогенеза (образования новых островковых клеток) наряду с антиапоптотическим эффектом.

Изучению секреторной активности инкретинов посвящены многочисленные исследования. Показано, что уровень ГИП у больных СД находится в пределах нормальных значений как натощак, так и после приема пищи, но при этом у больных СД 2 типа имеет место снижение ответа на ГИП. Уровень ГПП-1 плазмы снижен как у пациентов с СД, так и у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе по сравнению с когортой обследованных, не имеющих нарушений углеводного обмена. Механизмы, лежащие в основе нарушения секреции, не известны, однако выявлен ряд факторов (тяжесть СД, индекс массы тела, наличие морбидного ожирения), которые предположительно влияют на секреторную активность ГПП-1. Исследования, касающиеся экзогенного влияния инкретинов у пациентов с СД, также продемонстрировали значительные отличия между ГИП и ГПП-1 [5, 6, 50]. Было показано отсутствие инсулинотропного действия ГИП у больных СД 2 типа, то есть различий в ответной инсулиносекреторной реакции при пероральном приеме только глюкозы или глюкозы с экзогенно введенным ГИП отмечено не было. В противоположность этому, назначение ГПП-1 оказывало значительное инсулинотропное действие наряду с восстановлением времени опорожнения желудка. Наличие у ГПП-1 глюкозрегуляторных свойств, включающих глюкозозависимое усиление секреции инсулина β -клетками, глюкозозависимое угнетение секреции глюкагона, замедление опорожнения желудка и снижение потребления пищи за счет повышения чувства насы-

щения после еды, позволяет рассматривать данное направление медикаментозной терапии СД 2 типа как наиболее перспективное. И, наконец, можно предположить, что, благодаря трофическому влиянию в отношении β -клеток, ГПП-1 может предотвратить прогрессирующее снижение их активности, а, значит, и прогрессирование заболевания.

Таким образом, к настоящему времени раскрыты множественные биологические эффекты инкретинных гормонов. Вместе с тем, использовать в лечебных целях нативные инкретины не представляется возможным из-за короткого периода их полужизни. На основании полученных экспериментальных исследований разработаны два принципиально новых класса сахароснижающих препаратов — аналоги ГПП-1 и ингибиторы ДПП-IV. Ингибиторы фермента ДПП-IV вызывают все больший интерес в качестве нового класса пероральных антидиабетических средств, действие которых направлено на снижение гликемии, а также, возможно, на предотвращение прогрессирующей патологии углеводного обмена у больных с нарушением толерантности к глюкозе и СД 2 типа. Ингибиторы ДПП-IV, являясь инкретин-активаторами, воздействуют на оба инкретина (ГПП-1 и ГИП), поддерживая их физиологические концентрации в течение суток. В настоящее время идентифицировано несколько классов ингибиторов ДПП-IV: ситаглиптин, вилдаглиптин, алоглиптин и саксаглиптин [51, 52].

Достаточное количество исследований по изучению влияния данного класса препаратов на состояние углеводного обмена проведено у больных СД 2 типа [52]. Однако, несмотря на то, что задолго до развития СД 2 типа наблюдаются изменения углеводного обмена (преддиабетические состояния), исследований такого рода практически нет. Тем не менее, данное направление является актуальным, поскольку показано, что уже при нарушении толерантности к глюкозе отмечается нарушение глюкозо-инсулино-глюкагонового гомеостаза [53, 54]. В работах некоторых авторов установлено, что как при СД 2 типа, так и при нарушении ТГ изменяется концентрация циркулирующих инкретинных гормонов [55, 56]. Для СД 2 ти-

па характерно снижение концентрации циркулирующих инкретинных гормонов, особенно GLP-1, наряду с нарушением выработки инсулина [46, 57]. При нарушении ТГ сочетаются дефект инкретин-индуцированной секреции инсулина с глюкозозависимой секрецией инсулина [58].

Как уже упоминалось, нарушение ТГ связано также и с повышением концентрации глюкагона [54]. Этим можно объяснить наличие гиперинсулинемии при нарушении ТГ. В свою очередь, ГПП-1 также подавляет секрецию глюкагона. Следовательно, можно предположить, что нарушение «инкретинного ответа» может играть роль и в развитии нарушения ТГ. Таким образом, применение ингибиторов ДПП-IV, основным механизмом действия которых является ингибирование фермента, расщепляющего инкретинные гормоны, может быть новым направлением в лечении не только СД 2 типа, но и преддиабетических состояний.

