

Перспективы лечения нарушения толерантности к глюкозе у больных с метаболическим синдромом

К.П. Иванов, В.Б. Мычка*, Ю.В. Жернакова, Е.В. Тишина, С.Н. Толстов, В.П. Масенко, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития России

Perspectives of impaired glucose tolerance management in patients with metabolic syndrome

K.P. Ivanov, V.B. Mychka*, Yu.V. Zhernakova, E.V. Tishina, S.N. Tolstov, V.P. Masenko, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex

Цель. Определить эффективность лекарственного препарата вилдаглиптин, его влияние на висцеральное ожирение (ВО), показатели углеводного, липидного обмена и суточного профиля (СП) артериального давления (АД) у пациентов с метаболическим синдромом (МС), артериальной гипертензией (АГ) 1 степени (ст.) и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ).

Материал и методы. В исследование были включены 30 пациентов в возрасте 18-60 лет, 16 мужчин и 14 женщин. У всех пациентов было диагностировано НТГ в сочетании с ВО, АГ 1 ст. Предыдущая антигипертензивная терапия (АГТ) не менялась. У всех пациентов проводилась сравнительная оценка показателей углеводного обмена, липидов. СП АД, массы тела в начале исследования и на фоне 24-недельного лечения вилдаглиптином.

Результаты. На фоне лечения вилдаглиптином у пациентов отмечалось значительное снижение веса тела; окружности талии; постпрандиальной глюкозы, уровня глюкозы натощак; общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, а также стойкое снижение систолического АД и диастолического АД.

Заключение. В результате терапии вилдаглиптином было достигнуто снижение веса, достоверно уменьшились показатели углеводного и липидного обмена, и удалось достичь целевых значений АД. Случаи гипогликемии отсутствовали.

Ключевые слова: сахарный диабет, метаболический синдром, сердечно-сосудистые осложнения, нарушение толерантности к глюкозе, ингибитор ДПП-4, ГПП-1, вилдаглиптин.

Aim. To assess the effectiveness of vildagliptin, its effects on visceral obesity (VO), carbohydrate and lipid metabolism parameters, and circadian profile (CP) of blood pressure (BP) in patients with metabolic syndrome (MS), Stage I arterial hypertension (AH), and impaired glucose tolerance (IGT).

Material and methods. The study included 30 patients, aged 18-60 years (16 men and 14 women). All patients had IGT, VO, and Stage I AH. Previously prescribed antihypertensive therapy (AHT) was not modified after the start of the study. In all participants, carbohydrate and lipid metabolism parameters, BP CP, and body weight were measured at baseline and after 24 weeks of vildagliptin treatment.

Results. Vildagliptin therapy was associated with a significant reduction in body weight, waist circumference, postprandial and fasting glucose levels, the levels of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol, as well as with a sustained reduction in systolic and diastolic BP levels.

Conclusion. Vildagliptin therapy resulted in weight reduction, improved carbohydrate and lipid profiles, and target BP achievement, without inducing hypoglycemia episodes.

Key words: Diabetes mellitus, metabolic syndrome, cardiovascular events, impaired glucose tolerance, DPP-4 inhibitor, GLP-1, vildagliptin.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: victoria-mychka@yandex.ru
Тел.: (495) 414-66-96

[Иванов К.П. — аспирант отдела системных гипертензий, Мычка В.Б. (*контактное лицо) — в.н.с. отдела, Жернакова Ю.В. — докторант отдела, Тишина Е.В. — аспирант отдела, Толстов С.Н. — зав. кардиологическим отделением МУЗ 1-я ГКБ им. Ю.Я. Гордеева (г.Саратов), Масенко В.П. — руководитель лаборатории иммунологии, Чазова И.Е. — руководитель отдела системных гипертензий].

