**АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА**

*На правах рукописи*

**ВЛИЯНИЕ ГЛИПТИНОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ**

**УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ**

**У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА**

**С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

Специальность: 3205.01 – Внутренние болезни

3216.01 – Эндокринология

Отрасль науки: Медицина

Соискатель: **Гюнай Алигейдар гызы Исмаилова**

Научный руководитель:заслуженный деятель науки,

доктор медицинских наук, профессор

**Рафик Муса оглу Мамедгасанов**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени доктора философии

Баку – 2021

**СОДЕРЖАНИЕ**

|  |  |
| --- | --- |
|  | стр. |
| ВВЕДЕНИЕ ..................................................................................................... | 4 |
| I ГЛАВА. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ........... | 12 |
| 1.1. Сахарный диабет 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом – основная проблема современной эндокринологии ................................................................. | 12 |
| 1.2. Инкретины – их место в лечении сахарного диабета ..... | 20 |
| 1.3.Традиционная сахароснижающая терапия, влияние показателей гликемии на сердечно-сосудистую систему и липидный обмен, необходимость ее коррекции ............. | 26 |
| 1.3.1. Клиническое значение определения НвА1с у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом ............................................. | 28 |
| 1.3.2. Функциональное состояние сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом ............................................................. | 30 |
| 1.3.3. Особенности артериального давления у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом ............................................................. | 33 |
| 1.3.4. Липидный статус у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом .... | 35 |
| II ГЛАВА. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ........................ | 38 |
| 2.1. Материал исследования ..................................................... | 38 |
| 2.2. Методы исследования ........................................................ | 47 |
| III ГЛАВА. ВЛИЯНИЕ ГЛИПТИНОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ .......................................................................... | 51 |
| 3.1. Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на динамику гликемии у больных сахарным диабетом в сочетании с метаболическим синдромом ........................ | 51 |
| 3.2. Основные показатели инсулинозависимого эффекта ингибиторов дипептидилпептидазы ................................ | 56 |
| IV ГЛАВА. ВЛИЯНИЕ ГЛИПТИНОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ................................................... | 66 |
| 4.1. Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на отдельные показатели, характеризующие частоту регистрации факторов риска сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом ................................... | 66 |
| 4.1.1. Основные показатели артериального давления и их динамика под влиянием блокаторов дипептидилпептидазы-4 ........................................................................ | 67 |
| 4.1.2. Динамика росто-весового соотношения под влиянием терапии блокаторами дипептидилпептидазы-4 ... | 72 |
| 4.1.3. Влияние блокаторов дипептидилпептидазы-4 на основные показатели липидного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом ................................................................. | 80 |
| 4.2. Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на функциональное состояние сердца .................................. | 95 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .............................................................................................. | 111 |
| ВЫВОДЫ ........................................................................................................ | 126 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ........................................................ | 128 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .............................................................................. | 129 |
| Список условных сокращений ...................................................................... | 150 |

# **ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность темы.** Глобальное значение решения проблемы, связанной с сахарным диабетом (СД), в основном 2-го типа, обусловлено тем, что его распространенность по всему миру стала носить характер пандемии [46, 100, 109, 138, 153]. Кроме этого СД 2-го типа выделяется среди группы патологических состояний, объединенных термином хронические неинфекционные заболевания, на долю которых приходится большинство смертельных исходов, около 95% [47, 65, 79, 101].

Данное положение привело к тому, что Организация Объединённых Наций в 2006 году призвала все государства к формированию национальных программ по проведению мероприятий первичной и вторичной профилактики СД, включая его осложнения [35, 36 (стр. 14), 47, 101]. Но важно отметить, что в Азербайджане еще в 2004 году президентом Азербайджанской Республики Ильхамом Алиевым был создан указ о подтверждении Государственной Программы по сахарному диабету, которая предусматривает профилактику СД и улучшение качества жизни больных СД.

Важное значение данной проблемы подчеркивает еще и тот факт, что только по обращаемости в мире насчитывается примерно 463 миллиона больных СД и это еще не предел [39, 44 (стр. 15), 94, 103, 109, 164, 174, 180].

Другим, не менее важным аспектом проблемы является возрастная особенность, присущая регистрации СД 2-го типа. Установлено, что приоритет в этом отношении имеют лица, так называемого, трудоспособного возраста, а именно – 40-59 лет. [36, 39, 139].

Естественно, вышесказанное негативным образом отражается на экономическом потенциале стран, что еще более подчеркивает социально- экономическое значение обсуждаемой проблемы [40, 43, 50, 124]. Характер тенденции в отношении увеличения распространенности СД 2-го типа, описанный ранее, полностью соответствует растущему числу больных СД в Азербайджане, где сегодня зарегистрировано около 280 тыс. этих лиц. Почти у половины больных СД 2-го типа, данная патология протекает скрыто, что было характерно и для популяции г.Баку, особенно для лиц трудоспособного возраста [21, 22, 23].

СД 2-го типа является не только самостоятельным заболеванием, но также входит в число критериев метаболического синдрома (МС). Ежегодно, по статистическим данным, около 15% лиц с МС заболевает СД 2-го типа, что подчеркивает их взаимосвязь [66, 93, 98, 165].

Естественно, что в период формирования страховой медицины в нашей стране, нас не могут не интересовать вопросы, связанные с финансовыми проблемами. В ряде исследований было убедительно доказано, что в различных странах мира затраты, связанные с СД типа 2, составляют 10-15% от бюджета здравоохранения [36, 39, 40, 43, 46, 50, 186]. Очевидно медико-социальное и экономическое значение разработки эффективных мероприятий как первичной, так и вторичной профилактики СД типа 2.

У большинства препаратов, используемых при лечении СД 2 типа, отсутствует глюкозозависимый эффект, что увеличивает риск развития гипогликемических состояний [34, 80, 129]. С другой стороны, применение препаратов, стимулирующих секрецию инсулина, сопровождается истощением инсулярного аппарата, что требует разработки новых подходов к лечению СД, особенно в сочетании с МС [34, 80, 104, 133, 164, 186].

Традиционная сахароснижающая терапия включает несколько видов препаратов, влияющих на основные патогенетические звенья заболеваний [13 (стр. 18), 28, 54, 87]. Но ни один из этих препаратов не может останови ть истощение функции и массы β-клеток поджелудочной железы, что приводит к неизбежной необходимости начинать инсулинотерапию спустя 7-10 лет от начала СД 2-го типа [34, 54, 80, 91].

Учитывая роль нарушений липидного обмена (ЛО) в формировании сердечно-сосудистой патологии, особенно при сочетании СД 2-го типа и МС, изучение влияния, оказываемого на него новыми гипогликемическими препарата-ми, так же представляется весьма актуальным [1, 12, 14, 138, 182].

На сегодняшний день интерес исследователей прикован к разработке сахароснижающих препаратов, действие которых основано на новых механизмах [43, 80, 109, 139, 140]. К группе таких препаратов относятся пероральные лекарственные средства глиптины или ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4). Их эффект обусловлен увеличением времени действия инкретинов, природных гастроинтестинальных факторов, оказывающих влияние на естественную коррекцию содержания глюкозы в крови [26, 29, 89, 122, 173].

Инкретины оказывают защитное влияние на β-клетки, увеличивая их массу и снижая апоптоз [30, 31, 41, 49, 70]. Из инкретинов самым выраженным влиянием обладают глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) – оба они распадаются под действием ДПП-4. Поэтому ингибиторы фермента ДПП-4 в настоящее время могут стать эффективным средством контроля гликемии [49, 88, 91, 130, 173]. Положительный эффект ингибиторов ДПП-4 заключается еще и в том, что они не увеличивают массу тела и уровень гликемии [122]. Их можно применять в сочетании с метформином [48, 54, 67, 88, 163]. Это актуально в тех случаях, когда повышение дозы препарата не обеспечивает желаемый уровень гликемии. В настоящее время продолжается исследование уровня эффективности и безопасности ингибиторов ДПП-4 [41].

Есть предположение о том, что ГИП может играть важную роль в регуляции ЛО, что на сегодняшний день активно обсуждается [85, 140]. Влияние ингибиторов ДПП-4 на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) было предметом изучения в ряде исследований, однако, получить убедительные данные в отдельных случаях не удалось. Поэтому продолжение исследований в этом направлении имеет определенную актуальность и клиническое значение [34, 88, 134, 172, 180].

Таким образом, есть необходимость дальнейшего изучения ингибиторов ДПП-4 – глиптинов с точки зрения их безопасности и эффективности, влияния на внутрисердечную и центральную гемодинамику, на параметры ЛО у больных СД 2-го типа в сочетании с МС при монотерапии и совместно с метформином.

Все вышеизложенное подчеркивает актуальность проведенной нами научно-исследовательской работы. Полученные результаты будут способствовать оптимизации лечебного процесса больных СД 2-го типа в сочетании с МС, включающей жесткий гликемический контроль и компенсацию углеводного обмена (УО), улучшение сердечно-сосудистой деятельности, положительную коррекцию ЛО.

**Объект исследования.** В исследовании принимало участие 126 больных СД типа 2 в сочетании с МС обоего пола: 57 мужчин и 69 женщин. У всех больных выявлялся основной критерий МС по резолюции Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) – СД 2- го типа. Продолжительность этого заболевания должна была быть не более 5 лет. В нашей работе участвовали пациенты с показателями гликированного гемоглобина (HbA1c) в пределах от 6,6% до 9%. Критериями включения пациентов в исследование явилось также наличие центрального (абдоминального) типа ожирения – отношение окружность талии (ОТ)/объем бедер (ОБ) > 0,9 у мужчин, >0,85 у женщин и/или индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м2. Кроме того, у пациентов диагностировались оба или один из дополнительных критериев МС – артериальная гипертензия (АГ) (артериальное давление (АД) ≥140/90 мм рт.ст.) и дислипидемия.

**Целью исследования** было изучение исходного состояния углеводного и липидного обмена у больных СД 2-го типа в сочетании с МС и корректирование выявленных нарушений с применением инкретинов для оптимизации гликемического контроля и профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

**Задачи исследования:**

1. Установить исходные характеристики гликемии у больных СД 2 типа при наличии МС на основании определения –НbА1с, гликемии плазмы натощак (ГПН) и постпрандиальной гликемии (ППГ) и оценить сахароснижающий эффект вилдаглиптина и его комбинации с метформином на основании динамики основных маркеров гликемии.
2. Оценить глюкозозависимый инсулинотропный и цитопротек-тивный эффект глиптинов на основании динамических изменений иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида в плазме крови при наличии МС у больных СД 2-го типа. С целью косвенной оценки инсулинорезистентности (ИР) наблюдать динамику индекса HOMA.
3. Провести анализ действия глиптинов на факторы риска сердечно-сосудистой патологии на основании динамических изменений гемодинамики и антропометрических показателей.
4. Изучить влияние гипогликемических препаратов, а именно вилдаглиптина и его комбинации с метформином на основные показатели ЛО.
5. Оценить действие глиптинов на функциональное состояние сердца у больных СД 2-го типа в сочетании с МС.

**Методы исследований:** Методы исследования включали следующие параметры:

* + - антропометрическое исследование, на основе которого измеряли ОТ, ОБ, рассчитывали ИМТ и тем самым степень ожирения, отношение ОТ/ОБ;
    - измерение АД и верификация АГ по соответствующей классификации;
    - биохимическое исследование крови с определением основных параметров углеводного и липидного обмена;
    - Электрокардиография (ЭКГ) с целью выявления ишемических изменений миокарда;
    - Эхокардиография (Эхо-КГ) с целью выявления особенностей внутрисердечной гемодинамики и сократительной способности миокарда.
    - статистическая обработка полученных данных.

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. У больных СД 2 типа в сочетании с МС вилдаглиптин и его сочетание с метформином обеспечивают стабильный и адекватный контроль гликемии на протяжении 6-месячного наблюдения, верифицированный динамикой основных параметров углеводного обмена (УО) – НbА1с, ГПН и ППГ.
2. У больных СД 2 типа в сочетании с МС вилдаглиптин как в монотерапии, так и в комбинации с метформином оказывают положительное влияние на показатели ЛО, корректируют отдельные факторы риска (ФР), улучшают функциональное состояние ССС.
3. При лечении вилдаглиптином в монотерапии и в комбинации с метформином у больных СД 2 типа в сочетании с МС динамика ИРИ, С-пептид и индекс НОМА указывает на отсутствие отрицательного влияния препаратов на функциональное состояние β-клеток поджелудочной железы, что не способствует их истощению и преждевременному переходу на инсулинотерапию.
4. Вилдаглиптин как в монотерапии, так и в комбинации с метформином имеет абсолютное преимущество по сравнению с традиционной терапий сочетанием метформина с ПСМ относительно безопасного и эффективного контроля основных параметров СД 2 типа и МС.

**Научная новизна исследования.** Впервые в Азербайджане:

* изучено влияние ингибиторов ДПП-4 -вилдаглиптин в монотерапии и в комбинации с метформином на показатели УО у больных СД 2-го типа в сочетании с МС.
* изучено влияние ингибиторов ДПП-4-вилдаглиптина в монотерапии и в комбинации с метформином на показатели ЛО у больных СД 2-го типа в сочетании с МС.
* проведена сравнительная оценка эффективности традиционной сахароснижающей терапии и лечения ингибиторами ДПП-4 как при монотерапии, так и при их сочетании с метформином у больных СД 2- го типа в сочетании с МС.
* изучено влияние ингибиторов ДПП-4-вилдаглиптина в монотерапии и в комбинации с метформином на функциональное состояние сердца у больных СД 2-го типа в сочетании с МС.

**Практическое значение.** Результаты проведенного исследования позволят врачам выбрать правильную тактику в лечении больных СД 2-го типа в сочетании с МС для достижения оптимального контроля гликемии без побочных эффектов.

Улучшение параметров, отражающих состояние ЛО и функционального состояния сердца вследствии применения вилдаглиптина как в монотерапии, так и в комбинации с метформином, позволит предотвратить или замедлить развитие осложнений, неизбежных при сочетании СД 2-го типа с МС и имеющих место при проведении традиционной сахароснижающей терапии, что усилит приверженность больного к лечению, особенно у лиц, страдающих СД 2-го типа.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: научной конференции, посвященной 90-летнему юбилею засл.деят.науки, докт. мед. наук Захры Таир кызы Кулиевой (Баку, 2013); международной научной конференции, посвященной 95-летию кафедры «Анатомия человека» Азербайджанского медицинского университета (Баку, 2014); X международной научно-практической конференции «Международное обозрение проблем и перспектив современной науки и образования» (Бостон, США, 2016); конгрессе по дислипидемии «Anitshkov Day» (Санкт-Петербург, Россия, 2016); VI международной конференции «European Applied Sciences: challenges and solutions» (Штутгард, Германия, 2016), научной конференции «Современное общество, образование и наука» (Тамбов, Россия, 2021).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: заседании кафедры Внутренних болезней-2 Азербайджанского Медицинского Университета (29.11.2017, протокол №8); научном семинаре Апробационной комиссии Диссертационного Совета D.03.012 при Азербайджанском Медицинском Университете (15.03.2021).

**Внедрение результатов в практику.** Полученные результаты внедрены в клиническую практику «Бакинского Центра Здоровья» и используются в учебном процессе кафедры Внутренних болезней-2 Азербайджанского Медицинского Университета.

**Место проведения исследования.** Исследовательская работавыполнена на кафедре Внутренних болезней-2 Азербайджанского Медицинского Университета, на базе 4-ой Городской Клинической Больницы и в «Бакинском Центре Здоровья».

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ – 8 статей (из них 2 – за рубежом) и 6 тезисов. 6 статей по теме диссертации (из них 2 – за рубежом) опубликованы в журналах, входящих в международную базу цитирования (Scopus, PubMed, EBSCO, Ulrichs Periodicals Directory, RINC).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 151 странице компьютерного текста (204.900 символов) и состоит из введения (13.600 символов), обзора литературы (49.300 символов), описания материала и методов исследования (18.900 символов), 2 глав результатов собственных исследований и их обсуждения (22.000 + 67.000 символов), заключения, выводов, практических рекомендаций (34.100 символов), списка литературы, содержащего 188 источника, из которых 40 – работы отечественных авторов. Диссертация иллюстрирована 14 таблицами и 17 графиками.

**I ГЛАВА**

**СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ**

**В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА**

**(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**1.1. Сахарный диабет 2-го типа в сочетании**

**с метаболическим синдромом – основная проблема**

**современной эндокринологии**

Сочетание МС и СД 2-го типа одна из важных проблем, стоящих перед здравоохранением высокоразвитых стран. Их сочетание приводит к развитию патогенетических механизмов, способствующих формированию нозологических форм, возникновение которых увеличивают показатели инвалидизации и смертности среди населения большинства высокоразвитых стран [43, 95, 145, 171].

Последние годы охарактеризованы растущей распространенностью во всем мире как СД типа 2, так и МС [32, 34, 46, 83 (стр.13), 101, 109, 138]. По данным компетентных источников распространенность МС в различных климатогеографических зонах, этнических группах с их генетическими особенностями, особенностью потребления продуктов питания и т.д. колеблется в пределах от 14 до 35%. Эти показатели относятся к взрослому населению, однако, рост частоты регистрации МС отмечен и среди детей, а также среди лиц подросткового возраста [38, 56, 121].