Данная гипотеза легла в основу изучения нами влияния саксаглиптина на состояние углеводного обмена у людей пожилого возраста с нарушенной толерантностью к глюкозе.

Исследование выполнено нами в соответствии с законодательством Украины и принципами Хельсинкской Декларации. Всем участникам до начала исследования в устном и письменном виде была предоставлена детальная информация об исследовании. Каждый испытуемый добровольно подписал форму согласия на участие в исследовании. Программа обследования, информация для пациента и форма информированного согласия пациента на участие в исследовании рассмотрены и утверждены этической комиссией ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины» (протокол № 5 от 15 сентября 2010 года).

С целью скрининга обследовано 69 человек старше 60 лет. Проводилось комплексное медицинское обследование, которое включало общеклинические, лабораторные (общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови с определением содержания электролитов, креатинина, общего холестерина сыворотки крови, глюкозы) и инструментальные (ЭКГ в 12 отведе-

ниях в покое, велоэргометрия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек) методы обследования. Таким образом нами была тщательно отобрана группа обследуемых людей (согласно возрастным нормативам, разработанным в Институте геронтологии НАМН Украины). В соответствии с протоколом исследования отбирались люди пожилого возраста (60 лет и старше) без патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и центральной нервной системы, без хронических заболеваний печени и почек, патологии кровеносной системы, сахарного диабета и других клинически манифестирующих заболеваний эндокринной системы.

Для выявления людей пожилого возраста с предиабетическими нарушениями углеводного обмена проводился стандартный глюкозотолерантный тест (ОГТТ). Концентрацию глюкозы в плазме венозной крови определяли глюкозоксидазным методом в исходном состоянии (натощак) и через 60 и 120 мин. после приема внутрь 75 г глюкозы, растворенной в 250 мл воды. Толерантность к глюкозе считали нормальной, если уровень глюкозы в плазме венозной крови натощак был 5,6–6,1 ммоль/л, а через 2 ч. после нагрузки глюкозой — меньше 7,8 ммоль/л. Если уровень глюкозы натощак составлял 6,1–6,9 ммоль/л, а через 2 ч. после нагрузки глюкозой был меньше 7,8 ммоль/л, то состояние классифицировали как нарушение уровня глюкозы натощак. При уровне глюкозы натощак 6,1–6,9 ммоль/л, а через 2 ч. после нагрузки глюкозой — 7,8–11,1 ммоль/л, состояние классифицировали как комбинированное нарушение углеводного обмена [59]. В ходе ОГТТ натощак, через 60 и 120 мин. после приема внутрь 75 г глюкозы иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов компании «DRG» (Германия) определяли концентрацию инсулина в плазме крови. Определение концентрации глюкозы и инсулина позволило в дальнейшем рассчитать индекс инсулинорезистентности НОМА-IR [60, 61] и индекс чувствительности к инсулину [62].

По формуле, предложенной D. M. Matthews и соавт. [60], определяли функцио-

нальную активность β -клеток поджелудочной железы.

Расчет интегральных показателей ответа на стандартный ОГТТ проводили с помощью формул, предложенных M. Seltzer и соавт. [63]. Аналогично рассчитывали площадь под кривой концентрации инсулина (мкМЕ/мл/мин) и С-пептида (нг/мл /мин).

В дальнейшем, была выделена и рассмотрена группа людей (12 человек) пожилого возраста с нарушением углеводного обмена, которым с целью коррекции выявленных у них изменений был назначен саксаглиптин в суточной дозе 5 мг. Исследования проведены до и после 4-недельного приема саксаглиптина.