Сахарный диабет типа 2 (СД-2) — хроническое системное заболевание, поражающее практически все органы и ткани вследствие специфического ремоделирования стенок кровеносных сосудов, при длительном воздействии гипергликемии. Среди населения > 60 лет больные СД составляют 16 %, а после 80 лет — 20-24 %. Заболеваемость СД ежегодно увеличивается во всех странах мира на 5-7 %, но наибольший рост заболеваемости СД-2 ожидается на Ближнем Востоке, в Африке, Индии, Азии, в первую очередь в возрастных группах (гр.) > 25-40 лет, а каждые 10-15 лет будет удваиваться [1-4]. Заболеваемость СД неуклонно растет во всем мире и, согласно данным ВОЗ, численность больных с этим заболеванием достигнет 300 млн. к 2025г. Самое значительное место в структуре смертности больных СД занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ): 54,7 % — острый инфаркт миокарда (ОИМ) и 29 % инсульт (МИ) [5].

Гипергликемия служит главным пусковым механизмом в развитии любого сосудистого осложнения при СД. На основании проведенных многоцентровых, клинических исследований: DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) Европейская группа по изучению СД установила, что риск развития диабетических ангиопатий низкий — при идеальной компенсации СД, гликированный гемоглобин (HbA1c) < 6,5 % (норма до 6,2 %), умеренный — при HbA1c 6,6-7,5 % и высокий — при плохой компенсации метаболических нарушений (HbA1c >7,5 %) [6]. Проспективное исследование UKPDS выявило прямую зависимость между уровнем HbA1c и частотой развития микро- и макроангиопатий [7] (рисунок 1).

В этом же исследовании было установлено, что снижение HbA1c на ~ 1 % (от 7,9 до 7,0 %) достоверно снижает частоту развития микроангиопатий на 25 %. При этом за 12 лет наблюдения риск развития микроальбуминурии (МАУ) снизился на 25 %, ретинопатии — на 21 %. Риск развития ИМ снизился на 16 %, однако это изменение не было достоверным (p=0,052) [8]. Причина отсутствия достоверного снижения риска ИМ при хорошем контроле гликемии не вполне ясна. Возможно, снижения HbA1c до 7 % недостаточно для профилактики макрососудистых осложнений. Или же сахароснижающие препараты (ССП), применявшиеся в исследовании UKPDS (сульфонилмочевина, метформин, инсулин), сами по себе несут атерогенный риск, и тем самым нивелируют антиатерогенный эффект компенсации СД.

Следует отметить, что на фоне нормализации гликемии снижение риска микроангиопатий было неоднократно доказано, однако подобной положительной тенденции в отношении макроангиопатии и ее исходов отмечено не было. Результаты крупных исследований, таких как VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) и ADVANCE (Action in

Diabetes and Vascular Disease), также не продемонстрировали преимуществ интенсивного контроля гликемии в отношении снижения смертности, и даже способствовали их увеличению (ветвь “интенсивной” терапии ACCORD). Важно понимать, что поддержание гликемии на нормальном или субнормальном уровнях на примере всех перечисленных исследований, трудно достижимо. Часто, интенсивное лечение сопряжено со значительным повышением риска гипогликемии, в т.ч. тяжелым, и достоверным увеличением массы тела (МТ).

Риск ССЗ и смертности повышается уже при преддиабетических состояниях: гипергликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Следует отметить, что особенно резко возрастает риск при НТГ.

НТГ является состоянием, ассоциированным с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Эпидемиологические исследования показали, что в дебюте СД-2 ~ 50 % больных уже имеют макро- и микрососудистые осложнения. Возможно, это результат того, что метаболические нарушения, развивающиеся до первых клинических проявлений СД, способны приводить к поражению органов-мишеней (ПОМ) и повышать риск ССО. В ряде исследований доказано, что НТГ не только повышает риск развития СД, но и значительно увеличивает риск ССО, причем даже в большей степени, чем артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия (ДЛП) [9].