МС чаще регистрируется среди лиц мужского пола по сравнению с лицами женского пола [32]. Учеными давно было обращено внимание на наличие тесной взаимосвязи между рядом патологий, а также нередкое их сочетание. Сюда можно отнести такие патологические состояния как избыточную массу тела или низкую физическую активность (НФА), нарушения ЛО и УО, а также ИБС и ее ФР– АГ. Они обуславливают наивысший процент инвалидизации и смертности населения большинства высоко развитых стран мира, что является сутью важного медико- социального значения МС [23, 145, 174].

Американский ученый G.Reaven в знаменитой Бантингской лекции в 1988 году впервые обобщил все имеющиеся на тот момент данные и пришел к выводу о том, что МС – не просто сочетание ряда патологических состояний, взаимообуславливающих друг друга, а единица патологии обособленная и выделенная им как «Синдром Х». Это был прогрессивный шаг в отношении решения проблемы, не имеющей, по своей сути, ни географических, ни этнических, ни социальных границ. Принятие этого постулата обуславливало пересмотр лечебной тактики с учетом метаболических изменений, т.е. необходимостью использования в этих случаях метаболически нейтральных препаратов [32, 68, 104].

Согласно идее, выдвинутой G.Reaven, нередкое сочетание таких патологических состояний как снижение уровня антиатерогенных липидов крови, высокого АД, повышенного уровня концентрации триглицеридов (ТГ) в плазме крови, наличие нарушений УО представляет собой определенную закономерность и не носит случайный характер [15, 32, 145]. Для объяснения подобных сочетаний был необходим поиск и выяснение единого механизма, лежащего в основе всех вышеперечисленных патологий и, в частности, самого МС.

Проведение исследований в этом направлении позволило выяснить то, что основу метаболических изменений составляет ИР на уровне периферической мышечной ткани [32, 68, 83(стр.14), 169]. Это естественным образом приводит к повышенной выработке инсулина с формированием на этой основе гиперинсулинемии (ГИ) и ее дальнейшей трансформацией в патологическое состояние, заключающееся в ускоренном развитии атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Учитывая наличие обратной связи между концентрацией инсулина в плазме крови и его выработкой поджелудочной железой, ГИ подавляет его экскрецию, что и выражается в дальнейшем формировании СД 2-го типа [34, 35, 114].

Несмотря на то, что за последние годы в связи с выявлением новых симптомов и нарушений в обмене веществ, предлагались новые названия, все же последним укоренился термин «метаболический синдром» [32]. Но и в настоящее время нет согласованности в разных определениях этого синдрома. Критерии МС имеют много общего, но все же в них имеются разногласия [68, 104, 145].

Например, эксперты Европейской Группы Изучения Инсулинорезистентности считают ИР как основной и обязательный критерий концепции МС, которая в сочетании с двумя из четырех нижеперечисленных факторов – АО, АГ, дислипидемия и повышенный уровень глюкозы плазмы натощак дополняют определение МС. Т.е в отличие от резолюции ВОЗ члены этой организации исключили из понятия МС пациентов с СД [68, 104].

В 2001 г. в III Национальной образовательной программе по холестерину (NCEP) США экспертным советом было предложено более простое определение МС, согласно которому под МС следует понимать наличие 3 любых из 5 перечисленных критериев диагностики: ГПН 6,1 ммоль/л, окружность талии у мужчин >102 см и у женщин>88 см, ТГ 1,7 ммоль/л, ХСЛПВП у мужчин <1,036 ммоль/л, у женщин <1,295 ммоль/л, АД >130/85 мм рт. ст. [104].

По резолюции IDF нет необходимости лабораторного подтверждения ИР для диагностики МС, но АО- необходимый критерий диагностики этого синдрома. И АО здесь является ОТ более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин в отличии от резолюции ВОЗ, где АО- отношение ОТ/ОБ. Остальные 4 критерия существенно не отличались от предложенных ранее NCEP [68].

В нашем исследования для скрининга больных использовалась резолюция Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ). Резолюция ВОЗ была впервые опубликована в 1998 году и дополнена в 1999 году. Здесь внимание акцентировалось на сердечно-сосудистых осложнениях (ССО) синдрома и предполагалось, что каждый включенный критерий повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а в комбинации эти компоненты становятся намного более опасными [104].

Согласно последней резолюции ВОЗ основными критериями диагностики МС являются:

* Сахарный диабет:

Глюкоза плазмы натощак 7 ммоль/л (126 мг/дл) или уровень глюкозы плазмы через 2 часа после орального глюкозотолерантного теста 11,1 ммоль/л (200 мг/дл).

* Нарушенная толерантость к глюкозе (НТГ):

Глюкоза плазмы натощак <7 ммоль/л (126 мг/дл) и уровень глюкозы плазмы через 2 часа после орального глюкозотолерантного теста 7,8 ммоль/л (140 мг/дл) и <11,1 ммоль/л (200 мг/дл).

* Нарушение гликемии натощак:

Глюкоза плазмы натощак 6,1 ммоль/л (110 мг/дл) и <7 ммоль/л (126 мг/дл) и (в случае измерения) уровень глюкозы через 2 часа после орального глюкозотолерантного теста <7,8 ммоль/л (140 мг/дл)

* Инсулинорезистентность.

Дополнительными критериями считаются:

* Центральный (абдоминальный) тип ожирения (АО) – ,,ОТ / ОБ“ >0,9 у мужчин, >0,85 у женщин и/или ИМТ >30 кг/м2

– АГ (АД ≥140/90 мм рт. ст.);

– Повышение уровня ТГ >1,7 ммоль/л;

– Снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) <0,9 ммоль/л у мужчин; <1,0 ммоль/л у женщин;

– Микроальбуминурия (уровень экскреции альбумина с мочой 20 мкг/мин или альбумин/креатинин 30 мг/г).

Один основной и два дополнительных критерия подтверждают диагноз МС по ВОЗ [104].

Распространенность СД 2-го типа, на сегодняшний день, как мы указывали выше, приобрела характер «пандемии». Число больных СД неуклонно растет. Практически каждый год количество лиц с впервые выявленным СД составляет около 200 тыс. [21, 34, 406, 101, 109]. Причем, около 88% приходится на СД 2-го типа [19]. Неутешительным является и то, что на сегодняшний день частота регистрации СД 2-го типа в отношении ее как причины смерти свидетельствует о том, что данная патология занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [19, 34,145].

Хроническая гипергликемия лежит в основе всех отмечающихся осложнений, укорачивающих жизнь больных СД 2-го типа. Доказано, что достижение контроля над гликемией способствует уменьшению частоты регистрации микро- и макроангиопатий [19, 25, 35, 73, 114].

Интенсивность контроля гликемии является «краеугольным камнем» в решении всех проблем, связанных с наличием СД 2-го типа, это приводит к снижению риска развития сердечно-сосудистых и других осложнений у данной категории больных [25, 73, 146]. Поэтому продолжаются активные исследования в отношении изучения влияния интенсивной сахароснижающей терапии на деятельность ССС. Ее основными маркерами, в отношении регистрации достоверности гипогликемического эффекта были и остаются НbА1с, а также ППГ и уровень ГПН [11 (стр. 111), 13 (стр.19), 25, 40, 42, 115, 175].

Надо отметить, что в отношении вопросов, связанных с теорией МС и СД 2-го типа, налицо определенная стабильность в том плане, что менялись приоритеты, однако значение ИР как механизма, запускающего весь каскад последующих патологических реакций, остается «краеугольным камнем» в теории как МС, так и СД 2-го типа [32, 45 (стр.101), 83 (стр.14), 101, 169].

ИР, формирующаяся вследствии нарушения секреции инсулина и далее увеличения продукции глюкозы печенью, занимает ведущее место в основе развития МС и СД [68 (стр. 45), 102, 161, 169, 184].

ИР определяется более чем у 95% лиц с высоким риском развития СД 2-го типа. Имеется большое количество доказательств того, что ИР – независимый ФР сердечно-сосудистой патологии, включая гипертоническую болезнь, ИБС, инфаркт миокарда (ИМ), ишемию головного мозга, инсульт [43, 69, 153, 167].

В 1962 г V.Neel выдвинул гипотезу об «экономном генотипе», согласно которой ИР – эволюционно закрепленный механизм выживания в неблагоприятных условиях.

В современных условиях урбанизации (что сопровождается избыточным питанием, включая пресловутый «фастфуд», минимализацией двигательной активности и хроническим стрессом), сохранившиеся в генетической памяти механизмы ИР продолжают «работать» на накопление энергии, что ведет к развитию МС, и, наконец, СД 2-го типа. ИР не всегда сопровождается развитием СД, но является тем провоцирующим фактором, который «проверяет на прочность» функциональную способность β-клеток поджелудочной железы. Генетически опосредованная ИР периферических тканей по механизму обратной связи приводит к компенсаторной гиперсекреции инсулина β-клетками поджелудочной железы [45 (стр.105), 74, 138].

А.E.Butler с соавт. (2003), изучавшие при аутопсии морфологию поджелудочной железы у лиц с ожирением без СД и у больных СД 2-го типа, показали, что масса β-клеток на стадии выраженной ИР, но без СД еще сохранена или же даже увеличена за счет процессов репликации, неогенеза и гипертрофии [10 стр.752), 118]. Благодаря гиперсекреции инсулина, уровень глюкозы в крови остается в пределах нормы. Если на фоне сохраняющейся ИР нагрузка на β-клетки усиливается (высококалорийное питание при малоподвижном образе жизни), то они перестают справляться с нарастающей нагрузкой глюкозой, их масса начинает снижаться. При длительном течении СД 2-го типа, масса β-клеток начинает теряться, а также снижается эндогенная секреция инсулина, все это составляет от 70 до 80%, что угрожает развитием кетоацидоза, и обуславливает наличие обязательной заместительной инсулинотерапии приблизительно через 7-10 лет после дебюта заболевания [34, 99, 126].

Таким образом, в основе развития СД 2-го типа лежит выраженная ИР, но в отсутствии нарушения секреции инсулина сама ИР не приводит к развитию СД. Поэтому функциональная неполноценность β-клеток служит пусковым моментов в развитии СД 2-го типа.

В исследовании UКРDS (длительность наблюдения составила 30 лет от дебюта СД 2-го типа) было показано, что диета, физические упражнения и прием сахароснижающих препаратов не могут в течение длительного времени поддерживать гликемию в границах нормы. Помимо того, к моменту постановки диагноза СД 2-го типа функция β-клеток уже бывает снижена на 50%, а с течением времени она падает практически до нуля, что приводит к потере адекватного гликемического контроля. Было показано, что потеря секретирующей инсулин функции β-клеток при монотерапии традиционными препаратами происходит в среднем со скоростью 4% в год. В исследовании А.Butler (2003), проведенном на аутопсийном материале, было показано, что у больных с предиабетом масса β-клеток снижена на 50% по сравнению с нормальной массой, а у больных СД 2-го типа – на 63% [105, 126, 184]. Значит, стимуляция секреции инсулина традиционными сахароснижающими препаратами не может долго справляться с задачей обеспечения организма достаточным количеством инсулина, т.к. резервы оставшейся массы β- клеток в скором времени истощаются [126].

Данные, полученным в исследовании UКРDS и АDОРТ (the Adult Diabetes Outcome Progression Trial), свидетельствовали о том, что у пациентов с СД 2-го типа, получивших глибенкламид, метформин и розиглитазон, среднегодовые значения HbA1c поддерживались в пределах нормы лишь в течение первого года исследования и достоверно возрастали при последующем наблюдении. Ограничение эффективности сахароснижающей терапии связано с тем, что ни один из традиционных препаратов не влияет на один из основных механизмов патогенеза СД 2-го типа: ИР, нарушение секреции глюкагона и функции β- клеток поджелудочной железы [70, 143].

Помимо «эпидемии СД» мир охватила еще одна, не менее важная, «эпидемия» – ожирение. Оно в сочетании с низкой физической активностью НФА, генетической предрасположенностью у лиц 40-60 лет приводит к формированию СД типа 2, на долю которого в общей структуре СД приходится 85-90% [19, 33, 128, 147].

Близость МС и СД заключается еще и в том, что с увеличением степени ожирения в несколько раз увеличивается риск развития СД и МС [33, 66, 128 (cтр.20), 143, 147].

Необходимо также отметить роль НФА в этом процессе как следствие прогресса в экономике, урбанизации и т.д., что способствует формированию гиподинамии [33, 153, 174].

ИР развивается в результате негативного влияния, оказываемого вышеуказанными ФР, в первую очередь, на уровне мышечной ткани, которая активно поглощает глюкозу. При НФА поглощение глюкозы уменьшается и ее концентрация в крови увеличивается [138, 140]. В основе патогенеза ИР при СД и ожирении лежит понижение функции транспортеров глюкозы – ГЛЮТ-4 [10 (стр.792), 43]. Таким образом, формируется порочный круг, включающий малоподвижный образ жизни и ожирение. При СД типа 2 и ожирении происходит преимущественное отложение жира в области живота, что способствует появлению АО [33, 104].

Степень выраженности увеличенного объема талии и ожирения косвенным образом указывает на степень ИР. Жировая ткань играет активную роль, выполняя значительную эндокринную функцию посредством выработки биологически активных веществ, таких как регуляторы иммунной системы, энергетического обмена и глюкозы – лептин, адинопектин, являющихся одними из маркеров МС. Они выполняют защитную роль. Уменьшение массы тела пропорционально повышению уровня адинопектина и уменьшению риска развития ССЗ [86, 102, 110, 184].

Совершенно обоснованно одним из критериев МС считается АО, т.к. именно жировая ткань, являясь эндокринным органом, экскретирует гормоны, которые прямым образом влияют на ИР и прогрессивное атеросклеротическое поражение сосудистой стенки, что лежит в основе микро- и макроангиопатий у больных МС [2, 4, 70, 98, 128, 145, 154].

Связь между ИР и АО обуславливает развитие СД 2-го типа, а также заболеваний, связанных с развитием атеросклероза и дисметаболических нарушений [45(стр.105), 98, 128, 145, 147]. Установлено, что сочетание этих патологий многократно ускоряет риск развития ССО. Это сопряжено с ухудшением не только качества жизни, но и увеличением показателей инвалидизации и смертности [43, 69, 108, 121, 177]. Сочетание МС и СД 2-го типа значительно увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности, доводя ее до 75%, где причиной являются инсульт, ИМ, сердечная недостаточность (СН), гангрена [95, 111, 156, 161].

В основе СД и МС лежат идентичные патогенетические механизмы, имеет место их синергизм при воздействии на организм человека. Следовательно, в этом случае лечебный процесс должен сочетать в себе коррекцию как метаболических нарушений, так и сахароснижающую терапию. Поэтому изучение СД 2-го типа во взаимосвязи с МС представляет собой одну из самых актуальных задач, от решения которой зависит судьба миллионов пациентов [64, 69, 169].

**1.2. Инкретины – их место в лечении сахарного диабета**

Лечение СД было и остается сложной, не до конца решенной проблемой здравоохранения. Причина заключается в многофакторности этого заболевания, основу которого составляет нарушение функции инсулярного аппарата [43, 109, 139].

Что касается МС, то и в этом случае пусковым механизмом является формирование ИР с последующим развитием ГИ и подавлением функции поджелудочной железы. Следовательно, сочетание этих патологических состояний многократно увеличивает требования к проводимой терапии, т.к. имеет место синергизм патологических механизмов [32, 104, 138, 169].

Взаимное отягощение приводит не только к росту риска развития фатальных и нефатальных осложнений, обусловленных вышеуказанными патологическими состояниями, но и учащает поражение органов и систем, таких как центральная нервная, сердечно-сосудистая, мочевыделительная и т.д., основу которых составляют микро- и макроангиопатии [32, 37, 46, 95, 101, 121, 154].

До настоящего времени практически отсутствовали лекарственные средства, которые могли бы гарантировать устойчивый и качественный гликемический контроль. Другое, не менее важное требование к гипогликемическим препаратам – это отсутствие увеличения массы тела, ожидаемого развития гипогликемии. У этих препаратов не должно быть патологического влияния на такие жизненно важные органы как сердце, почки, печень, сосуды нижних конечностей. Помимо всего этого современный гипогликемический препарат не должен оказывать негативное влияние на секреторную функцию β- клеток [41, 161, 171, 175].

Проведение научных исследований с целью поиска современных гипогликемических лекарственных средств, способствовало тому, что исследователи обратили внимание на абсолютно новое направление в регуляции гомеостаза глюкозы, посредством гормонов желудочно-кишечного тракта, получивших название инкретины [24, 30, 89, 91, 146, 173].

Выработка инкретинов происходит в ответ на прием пищи. Они же по своей сути являются веществами, стимулирующими выброс инсулина. Эти вещества образуются в кишечнике. Именно благодаря их влиянию секретируется около 70% инсулина после приема пищи здоровыми людьми. Надо отметить, что это влияние, оказываемое инкретинами на выработку инсулина, у лиц, страдающих диабетом 2-го типа, намного слабее по сравнению со здоровыми людьми [49, 88, 96, 125, 130, 173].

Инкретиновый механизм секреции инсулина был открыт еще в начале прошлого века. В те годы В.Мооrе с целью доказательства этого механизма использовал при лечении больных с «глюкозурией» экстракт слизистой 12-перстной кишки. Был отмечен определенный успех. Только в 1932 г было предложено название инкретины (La Barre, 1932) с целью обозначить гормоны, способные вызвать гипогликемию и выделенные из слизи кишечника [70, 88, 91, 173].