На основании полученных результатов исследования была создана база данных в системе Microsoft Excel. Результаты обработаны с помощью пакета прикладных программ "Statistica 6,0 StatSoft USA". Рассчитывались средние значения показателей и их ошибки ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

В ходе выполненной нами работы в группе пожилых людей, получавших саксаглиптин, было отмечено улучшение показателей глюкозного гомеостаза с выраженной тенденцией к нормализации толерантности к глюкозе (табл. 1). Наряду с данными изменениями отмечено статистически значимое повышение индекса чувствительности к инсулину при практически не измененных инсулиновом ответе и показателях С-пептида. Такие изменения могут нам позволить (косвенно) предположить, что нормализация толерантности к глюкозе связана, прежде всего, с улучшением чувствительности периферических тканей к инсулину и уменьшением инсулинорезистентности. Поскольку мы не наблюдали выраженного «напряжения»/увеличения функциональной активности β -клеточного аппарата поджелудочной железы, можно предположить, что в основе данной реакции лежит один из механизмов регуляции гомеостаза глюкозы: увеличивается масса β -клеток, подавляется апоптоз, стимулируется неогенез, улучшается функция β -клеток, подавляется секреция глюкагона,

Показатели концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида у людей пожилого возраста с нарушенной толерантностью к глюкозе до и после четырехнедельного приема саксаглиптина в дозе 5 мг/сутки (n = 12)

Показатель	До лечения	После лечения
НОМА-IR, у. е.	4,5 ± 0,7	3,8 ± 0,8
ФАБ (НОМА-%в)	110,7 ± 17,4	130,0 ± 24,7
Индекс чувствительности к инсулину	2,6 ± 0,4	3,3 ± 0,5*
Глюкоза, ммоль/л — исходно	6,4 ± 0,1	5,9 ± 0,2*
— через 30 мин. ОГТТ	10,8 ± 0,4	9,8 ± 0,5
— через 60 мин. ОГТТ	11,6 ± 0,5	9,6 ± 0,6*
— через 120 мин. ОГТТ	8,8 ± 0,3	7,3 ± 0,6
Площадь под кривой содержания глюкозы, ммоль/л/мин	1153 ± 39,8	979,4 ± 57,1*
Инсулин, мкЕД/мл — исходно	15,7 ± 2,3	14,4 ± 2,8
— через 30 мин. ОГТТ	52,7 ± 8,3	61,2 ± 8,7
— через 60 мин. ОГТТ	72,4 ± 9,7	80,3 ± 9,0
— через 120 мин. ОГТТ	60,3 ± 7,6	48,5 ± 5,9
Площадь под кривой содержания инсулина, мкЕД/мл/мин	5783,9 ± 684,2	5339,3 ± 531,8
С-пептид, нг/мл — исходно	3,2 ± 0,4	2,6 ± 0,3
— через 30 мин. ОГТТ	4,5 ± 0,5	6,7 ± 0,7*
— через 60 мин. ОГТТ	6,2 ± 0,9	7,6 ± 0,7
— через 120 мин. ОГТТ	6,9 ± 1,2	7,7 ± 0,7
Площадь под кривой содержания С-пептида, нг/мл/мин	746,2 ± 108,8	834,2 ± 62,1

Примечание. * — статистически значимые различия с показателями до лечения ($p < 0,05$); у. е. — условные единицы; ФАБ — функциональная активность β -клеток поджелудочной железы; ОГТТ — стандартный глюкозотолерантный тест.

стимулируется включение глюкозы в гепатоциты и скелетные мышцы.

При детальном анализе полученных данных мы обратили внимание на то, что в группе людей с НТГ можно выделить две подгруппы в зависимости от функционального напряжения (активности) β -клеток: до 100 % активности и более 100 % активности. Далее нами рассмотрены показатели глюкозо-инсулинового гомеостаза в этих двух группах (табл. 2).

Обращает внимание тот факт, что в группе с повышением функционального напряжения (активности) β -клеток более 100 % на фоне приема препарата не происходит дальнейшего роста их активности. То есть, можно предположить, что восстановление толерантности к глюкозе не сопровождается дальнейшим истощением компенсаторно повышенной активности β -клеток. Очевидно, идет процесс восстановления инсу-

лиотропного действия инкретинов, в частности ГПП-1, что ведет к нормализации глюкозозависимой секреторной активности β -клеток и подавлению секреции глюкагона. В этой же группе на фоне лечения также отмечено достоверное снижение показателя инсулинорезистентности (в 1,88 раза) и статистически значимое увеличение чувствительности периферических тканей к инсулину.