НТГ ассоциировано с повышенным риском ССО. В нескольких исследованиях наличие изолированной гипергликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой при нормальной гликемии натощак ассоциировалось с двукратным увеличением риска ССО и смерти [10,11]. В исследовании DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe Study) 1999 показано, что у пациентов с НТГ риск сердечно-сосудистой смертности повышается в 1,32 раза по сравнению с лицами с нормогликемией, а у пациентов с гликемией натощак — только в 1,14 раза [12].

В настоящее время в распоряжении врачей для лечения НТГ имеется лишь один препарат — акарбоза, применение которого зачастую ограничено в связи с его побочными эффектами (ПЭ): метеоризм, боли в животе, диарея; в отдельных случаях (особенно при приеме в высоких дозах) — повышение активности печеночных трансаминаз. Появление в начале XXI столетия тиазолидиндионов (глитазонов) — препаратов нового класса, устраняющих ключевую причину развития СД-2 инсулинорезистентность (ИР), первоначально вселило большие надежды на возможность преодоления эпидемии СД. Однако надежды эти не оправдались. Долгосрочное проспективное исследование ADOPT (Adult Diabetes Outcome Progression Trial), в котором сравнивали три режима терапии СД-2 (метформин, препараты суль-

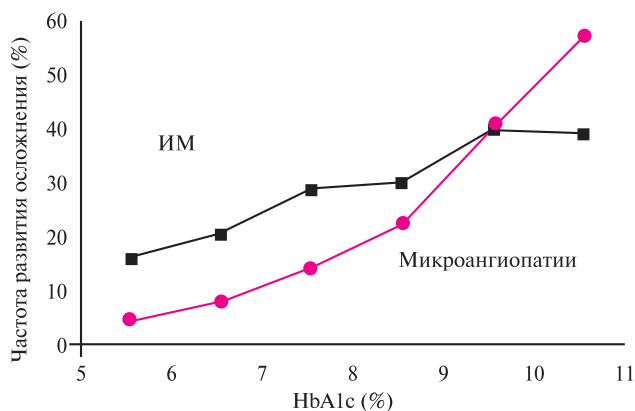


Рис. 1 Зависимость HbA1c и частоты развития микро- и макроангиопатий [7].

фонилмочевин и росиглитазон), показало, что, действительно, глитазон способен дольше других препаратов удерживать гликемический контроль в пределах нормальных значений [13]. Тем не менее, ухудшение компенсации все же происходит через 2,5-3 года лечения, и, кроме того, нарастают ПЭ: увеличение массы периферического жира, задержка жидкости с появлением отеков, риск прогрессирования сердечной недостаточности (СН).

В связи с этим представляет интерес новый класс препаратов — высоко селективных ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), одним из представителей которого является вилдаглиптин (Галвус, НОВАРТИС ФАРМА АГ, Швейцария).

Вилдаглиптин отличается по химической структуре и фармакологическому действию от аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), инсулина, производных сульфонилмочевин, бигуанидов, агонистов γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR- γ), ингибиторов α -гликозидазы, аналогов амилина. Ингибируя ДПП-4, вилдаглиптин повышает концентрацию 2 известных гормонов семейства инкретинов: ГПП-1 и глюкозо-зависимого инсулиногенного пептида (ГИП). Гормоны семейства инкретинов секретируются в кишечнике в течение суток, их уровень повышается в ответ на прием пищи. Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. При нормальном или повышенном уровне глюкозы крови гормоны семейства инкретинов способствуют увеличению синтеза инсулина, а также его секреции β -клетками поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, ассоциированных с циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ). ГПП-1 также способствует подавлению повышенной секреции глюкагона α -клетками поджелудочной железы. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения уровня инсулина способствует уменьшению продукции глюкозы печенью, что в итоге приводит к уменьшению гликемии. При низкой концентрации глюкозы крови, перечисленные эффекты инкретинов на выброс инсулина и уменьшение секреции глюкагона не наблюда-