Подтверждение наличия инкретинов было получено в 60-х годах прошлого века. Тогда же было установлено, что пероральная нагрузка глюкозой вызывала более чем 1,5-2-х-кратное увеличение секреции инсулина по сравнению с внутривенной инъекцией. Но достигнутый уровень гликемии в обоих случаях был идентичным. Таким образом, был открыт «инкретиновый эффект» [62, 75, 88, 122, 130].

Существуют два основных инкретина ГИП и ГПП-1. Оба они принадлежат к разряду глюкагоновых белков, причем, их аминокислотная структура весьма близка друг к другу. Первым из инкретинов был выделен глюкозозависимый инсулинотропный ГИП. Данный пептид секретируется, в основном, К-клетками слизистой 12-перстной и тощей кишки [49, 54, 89, 123, 133].

В 1983 году Bell и соавт. выделили из гена проглюкагона хомяков последовательность двух глюкагоноподобных пептидов: ГПП-1 и ГПП-2. Далее было доказано, что из этих двух пептидов только ГПП-1 стимулировал глюкозозависимую секрецию инсулина и, таким образом, только он обладает ин-кретиновой активностью. Этот гормон синтезируется в L-клетках слизистой подвздошной кишки [70, 88, 96, 123, 173].

Для активации выработки ГПП-1 и ГИП необходимо всасывание жиров и углеводов, а для ГПП-1 – белков. Интересно, что только одного контакта пищевых ингредиентов со слизистой кишечника достаточно для выработки инкретинов и увеличения концентрации инсулина в крови [155, 156].

Другой теорией быстрого развития гиперинсулинемии, является теория холинергической, неврогенной регуляции, а именно, активация мускариновых, β-адренергических и пептидергических рецепторов на поверхности L-клеток обуславливает выделение ГПП-1. Еще одним фактором является влияние паракринных факторов. Однако, эти пептиды или же инкретины очень быстро разрушаются ферментом ДПП-4 [34, 74, 79].

Последнее десятилетие характеризуется повышенным вниманием к новому классу таблетированных форм противодиабетических препаратов – глиптинам или ингибиторам ДПП-4 [24, 91, 122, 142, 168]. Продление активности инкретинов с помощью ингибиторов ДПП-4 способствует выработке инсулина зависимого от глюкозы и одновременно подавлению образования «контринсулинового гормона» – глюкагона [70, 88, 96, 123, 173].

Необходимо так же отметить, что ингибиторы ДПП-4 не только являются естественными стимуляторами инсулиновой секреции, но также систематизируют контроль физиологии и биосинтеза инсулина [129, 168]. Эти препараты выполняют защитную функцию в отношении β-клеток, увеличивая степень их дифференциации и пролиферации. Учеными на животных доказано положительное влияние инкретинов на массу β-клеток [41, 49, 70]. Поэтому поддержание активности инкретинов путем использования ингибиторов ДПП-4 представляет собой наиболее физиологичный путь восстановления нарушенного образования инсулина и соответственно приведения в равновесие продукции увеличенного уровня глюкагона, т.е. механизмов, лежащих в основе формирования СД [30, 96, 123, 181]. В соответствии с данными литературы, использование вышеуказанных лекарственных средств перспективно для коррекции уровня гликемии у больных СД 2-го типа.

Наиболее значимым преимуществом ингибиторов ДПП-4 является возможность их использования в таблетированной форме [134]. Очень важным моментом является то, что применение ингибиторов ДПП-4 не сопровождается побочными эффектами, а именно они не повышают частоту гипогликемии и не увеличивают массу тела больного [80, 115, 117, 123, 173]. Еще одним преимуществом этих препаратов является возможность использования в комбинации с метформином, когда увеличение дозы до максимума не приводит к ожидаемому эффекту [48, 67, 88, 163, 168].

Несмотря на то, что за последние годы накоплен большой клинический опыт применения ингибиторов ДПП-4 для лечения больных СД 2-го типа, все же во всем мире продолжаются исследования препаратов, входящих в эту группу в отношении их эффективности и безопасности [41, 52, 134, 157, 166].

В 2008 году было проведено исследование с участием представителей различных стран и национальностей. Оно было рандомизированное, плацебо контролируемое, двойное слепое, имела место гликемия средней тяжести (НbА1с>8,04%). В одной из групп исследования к стандартной дозе метформина добавляли ситаглиптин, в другой использовали плацебо.

В группе приема ситаглиптина было установлено снижение уровня НbА1с на 1%. Причем, это отмечалось на протяжении как 18, так и 30 недель лечения. Убедительно выглядит и то, что в группе, где к метформину добавляли ингибитор ДПП-4 у 22,1% было отмечено достижение целевого уровня НbА1с и только у 3,3% лиц, принимавших плацебо. Степень снижения показателя уровня НbА1с зависела от первоначального значения НbА1с и более тяжелого исходного уровня гликемии.

Интересный факт был отмечен по поводу того, что при использовании метформина в сочетании с ситаглиптином концентрация ГПП-1 увеличивалась намного более значительно, чем при использовании каждого из реагентов в отдельности. Этим и объясняют положительный клинический эффект использования этой комбинации в отношении увеличения активности глиптинов. Положительные эффекты, отмеченные исследователями, можно отнести за счет улучшения функции β-клеток [163].

Одним из важных показателей является коррекция массы тела. Исследователями было отмечено, что ситаглиптин не изменял массу тела. В 2010 году были опубликованы результаты анализа 19 рандомизированных двойных слепых исследований. Обследуемые были поделены на 2 группы, одна из которых принимала ситаглиптин, другая плацебо. Был зарегистрирован значительный положительный эффект в группе, принимавших ситаглиптин в сочетании с метформином, где реже встречали гипогликемию [27, 28].

Многие пациенты соблюдают пост Рамадан, несмотря на предостережения эндокринологов. В исследовании EPIDLAR (Epidemiology of Diabetesand Ramadan 1422/2001) установлено, что 78,8% пациентов с СД 2, проживающих в 13 мусульманских странах, придерживались поста во время Рамадана более 15 дней. Это увеличивало частоту развития гипогликемических состояний, и преимущественно у тех больных, которые для контроля СД 2 использовали производные сульфонилмочевины. В исследовании ,,2010 RamadanStudy” прием ситаглиптина в период Рамадана снижал риск развития клинических проявлений гипогликемии (6,7 и 13,2% у получавших ситаглиптин и производное сульфонилмочевины соответственно). Важно, что в отличие от производного сульфонилмочевины, ситаглиптин не способствовал увеличению массы тела в период Рамадана [27].

Результаты мета анализа 19 клинических исследований в обобщенном виде свидетельствуют об отсутствии влияния ингибитора ДПП-4 на частоту регистрации новообразований, а также на частоту регистрации рака поджелудочной железы. Не было выявлено увеличение частоты регистрации панкреатита. В отношении ситаглиптина было установлено наличие благоприятного профиля «польза/риск» [27].

Таким образом, на основании вышеприведенных данных можно констатировать, что основным преимуществом представителей исследуемой группы препаратов является меньшая частота регистрации гипогликемии, отсутствие прибавки в весе, если даже длительность наблюдения составляла более 2-х лет [28, 117, 122].

Для того, чтобы безопасность и эффективность препаратов была достоверно установлена, необходимо провести исследования в полном объеме, т.е. клинически апробировать наибольшее число лекарственных средств, относящихся к той или иной фармакологической группе. Наша цель заключалась в определении безопасности и эффективности вилдаглиптина как в монотерапии, так и в сочетании с метформином).

Особенно важным являлась идея, касающаяся эффективности этих препаратов при сочетании СД 2-го типа с МС. Как мы уже писали выше и СД 2-го типа, и МС имеют в своей основе нарушения, связанные с секрецией инсулина, формированием ИР и т.д. Проведение исследований в указанном направлении позволило бы еще раз убедиться в безопасности и эффективности обсуждаемой лекарственной формы. Помимо изучения изменений метаболического характера устанавливалось влияние, оказываемое данной группой лекарственных средств на функциональное состояние отдельных органов и систем.

Полиорганность поражения свойственна СД 2-го типа, когда патология начинается с изменений в сосудистой системе, что в дальнейшем усиливает скорость формирования атеросклеротического процесса. Поэтому, в следующей подглаве литературного обзора мы уделили первостепенное внимание поражению органов и систем под влиянием СД 2-го типа в сочетании с МС. Также необходим учет влияния, оказываемого гипогликемическими препаратами на отдельные органы и системы.

СД типа 2 обуславливает значительное влияние на состояние ССС, нервной, пищеварительной системы и т.д. [37, 46, 53, 65, 101, 140]. Из литературного обзора очевидно, что необходимо дальнейшее изучение влияния вилдаглиптина на функциональное состояние ССС, ЛО, а также безопасности и эффективности их применения, что и обуславливает теоретическое и практическое значение проведенной нами научно-исследовательской работы.

**1.3. Традиционная сахароснижающая терапия, влияние**

**на сердечно- сосудистую систему и липидный обмен,**

**необходимость ее коррекции**

В арсенале эндокринологов имеется значительное количество гипогликемических препаратов, относящихся к различным группам по химической структуре и оказывающих более или менее выраженный гипогликемический эффект [28, 54, 99, 116, 131, 138, 143, 148]. Однако, наряду с гипогликемическим эффектом у них присутствуют и побочные эффекты, выраженные в различной степени. Знать их – обязанность каждого эндокринолога что, несомненно, надо учитывать при назначении лекарственной терапии. Принимая во внимание наличие побочных эффектов, необходим поиск новых лекарственных форм, у которых они или отсутствуют, или сведены к минимуму [41, 80, 82, 109, 139, 149].

Традиционная терапия СД типа 2 включает в себя группы препаратов с различными механизмами действия. Они должны ликвидировать патологические изменения, лежащие в основе СД типа 2 [28, 54, 138].

Отмечается этапность в лечении СД. Так, начало лечения представлено изменением образа жизни, диетой. Далее имеет место монотерапия, а затем комбинация из 2-3 препаратов. После того как β-клетки полностью утрачивают свою функцию больным назначают инсулинотерапию [28, 34, 41]. В большинстве случаев лечение сопряжено с прогрессирующей потерей β-клетками своей функции. По данным масштабного исследования İKRDS этот процесс происходит со скоростью 4% в год [126, 180]. Также доказано, что уже на этапе предиабета теряется до 50% β-клеток. Ученые пришли к выводу о том, что традиционная сахароснижающая терапия не способна остановить этот процесс.

Терапия у больных СД часто сопровождается увеличением массы тела и частоты гипогликемии. Если масса тела возрастает на 1 кг, опасность появления ИБС составляет 5,7% у женщин и 3,1% у мужчин. Итог заключается в том, что гипогликемическая терапия сопряжена с наличием гипогликемических состояний и увеличением риска ССО [32, 33, 41, 70, 80].

Побочные эффекты имеют свои приоритеты. Так, например, метформин и производные сульфонилмочевины противопоказаны лицам с тяжелой патологией печени и почек [41, 194]. Глитазоны вначале демонстрировали хорошую переносимость и длительность эффекта. Но через 2,5-3 года отмечалось ухудшение компенсации. Были зарегистрированы побочные эффекты в виде появления отеков, прогрессирования СН [61, 138]. Очевидно, что при проведении традиционной терапии сахароснижающими препаратами, отмечаются негативные изменения, ведущие за собой формирование патологических изменений в ряде жизненно важных систем организма. Поэтому был продолжен поиск препаратов сахароснижающего действия с минимальными побочными эффектами или с их отсутствием. Поиски привели к открытию инкретинов, о которых мы говорили выше, как о препаратах, оказывающих наиболее выраженное физиологическое влияние на нормализацию синтеза и секреции инсулина [24, 88, 91, 122, 173].

СД 2-го типа представляет собой комплекс метаболических нарушений, ассоциированных с увеличением риска развития ССО [18, 24, 37, 53, 82, 153]. Все это еще раз подчеркивает сложность изучаемого вопроса, т.к. схожесть в патогенезе СД и МС увеличивает вдвойне и более скорость развития патологии сосудов в виде микро- и макроангиопатий [3, 37, 46].

Для оценки адекватности гипогликемической терапии предложен ряд методов, один из них заключается в определении уровня гликированного гемоглобина [11 (стр. 111), 41, 45 (стр. 43), 73].

**1.3.1. Клиническое значение определения НbА1с у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом.** При увеличении концентрации глюкозы в крови, переход ее в различные клетки нарастает. В этом случае гликозируются отдельные белки, и в частности гемоглобин. Развитие осложнений, связанных с гликозированием белков, обусловлено тем, какие белки и насколько были гликозированы. По степени гликозирования различных белков можно было бы установить ожидаемые осложнения. Однако, в настоящем это не доступно и является прерогативой будущих достижений. На сегодняшний день, с целью оценки общего риска, применяется определение концентрации НbА1с.

Используемое в настоящее время определение глюкозы в крови дает представление о ее уровне на данный момент, и оно подвержено значительным колебаниям, которые могут быть обусловлены отдельными факторами. Например, приемом пищи, ее ингредиентами, состоянием физической активности, выраженностью эмоций, временем исследования, а также погодными условиями. Этот показатель не может описать текущей компенсации [40, 42, 73, 179, 181].

Большое значение определения НbА1с заключается в том, что он помогает определить уровень компенсации на протяжении длительного времени. Степень компенсации СД зависит от уровня гликирования гемоглобина, основанного на измерении НbА1с. В этом случае мы получаем информацию об усредненном, интегрированном гликемическом уровне вне зависимости от тех или иных форм диабета.

Нормальному уровню НbА1с соответствуют значения от 4 до 6,5% от общего показателя гемоглобина. Этот показатель зависит от концентрации глюкозы, но не от уровня гемоглобина в крови [45 (стр. 43)].

Достоверно доказано, что определение НbА1с имеет не только диагностическое значение, но и указывает на степень риска развития микро- и макрососудистых осложнений [41, 42, 73, 175].

В Европейском исследовании EPİC-Norflok было показано, что увеличение НbА1с на 1%, повышало риск формирования ИБС в 1,31 раза. Аналогичный результат был получен в обследованиях, обозначенных как ABİC и UKPDS, в них было зафиксировано уменьшение частоты регистрации ИМ на 14% и инсульта на 12% при уменьшении среднего значения НbА1с всего на 1% [37, 75, 77, 175].

Далее, в исследовании АDVANCE опять же рост HbА1c на 1% сопровождался увеличением риска формирования ИБС в 2 раза. У больных СД 2-го типа в сочетании с МС каждый год сопровождается увеличением риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) на 3%, причем, что напрямую связано с уровнем НbA1c. И вновь было установлено, что уменьшение значения НbA1с даже на 1% приводило к снижению риска смерти на 21%, острых форм ИМ на 14%, поражения периферических сосудов на 43% [111, 161].

Ранее особое внимание уделялось гликемии натощак. Однако, за последнее время приоритеты изменились и в настоящее время ППГ является наиболее вeсомым фактором при формировании ССО, нежели уровень гликемии натощак. Также доказано, что постпрандиальная гликемия увеличивает риск формирования сердечно-сосудистой патологии у лиц с нормальным уровнем гликемии натощак [25, 118].

Определение НbА1с открывает широкие возможности для мониторирования уровня гликемии и получения достоверной информации о состоянии больного и обсуждения необходимости проведения каких-либо мероприятий профилактики осложнений, угрожающих жизни больного. Метод определения НbА1с доступен, прост в исполнении, имеет ограниченную инвазивность, с его помощью возможно выявление СД 2-го типа на доклиническом этапе развития болезни. Таким же образом можно мониторировать проводимую гипогликемическую терапию.

**1.3.2. Функциональное состояние сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом.** У больных СД 2-го типа дополнительное наличие МС значительно ухудшает прогноз в отношении формирования ССО, т.к. наличие второй патологии обуславливает усиление ИР и даже ГИ [95, 130, 154].

У лиц с СД повышение уровня сердечно-сосудистой смертности обусловлено большим количеством причин помимо гипергликемии – это внезапно возникающая гипогликемия, изменчивость этого показателя, поражение автономной первичной системы, ослабление парасимпатической защиты, специфика поражения миокарда, а именно- это увеличение клеток сердечной мышцы, увеличение содержания гликогена, увеличение незрелых волокон элластического типа, диффузные изменения в интерстициальной ткани, сопровождающиеся ее склерозом, усиление липидного наполнения миокардиальных клеток, изменения в саркоплазматическом ретикулуме в виде его расширения, уменьшение объема митохондрий, ограниченный цитолиз клеток миокарда, увеличение аппарата Гольджи. У больных СД атеросклероз развивается значительно быстрее, чем у лиц без СД. Это формирует очаговый фиброз с постепенным ослаблением одной из самых важных функций сердца, его сократимости [4, 34, 40 (стр. 49), 80, 82, 114, 120, 150, 158].

Изменения при атеросклерозе у больных СД протекают в нескольких направлениях, чаще всего поражению подвергаются сосуды среднего калибра. Здесь имеет место быстрое прогрессирование атеросклеротического процесса с тяжелым течением [1, 37, 71, 82, 138].

Так же необходимо отметить некоторые особенности течения сердечно- сосудистой патологии у больных СД. Если в отсутствии СД ИБС чаще регистрировалась у мужчин, то наличие СД стирает это различие. У больных СД ИБС чаще протекает бессимптомно, что препятствует своевременной постановке диагноза и приводит к формированию различных осложнений, причиной которого является автономная нейропатия [9, 10 (стр.754), 11 (стр. 119), 37, 174].