Таким образом, можно сделать заключение, что саксаглиптин одинаково эффективен при нарушенной толерантности к глюкозе, как при повышении функционального напряжения (активности) β -клеток (более 100 %), выраженной инсулинорезистентности и снижении чувствительности периферических тканей к инсулину, так и при сниженной активности β -клеток (менее 100 %). Характерно, что эффект терапии (если сравнить группы после лечения в табл. 2) прак-

тически одинаков в двух группах. Следовательно, подтверждается предположение, что в основе нормализации толерантности к глюкозе лежит процесс восстановления инсулинотропного действия инкретиннов.

Результаты проведенного нами исследования убедительно показывают, что даже практически здоровым людям пожилого возраста необходимо проводить ОГТТ, так как часто предиабетические изменения остаются не выявленными в силу их бессимптомного течения.

При выявлении нарушений глюкозного гомеостаза, ввиду невозможности назначить увеличение физической активности (ввиду возрастных изменений опорно-двигательно-

го аппарата) и низкокалорийную диету, все же необходимо осуществлять полноценный контроль гликемии и метаболических нарушений на фоне сохранения функциональной активности β -клеток поджелудочной железы.

На сегодняшний день стратегическим можно считать влияние препаратов — ингибиторов ДПП-IV. В частности, применение саксаглиптина у людей пожилого возраста с нарушениями толерантности к глюкозе, возможно, будет способствовать предотвращению прогрессирования этих нарушений в СД 2 типа. Ингибиторы ДПП-IV могут стать новым классом пероральных сахароснижающих средств, действие которых на-

Т а б л и ц а 2

Показатели концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида у людей пожилого возраста с нарушенной толерантностью к глюкозе до и после приема саксаглиптина в зависимости от функционального напряжения (активности) β -клеток у людей, достигших нормализации толерантности к глюкозе Δ

Показатель	Люди с НТГ НОМА-%в ≤ 100		Люди с НТГ НОМА-%в ≥ 100	
	до лечения (n = 5)	после лечения (n = 5)	до лечения (n = 4)	после лечения (n = 4)
НОМА-IR, у. е.	2,6 \pm 0,5	3,0 \pm 0,8	5,1 \pm 0,1	2,7 \pm 0,4*
ФАБ (НОМА-%в)	61,4 \pm 9,5	97,6 \pm 13,5*	155,4 \pm 29,0	147,5 \pm 54,2
Индекс чувствительности к инсулину	3,5 \pm 0,7	3,7 \pm 0,9	2,0 \pm 0,1	3,3 \pm 0,3*
Глюкоза, ммоль/л — исходно	6,4 \pm 0,2	5,9 \pm 0,2	6,1 \pm 0,3	5,6 \pm 0,5
— через 30 мин. ОГТТ	10,6 \pm 0,4	9,5 \pm 0,6	9,9 \pm 1,0	8,6 \pm 0,9
— через 60 мин. ОГТТ	11,6 \pm 0,4	9,6 \pm 0,7*	10,4 \pm 0,9	7,9 \pm 0,4*
— через 120 мин. ОГТТ	8,8 \pm 0,6	6,1 \pm 1,0*	7,9 \pm 0,1	6,7 \pm 0,6
Площадь под кривой содержания глюкозы, ммоль/л/мин	1153,8 \pm 40,3	937,2 \pm 54,1*	1044,0 \pm 59,2	841,5 \pm 53,2*
Инсулин, мкЕД/мл — исходно	9,0 \pm 1,7	11,4 \pm 3,0	19,0 \pm 1,0	11,5 \pm 2,3*
— через 30 мин. ОГТТ	36,7 \pm 11,1	46,3 \pm 3,8	67,0 \pm 20,4	84,8 \pm 2,8
— через 60 мин. ОГТТ	67,7 \pm 16,5	82,9 \pm 10,8	69,6 \pm 20,2	79,8 \pm 7,8
— через 120 мин.	56,3 \pm 12,9	48,0 \pm 6,2	77,1 \pm 16,5	60,5 \pm 14,7
ОГТТ				
Площадь под кривой содержания инсулина, мкЕД/мл/мин	4528,2 \pm 909,0	4953,4 \pm 627,2	7621,7 \pm 1420,6	5674,6 \pm 494,6*
С-пептид, нг/мл — исходно	3,3 \pm 0,8	2,6 \pm 0,5	3,1 \pm 0,7	2,5 \pm 0,4
— через 30 мин. ОГТТ	4,3 \pm 0,8	7,1 \pm 0,7*	5,7 \pm 0,2	7,7 \pm 1,3
— через 60 мин. ОГТТ	6,8 \pm 1,4	8,8 \pm 1,1	7,5 \pm 1,3	7,8 \pm 0,8
— через 120 мин. ОГТТ	7,0 \pm 1,6	7,9 \pm 0,8	9,7 \pm 2,4	8,4 \pm 1,4
Площадь под кривой содержания С-пептида, нг/мл/мин	795,8 \pm 156,4	910,7 \pm 25,6	950,5 \pm 223,9	822,6 \pm 154,4