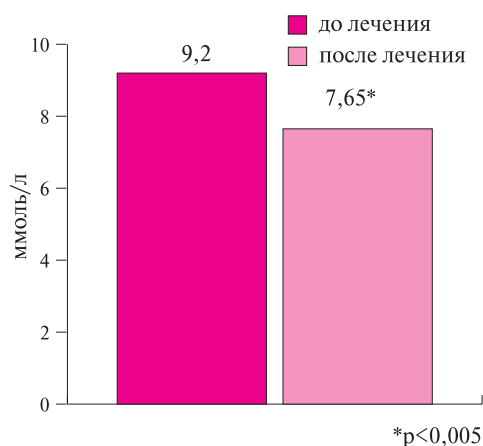


Рис. 2 Уровень постпрандиальной глюкозы на фоне 24-недельной терапии вилдаглиптином. * $p < 0,005$

ются. ГПП-1 и ГИП не влияют на выброс глюкагона в ответ на гипогликемию. В физиологических условиях активность инкретинов ограничивается ферментом ДПП-4, который быстро гидролизует инкретины с образованием неактивных продуктов. Вилдаглиптин предотвращает гидролиз инкретинов ферментом ДПП-4, тем самым увеличивая плазменные концентрации активных форм ГПП-1 и ГИП. Повышая уровень инкретинов, вилдаглиптин увеличивает глюкозо-зависимый выброс инсулина и способствует уменьшению секреции глюкагона. У пациентов с СД-2 с гипергликемией эти изменения секреции инсулина и глюкагона приводят к снижению уровня HbA1c и уменьшению плазменной концентрации глюкозы, определяемой натощак и после нагрузочного теста.

Этот препарат зарегистрирован для лечения СД-2, однако для многих исследователей представляет большой интерес изучение этой группы препаратов для лечения НТГ. В исследовании Effect of the DPP-4 inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance [14] вилдаглиптин использовали для лечения больных с НТГ. Это было 12-недельное, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с параллельными гр., которое проводилось с целью оценки эффекта вилдаглиптина на прандиальный гликемический контроль, уровень инкретиновых гормонов и функцию островковых клеток у пациентов с НТГ. Пациенты со средним индексом МТ (ИМТ) 23-45 кг/м² рандомизировались на терапию вилдаглиптином 50 мг/сут. однократно или плацебо. Первичная эффективность оценивалась по динамике от исходных значений уровня глюкозы в плазме крови по показателю площади под кривой (ППК_{0-2h}) и скорости секреции инсулина (ССИ) по отношению к глюкозе, как показателю функции β -клеток. Все показатели измерялись через 2 ч после приема пищи. Терапия вилдаглиптином у пациентов с СД-2 продемонстрировала, что:

— вилдаглиптин повышает уровень ГПП-1 в плазме через 2 ч после приема пищи более чем в 5 раз

с достоверным приростом ППК для ГПП-1 через 2 ч после приема пищи;

– вилдаглиптин снижает постпрандиальный уровень глюкозы в плазме крови с достоверным снижением постпрандиальных пиков на $-0,6 \text{ mmol/L}$ ($p < 0,001$) vs placebo;

– вилдаглиптин достоверно снижает ППК для глюкозы через 2 ч после еды в сравнении с плацебо: $-0,9 \text{ mmol/L} \cdot \text{h}$ vs $+0,1 \text{ mmol/L} \cdot \text{h}$ ($p < 0,001$);

– ССИ по отношению к плацебо — показатель функциональной активности β -клеток достоверно повысился на фоне терапии вилдаглиптином и снизился на фоне плацебо ($p = 0,002$ vs placebo);

– в сравнении с плацебо, терапия вилдаглиптином достоверно подавляла уровень глюкагона в плазме крови через 2 ч после приема пищи.

Все эти данные доказывают, что те же благоприятные эффекты вилдаглиптина на ГПП-1, уровни гликемии, функцию β -клеток и глюкагона у пациентов с СД-2, сохраняются и у пациентов с НТГ.