Еще одной из основных причин развития функциональной недостаточности сердечной мышцы является развитие функциональной дисфункции с уменьшением синтеза вазодилататоров и в частности NO, с одновременным увеличением синтеза вазоконстрикторов [55, 64, 71].

Помимо этого, у больных СД регистрируется непосредственное поражение сердечной мышцы с последующим формированием ХСН, выражающейся в первую очередь левожелудочковой недостаточностью. Помимо ранее указанных факторов к ослаблению сократительной функции миокарда приводят микроангиопатии и нейропатии [34, 54, 120].

Механизмы влияния гипогликемии заключаются в том, что при ней растет свертываемость крови, что сопровождается усилением вязкости крови. Далее отмечается усиление синтеза эндотелина-1, являющегося вазоконстриктором, и С-реактивного белка – одного из основных маркеров воспалительной реакции, роль которой в атерогенезе в настоящее время доказана. Усиливается активность симпато-адреналовой системы, сопровождающаяся повышением АД и ЧСС, что наряду с формированием атеросклеротического процесса приводит к несоответствию между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой с кровью и является основой ИБС [8, 67, 80, 88, 150, 170].

Блокаторы ДПП-4 демонстрируют, как мы уже писали ранее наиболее физиологичную коррекцию гликемии. С другой стороны, ГПП-1 обуславливает формирование хороших функциональных показателей, отражающих сократительную способность миокарда. В экспериментальных исследованиях группы больных, имевших кислородное голодание миокарда, применение ГПП-1 способствовало уменьшению зоны инфаркта на 40-50%, Положительная динамика систолической и диастолической функций ЛЖ была обусловлена использованием ГПП-1 у лиц с СН, было отмечено усиление чувствительности к инсулину, усиление утилизации глюкозы [34].

Исследователями так же был отмечен положительный эффект инкретинов в отношении улучшения функционального состояния эндотелия, играющего важную роль при формировании атеросклеротического поражения сосудистой стенки [37, 71, 178].

Известно, что эндотелий активно участвует в формировании внутрисосудистой среды посредством выработки вазоактивных веществ. Они подразделены на две группы, а именно вазоконстрикторы и вазодилататоры. К первым относят нижеследующие вещества: эндотелин 1, ангиотензин 2, тромбоксан А2, РqH2. Ко вторым относятся: брадикинин, Рqİ2, релаксирующий фактор эндотелия и NO. Нарушение их равновесия в связи с атеросклеротическим поражением сосудистой стенки приводит к увеличению склонности к спазму сосудов сердца, нарушению реологии крови, усилению склонности к тромбообразованию за счет агрегации тромбоцитов и т.д. То, что инкретины способствуют восстановлению эндотелиальной функции является весьма ценным с точки зрения предотвращения развития фатальных и нефатальных осложнений, что в итоге определяется как снижение показателей инвалидизации и смертности [8, 34, 62, 71, 75, 133, 178].

Еще одним не менее ценным фактом является то, что под влиянием ГПП-1 подавляется продукция моноцитов и их адгезия к эндотелиальным клеткам сосудов, переход моноцитов и макрофагов через сосудистую стенку, что предотвращает изменение макрофагов и пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток с предотвращением гиперплазии интимы. Все это этапы развития атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Следовательно, ГПП-1 предотвращает формирование атеросклеротического процесса и, таким образом, препятствует развитию одного из самых опасных в плане инвалидизации и смертности патологических состояний, каковым является ИБС [34].

Так, в одном из подобных исследований у лиц, не имевших СД 2-го типа, но перенесших ИМ и балонную ангиопластику со стентированием, оценивали недлительное в/в введение ГПП-1. Сравнение проводили с группой лиц, принимавших стандартное лечение. В первой группе было зарегистрировано увеличение ФВ ЛЖ на 11%, снижение индекса локальной сохранности на 21%. По данным других авторов введение аналога ГПП-1 приводило к уменьшению зоны инфаркта через 3 месяца. Гемодинамика не нарушалась. Об улучшении сократимости миокарда после в/в инъекции ГПП-1 свидетельствуют данные исследования, где проводилась нагрузочная проба с добутамином. Это происходило вследствие улучшения функционального состояния «оглушенного миокарда» [127, 133].

Без статистической достоверности улучшение систолической и диастолической функции миокарда отмечалось еще в одном исследовании, где применяли в/в введение ГПП-1 [138]. У лиц с III и IV функциональным классом СН (NYHA) с наличием СД 2 типа и без него вводили в/в ГПП-1. В результате этого фракция выброса (ФВ) значительно возросла, отмечено улучшение качества жизни по опроснику. У лиц с сохраненной функцией миокарда этот эффект отсутствует. Таким образом, ГПП- 1 улучшает инотропную функцию ЛЖ, качество жизни лиц с тяжелыми проявлениями ХСН. Однако, авторы отмечают, что несмотря на установленный положительный эффект от введения ГПП-1 у лиц с ХСН высокой градации, механизм этого действия еще предстоит изучить [34, 41, 45 (стр. 147)].

При проведении коррекции гипергликемии необходимо обязательно учитывать уровень сердечно-сосудистой безопасности препарата, поэтому мы поставили перед собой как одну из основных целей изучить влияние вилдаглиптина на изменения в ССС. Все это предпринималось нами потому, что накапливается все больше данных фундаментальных исследований о том, что ГПП не только косвенно влияет на течение ССЗ вследствие гипогликемического эффекта, но также может иметь место глюкозозависимый эффект в отношении влияния ГПП-1 на ССС [89, 123, 173].

**1.3.3. Особенности артериального давления у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом.** На сегодняшний день проблема, связанная с АГ представляет собой одну из очень важных задач, стоящих перед здравоохранением большинства высокоразвитых стран. Ее решение связано с разработкой эффективных мероприятий первичной и вторичной профилактики АГ, которые включают в себя, как коррекцию и ликвидацию основных ФР, так и адекватный медикаментозный контроль. В этом процессе крайне важна роль коморбидных cостояний и здесь наличию СД 2-го типа и МС отводится особое место [20, 27, 135, 136, 183].

Развитие на основании ИР ГИ сопровождается как стимуляцией β-клеток, так и усилением реабсорбции Na и H2O в канальцах почек, т.е. именно та основа, способствующая формированию АГ у лиц с МС и СД 2-го типа [37, 83 (стр. 19)].

Следовательно, МС у больных СД 2-го типа способствует тому, что адекватность гипотензивной терапии утрачивается и формируется стойкая АГ. Сочетание АГ и СД 2-го типа является очень частым и эти два патологических состояния, демонстрируя синергизм, значительно усугубляют состояние пациента [6, 45, 53, 162].

Важно отметить то, что если АГ приводит к гипертрофии ЛЖ, которая постепенно переходит в его ремоделирование, а также способствует увеличению соотношения интима-медиа с исходом в формирование сужения магистральных сосудов, то СД 2-го типа усиливает проявления дислипидемии и, таким образом, способствует интенсификации атеросклеротического процесса [8, 12, 14, 15, 35, 145]. Следовательно, их сочетание в значительной степени будет способствовать усилению поражения сосудистого русла. АГ в значительной степени усугубляет течение СД 2-го типа и предопределяет развитие ряда патологий.

Достижение положительного эффекта в отношении лечебной тактики АГ у больных СД 2-го типа в сочетании с МС предусматривает, в первую очередь, ликвидацию гипергликемии. Обсуждаемые патологические состояния настолько взаимосвязаны и взаимообусловлены между собой, что раздельная их кор-рекция не имеет смысла и практической ценности [17].

Достижение лечебного эффекта в отношении АГ усугубляется еще и тем, что по данным Международных Организаций (ESC, ESH, 2003) только у 18% больных достигается адекватная коррекция АГ. 40% лиц, имеющих АГ не получают гипотензивную терапию, а у 42% она неадекватна и причин здесь очень много. Одна из них – недостаточное внимание, уделяемое сопутствующей патологии и, в первую очередь, наличию СД 2-го типа, особенно в сочетании с МС. В подтверждение вышесказанному на популяционном уровне были получены сведения о том, что только у 1/3 больных АГ возможно сохранение АД на целевом уровне, т.е. ниже 140/90 мм рт.ст. Наличие СД у лиц с АГ значительно увеличивает риск ССО. Это очень важно еще и потому, что у больных с СД АГ имеется в наличии, как минимум у 70-80% [16, 79, 83 (стр.12), 92, 93].

При наличии АГ у больных СД 2-го типа в 2-3 раза увеличивается риск таких патологических состояний как ИБС, инсульт, почечная недостаточность, слепота, гангрена [93, 135]. Таким образом, наличие АГ у больных СД 2-го типа является очень важным фактором, оказывающим значительное влияние на прогноз течения основного заболевания. Своевременное выявление АГ у больных СД 2-го типа, особенно в сочетании с МС, а также проведение адекватной ее коррекции будет способствовать предотвращению формирования жизненно опасных осложнений и позволит значительно уменьшить показатели инвалидизации и смертности, что будет способствовать, как сохранению людских ресурсов, так и уменьшению затрат на дальнейшее лечение.

Помимо положительного влияния на сосудистую стенку инкретины способствуют, в основном, коррекции систолического АД (САД). Метаанализ большого числа исследований показал, что ГПП-1 снижает САД на 2-4 мм рт.ст. Подобный эффект может быть обусловлен сосудорасширяющим и натрийуретическим действием обсуждаемых лекарственных препаратов. Таким образом, налицо не только их сосудорасширяющий, но и положительный гемодинамический эффект [27, 159].

**1.3.4. Липидный статус у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом.** Среди больных СД 2-го типа частота регистрации ИБС весьма значительна [46 (стр. 40)]. Это обусловлено наличием у этих лиц большинства ФР сердечно-сосудистой патологии и атеросклероза. Среди них наибольшей частотой регистрации отличаются дислипидемии (ДЛП), на долю которых приходится 50-97% всех выявленных случаев [14, 37, 40 (стр. 48), 169].

К наиболее часто регистрируемым формам относятся гипер-триглицеридемия (ГТГ), увеличение уровня холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и снижение уровня ХС ЛПВП. Эти изменения в липидном составе могут встречаться в виде изолированных форм, однако чаще они носят вид атерогенных триад. Что касается ГТГ, то в его основе имеет место низкая чувствительность висцеральной жировой ткани к инсулину, его антилиполитическому действию и повышенному липолизу. В результате этого в портальный кровоток устремляются свободные жирные кислоты, что в сочетании с ГИ приводит к усиленному синтезу ТГ и ХС ЛПОНП печенью. В этом случае снижается активность эндотелиальной липопротеидлипазы ответственной за синтез ТГ, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Это еще более усугубляет вышеуказанные патологические изменения [52, 71, 145, 169].

У больных СД 2-го типа уменьшение уровня ХС ЛПВП обусловлено ростом активности печеночной липопротеидлипазы и усиленным катаболизмом ХС ЛПВП. Антиатерогенная функция ХС ЛПВП заключается в захвате ХС со стенки сосуда с дальнейшей его транспортировкой в печень, где он метаболизируется. Гипо-ХС ЛПВП – не только один из важнейших ФР сердечно-сосудистой патологии, но и один из критериев МС, что еще раз подчеркивает его важнейшую роль в ходе поражения сосудистой стенки атеросклеротическим процессом [32, 71, 93, 145, 165]. Таким образом, формируется склонность сосудов к спазму, приводящее к нарушению снабжения миокарда кислородом, что составляет основу патогенеза ИБС [55, 106, 113, 121].

В патогенезе формирования нарушений ЛО у больных СД 2-го типа особенным является наличие не только количественных, но и качественных изменений. При декомпенсированном СД увеличивается гликированный гемоглобин, а также гликированные ЛПНП, и в большинстве самые плотные и мелкие из их частиц, которые имеют высокую атерогенность, обусловленную значительной склонностью к окислению, способность значительного накопления в стенке сосудов и длительного нахождения в плазме. В связи с гликированием и окислением его частиц ХС ЛПВП теряют свои антиатерогенные свойства [37, 83, 107, 169].

Одним из самых грозных осложнений СД 2-го типа является формирование диабетической нефропатии, в связи с чем усугубляется уже имеющее место повышение концентрации триглицеридов и параллельное снижение уровня ХС ЛПВП. У больных СД 2-го типа формирование ДЛП сопровождается повышением риска ССЗ, особенно он увеличивается в том случае, когда имеет место сочетание нескольких нарушений ЛО [10 (cтр. 770-774), 71, 107].

Еще одним, не менее важным эффектом, можно считать положительное влияние ингибиторов ДПП-4 на ЛО. Есть данные, свидетельствующие об их положительном влиянии на концентрацию ТГ, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП в плазме крови [27, 151].

Несмотря на имеющиеся данные в отношении влияния инкретинов на состояние ССС, ЛО, гемодинамику, отмечается продолжение исследований с целью получения наиболее достоверных результатов, т.к. вопрос, связанный с их эффективностью и безопасностью, окончательно не решён [41, 151].

Учитывая тот факт, что ССС в большей степени подвержена поражению при СД 2-го типа, а также то, что в основе ее поражения находятся атеросклеротические изменения в сосудистой стенке, изучение параметров состояния УО, ЛО, гемодинамических изменений, а также влияние на эти показатели сахароснижающих препаратов, имеющее ключевое значение в отношении прогноза качества жизни больных, составили одну из первостепенных задач нашего исследования.

**ІІ ГЛАВА**

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**2.1. Материал исследования**

Тема диссертационной работы является частью научно - исследовательских работ, выполняемых по утвержденному плану на кафедре Внутренних Болезней-2 Азербайджанского Медицинского Университета.

Работа была выполнена за период с 2012 по 2016 гг. на базе 4-ой Городской Клинической Больницы и «Бакинского Центра Здоровья». Из исследования были исключены лица с дыхательной недостаточностью, с острым и хроническим панкреатитом в анамнезе, с тяжелыми нарушениями функции печени и почек, c тяжелыми заболеваниями и резекцией отделов желудочно-кишечного тракта, с хронической сердечной недостаточностью III-IV Функционального класса (NYHA– Nyu-York Heart Assosiation), c онкологическими заболеваниями, тяжелыми осложнениями СД, злоупотреблявшие алкоголем. Таким образом, в исследовании принимало участие 126 больных СД типа 2 в сочетании с МС обоего пола: 57 мужчин и 69 женщин.

В наше исследование вошли больные в возрастном диапазоне от 32 до 67 лет, средний возраст которых составил в I группе – 49,9±1,6 лет, во II группе- 51,3±1,5 лет, а в III группе – 54,4±1,5 лет. Средняя продолжительность болезни составила 2,1±0,2 лет.

У всех больных выявлялся основной критерий МС по ВОЗ: наличие СД 2- го типа, диагностированный согласно рекомендациям ВОЗ, а продолжительность заболевания должна быть не более 5 лет.

Американская ассоциация клинических эндокринологов и Американский эндокринологический колледж представили алгоритм лечения СД 2-го типа (2009), согласно которому инсулинотерапия может назначаться уже в начале заболевания, в том случае, если HbA1c превышает 9% [56]. В нашей работе участвовали пациенты с показателями HbA1c в пределах от 6,6% до 9%. Вследствие этого, а также из-за непродолжительной давности болезни необходимости в инсулинотерапии не было.

Критериями включения пациентов в исследование явилось также наличие центрального (абдоминального) типа ожирения – ОТ/ОБ >0,9 у мужчин, >0,85 у женщин и/или ИМТ >30 кг/м2.

Кроме того, у пациентов диагностировались оба или один из допол-нительных критериев МС – АГ (АД ≥140/90 мм рт.ст.) и дислипидемия.

У всех больных при первичном обследовании активно выявлялись жалобы, тщательно собирался анамнез. Помимо общепринятых нозологических форм, составляющих МС, выявляли наличие сопутствующих заболеваний со стороны остальных органов и систем.

Из антропометрических показателей определяли росто-весовые параметры, ОТ и ОБ, вычитывали их соотношение (ОТ/ОБ), ИМТ. Определяли САД и диастолическое АД (ДАД) на основании последнего выявляли АГ с соответствующими категориями по классификации ВОЗ.

Комплекс лабораторных исследований помимо общепринятых параметров анализа периферической крови, анализа мочи, включал также биохимические параметры показателей УО и ЛО.

Состояние ССС оценивали по данным функциональных методов исследования – электро- и эхокардиографии.

В зависимости от выбранной тактики гипогликемической терапии больные были разделены в 3 клинические группы по 42 человека в каждой.

В I группу вошли больные СД 2-го типа с МС, которые получали сахароснижающую терапию только глиптинами – вилдаглиптин в дозе 50 мг/сутки;

1. группа состояла из больных СД 2-го типа с МС, получавших вилда-глиптин в той же дозировке, но уже в комбинации с метформином в дозе 500 мг или 850 мг 2-3 раза в сутки. Эту группу составили больные СД 2-го типа, не достигшие компенсации УО на фоне предшествующей терапии.
2. группу составили больные СД 2-го типа с МС, которым была продолжена терапия метформином в прежних дозировках с добавлением препарата производных сульфонилмочевины (ПСМ): Diabeton 60 мг или Амарил 2-4 мг 1 раз в сутки.

С целью получения достоверных результатов необходимым условием является верификация идентичности групп сравнения. Как мы уже указывали, нами были выделены три возрастно-половые группы. Их структурный анализ позволил установить нижеследующие особенности, которые позволяют полученные нами результаты считать высокодостоверными.

В таблице 2.1.1 представлена общая характеристика клинических групп.