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения; Δ — за исключением трех человек, не достигших нормализации толерантности к глюкозе; НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; ОГТТ — стандартный глюкозотолерантный тест; ФАБ — функциональная активность β -клеток поджелудочной железы; у. е. — условные единицы.

правлено не только на снижение гликемии, а также, вероятно, и на предотвращение прогрессирующей патологии углеводного об-

мена у людей пожилого возраста с нарушениями толерантности к глюкозе и СД 2 типа.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. IDF. Task Force on Diabetes Health Economics. Diabetes Health Economics: Facts, Figures and Forecasts, *Brussels*, 1999.
2. American Diabetes Association, National Heart, Lung and Blood Institute, et al. *Circulation* 1999; 100:1132-1133.
3. Wild S, Roglic G, Green A, et al. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-1053.
4. National Diabetes Information Clearinghouse, available at: <http://diabetes.niddk.nih.gov/statistics/index.aspx>.
5. World Diabetes Foundation, available at: <http://www.worlddiabetesfoundation.org/composite-35.htm>. Accessed 2009 Jan 31.
6. World Health Organization Media Centre, available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>. Accessed 2010 Sep 26.
7. Misnikova I, Dreval A, Barsukov I, et al. Abstracts of 42nd Annual Meeting of the European Diabetes Epidemiology Group of the EASD, *Cambridge*, 2007:34.
8. Misnikova I, Dreval A, Barsukov I, et al. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4(1):S113.
9. Engelgau MM, Narayan V, Herman W. *Diabetes Care* 2000; 23(10):1563-1580.
10. Lawrence J, Robinson A. *Prev Cardiol* 2003; 6(2):78-84.
11. Tian H, Pan C, Lu J. *Cien Saude Colet* 2010; 15(1):1073-1080.
12. Dalla MC, Bock G, Campioni M, et al. *Diabetes* 2006; 55:3536-3549.
13. Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004; 27(1):5-10.
14. Prediabetes — a global snapshot. 1st Int. Congress on Prediabetes and The Metabolic Syndrome, *Berlin*, 2005; 1.
15. King H, Aubert RE, Herman WH. *Diabetes Care* 1998; 21:1414-31.
16. Dedov II, Chazova TE, Sunca JuI. Jependimologija saharnogo diabeta, *Moskva*, 2003: 68 p.
17. Dedov II, Balabolkin MI, Marova EI. Bolezni organov jendokrinnoj sistemy, *Moskva*, 2000: 568 p.
18. Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeev VV. Jendokriologija, *Moskva*, 2007: 432 p.
19. Dowse GK, Zimmet PZ, King H. *Diabetes Care* 1991; 14:968-974.
20. Edelstein SL, Knowler WC, Bain R, et al. *Diabetes* 1997; 46:701-710.
21. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
22. Balabolkin MI. Diabetologija, *Moskva*, 2000: 672 p.
23. Dedov II, Aleksandrov AA. *Serdce* 2004; 1:5-8.
24. Wientiens WJM. Business Briefing: *European Endocrine review*, 2006:14.
25. Haffner SM. *N Engl J Med* 1986; 315:220-224.
26. Steven E. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(9):4047-4058.
27. Shestakova MB, Dedov II. *Saharnyj diabet* 2002; 4:34-38.
28. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. *Diabetes* 2003; 52(1):102-110.
29. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:493-500.
30. Muscelli E, Mari A, Natali A, et al. *Am J Physiol* 2006; 291:E1144-E1150.
31. Chiasson, J-L, Josse RG, Gomis R, et al. *Lancet* 2002; 359:2072-2077.
32. Diabetes Prevention Program Research Group. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
33. DREAM Trial Investigators. *Lancet* 2006; 368:1096-1105.
34. Baggio LL, Drucker DJ. *Ann Rev Med* 2006; 57:265-281.
35. Rosenstock J, Foley JE, Rendell M, et al. *Diabetes Care* 2008; 31:30-35.
36. Cernea S, Raz I. *Diabetes Care* 2011; 34(2):S264-S271.
37. Abu-Hamdah R, Rabiee A, Meneilly GS, et al. *Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1843-1852.
38. Faerch K, Vaag A, Holst JJ, et al. *Diabetologia* 2008; 51:853-861.
39. Ametov AS. Saharnyj diabet 2 tipa. Problemy i reshenija, *Moskva*, 2013:1032 p.
40. Ametov AS, Demidova TJu, Doskina EV, Chernikova NA. Algoritm diagnostiki i upravlenija saharnym diabetom 2 tipa: klinicheskie rekomendacii dlja praktikujushih vrachej, *Moskva*, 2007:13-14.
41. Dedov II, Shestakova MV. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'nym saharnym diabetom, *Moskva*, 2007:105 p.