Результаты последних исследований убедительно продемонстрировали, что инкретины не только контролируют уровень глюкозы, но и оказывают влияние на сердечно-сосудистую систему (ССС) [15]. Обнаружено, что ГПП-1 рецепторы экспрессируются не только на панкреатических клетках островков Лангерганса, а также в почках, легких, головном мозге, желудочно-кишечном тракте и сердце [16]. Период полужизни ГПП-1(7-36) в циркуляции очень короток (от 1 до 2 мин), т. к. он быстро расщепляется ферментом ДПП-4 до метаболита ГПП-1(9-36), который не действует через ГПП-1 рецептор. Важно, что, как противодиабетический агент, ГПП-1 не вызывает гипогликемию.

Терапия с применением ГПП-1, имеет преимущества в снижении сердечно-сосудистого риска (ССР) от эффектов, возникающих при снижении уровня глюкозы и веса. В экспериментальных исследованиях показали эффекты на ССС, не связанные со снижением уровня глюкозы, при лечении ГПП-1(7-36). Так наблюдалась вазодилатация, вызванная ГПП-1(7-36) эндотелий зависимым путем, в исходно суженных легочных артериях [17]. Полученные данные предполагают, что терапия, основанная на применении ГПП-1(7-36), способна сократить острое ишемическое реперфузионное повреждение миокарда. Это доказано уменьшением размера зоны ИМ как в изолированных, так и сердцах крыс *in situ*, когда ГПП-1(7-36), вводимый совместно с ингибитором ДПП-4, доставлялся к сердцу до периода длительной ишемии следующей за реперфузией. В модели на изолированном сердце крысы инфузия ГПП-1(7-36) проявила свойства защиты миокарда от ишемического реперфузионного повреждения. Механизм, лежащий в основе этого защитного эффекта, не зависит от влияния на глюкозу и связан с активацией ГПП-1 рецептора и восстановлением внутриклеточных сигнальных путей, вовлекающих Akt, Ert1/2,

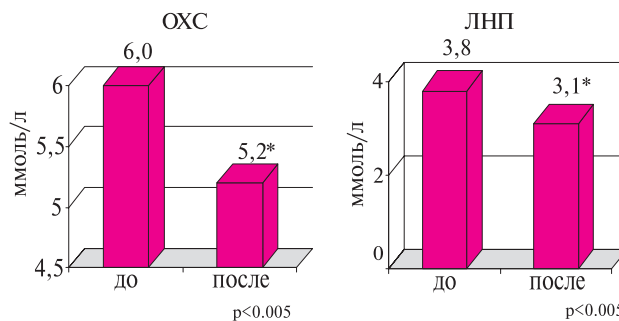


Рис. 3 Динамика уровня ОХС и ЛНП на фоне 24-недельного лечения вилдаглиптином.

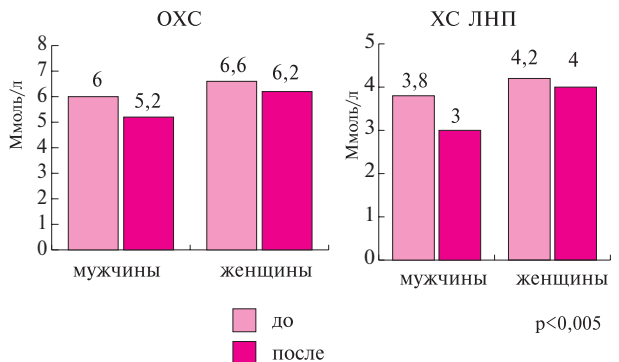


Рис. 4 Динамика показателей ОХС и XС ЛНП на фоне терапии вилдаглиптином.