**Таблица 2.1.1**

**Характеристика клинических групп**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметры | I группа  n=42 | II группа  n=42 | III группа  n=42 |
| Возраст (годы) | 49,9±1,6 | 51,3±1,5 | 54,4±1,5 |
| Пол: Мужчины  Женщины | 20  22 | 18  24 | 19  23 |

Средний возраст лиц, вошедших в каждую из возрастных групп, составлял: I гр. – 49,9±1,6 лет, II гр. –51,3±1,5 лет и III гр. – 54,4±1,5 лет. Совершенно очевидно отсутствие статистически достоверных различий по данному показателю (р>0,05).

Мы проанализировали половой состав выделенных нами групп. Так, количество лиц мужского пола (I гр. – 47,6%, II гр. – 42,9% и III гр. – 45,2%) и женского пола (I – 52,4%, II – 57,1% и III – 54,8%) было практически идентичным, за некоторым исключением во II группе, которое не играло существенной роли.

По новой возрастной классификации ВОЗ:

от 18 до 44 лет – это молодой возраст;

от 45 до 59 лет – это средний возраст;

от 60 до 74 лет – это пожилой возраст;

от 75 до 89 лет – это старческий возраст,

после 90 лет – это долгожители.

Так как в нашем исследовании принимали участие больные в возрасте от 32 до 67 лет, то наши пациенты были распределены в следующие возрастные группы: 32-44, 45-59, 60-67 лет.

В нижеследуещих таблицах представлены распределение по возрасту и полу больных СД 2-го типа в сочетании с МС в клинических группах.

Количество обследованных лиц 32-44 лет в I группе составило от общего количества обследованных лиц в этой группе: 33,3% (мужчин – 64,3%, женщин – 35,7%). Лиц в возрасте 45-59 лет было 50,0%, (мужчины – 38,1%, женщины – 61,9%), а 60-67 лет – 16,7% (мужчины – 42,9%, женщины – 57,1%) (таблица 2.1.2).

**Таблица 2.1.2**

**Распределение по возрасту и полу больных СД 2-го типа**

**в сочетании с МС в I группе**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Возраст  (лет) | Мужчины | Женщины | Всего |
| 32-44 | 9  (64,3%) | 5  (35,7%) | 14  (33,3%) |
| 45-59 | 8  (38,1%) | 13  (61,9%) | 21  (50,0%) |
| 60-67 | 3  (42,9%) | 4  (57,1%) | 7  (16,7%) |
| 32-67 | 20  (47,6%) | 22  (52,4) | 42  (100%) |

Во II группе лица 32-44 лет составляли от общего количества обследован-ных в этой группе – 23,8% (мужчины 60,0%, женщины –40,0%), 45-59 лет – 54,8% (мужчины–30,4%, женщины –69,6%), 60-67 лет – 21,4% (мужчины – 55,6% и женщины – 44,4% ) (таблица 2.1.3).

В III группе количество обследованных лиц 32-44 лет равнялось 19,1% (мужчины – 50,0%, женщины -50,0%), 45-59лет – 47,6% (мужчины-40,0%, женщины–60,0%) и 60-67 лет – 33,3% (мужчины –50,0 % и женщины – 50,0%) (таблица 2.1.4).

**Таблица 2.1.3**

**Распределение по возрасту и полу больных СД 2-го типа**

**в сочетании с МС во II группе**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Возраст (лет) | Мужчины | Женщины | Всего |
| 32-44 | 6  (60,0%) | 4  (40,0%) | 10  (23,8%) |
| 45-59 | 7  (30,4%) | 16  (69,6%) | 23  (54,8%) |
| 60-67 | 5  (55,6%) | 4  (44,4%) | 9  (21,4%) |
| 32-67 | 18  (42,9%) | 24  (57,1) | 42  (100%) |

**Таблица 2.1.4**

**Распределение по возрасту и полу больных СД 2-го типа**

**в сочетании с МС в III группе**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Возраст (лет) | Мужчины | Женщины | Всего |
| 32-44 | 4  (50,0%) | 4  (50,0%) | 8  (19,1%) |
| 45-59 | 8  (40,0%) | 12  (60,0%) | 20  (47,6%) |
| 60-67 | 7  (50,0%) | 7  (50,0%) | 14  (33,3%) |
| 32-67 | 19  (45,2%) | 23  (54,8%) | 42  (100%) |

Очевидно, что ни по одному из показателей существенных различий выявлено не было, т.е. во всех возрастных группах среднее количество лиц по отдельным возрастным категориям было практически одинаковым.

Единственное отличие состояло в том, что во всех группах, выделенных по типу проводимой терапии, преобладали лица возрастной категории 45- 59 лет. Таким образом, обозревая вышеприведенный материал, можно прийти к общему заключению о том, что возрастно-половой состав обследованных нами лиц по всем выделенным группам в зависимости от проводимой гипогликемической терапии достоверно не различается. О чем это говорит? Это говорит в пользу того, что полученные результаты, касающиеся показателей гликемии, гемодинамики, ФР, ЛО, ЭКГ и Эхо-КГ, их динамики в результате проводимой гипогликемической терапии можно считать высокодостоверными, полученными с соблюдением основного принципа достоверности, рандомизации по отдельным признакам.

Больные наблюдались в течении 6 месяцев. Исследование вышеуказанных параметров проводилось в 3 этапа – до начала лечения, через 3 и через 6 месяцев от ее начала. Вследствие того, что целью исследования было изучение влияния ингибиторов ДПП-4 как в монотерапии, так и в сочетании с метформином на параметры гемодинамики, УО и ЛО у больных СД 2 типа в сочетании с МС, то основными клиническими группами были I и II группы больных, получавшие в качестве гипогликемической терапии вилдаглиптин и вилдаглиптин в комбинации с метформином соответственно.

III группа больных, которым проводили стандартное лечение метформином и препаратами ПСМ, бралась в качестве сравниваемой контрольной группы.

За критерии верификации СД типа 2 (диагностические критерии) брались показатели концентрации ГПН, ППГ и уровень HbA1c.

Критерии были общепринятыми, а именно: если в крови концентрация глюкозы была ≥ 6,1 ммоль/л. Ну а если же больной предъявлял жалобы, харак-терные для наличия СД 2-го типа, а концентрация глюкозы в крови была ниже критерия его наличия, то проводился тест на толерантность к глюкозе.

В таблице 2.1.5 представлены критерии СД 2 типа ВОЗ (1999 г) [40 (стр. 11), 109].

По рекомендациям ВОЗ нормальными показателями HbA1c считаются значения от 4% до 5,7%. Это правило действует абсолютно для всех возрастов и для обоего пола. Если показатели находятся в пределах от 5,7% до 6,4%, то речь идет о предиабете. Диагноз СД ставится когда значение HbA1c выше нормы и превышает 6,5% [40 (стр.12)].

**Таблица 2.1.5**

**Диагностические критерии СД 2 типа**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметры | | Концентрация глюкозы, ммоль/л | | | |
| Цельная кровь | | Плазма | |
| Венозная | Капиллярная | Венозная | Капиллярная |
| СД 2 типа | Натощак | ≥6,1 | ≥6,1 | ≥7,0 | ≥7,0 |
| через 2 часа | ≥10,0 | ≥11,1 | ≥11,1 | ≥12,2 |
| НТГ | Натощак | <6,1 | <6,1 | <7,0 | <7,0 |
| через 2 часа | ≥6,7 | ≥7,8<11,1 | ≥7,8<11,1 | ≥8,9<12,2 |
| Гликемия в норме | Натощак | ≥5,6<6,1 | ≥5,6 | ≥6,1 | ≥6.1<7,0 |
| через 2 часа | <6,7 | <7,8 | <7,8 | <8,9 |

У обследуемых нами больных также регистрировался МС. Как и говорилось выше, одним из критериев МС считается центральный (абдоминальный) тип ожирения — отношение ОТ/ОБ >0,9 у мужчин, >0,85 у женщин и/или ИМТ >30 кг/м2.

Всем больным для немедикаментозной коррекции нарушений УО и ЛО, а также АГ рекомендовали соответствующий диетический и поведенческий режимы, включающие:

* + ограничение потребления соли;
  + режим регулярных физических упражнений;
  + специальные диеты для снижения избыточной массы тела;
  + умеренность в употреблении алкоголя;
  + полный отказ от курения
  + уменьшение психоэмоционального напряжения.

Все перечисленные методы коррекции АД применяли как в качестве самостоятельной (при пограничной АГ с уровнем АД более 130/85 мм рт.ст., но менее 140/90 мм рт.ст.), так и комбинированной терапии при отсутствии эффекта от немедикаментозных мер в течение первых 3-х месяцев или же при выявлении более высоких значений САД и ДАД.

Помимо специфической гипогликемической терапии глиптинами их сочетания с бигуанидами, а также классическими сахароснижающими препаратами (верификация эффекта основной группы гипогликемических препаратов), назначались также и другие препараты. Учитывая наличие МС и его составляющих, а именно – АГ, ожирения, нарушений со стороны ССС (в т.ч. ишемических изменений миокарда), в комплексный план лечения всех 3-х групп больных были включены антигипертензивные препараты.

Так как пусковыми механизмами развития АГ при МС являются ИР и ГИ, а в условиях ИР активируется симпатическая нервная система, а активность натрий-калиевой АТФ-азы снижается, то пролиферация гладких мыщц сосудистой стенки с дальнейшим утолщением интимы – основной путь к повышению АД [27, 37, 83 (стр. 19)]. В этом отношении в качестве гипотензивных препаратов выбор наш неслучайно пал на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Эта группа препаратов особо показана больным СД, поскольку они обладают рядом положительных метаболических свойств, в частности улучшают чувствительность тканей к инсулину, не обладают отрицательным влиянием на углеводный и липидный обмены [40 (стр. 72), 54, 83 (стр. 16), 187, 188]. Мы в нашем исследовании предпочтение давали периндоприлу (4-8 мг/сут.) и рамиприлу (5-10 мг/сут.).

Применение антагонистов кальция у больных с сочетанием СД 2 и АГ также считается вполне оправданным, хотя по нефропротекторному действию эти препараты уступают иАПФ или антагонистам рецепторов ангиотензина II. Однако среди преимуществ этой группы препаратов необходимо указать на способность профилактики приступов вазоспастической стенокардии и высокую эффективность у пожилых пациентов, в первую очередь, в плане снижения риска развития деменции при наличии нарушений мозгового кровообращения в анамнезе [83 (стр. 16), 107, 162]. Из этой группы мы применяли амлодипин в дозе 5-10 мг/сут.

Поскольку в патогенезе АГ у больных СД важная роль отводится задержке натрия и жидкости, приводящей к увеличению объема циркулирующей крови, диуретики, согласно последним рекомендациям ВОЗ, следует рассматривать в качестве обязательного компонента антигипертензивной терапии у этих больных [27, 40 (стр. 70), 83 (стр. 19), 162]. Из диуретиков в нашем исследовании предпочтение давали индапамиду (в дозе 2,5 мг/сутки), т.к. известна его способность потенцировать гипотензивный эффект большинства антигипертензивных препаратов, уменьшать чувствительность сосудистой стенки к действию вазопрессорных гормонов.

За последние годы изменилось отношение к использованию бета- адреноблокаторов при МС и СД 2. При проведении многоцентровых исследований (UKPDS 39, STOP Hypertension-2, IPPSH, CAPPP) установлено, что у больных с СД и АГ современные кардиоселективные бета-адреноблокаторы снижают риск инсульта, острого инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти неменее эффективно, чем иАПФ. По данным нескольких исследований самыми подходящими препаратами бета-блокаторов для пациентов имеющих показания и сопутствующий сахарный диабет считаются на сегодня два: карведилол и небиволол [40 (стр. 71), 54, 71, 144]. Некоторые из наших больных принимали Небилет в дозе 2,5-10 мг/сутки.

Конечно же, выбор вышеуказанных антигипертензивных препаратов, а также их дозировка осуществлялась индивидуально для каждого больного. В большинстве случаев рекомендуемая ВОЗ цель терапии АГ (снижение АД ниже 140/90 мм рт.ст.) среди наших обследуемых больных была достигнута с помощью комбинированной антигипертензивной терапии. Только в единичных случаях была использована монотерапия.

Несмотря на высокие исходные уровни холестерина у всех больных, в целях достоверной верификации эффекта глиптинов терапию статинами и прочими антиатеросклоротическими препаратами не проводили.

**2.2. Методы исследования**

У всех больных при первичном обследовании проводили анкетирование по основным исследуемым параметрам, включающим:

* + - антропометрическое исследование, на основе которого измеряли ОТ, ОБ, рассчитывали ИМТ и тем самым степень ожирения, отношение ОТ/ОБ;
    - измерение АД и верификация АГ по соответствующей классификации;
    - биохимическое исследование крови с определением основных параметров УО и ЛО;
    - ЭКГ исследование с целью выявления ишемических изменений миокарда;
    - Эхо-КГ исследование с целью выявления особенностей внутрисердечной гемодинамики и сократительной способности миокарда.
    - статистическая обработка полученных данных.

Антропометрическое исследование, включавшее измерение веса на медицинских весах (в кг) и роста (в см.) с помощью ростомера. Измерение веса проводили с точностью до 0,5 кг, роста– с точностью до 0,5 см.

Вес измеряли без верхней одежды, а рост – без туфель. Затем рассчитывали индекс Кетле путем деления веса в кг на рост м2. Полученные результаты оценивали по шкале градации ИМТ (индекс Кетле), предложенной в 1999 году ВОЗ [128].

* + - * < 18,5 кг/м2 – пониженная масса тела;
      * 18,5-24,9 кг/м2 – нормальная масса тела;
      * 25,0-29,9 кг/м2 – избыточная масса тела;
      * 30,0-34,9 кг/м2 – ожирение I степени;
      * 35,0-39,9 кг/м2 – ожирение II степени;
      * ≥ 40 кг/м2 – ожирение III степени.

ОБ также измеряли стоя, спереди на уровне лобкового симфиза и сбоку на уровне большого вертела. ОТ измеряли в положении стоя, точкой измерения являлась середина между верхней поверхностью гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Нормальным показателем OT по IDF (2005) считается, если он не превышает 80 см у женщин, и 94 см- у мужчин. Отношение ОТ/ОБ оценивали на основании критериев, рекомендованных ВОЗ (1999 г) для мужчин ОТ/ОБ >0,9, а для женщин >0,85.

Процедура теста верификации СД 2 типа проводилась по общепризнанной методике: определяли базальный уровень гликемии в крови натощак, затем обследуемый выпивал 75 г глюкозы и если через 2 часа после нагрузки уровень гликемии составлял более 11,0 ммоль/л, регистрировалось наличие СД 2-го типа. Если же уровень гликемии был в пределах от 7,8 ммоль/л до 11,0 ммоль/л, устанавливали наличие НТГ.

АД измеряли после 5-ти минутного отдыха на обеих руках. Приоритет отдавали наиболее высоким цифровым значениям. Измерение проводили трижды, вычисляли среднюю величину.

Наличие АГ устанавливали в том случае, если САД ≥ 140 мм рт.ст и/или ДАД, его цифровое значение ≥90 мм рт.ст, а также если обследуемый за последние две недели принимал антигипертензивные препараты, выписанные врачом, но при первичном скрининге АД было ≥140/90 мм рт.ст.

Больным проводили общеклиническое обследование, включавшее сбор анамнеза, жалоб больного, объективный осмотр, перкуссию, пальпацию, аускультацию.

Проводили клиническую оценку общего анализа крови и мочи. Биохимический раздел программы включал определение уровня ГПН и ППГ. Уровень HbA1c колебался в пределах≥6,5% и ≤9%. НbА1c определяли в венозной крови методом специфической хроматографии на аппарате «Ceragem Medisys» (Republik of Korea). IDF рекомендует удерживать уровень HbA1c ниже 6,5% [28].

Исследование содержания инсулина и С-пептида в сыворотке крови проводили на иммуноферментном анализаторе «Stat Fax 3200» (USA). За норму принимали показатели инсулина в плазме крови 3-17 мкEд/мл, а С-пептида – 0,5-3,0 нг/мл.

Для оценки ИР предлагаются разнообразные индексы. Однако, преимущественная диагностическая ценность установлена для индекса НОМА. Данный индекс был применен в нашей работе для косвенной оценки ИР. Индекс НОМА (Homeostasis Model Assessment-HOMA-İR) рассчитывают по нижеследующей формуле:

*IR=FI x FG : 22,5 (2.2.1)*

где FI – уровень инсулинемии натощак, выраженный в мкЕД/л;

FG –уровень глюкозы натощак, выраженный в ммоль/л.

Нормальное значение индекса HOMA составляет <2,5.

Изучение ЛО включало определение средней концентрации в плазме крови общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП, ТГ, а также проводили расчет коэффициента атерогенности (КА). В норме коэффициент КА: 2 – 2,5.

*КА= (ОХС-ХС ЛПВП) : ХС ЛПВП (2.2.2)*

где ОХС – общий холестерин,

ХС ЛПВП– холестерин липопротеидов высокой плотности

Оценку липидного спектра осуществляли на полуавтоматическом анализаторе «Bio Screen VC 2000» (USA), реактивами фирмы «Human». За норму брались следующие показатели ЛО [40 (стр. 13)]:

– ОХС <4,5 ммоль/л (175 мг/дл);

– ЛПВП >1,0 ммоль/л у мужчин (40 мг/дл);

>1,3 ммоль/л у женщин (50 мг/дл);

– ЛПНП <2,5 ммоль/л (100 мг/дл);

– ЛПОНП <1,3 ммоль/л (50 мг/дл);

– ТГ <1,7 ммоль/л (150 мг/дл).