42. Utzschneider KM, Tong J, Montgomery B, et al. *Diabetes Care* 2008; 31:108-113.
43. Rosenstock J, Foley JE, Rendell M, et al. *Diabetes Care* 2008; 31:30-35.
44. Bock G, Dalla MC, Micheletto F, et al. *Clin Endocrinol* 2010; 73(2):189-196.
45. Kahn SE. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4047-4058.
46. Dube PE, Brubaker PL. *Horm Metab Res* 2004; 36(11-12):755-760.
47. Shah P, Vella A, Rizza RA. *Int Diab Monitor* 2005; 17(6):3-10.
48. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, et al. *Dig Dis Sci* 1993; 38:665-673.
49. Gutzwiller JP, Drewe J, Goke B, et al. *Am J Physiol* 1999; 276:1541-1544.
50. Weber AE. *J Med Chem* 2004; 47:4135-4141.
51. Lauster CD, McKaveney TP, Muench SV. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64:1265-1273.
52. Creutzfeldt W. *Regul Pept* 2005; 128:87-91.
53. Tirosch A, Shai I, Tekes-Manova D, et al. *N Engl J Med* 2005; 353(14):1454-1462.
54. Bock G, Dalla MC, Campioni M, et al. *Diabetes* 2006; 55(12):3536-3549.
55. Rask E, Olsson T, Soderberg S, et al. *Metabolism* 2004; 53(5):624-631.
56. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8):3717-3723.
57. Laakso M, Zilinskaite J, Hansen T, et al. *Diabetologia* 2008; 51(3):502-511.
58. Fritsche A, Stefan N, Hardt E, et al. *Diabetologia* 2000; 43(7):852-858.
59. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G. *Eur Heart J* 2007; 28:88-136.
60. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. *Diabetologia* 1985; 28:412-419.
61. Vogeser M, Kunig D, Frey I, et al. *Clin Biochem* 2007; 40:964-968.
62. Matsuda M, DeFronzo RA. *Diabetes Care* 1999; 22:1462-1470.
63. Seltzer M, Allen W, Herron A, Brenna M. *J Clin Invest* 1969; 46:323-330.

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНОЇ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ВУГЛЕВОДІВ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ. ФОКУС — ІНГІБІТОРИ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗИ-IV (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ)

Коркушко О. В., Чижова В. П., Шатило В. Б., Антонюк-Щеглова І. А., Наскалова С. С.

*ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ
vchizhova@ukr.net*

З метою визначення впливу саксагліптину на показники функціональної активності острівцевого апарату підшлункової залози і показники глюкозо-інсулінового гомеостазу у людей літнього віку з порушеннями толерантності до вуглеводів обстежено 69 осіб віком 60 років і старше. Проведено стандартний тест толерантності до глюкози, визначено вміст глюкози та інсуліну, розраховано індекс інсулінорезистентності, індекс чутливості до інсуліну, функціональну активність β -клітин підшлункової залози, визначено площі під кривими вмісту глюкози, інсуліну та С-пептиду. Із загальної групи в результаті скринінгу відібрано 12 осіб з порушенням толерантності до глюкози, які для корекції виявлених порушень протягом чотирьох тижнів отримували саксагліптин в дозі 5 мг на добу. Застосування саксагліптину сприяло нормалізації толерантності до глюкози у 9 з 12 осіб (75%), що свідчить про нормалізуючий вплив інгібітора ДПП-IV за даного порушення вуглеводного обміну. Також відзначено зниження індексу інсулінорезистентності та підвищення індексу чутливості до інсуліну (Matsuda index). Зроблено висновок, що застосування саксагліптину є перспективним напрямком корекції предіабетичного порушення вуглеводного обміну у людей похилого віку.

К л ю ч о в і с л о в а: цукровий діабет 2 типу, порушення толерантності до вуглеводів, предіабетичний стан, літній вік, терапія, саксагліптин.

**КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ К УГЛЕВОДАМ
У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА. ФОКУС — ИНГИБИТОРЫ
ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-IV
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)**

Коркушко О. В., Чижова В. П., Шатило В. Б., Антониук-Щеглова И. А., Наскалова С. С.

*ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев
vchizhova@ukr.net*

С целью изучения влияния саксаглиптина на показатели функциональной активности островкового аппарата поджелудочной железы и показатели глюкозо-инсулинового гомеостаза у лиц пожилого возраста с нарушениями толерантности к углеводам обследовано 69 человек в возрасте 60 лет и старше. Проведен стандартный тест толерантности к глюкозе, определено содержание глюкозы и инсулина, рассчитан индекс инсулинорезистентности, индекс чувствительности к инсулину, функциональная активность β -клеток поджелудочной железы, определены площади под кривыми содержания глюкозы, инсулина и С-пептида. Из общей группы в результате скрининга отобрано 12 человек с нарушением толерантности к глюкозе, которые для коррекции выявленных нарушений в течение четырех недель получали саксаглиптин в дозе 5 мг в сутки. Применение саксаглиптина способствовало нормализации толерантности к глюкозе у 9 из 12 человек (75%), что свидетельствует о нормализующем влиянии ингибитора ДПП-IV при данном нарушении углеводного обмена. Также отмечено снижение индекса инсулинорезистентности и повышение индекса чувствительности к инсулину (Matsuda index). Сделано заключение, что применение саксаглиптина является перспективным направлением коррекции предиабетического нарушения углеводного обмена у людей пожилого возраста.

К л ю ч е в ы е с л о в а: сахарный диабет 2 типа, нарушение толерантности к углеводам, предиабетические состояния, пожилой возраст, терапия, саксаглиптин.

**CORRECTION OF THE IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE IN THE ELDERLY.
FOCUS — INHIBITORS OF THE DIPEPTIDYL PEPTIDASE-IV
(REVIEW AND OWN DATA)**

O. V. Korkushko, V. P. Chizhova, V. B. Shatilo, I. A. Antoniuk-Shcheglova, S. S. Naskalova

*«D. Chebotaver Institute for Gerontology of the NAMS of Ukraine», Kyiv
vchizhova@ukr.net*

In order to study the effect of Saksagliptin on the indicators of the functional activity of the pancreas islets and indicators of glucose-insulin homeostasis in elderly patients with impaired glucose tolerance examined 69 people aged 60 years and older. It was carried out a standard glucose tolerance test, determined the content of glucose and insulin, calculation of insulin resistance index, the index of insulin sensitivity, functional activity β -cells of the pancreas, the area under curve of glucose, it was determined insulin and C-peptide. From the total group in the result of screening were selected 12 people with impaired glucose tolerance, which for the correction of violations during four weeks of the treatment by Saksagliptin 5 mg per day. Usage of Saksagliptin led to normalization of glucose tolerance in 9 out of 12 people (75%), that indicating of the normalizing effect of DPP-IV inhibitors in patients with glucose metabolism violation. Also it was indicated decrease of the insulin resistance index and increase of insulin sensitivity index (Matsuda index). It was concluded that the use of Saksagliptin is a perspective for the correction of pre-diabetic disorders of glucose metabolism in the elderly.

К е y w o r d s: type 2 diabetes, glucose tolerance disorders, pre-diabetic state, elderly, therapy, Saksagliptin.