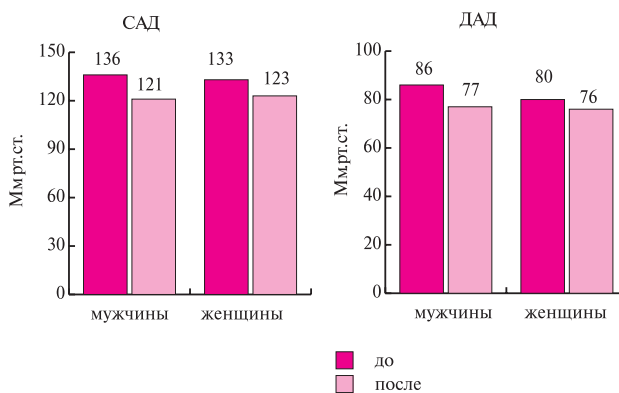


Рис. 5 Динамика показателей САД и ДАД на фоне терапии вилдаглиптином по данным СМАД.

p70S6K и AMPK, с последующей фосфорилицией и ингибированием проапоптотического протеина BAD. Предварительное исследование сердец свиней не показало уменьшение зоны ИМ при применении ГПП-1(7-36). Однако препарат вводился в отсутствие ингибитора ДПП-4 в том исследовании, что может объяснить недостаточную кардиопротекцию.

Исследования, проведенные группой Shannon, показали, что терапия ГПП-1(7-36) улучшает сократительную функцию левого желудочка (ЛЖ) в поврежденном миокарде. В модели на собаках с дилатационной кардиомиопатией, индуцированной электростимуляцией, 48-часовое лечение ГПП-1 улучшало чувствительность к инсулину и потребление глюкозы миокардом, увеличивало сердечный выброс и снижало конечно-диастолический объем ЛЖ, частоту

сердечных сокращений (ЧСС) и системное сосудистое сопротивление [18]. При использовании в модели на собаках гибернации миокарда, 24-часовая терапия ГПП-1 улучшала региональную сократительную функцию [19].

В отделе системных гипертензий РКНПК было выполнено исследование, целью которого явилась оценка влияния высоко селективного ингибитора ДПП 4 на висцеральное ожирение (ВО), показатели углеводного, липидного обменов и суточный профиль АД у пациентов с метаболическим синдромом (МС), артериальной гипертензией (АГ) 1 степени (ст.) и НТГ.

Материал и методы

В исследование были включены 30 пациентов с МС, АГ 1 ст. и НТГ. После предварительного скрининга пациентом был назначен вилдаглиптин 50 мг/сут. в виде монотерапии. Следует отметить, что назначенная ранее антигипертензивная терапия (АГТ) не менялась. Соотношение мужчин и женщин составило 16/14, соответственно. Средний возраст пациентов, принимавших вилдаглиптин, был $46,4 \pm 12,62$ лет. У всех пациентов, принимавших участие в исследовании, имело место ожирение по абдоминальному типу (АО) разной ст. выраженности. Средняя МТ составляла $98,12 \pm 18,5$ кг, ИМТ — $33,1 \pm 4,25$ кг/м² и окружность талии (ОТ) — $110,9 \pm 12,17$ см. Клиническое систолическое артериальное давление (САД) у пациентов зафиксировано на уровне $142,0 \pm 8,23$ мм рт.ст., диастолическое (ДАД) — $89,6 \pm 7,24$ мм рт.ст. У всех пациентов было НТГ. У абсолютного большинства больных также отмечалась разной ст. выраженности дислипидемия (ДЛП). До начала исследования и через 24 нед. терапии у пациентов собирали полный анамнез, проводили физикальный осмотр и антропометрическое обследование: измерение роста, МТ, ОТ. ИМТ рассчитывали по формуле Кетле. Проводили биохимическое исследование венозной крови с определением общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы, мочевой кислоты (МК). Забор крови для лабораторных анализов производился из локтевой вены в период между 9 и 10 ч утра после 12-часового голодания. Содержание ОХС и ТГ (в сыворотке крови) и ХС ЛВП определяли ферментативным колориметрическим методом с помощью наборов фирмы "DIASYS" (Германия) на биохимическом автоанализаторе "EXPRESS PLUS" (фирма "CHIRON / Diagnostics", Великобритания). Результаты выражали в ммоль/л. Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛВП})$, где $\text{ТГ}/2,2 = \text{ХС ЛОНП}$. Контроль качества при выполнении исследований осуществляли с использованием контрольной сыворотки "Precinorm L" (фирма, Германия). Для определения уровня МК использовали наборы и стандартные образцы фирмы "DIASYS" на биохимическом автоанализаторе "EXPRESS PLUS" (фирма "CHIRON/Diagnostics", Великобритания). Для оценки безопасности и ПЭ препаратов определяли активность аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (АСТ, АЛТ), уровни общего билирубина, общего белка, креатинина (Кр) на автоанализаторе "EXPRESS PLUS" при использовании реактивов и контрольных сывороток фирмы "DIASYS" (Германия). Методика проведения перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ): пробы крови брали после 12-часового голодания из локтевой вены