Все лабораторные и антропометрические измерения осуществляли исходно, а также с интервалом 3 и 6 месяцев.

Функциональные методы исследования включали ЭКГ и Эхо-КГ

ЭКГ обследование проводилось в покое, в положении лежа в 12-ти общепризнанных отведениях на 6-ти канальном электрокардиографе. Кодировку ЭКГ осуществляли в соответствии с общепризнанными критериями.

С целью оценки сократительной способности миокарда было проведено Эхо- КГ исследование на аппарате «EKO-7, MEDISON» (Китай) по стандартной методике.

Исследовали нижеследующие параметры:

LVIDd – конечный диастолический объем левого желудочка (37-55 мл); LVISd – конечный систолический объем левого желудочка (24-40 мл);

IVS – толщина миокарда межжелудочковой перегородки (6-11 мм);

LVPW – задняя стенка левого желудочка (8,5-10,5 мм);

LVEF –фракция выброса (50-77%);

LVFS – фракция укорочения левого желудочка (24-46%);

ARD– диаметр основания аорты (20-39 мм);

LA– левое предсердие (19-39 мм);

RA– правое предсердие (20-39 мм);

RV– правый желудочек (9-26 мм).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием критерия Стьюдента при помощи программы Microsoft Excel (2007). Определяли минимальные и максимальные показатели выборки, среднюю арифметическую вариационного ряда (М), ошибку средней (m). При сравнении групп статистическая достоверность различий определялась по t критерию Стьюдента. За достоверность различий изучаемых параметров принимали р<0,05, т.е. когда вероятность различий была 95%.

**III ГЛАВА**

**ВЛИЯНИЕ ГЛИПТИНОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В СОЧЕТАНИИ**

**С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

**3.1. Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4**

**на динамику гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа**

**в сочетании с метаболическим синдромом**

Основной задачей лечебной тактики у больных СД типа 2, особенно в сочетании с МС, является достижение адекватных показателей гликемии без формулирования гипогликемических состояний. Получение подобного эффекта – очень сложный процесс, учитывая фармакологические механизмы групп гипогликемических препаратов, широко используемых эндокринологами по сегодняшний день. Их положительные и отрицательные стороны были подробно описаны нами в предыдущей главе [25, 73, 82, 88, 150].

Важное значение вышесказанного нами тезиса заключается в том, что, наличие НФА, ИМТ и наследственной предрасположенности вполне достаточно для формирования ИР, лежащей в основе МС. После этого запускается сложный цепной механизм, способствующий формированию патологических состояний, расцениваемых как «смертельный квартет», т.е. тех, которые обуславливают наиболее высокие показатели инвалидизации и смертности [33 (стр. 20), 77, 95, 98, 121, 154].

Все вышесказанное способствует нивелированию положительного эффекта препарата и создает ложное впечатление о неэффективности дозы или же о неэффективности препарата вообще. Таким образом, осуществляется необоснованный переход на более высокие дозы препарата, что чревато появлением побочных эффектов или осложнений, или же переход на комбинированную терапию, что увеличивает расходы больного на лечение и отрицательным образом влияет на отношение больного к нему. Негативизм в эмоциональной сфере способствует нарушению функции ЦНС, что чревато погрешностями в сбалансированной функциональной деятельности организма, а может потребовать назначение еще большего количества препаратов и еще больше усилить негативизм больного по отношению к лечебному процессу.

Таким образом, правильный выбор гипогликемического препарата- основа успеха в безопасном достижении адекватного уровня гликемии, что усилит приверженность больного к лечению и, соответственно, будет препятствовать формированию фатальных и нефатальных осложнений СД 2-го типа, особенно в сочетании с МС. А это предотвратит дальнейший рост показателей инвалидизации и смертности населения от этой патологии.

В нашем исследовании были использованы новые гипогликемические препараты - вилдаглиптин и комбинация вилдаглиптин + метформин, проанализировано их сравнение с традиционной терапией сочетанием метформина с сульфонилмочевиной.

В начале исследования, а также через 3 и 6 месяцев нами были изучены такие показатели как уровень ГПН, ППГ через 2 часа после приема пищи, а также уровень HbA1c в 3 месяца 1 раз. Полученные нами данные в отношении динамики НbА1с, ГПН и ППГ представлены в соответствующих таблицах.

В таблице 3.1.1 представлена динамика средних значений HbA1c у больных СД 2-го типа в сочетании с МС в зависимости от типа терапии. Совершенно очевидно, что уровень НbА1с в группе лиц, принимавших вилдаглиптин, изначально был значительно выше рекомендованного Международной Диабетической Ассоциацией и составил 7,2±0,04%.

Далее этот показатель на 3-ем месяце наблюдения статистически достоверно уменьшался до 6,5±0,06%, (р<0,05). На 6-ом месяце наблюдения снижение было еще более значительным (6,1±0,05%, р<0,05), т.е. уровень НbА1с за 6 месяцев лечения уменьшился в 1,2 раза. Таким образом, применяя вилдаглиптин, нам удалось к 6-ому месяцу наблюдения достичь уровня, характеризуемого как норма в отношении НbА1с.

**Таблица 3.1.1**

**Динамика средних значений HbA1c (%) у больных СД 2-го типа**

**в сочетании с МС в зависимости от типа терапии, M±m**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Период исследования | I группа  n=42 | II группа  n=42 | III группа  n=42 |
| До начала лечения | 7,2±0,04 | 8,3±0,07 | 8,4±0,07 |
| После 3 месяцев лечения | 6,5±0,06\* | 7,1±0,08\* | 6,9±0,07\* |
| После 6 месяцев лечения | 6,1±0,05\* | 6,5±0,07\* | 6,5±0,06\* |

Прим.: \* – статистическая достоверность различий относительно данных до начала лечения (p<0,05).

Что касается ГПН, то исходное значение его в группе лиц, принимавших вилдаглиптин, за 6 месяцев лечения уменьшилось в 1,3 раза. Изначально значение ГПН составило 7,8±0,1 ммоль/л. К 3-ему месяцу было зарегистрировано статистически достоверное уменьшение этого показателя до 6,3±0,1 (р<0,05) и далее еще больше к 6-ому месяцу наблюдения до 6,0±0,1 ммоль/л (р<0,05). В таблице 3.1.2 отмечена динамика средних значений ГПН у больных СД 2-го типа в сочетании с МС в зависимости от типа терапии.

**Таблица 3.1.2**

**Динамика средних значений ГПН (ммоль/л) у больных СД 2-го типа**

**в сочетании с МС в зависимости от типа терапии**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Период исследования | I группа  n=42 | II группа  n=42 | III группа  n=42 |
| До начала лечения | 7,8±0,1 | 9,2±0,2 | 9,1±0,1 |
| После 3 месяцев лечения | 6,3±0,1\* | 7,7±0,2\* | 7,1±0,1\* |
| После 6 месяцев лечения | 6,0±0,1\* | 6,6±0,1\* | 7,1±0,1\* |

Прим.: \* – статистическая достоверность различий относительно данных до начала лечения (p<0,05).

ППГ на сегодняшний день – основной показатель адекватности проводимой гипогликемической терапии. В нашем исследовании в I группе максимальный уровень этого показателя был отмечен как исходный (12,7±0,1 ммоль/л). На 3-ем месяце он снижался и далее к 6-ому месяцу достигал минимального уровня (р <0,05), т.е. за 6 месяцев лечения уровень ППГ снизился в 1,4 раза. Максимальный темп снижения показателя фиксировался в течение первых 3-х месяцев наблюдения (таблица 3.1.3).

**Таблица 3.1.3**

**Динамика средних значений ППГ (ммоль/л) у больных СД 2-го типа**

**в сочетании с МС в зависимости от типа терапии**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Период исследования | I группа  n=42 | II группа  n=42 | III группа  n=42 |
| До начала лечения | 12,7±0,1 | 14,2±0,2 | 13,7±0,2 |
| После 3 месяцев лечения | 10,7±0,1\* | 12,3±0,2\* | 11,2±0,2\* |
| После 6 месяцев лечения | 9,3±0,2\* | 10,6±0,2\* | 11,5±0,2\* |

Прим.: \* – статистическая достоверность различий относительно данных до начала лечения (p<0,05).

Таким образом, прием вилдаглиптина обеспечивает уникальную возможность по всем 3-м показателям достичь уровня, рекомендованного ВОЗ и IDF как критерии нормы для ГПН, ППГ и НbА1с [57, 61, 76].

Во вторую группу вошли больные СД типа 2, имевшие сочетание с МС и принимавшие гипогликемическую терапию в виде метформина, но не достигшие желаемого эффекта, в результате чего к лечению был добавлен вилдаглиптин. В этой группе больных уровень НbА1с через 6 месяцев наблюдения снизился в 1,3 раза. Изначально он составил 8,3±0,07% (таблица 3.1.1). Далее через 3 месяца его значение статистически достоверно умень-шалось до 7,1±0,08% (р <0,05). На 6-ом месяце результат был еще меньше и составил 6,5±0,07% (р<0,05).

Среднее значение ГПН у лиц этой группы за 6 месяцев уменьшилось в 1,4 раза. Оно исходно было равно 9,2±0,2 ммоль/л с идентичным статистически достоверным снижением на 3-ем месяце наблюдения до 7,7±0,2 ммоль/л (р<0,05) и далее на 6-ом месяце до 6,6±0,1 ммоль/л (р<0,05).

И, наконец, среднее значение ППГ в этой группе так же изначально имело максимальное значение 14,2±0,2 ммоль/л, которое к 3-ему месяцу статистически достоверно уменьшалось до 12,3±0,2 ммоль/л (р<0,05). И далее это снижение продолжалось до 6-го месяца наблюдения (10,6±0,2 ммоль/л, р <0,05). Таким образом, среднее значение ППГ в этой группе за все время исследования уменьшилось в 1,3 раза.

Анализируя полученные результаты можно отметить, что все изучаемые показатели в результате добавления к метформину вилдаглиптина смогли достичь статистически достоверного снижения изучаемых показателей уже на 3-ем месяце наблюдения [57, 61, 76].

И наконец, в III группе наблюдения НbА1с имел показатель равный 8,4±0,07% (таблица 3.1.1). Отмечалось его статистически достоверное уменьшение к 3-ему месяцу наблюдения до 6,9±0,07% (р<0,05), которое продолжалось до 6-го месяца наблюдения (6,5±0,06% , р<0,05). Значит, уровень НbА1с в III группе по прошествии 6 месяцев наблюдения снизился в 1,3 раза.

Среднее значение ГПН так же имело исходное максимальное значение по сравнению с другими группами сравнения 9,1±0,1 ммоль/л, которое к 3-му месяцу наблюдения статистически достоверно уменьшалось (7,1±0,1 ммоль/л, р<0,05) и не изменялось до 6-го месяца наблюдения (7,1±0,1 ммоль/л, р<0,05). Таким образом, среднее значение ГПН в этой группе за все время исследования уменьшилось в 1,3 раза.

Среднее значение ППГ за 6 месяцев так же демонстрировало уменьшение своего значения в 1,2 раза по сравнению с исходным. Изначально максимальное его значение было 13,7±0,2 ммоль/л, которое к 3-ему месяцу наблюдения статистически достоверно уменьшилось до 11,2±0,2 ммоль/л (р<0,05) и далее к 6-ому месяцу этот показатель не менялся (11,5±0,2 ммоль/л, р<0,05).

Таким образом, в заключении данной подглавы необходимо отметить, что применение вилдаглиптина у больных СД 2-го типа в сочетании с МС позволило достичь стойкой положительной динамики в отношении всех изучаемых показателей ГПН, НbА1с и ППГ. Следовательно, он может быть применен в терапии больных, имеющих сочетание МС с СД 2-го типа.

**3.2. Основные показатели инсулинозависимого эффекта ингибиторов**

**дипептидилпептидазы-4**

Учитывая тот факт, что в основе формирования СД 2-го типа и МС лежит ИР и связанная с ней ГИ, мы изучили влияние вилдаглиптина как в виде монотерапии, так и в сочетании с метформином, а также сочетания метформина с ПСМ на ИРИ в плазме крови. Результаты показали, что прием вилдаглиптина сопровождался статистически достоверным уменьшением содержания ИРИ. Так, изначально этот показатель составил 13,2±04 мкЕД/мл, что соответствовало уровню нормы (график 3.2.1).

**График 3.2.1. Динамика иммунореактивного инсулина**

**у больных СД 2-го типа в сочетании с МС**

**в зависимости от типа гипогликемической терапии.**

Через 3 месяца он статистически достоверно уменьшился до 11,2±0,4 мкЕД/мл (р<0,05), а через 6 месяцев – до 10,8±0,4 мкЕД/мл (р<0,05). Следовательно, в результате приема вилдаглиптина за 6 месяцев лечения отмечалось статистически достоверное уменьшение содержания инсулина в плазме крови на 18,2%.

Анализ ИРИ во II группе, где неадекватная терапия гипергликемии метформином потребовала дополнительного назначения вилдаглиптин в адекватной дозировке, показал, что начальная концентрация ИРИ составила 14,5±0,8 мкЕД/мл. Через 3 месяца этот показатель статистически достоверно уменьшился до 11,7±0,6 мкЕД/мл (р<0,05). Следовательно, и здесь назначение вилдаглиптина позволило снизить уровень инсулина уже к 3-ему месяцу наблюдения, а на 6-ом месяце это уменьшение продолжалось и достигло 10,9±0,6 мкЕД/мл (р<0,05). Таким образом, за 6 месяцев уровень ИРИ снизился на 24,8%. Значит, добавление к традиционной терапии вилдаглиптина позволило убедительно повлиять на показатель инсулинемии. Это очень важно с точки зрения патогенеза СД 2 с МС, т.к. он у них практически идентичен.

И, наконец, в III группе терапия метформином была неэффективной и это потребовало назначение дополнительно ПСМ в адекватной дозе. Результат исследования убедительно свидетельствует о том, что среднее значение ИРИ в начале исследования составил 12,5±0,6 мкЕД/мл. Через 3 месяца этот показатель увеличился до 15,4±0,7 мкЕД/мл, что было статистически достоверно (р<0,05). Через 6 месяцев он все же достоверно уменьшился относительно данных 3 месяца лечения (13,6±0,6 мкЕД/мл (р<0,05)), но этот показатель был все же выше по сравнению с исходным на 8,8%. Эта динамика, конечно же, очень негативно влияет на течение патологического процесса, т. к. указывает на преждевременное истощение функции и массы β-клеток, что приводит к необходимости начинать инсулинотерапию спустя 7-10 лет от начала заболевания.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что гипогликемический эффект вилдаглиптина обусловлен глюкозозависимым инсулинотропным эффектом глиптинов, т.к. именно ингибиторы ДПП-4 блокируя распад глиптинов обеспечивают нормализацию концентрации глюкозы в плазме крови [60].

С-пептид, являющийся показателем синтеза инсулина и обмена углеводов, также был исследован в нашей работе. Хотя С- пептид не обладает биологической активностью, но он отражает скорость образования инсулина. Однако периоды полужизни инсулина и С-пептида в крови различны, тем не менее, наблюдается выраженная корреляция между их наличием в крови при несовпадении концентраций в сыворотке. Таким образом, С-пептид - предшественник инсулина. Его наличие свидетельствует о том, что функциональное состояние β-клеток не нарушено, и, естественно, данное положение способствует образованию инсулина. Если концентрация С-пептида очень низкая, это свидетельствует о том, что функция β-клеток находится на грани истощения. Если же концентрация С-пептида на нормальном уровне, то это свидетельствует о сохраненной функции β-клеток. Увеличение его содержания говорит о том, что функция β-клеток чрезмерно стимулируется и находится на грани истощения, что так же может привести к нарушению их функционального состояния и в конечном итоге к истощению и развитию потребности в том, чтобы покрыть дефицит инсулина введением его парентерально [185].

На графике 3.2.2 представлена динамика С-пептида у больных СД 2 типа в сочетании с МС в зависимости от типа гипогликемической терапии. Как видно из рисунка у больных I группы, принимавших вилдаглиптин, показатель С- пептида составил 2,4±0,1 нг/мл при норме 0,5-3,0 нг/мл. Далее этот показатель достоверно снижался в течение 6 месяцев на 17,5% и достиг самого низкого уровня по сравнению с исходным значением (2,1±0,1 нг/мл через 3 месяца и 1,98±0,1 нг/мл через 6 месяцев (р<0,05)). Т.е. здесь не требовалась дополнительная стимуляция β-клеток, которая рано или поздно может завершиться их истощением и появлением потребности в парентеральном введении инсулина.

Во II группе максимальное значение С-пептида вновь регистрировалось вначале лечения и составляло 2,7 ±0,2 нг/мл. Далее этот показатель достоверно уменьшался и имел минимальное значение на 6-ом месяце наблюдения (2,1±0,1нг/ мл, р<0,05), что было на 22,2% меньше по сравнению с исходным. Следовательно, при сочетании вилдаглиптина с метформином как и при монотерапии вилдаглптином отсутствовала необходимость в чрезмерной стимуляции β-клеток.