в период с 8.00 до 9.00 утра. После забора крови натощак больному давали выпить в течение 2-3 мин 75 г сухой глюкозы, растворенной в 250 мл воды, после чего производили повторный забор венозной крови через 2 ч после приема глюкозы. В период проведения ПТТГ исключалось курение, прием пищи и воды, физические нагрузки.

Определение показателей суточного профиля (СП) АД методом суточного мониторирования (СМ) АД проводили с помощью неинвазивного портативного монитора "АВРМ" (Meditech, Венгрия), который автоматически измерял и сохранял в памяти величины АД на протяжении 24-26 ч с интервалами 15 мин днем (с 7 до 23 ч) и 30 мин ночью (с 23 до 7 ч). В случаях отсутствия результативных измерений более чем в течение 60 мин, выполнялось повторное мониторирование АД. Исследование начиналось в 9-11 утра и продолжалось не менее 26 ч (первые 2 часа в анализ не включались). Регистрацию АД до и после лечения производили на одной и той же руке, обычно левой, с использованием манжеты соответствующего размера.

В исследование не включали пациентов с тяжелой АГ, ИМ в анамнезе, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), хронической почечной и печеночной недостаточностью, онкологическими заболеваниями, СД-1 и СД-2, в период беременности и лактации.

При статистической обработке использовали программу MedCalc, Statistika v.6. Результаты представлены как $M \pm m$. Достоверность различий определяли с помощью непараметрического теста Манна-Уитни. Сравнение частоты распространения признаков по группам проводился при помощи точного двустороннего критерия Фишера. Анализ корреляционных взаимосвязей клинических и биохимических показателей осуществляли с помощью метода Спирмена. Уровень значимости $p < 0,05$, рассматривали как достоверный.

Результаты

На фоне 24-недельного лечения вилдаглиптином у пациентов было достигнуто значимое снижение МТ в общей гр. с $98,12 \pm 18,5$ до $93,9 \pm 18,74$ кг ($p < 0,001$). ОТ существенно уменьшилась с $110,9 \pm 12$ до $104,8 \pm 12,3$ 9 см ($p < 0,001$). В результате проведенной терапии вилдаглиптином у пациентов наблюдалось достоверное снижение уровня постпрандиальной глюкозы с $9,19 \pm 0,99$ до $7,65 \pm 1,03$ ммоль/л ($p < 0,005$) (рисунок 2) и уровня глюкозы натощак с $6,1 \pm 0,28$ до $5,88 \pm 0,26$ ммоль/л ($p < 0,005$). Также на фоне терапии существенно улучшились показатели липидного обмена; уровень ОХС уменьшился с $5,96 \pm 0,75$ до $5,21 \pm 1,03$ ммоль/л ($p < 0,005$), за счет достоверного снижения ЛНП с $3,8 \pm 0,69$ до $3,14 \pm 0,97$ ммоль/л ($p < 0,005$) (рисунок 3). Показатели содержания ЛВП и ТГ существенно не изменились. По данным СМАД было зарегистрировано достоверно значимое снижение показателей САД и ДАД в дневные часы: САД со $136,0 \pm 9,27$ до $121,4 \pm 7,29$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$), ДАД с $85,6 \pm 7,58$ до $76,6 \pm 5,62$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). В ночные часы САД снизилось со $128,2 \pm 8,31$ до $117,2 \pm 6,11$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), ДАД с $72,3 \pm 5,31$ до $68,4 \pm 5,13$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$). Был проведен анализ результатов по гендерному признаку. Было отмечено достоверно большее снижение уровня ОХС и ЛНП у мужчин в сравнении с женщинами ($p < 0,005$) (рисунок