**График 3.2.2. Динамика С -пептида у больных СД 2-го типа**

**в сочетании с МС в зависимости от типа гипогликемической терапии.**

И наконец, в III группе, где было использовано сочетание метформина с ПСМ, результат был следующим. В начале концентрация С-пептида составила 2,3±0,1 нг/мл, затем его значение статистически достоверно увеличивалось к концу 3-го месяца наблюдения до 2,8±0,1 нг/мл(р<0,05), что свидетельствовало об увеличении стимуляции выработки инсулина бета-клетками. Однако, через 6 месяцев обсуждаемый показатель снизился до уровня 2,4±0,1 нг/мл, что было все же выше по сравнению с результатами до лечения на 4,3%.

С целью дальнейшего подтверждения инсулинзависимого эффекта вилдаглиптина как в монотерапии так и в комбинации с метформином мы изучили динамику такого показателя как индекс НОMА (рис. 3.2.3).

Показатели динамики индекса НОМА за период активного наблюдения, представленные на графике 3.2.3, свидетельствуют о том, что во всех группах обследованных нами лиц, имевших сочетание СД 2-го типа и МС, индекс НОМА в начале исследования был в 1,5-2 раза выше нормы, т.е. во всех сравниваемых группах отмечается высокий уровень ИР. Через 3 месяца его значение статистически достоверно уменьшалось в I и II группах. В III группе так же отмечалось снижение показателя, характеризующего уровень ИР, но эта динамика не была статистически достоверной (р>0,05).

**График 3.2.3. Динамика средних значений индекса НОМА**

**у больных СД 2-го типа в сочетании с МС**

**в зависимости от типа гипогликемической терапии.**

Через 6 месяцев терапии в группе где больные принимали исключительно вилдаглиптин среднее значение индекса НОМА было минимальным среди всех групп сравнения и почти достигало критерия нормы. По сравнению с изначальным показателем через 6 месяцев цифровое значение индекса НОМА в I группе снизилось более чем в 1,5 раза и свидетельствовало о выраженном инсулинзависимом эффекте вилдаглиптина .

На 6-м месяце терапии во II группе, где обследуемые принимали сочетание вилдаглиптина и метформина, значение индекса НОМА имело второе по величине значение, незначительно отличающееся от I группы. Здесь так же было зарегистрировано почти 2-х кратное уменьшение изучаемого показателя от начала и до 6-го месяца наблюдения. И это так же можно связать с приемом вилдаглиптина.

Что касается III группы, то здесь отмечалось наличие динамики от начала лечения до 6 месяца, но без статистической достоверности (р>0,05). На 6-ом месяце здесь регистрировалось самое высокое значение индекса НОМА. По всей видимости, на это оказало влияние отсутствие вилдаглиптина в схеме лечения выбранных нами больных [60].

Использование индекса НОМА позволило достоверно доказать инсулинзависимый гипогликемический эффект вилдаглиптина и сочетания его с метформином у больных СД 2-го типа в сочетании с МС. На этом основании можно сделать вывод о доказанной безопасности и эффективности вилдаглиптина, что обусловлено механизмом глюкозозависимого инсулинотропного эффекта глиптинов.

Приводим выписку из истории болезни.

Клинический пример №1. Больной А.Ф., 59 лет, история болезни № 557, поступил в терапевтическое отделение Бакинского центра здоровья с жалобами на головные боли, головокружение, шум в ушах, сухость во рту, жажду, частое мочеиспускание, общую слабость, адинамию.

Диагноз: Артериальная гипертензия II ст. СД 2-го типа. Ожирение III ст.

Гиперлипидемия.

Объективно: Cостояние средней тяжести, сознание ясное. Антропометрические данные: рост – 168 см, масса тела – 116,1 кг, ОТ – 119 см, ОБ – 101см, ОТ/ОБ – 1,18, ИМТ – 41,14 кг/м2. Границы сердца расширены влево на 2,0 см, тоны приглушены, слышен акцент II тона на аорте, пульс 85 уд/мин., ритмичный, АД 175/95 мм рт. ст. При перкуссии над легкими выслушивается ясный перкуторный звук, а при аускультации везикулярное дыхание. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Стул – регулярный, диурез– 2000 мл.

Больной почти два года назад в результате обследования узнал, что болеет СД 2-го типа. Стал соблюдать назначенную диету, но никакие гипогликемические препараты не принимал.

Анализ крови: Hb – 14,0 g/dl, лейкоциты – 5,87∙103, лимфоциты – 18,4%, моноциты – 11,9%, эозинофилы – 9,4%, базофилы – 0,3%, эритроциты – 5,35∙106, гематокрит – 41,0%, тромбоциты – 265∙103, тромбоцитокрит – 0,27%, СОЭ – 12 мм/с, HbA1c– 6,9%, ГПН– 7,7 ммоль/л, ППГ– 14,5 ммоль/л, ИРИ – 16,1 мкЕД/мл, С-пептид – 2,8 нг/мл, индекс НОМА – 5,51, ОХ – 216 мг/дл, ХЛПНП – 150 мг/дл, ХЛПВП – 26 мг/дл, ХЛПОНП – 39 мг/дл, ТГ – 193 мг/дл. ЭКГ: Гипертрофия левого желудочка. Гипоксия миокарда.

Больному был назначен вилдаглиптин.

В динамике лечения через 3 месяца лечения наблюдались следующие результаты: HbA1c–6,2%, ГПН – 6,9 ммоль/л, ППГ – 12,1 ммоль/л, ИРИ- 13,3 мкЕД/мл, С- пептид- 1,9 нг/мл, индекс НОМА- 4,08. На 6 месяце лечения результаты были такими: HbA1c–6,1%, УГПН – 5,8 ммоль/л, ППГ – 9,8 ммоль/л, ИРИ– 11,7 мкЕД/мл, С-пептид– 2,1 нг/мл, индекс НОМА– 3,02.

А теперь приведем пример больной СД 2-го типа в сочетании с МС, принимавшей гипогликемическую терапию в виде метформина, но недостигшей желаемого эффекта. С целью компенсации углеводного обмена этой больной дополнительно был назначен препарат вилдаглиптин.

Клинический пример №2. Больная Н.У., 60 лет, история болезни № 2834, поступила в терапевтическое отделение Бакинского Центра Здоровья с жалобами головные боли, головокружение, тахикардию, одышку при физической нагрузке, сухость во рту, жажду, полиурию, общую слабость, метеоризм.

Диагноз: Артериальная гипертензия II ст. СД 2-го типа. Ожирение II ст. Объективно: Cостояние средней тяжести, сознание ясное. Антропометрические данные: рост – 159,5 см, масса тела – 94,2 кг, ОТ – 109 см, ОБ – 105,5 см, ОТ/ОБ – 1,03, ИМТ – 37,03 кг/м2. Границы сердца расширены влево на 1,0 см, тоны приглушены, слышен акцент II тона на аорте, пульс 83 уд/мин., ритмичный, АД 170/105 мм рт. ст. При перкуссии над легкими выслушивается ясный перкуторный звук, а при аускультации ясное везикулярное дыхание. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Стул – регулярный, диурез – 3000 мл.

Давность болезни СД 2-го типа – 2 года 4 месяца. Принимала метформин 850 мг 2 раза в сут.

Анализ крови: Hb – 13,5g/dl, лейкоциты – 7,36∙103, лимфоциты – 30,8%, моноциты – 7,2%, эозинофилы – 2,7%, базофилы – 1,1%, эритроциты – 4,97∙106, гематокрит – 40,6 %, тромбоциты – 231∙103, тромбоцитокрит – 0,220%, СОЭ – 20 мм/ч, HbA1c– 8,7%, ГПН – 9,2 ммоль/л, ППГ – 14,9 ммоль/л, ИРИ-14,0 мкЕД/мл, С-пептид – 2,5 нг/мл, индекс НОМА – 5,72, ОХ – 137 мг/дл, ХЛПНП – 73 мг/дл, ХЛПВП – 47 мг/дл, ХЛПОНП – 17 мг/дл, ТГ – 87 мг/дл. ЭКГ: Гипертрофия левого желудочка. Диффузные изменения миокарда.

Больной было рекомендовано продолжать прием метформина в ранее принимаемой дозе, но уже в комбинации с вилдаглиптином 50 мг/сут.

Через 3 месяца лечения наблюдались следующие положительные результаты: HbA1c–7,5%, УГПН – 7,9 ммоль/л, ППГ – 13,2 ммоль/л, ИРИ- 10,1 мкЕД/мл, С-пептид – 2,0 нг/мл, индекс НОМА – 3,55. На 6 месяце лечения результаты были такими: HbA1c–6,9%, УГПН – 6,7 ммоль/л, ППГ – 11,5 ммоль/л, ИРИ – 9,9 мкЕД/мл, С-пептид – 2,0 нг/мл, индекс НОМА – 2,95.

Приводим еще один пример больного СД 2-го типа в сочетании с МС, принимавшего гипогликемическую терапию в виде метформина, но также недостигшего желаемого эффекта. С целью компенсации углеводного обмена больному на этот раз дополнительно был назначен препарат сульфонилмочевины.

Клинический пример №3. Больной М.А., 51 год, история болезни № 6565, поступил в терапевтическое отделение Бакинского Центра Здоровья с жалобами головные боли, головокружение, тахикардию, нагрузке, сухость во рту, полиурию, общую слабость, тяжесть в правом подреберье..

Диагноз: Артериальная гипертензия I ст. СД 2-го типа. Ожирение II ст.

Гиперлипидемия.

Объективно: Cостояние средней тяжести, сознание ясное. Антропометрические данные: рост – 176,5 см, масса тела – 114,9 кг, ОТ – 120,5 см, ОБ – 108 см, ОТ/ОБ – 1,12, ИМТ – 36,88 кг/м2. Границы сердца расширены влево на 1,0 см, тоны приглушены, слышен акцент II тона на аорте, пульс 77 уд/мин., ритмичный, АД – 150/95 мм рт. ст. При перкуссии над легкими выслушивается ясный перкуторный звук, а при аускультации ясное везикулярное дыхание. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул – регулярный, диурез – 2300 мл.

Давность болезни СД 2-го типа – 2 года. Принимал метформин в дозе 500 мг 2 раза в сут.

Анализ крови: Hb – 14,5g/dl, лейкоциты – 12,2∙103, лимфоциты – 24,2%, моноциты – 9,8%, эозинофилы – 3,0%, базофилы – 0,1%, эритроциты – 5,01∙106, гематокрит – 42,5%, тромбоциты – 258∙103, тромбоцитокрит – 0,238%, СОЭ – 6 мм/ч, HbA1c– 8,4%, ГПН – 12,5 ммоль/л, ППГ – 15,9 ммоль/л, ИРИ – 19,9 мкЕД/мл, С-пептид – 3,8 нг/мл, индекс НОМА – 9,29, ОХ – 214 мг/дл, ХЛПНП – 158 мг/дл, ХЛПВП – 44 мгд/л, ХЛПОНП – 38 мг/дл, ТГ – 194 мг/дл. ЭКГ: Усиление биоэлектрической активности левого желудочка. Гипоксия передней стенки левого желудочка.

Больному было рекомендовано продолжать прием метформина в ранее принимаемой дозе, но уже в комбинации с Диабетоном 60 мг/сут.

В динамике лечения через 3 месяца лечения были получены следующие результаты: HbA1c–7,2%, ГПН – 7,0 ммоль/л, ППГ – 13,6 ммоль/л, ИРИ – 25,4 мкЕД/мл, С-пептид – 4,8 нг/мл, индекс НОМА – 7,90. На 6 месяце лечения результаты были следующими: HbA1c–6,7%, ГПН – 7,5 ммоль/л, ППГ – 14,5 ммоль/л, ИРИ – 20,1 мкЕД/мл, С-пептид – 3,6 нг/мл, индекс НОМА – 6,70.

Таким образом, результат нашего исследования показал, что вилдаглиптин как в сочетании с метформином, так и в виде монотерапии продемонстрировал наличие положительного эффекта в отношении основных показателей функционального состояния β-клеток. Традиционная терапия в этом отношении оказалась не только малоэффективной, но очевидно способствовала прогрессивному и преждевременному истощению β-клеток поджелудочной железы.

**IV ГЛАВА**

**ВЛИЯНИЕ ГЛИПТИНОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ**

**СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

**БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА**

**В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

**4.1. Влияние ингибитора дипептидилпептидазы-4**

**на отдельные показатели, характеризующие частоту**

**регистрации факторов риска сердечно-сосудистой патологии**

**у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании**

**с метаболическим синдромом**

В этой главе мы детально обсудим вопрос, связанный с влиянием отдельных ФР на сердечно-сосудистую патологию у обследованных нами лиц и их динамику в указанные выше сроки. Причем, анализ будет проведен отдельно по группам с различным подходом к гипогликемической терапии препаратами Галвус, метформин и ПСМ, что важно для комплексной оценки терапевтического эффекта вилдаглиптина как в монотерапии так и в комбинации с метформином.

Концепция о ФР сердечно-сосудистой патологии была разработана на основании данных, полученных при проведении считающегося на сегодняшний день классическим, Фремингемского исследования (1948) [187].

В этом исследовании была доказана зависимость динамики распространенности ИБС и ее конечных точек (инвалидизация и смертность) от выраженности основных ФР. Поэтому профилактика ИБС основывается на организации эффективных мер борьбы с основными ФР. На сегодняшний день их известно более 200 [37, 40 (стр. 46), 48, 51, 108, 112]. Однако, основными из них являются около десяти. В этой десятке первенство по праву принадлежит АГ [51, 77, 79, 83 (стр. 12), 188].

**4.1.1. Основные показатели артериального давления и их динамика под влиянием блокаторов дипептидилпептидазы-4.** АГ – один из важнейших ФР развития ССЗ. Гипергликемия, как известно, является пусковым механизмом развития любых сосудистых осложнений [34, 35, 77, 82, 114, 188].

Следует отметить, что при значениях НbА1с<6,5% риск развития микро- и макроангиопатий незначителен. Однако при присоединении АГ риск развития сосудистых осложнений СД увеличивается, даже при достижении оптимальных цифр гликемии [20, 28, 109, 181]. АГ является одним из значимых ФР возникновения и прогрессирования микро- и макроангиопатий, а снижение цифр АД, напротив, значительно снижает риск указанных осложнений СД [40 (стр. 55), 135, 188].

Так, в одном из крупных и важных исследований UKPDS, было установлено, что снижение САД на 10 мм рт.ст. на 12% снижало риск развития осложнений СД, на 15% – смертность от СД, на 11% риск развития ИМ и на 13% – микрососудистые осложнения [135]. Под влиянием повышенного АД формируется гипертрофия гладкомышечного слоя кровеносных сосудов. В дальнейшем это увеличение соотношения интима-медиа приводит к весьма плачевным последствиям, В настоящее время во всем мире широко используется градация АД, рекомендованная ВОЗ. На ее основе выделяют три степени АГ [40 (стр. 67]. Именно уровень АД как один из ключевых параметров введен экспертами ВОЗ в таблицу SCORE для прогностической оценки состояния человека.

Рядом исследований было доказано, что повышение АД на 1 мм рт.ст. от оптимальных цифровых значений сопровождается значительным увеличением риска фатальных и нефатальных осложнений сердечно-сосудистой патологии. Патологическое влияние АД на развитие патологии ССС заключается еще и в том, что его повышение на начальном этапе сопровождается развитием компенсаторной ГЛЖ для преодоления увеличенного общего периферического сосудистого сопротивления. Однако, затем гипертрофия постепенно становится причиной ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) сформированием ИБС и СН [79, 92, 93, 188].

Таким образом, своевременное выявление АГ и назначение адекватной терапии рассматривается в настоящее время как одно из важнейших направлений профилактики сердечно-сосудистых и микрососудистых осложнений у пациентов, страдающих МС и СД. Так же необходимо отметить и то, что АГ и СД 2-го типа очень часто сопутствуют друг другу и отягощают течение друг друга, что диктует необходимость адекватной их коррекции [45, 53, 162].

Как мы уже писали, увеличение соотношения интима-медиа в сосудистой стенке, возникающее под влиянием АГ, способствует ускорению процесса атерогенеза, что в сочетании с СД 2-го типа, его ролью в формировании микро- и макроангиопатий ускоряет этот процесс еще больше [55, 95].

Поэтому нас заинтересовал вопрос, связанный с уровнями АД у лиц, прошедших исследование в рамках выполненной нами научно-исследовательской работы. Мы так же изучили распространенность и структуру АГ у этих лиц. Исходя из вышеизложенного, нами была проанализирована динамика САД и ДАД в трех выделенных нами группах в зависимости от проводимой гипогликемической терапии.

Как очевидно из данных, представленных на графике 4.1,1 у лиц I группы, т.е. среди тех, кому была назначена монотерапия вилдаглиптином, в начале среднее значение САД было очень высоким, что составляло 169±4,6 мм рт.ст. и ДАД – 87,6±2,2 мм рт.ст. Первое соответствовало согласно общепризнанной и уже упомянутой нами градации АГ II степени, а второе нормальному повышенному АД. В целом это можно оценить как изолированную систолическую АГ.

По прошествии 6 месяцев наблюдения у лиц, принимавших в качестве монотерапии СД 2-го типа вилдаглиптин, среднее значение САД уменьшилось на 26% и стало равным 125,6±1,5 мм рт.ст., а ДАД уменьшилось на 12% (76,7±1,5 мм рт.ст. (р<0,05)). Налицо значительный положительный антигипер-тензивный эффект. Его происхождение на фоне приема прежних доз антигипертензивных препаратов можно оценить как плейотропный эффект.