4). Однако отмечалась очевидная тенденция к более выраженному снижению ТГ у женщин по сравнению с мужчинами, хотя достоверности не получено. Наряду с этим, такие показатели как САД и ДАД на фоне терапии лучше снижались у мужчин в сравнении с женщинами, однако достоверность различий отсутствовала (рисунок 5).

В течение 24-недельной терапии вилдаглиптином по данным биохимических показателей у пациентов уровни АЛТ, АСТ, билирубина не повышались, а также учитывая клиническую картину, эпизодов гипогликемии не наблюдалось, переносимость терапии была удовлетворительная.

Выводы

На фоне приема вилдаглиптина у пациентов с МС и НТГ отмечается значимое уменьшение МТ и ОТ.

Терапия вилдаглиптином у пациентов с МС и НТГ приводит к достоверному снижению, как постпрандиального уровня глюкозы, так и глюкозы натощак.

Лечение вилдаглиптином у пациентов с МС и НТГ сопровождалось хорошим антигипертензивным эффектом с достоверным снижением САД и ДАД, как в дневные, так и в ночные часы.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Миленская Т.М. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. М.: Медицина 2001; 175 с.
2. Deb N, Thuret G, Estour B, et al. Screening for diabetic retinopathy in France. *Diabetes Metab* 2004; 30 (2): 140-5.
3. Wong JS, Aiello LP. Diabetic retinopathy. *Ann Acad Med Singapore* 2000; 29 (6): 745-52.
4. Sobel BE, Frye R, Detre KM. Burgeoning dilemmas in the management of diabetes and cardiovascular disease: rationale for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D). *Trial Circulation* 2003; 107 (4): 636-42.
5. Derek J. Hausenloy and Derek M. Yellon; GLP-1 Therapy. *Circulation: Heart Failure* 2008; 1: 147-9.
6. European Diabetes Policy Group. Guidelines for a desktop guide to Type 2 Diabetes Mellitus. — International Diabetes Federation European Region. — 1998-1999.
7. Stratton I, Adler A, Neil H, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
8. 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. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Метаболический синдром. М: Медиа Медика 2008; 319 с.
10. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycaemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1236-9.
11. Shaw J, Hodge A, De Courten M, et al. Isolated postchallenge hyperglycemia confirmed as a risk factor for mortality. Pacific and Indian Ocean Study. *Diabetologia* 1999; 42: 1050-4.
12. Мамедов М.Н. Нарушение толерантности к глюкозе: кто и как должен лечить? *Кардиоваск тер профил* 2005; 4(6): Ч. 1: 89-96.
13. Viberti G, Kahn SE, Greene DA et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT). N international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1737-43.
14. Rosenstock J, Foley JE, Rendell M, et al. Effect of the DPP-4 inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2007; [Epub].
15. Richter G, Feddersen O, Wagner U, et al. GLP-1 stimulates secretion of macromolecules from airways and relaxes pulmonary artery. *Am J Physiol* 1993; 265: L374-81.
16. Yu M, Moreno C, Hoagland KM, et al. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2003; 21: 1125-35.
17. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E1209-15.
18. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation*.2004; 110: 955-61.
19. Nikolaidis LA, Doverspike A, Hentosz T, et al. Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 303-8.

Поступила 28/02-2011