Что касается уровня ДАД, то его значения соответствовали критерию нормы как в начале, так и через 6 месяцев лечения. Но, учитывая сказанное нами ранее о том, что увеличение показателя АД на 1 мм рт.ст. выше оптимального сопровождается адекватным увеличением риска ИБС, достигнутые нами цифровые значения ДАД можно расценить как эффективная профилактика сердечно-сосудистой патологии.

**График 4.1.1. Динамика средних значений САД и ДАД**

**у больных СД 2-го типа в сочетании с МС в зависимости от типа терапии.**

Таким образом, нами было установлено значительное положительное влияние, оказываемое монотерапией вилдаглиптином, на показатели одного из основных ФР ИБС с выраженным гемодинамическим влиянием на состояние сосудистой стенки и миокарда, а именно АГ [57, 58].

Далее мы проанализировали частоту регистрации и структуру АГ у лиц I группы. Результаты, приведенные нами на рисунке 4.1.2, свидетельствуют о том, что частота регистрации АГ по группе I в целом составила 93,8%. На долю АГ I степени приходилось – 40,6%, АГ II степени – 25,0% и III степени 34,4% (график 4.1.2).

Аналогичный анализ был проведен и во II группе, где безуспешное лечение метформином потребовало включение в терапию препарата другой группы, которым был избран вилдаглиптин. Здесь у больных СД 2-го типа в сочетании с МС начальное среднее значение САД и ДАД составило соответственно 168,6±2,8 мм рт.ст и 93,9±1,6 мм рт.ст.

**График 4.1.2. Структурный анализ АГ у больных СД 2-го типа**

**в сочетании с МС в различных группах проводимой терапии.**

Через 6 месяцев терапии сочетанием вилдаглиптина с метформином среднее значение САД статистически достоверно снизилось до 130,1±1,3 мм рт.ст. (р<0,05), что было на 23% меньше по сравнению с исходным, а ДАД до 78,6±1,0 мм рт.ст. (р<0,05), что было на 12% меньше по сравнению с начальным показателем. В обоих случаях снижение цифровых показателей было статистически высокодостоверным. Начальное значение САД в этой группе соответствовало критерию АГ II степени, а ДАД АГ I степени. Через 6 месяцев САД соответствовало нормально высокому значению АД, а ДАД -оптимальному. Учитывая уже сказанное нами о роли каждого мм рт.ст., результат можно считать весьма положительным.

Итак, вилдаглиптин продемонстрировал себя как высокоэффективный препарат, снижающий уровень глюкозы в крови. Можно предположить, что этот эффект тесным образом связан и с антигипертензивным, учитывая тот факт, что СД 2-го типа и АГ – два нераздельно связанных патологических состояния, неизменно сопутствующих друг другу и имеющих идентичные корни в виде ГИ.

Установлено, что у лиц с МС наличие ГИ сопровождается активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы, а также усилением реабсорбции Na и воды в канальцах, что и способствует формированию АГ у лиц с МС [83 (стр. 19)]. В нашем исследовании задействованы именно больные СД 2-готипа в сочетании МС. Поэтому если мы докажем инсулинзависимый гипогликемический эффект вилдаглиптина, мы одновременно обоснуем и его антигипертензивный эффект, установленный в результате анализа динамических изменений САД и ДАД. Во II из выделенных нами групп АГ регистрировалась у 99,8% обследованных нами лиц. Из них АГ I степени имело 20,0%, АГ II степени – 46,7% и АГ III степени – 33,3% (график 4.1.2).

В III из выделенных нами групп больным дополнительно к метформину был назначен препарат из группы производных сульфонилмочевины. Здесь исходное САД равнялось 165,5±4,3 мм рт.ст и ДАД 90,9±1,8 мм рт.ст (рис. 4.1). Первое соответствовало АГ II степени, а второе АГ I степени. Через 6 месяцев терапии вышеуказанной комбинацией препаратов было отмечено статистичеки достоверное уменьшение значений САД на 22% (до 129,8±2,2 мм рт.ст.) и ДАД на 12% (до 79,8±1,4 мм рт.ст. (р<0,05)). Таким образом, этот плейотропный антигипертензивный эффект нельзя считать приоритетным для вилдаглиптина, а также его сочетания с метформином.

В данной группе обследованных нами лиц распространенность АГ в целом составила 83,3%. Структура АГ выглядела следующим образом: АГ I степени имели 12%, АГ II степени – 32% и АГ III степени – 56%.

Таким образом, в нашем исследовании у больных СД 2-го типа отмечается высокая распространенность АГ, что полностью соответствует многочисленным литературным данным о частом сочетании АГ и СД 2-го типа. Здесь уместно подчеркнуть то, что лица с АГ и ранее принимали антигипертензивную терапию, формировавшуюся в зависимости от уровня АД и степени дополнительного риска. Но эта терапия в большинстве случаев не позволяла достичь желаемого антигипертензивного эффекта. Причиной тому, по всей видимости, являлось отсутствие адекватного гипогликемического и других эффектов. Кроме того, на величину цифр АД могли оказать наши рекомендации по изменению образа жизни, отказу от вредных привычек, диетическое питание.

**4.1.2. Динамика росто-весового соотношения под влиянием терапии блокаторами дипептидилпептидазы-4.** Анализ данных популяционно-эпидемиологических исследований свидетельствует о значительной роли в формировании эпидемиологии сердечно-сосудистой патологии такого важного ФР как масса тела и ее соотношения с ростом обследуемых, наличия или отсутствия абдоминального или обычного ожирения [33, 51, 70, 111, 128, 145, 147].

Роль массы тела в формировании сердечно-сосудистой патологии обусловлена рядом факторов, как например, увеличением объема циркулирующей крови, уменьшением активности липопротеидлипазы, гормонального влияния жировой ткани, о чем уже писали [32, 93, 154, 169].

Анализ вышеуказанных росто-весовых показателей был проведен нами по всем трем выделенным группам. На графиках 4.1.3 и 4.1.4 представлены динамика массы тела и ИМТ под влиянием гипогликемической терапии у больных СД 2 типа в сочетании с МС. Первой подверглась анализу группа, где гипогликемическая терапия проводилась в виде монотерапии вилдаглиптином. Было установлено, что среднее значение массы тела (кг) в данной группе больных равнялось 92,8±2,6 кг, а рост составил 165,08±0,8 см. Индекс Кетле составил 33,9±0,7 кг/м2. Это соответствует критерию ожирения I степени, что представляет собой дополнительный ФР для сердечно-сосудистой патологии. Причины этого могут быть различны. Одна из них заключается в том, что по данным профессора Азизова В.А. популяцию нашего региона характеризует атерогенный тип потребления продуктов питания [15]. Поэтому наличие у обследованных нами лиц ожирения не представляется чем-то необоснованным.

**График 4.1.3. Динамика средних значений массы тела у больных СД 2-го типа в сочетании с МC в зависимости от проводимой гипогликемической терапии.**

**График 4.1.4. Динамика индекса массы тела под влиянием**

**гипогликемической терапии у больных СД 2-го типа в сочетании с МC.**

После 6-ти месяцев терапии вилдаглиптином было зарегистрировано статистически недостоверное уменьшение среднего значения массы тела до 88,5±2,3кг, т.е. на 4,6%. В этом случае индекс массы тела составил 32,4±07 кг/м2, что было меньше начального показателя на 4,4%. Однако и он соответствовал критерию ОЖ I степени, несмотря на уменьшение массы тела в целом. У ряда гипогликемических препаратов отмечен эффект увеличения массы тела в результате терапии, у вилдаглиптина данного эффекта нет [117, 122].

Наличие у больных СД дополнительного ФР в виде ожирения оказывает дополнительное отрицательное влияние и не способствует коррекции гликемии, т.к. при наличии вышеуказанных ФР повышается риск ГИ и следующих за ней изменений, приводящих к развитию симптомов СД, а у лиц, уже имеющих СД, – к усилению его симптоматики и усложнению процесса коррекции гипергликемии [37, 77, 98, 128, 147].

Большую роль в формировании поражения ССС отводят повышению показателя OT, т.е. скоплению жировой ткани в области поясницы [145]. Еще раз отметим, что жировая ткань представляет собой эндокринный орган, экскретирующий гормоны, прямо воздействующие на ИР и далее вызывающие прогрессивное поражение сосудистой стенки с формированием микро- и макроангиопатий при наличии СД 2-го типа [32].

Именно, показатель ОТ считается одним из основных критерием МС по резолюции IDF [68]. Исходя из этого мы изучили динамику ОТ у обследованных нами лиц по группам.

На графике 4.1.5 представлена динамка ОТ под влиянием гипогликемической терапии у больных СД 2 типа в сочетании с МС. В целом ОТ у лиц I группы составил 103,1±2,2 см. Если учесть, что для женщин отклонением от нормы является ОТ более 80 см, а для мужчин >94 см, то установленный нами размер свидетельствует об очень высоком значении этого показателя среди тех, кто прошел обследование. Через 6 месяцев ОТ уже уменьшался на 4,1%, он равнялся 98,9±1,9 см, что было статистически достоверно меньше по сравнению с исходным показателем (р<0,05).

**График 4.1.5. Динамика окружности талии под влиянием**

**гипогликемической терапии у больных СД 2-го типа в сочетании с МС.**

За 6 месяцев лечения претерпел уменьшение и такой показатель как ОБ, который снизился от начального размера 102,6±1,2 см до 101,2±1,2 см (р>0,05) (график 4.1.6).

Аналогичное произошло и в отношении ОТ/ОБ, т.е. показателя АО, который в начале составлял 1,01±0,02, а через 6 месяцев лечения стал равен 0,98±0,02 (график 4.1.7).

Основываясь на описании предыдущих результатов, очевидно, что имеет место негативный фактор, заключающийся в том, что у больных СД 2-го типа в сочетании с МС помимо этих сложных в прогностическом плане патологий имеется в наличии ряд факторов, усугубляющих течение основной патологии. Это, в первую очередь, ИМТ и АО.

Эти факторы значительно ускоряют процесс атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Через 6 месяцев терапии вилдаглиптином нам удалось достичь определенного успеха, выражающегося в снижении массы тела и уменьшения ОТ [57].

**График** **4.1.6. Динамика средних значений ОБ у больных СД 2-го типа**

**в сочетании с МС под влиянием гипогликемической терапии**.

**График** **4.1.7. Динамика отношения ОТ/ОБ у больных СД 2-го типа**

**в сочетании с МС под влиянием гипогликемической терапии.**

Такой результат в течении 6 месяцев вполне удовлетворителен и свидетельствует о необходимости продолжить работу в этом направлении уже на более длительный срок. Все это дает основание рекомендовать вилдаглиптин как безопасный и высокоэффективный.

Во II группе были лица, у которых монотерапия метформином не дала желаемого результата, что побудило нас добавить к лечению вилдаглиптин. Среди лиц данной группы обследованных среднее значение массы тела в начале исследования составляло 94,2±2,3 кг, а через 6 месяцев этот показатель уменьшился на 3,8%, т.е. до 90,6±2,2 кг, но статистически недостоверно (р>0,05).

Был рассчитан росто/весовой показатель - индекс Кетле (кг/м2). В данной группе его среднее значение равнялось 34,4±0,8 кг/м2, что соответствовало критерию ожирения I степени (график 4.1.4). Через 6 месяцев терапии ИМТ составил в среднем по группе 33±0,7 мг/м2, что было на 4,1% меньше с исходным, но также относилось к ожирению I степени. Перекрывающим все недостатки данного препарата было то, что он не увеличивает массу тела в отличие от других гипогликемических лекарственных средств, т.к. увеличение массы тела формирует ИР и далее весь процесс с исходом в гипергликемию [77, 98, 122].

Следующим был подвергнут анализу ОТ. В данной группе среднее значение его было так же очень большим, намного превышающим критерий нормы для мужчин и для женщин 106±1,8 см. (график 4.1.5). Через 6 месяцев ОТ уменьшился на 4,6% и составил 101,1±1,6 см (р<0,05).

Что касается такого показателя как ОБ, то его цифровое значение так же уменьшилось через 6 месяцев лечения по сравнению с исходными данными, но недостоверно (103,0±1,4 см и 101,3±1,3 см, р>0,05) (график 4.1.6).

Аналогичное было зафиксировано в отношении показателя ОТ/ОБ, где исходное цифровое значение через 6 месяцев лечения уменьшалось, но статистически недостоверно: 1,03±0,02 и 1±0,01, р>0,05 (график 4.1.7).

Таким образом, очевидно, что и во II группе использование вилдаглиптина продемонстрировало ряд положительных эффектов, таких как уменьшение массы тела, показателя ИМТ, ОТ, ОБ и их отношения. Это весьма положительный результат, свидетельствующий об эффективности вилдаглиптина даже при его использовании в сочетании с другим препаратом [57].

Чем же можно объяснить этот установленный факт? Механизм реализации данного эффекта можем объяснить в снижении гормона голода – грелина в крови под действием глиптинов, что доказано в клинических исследованиях. Согласно результатам клинического исследования, прием ситаглиптина в дозе 100мг/сут в сочетании со стандартным лечебным питанием в течении 3 месяцев приводил к достоверному снижению уровня общего грелина в крови при незначительном его изменении у пациентов, которые принимали только стандартное лечебное питание [27, 137].

Очевидно, аналогичное характерно и для используемого в нашем исследовании другого представителя глиптинов, чем и объясняется положительная динамика таких важнейших факторов риска как ИМТ, ОТ и АО при лечении вилдаглиптином.

В III группе, где лечение проводилось традиционными сахароснижающими показатель массы тела изначально составлял 93,9±2,4 кг (рис. 4.1.3). Через 6 месяцев терапии было зафиксировано его увеличение на 3,3%, т.е. до 97±2,5кг (р>0,05). Такой рост обсуждаемого показателя носит негативный характер, т.к. способствует развитию ИР на уровне периферических тканей, что способствует поддержанию механизма, лежащего в основе формирования СД 2-го типа и МС, т.е. нивелированию эффекта терапии.

Расчет ИМТ показал, что его цифровое значение составило 34,5±0,8 кг/м2 и соответствует критерию ожирения I степени. Через 6 месяцев лечения полученный результат свидетельствовал о том, что данный показатель увеличивался до 35,6±0,8 кг/м2 (р>0,05), что было на 3,2% выше начального значения и соответствовало уже критерию ожирения II степени (график 4.1.4). Т.е. имеет место тенденция к поддержанию ИР на уровне периферических тканей организма, что, естественно, будет препятствовать положительной коррекции гликемии.

Показатель, характеризующий ОТ, исходно составил 107,8±2,1 см, а через 6 месяцев он достоверно увеличился на 2,9%, т.е. до 110,9±2,3 (р<0,05) (график 4.1.5).

ОБ увеличивался через 6 месяцев лечения по сравнению с исходными данными (107,0±1,7 см и 107,9±1,7 см, р>0,05), но статистически недостоверно (р>0,05) (график 4.1.6).

Аналогичное было зарегистрировано нами в отношении ОТ/ОБ (1,01±0,02 и 1,03±0,02, р>0,05) (график 4.1.7).

Обсуждая полученные результаты, представленные в данной подглаве, можно констатировать, что когда лечение больных СД 2-го типа, имеющих одновременно МС, не включало прием вилдаглиптина регистрировалось развитие ряда отрицательных эффектов, таких как увеличение массы тела, ОТ, ОБ, отношения ОТ/ОБ, хотя оно чаще и не было статистически достоверно значимым (р>0,05) [57]. Очевидно, что формируется ситуация, когда терапия обозначивается усилением ФР указанных заболеваний. Поэтому вилдаглиптин - наиболее адекватное решение проблемы.

Приводим пример больной СД 2-го типа в сочетании с МС, принимавшей гипогликемическую терапию в виде метформина, но недостигшей желаемого эффекта. С целью компенсации углеводного обмена больной дополнительно был назначен препарат вилдаглиптин.

Клинический пример. Больная Ф.Т., 47 лет, история болезни № 2587, поступила в терапевтическое отделение Бакинского Центра Здоровья с жалобами на сухость во рту, жажду, полиурию, головные боли, головокружение, общую слабость, одышку при физической нагрузке, метеоризм.

Диагноз: СД 2-го типа. Артериальная гипертензия III ст. Ожирение III ст.

Гиперлипидемия.

Объективно: Cостояние средней тяжести, сознание ясное. Антропометрические данные: рост – 160,5 см, масса тела – 108,6 кг, ОТ-114,5 см, ОБ – 115 см, ОТ/ОБ – 1, ИМТ – 42,16 кг/м2. Границы сердца расширены влево на 1,0 см, тоны приглушены, слышен акцент II тона на аорте, пульс 73 уд/мин., ритмичный, АД 190/105 мм рт. ст. При перкуссии над легкими выслушивается ясный перкуторный звук, а при аускультации ясное везикулярное дыхание. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул – регулярный, диурез – 3000 мл.

Давность болезни СД 2-го типа – 2 года. Принимала метформин 850 мг 3 раза в сут.

Анализ крови: Hb – 13,6g/dl, лейкоциты – 7,67∙103, лимфоциты – 45,4%, моноциты – 7,3%, эозинофилы – 1,7%, базофилы – 0,3%, эритроциты – 4,60∙106, гематокрит – 39,9 %, тромбоциты – 245∙103, тромбоцитокрит – 0,270%, СОЭ – 10 мм/ч, HbA1c– 8,4%, ГПН – 10,3 ммоль/л, ППГ – 15,7 ммоль/л, ИРИ – 34,2 мкЕД/мл, С-пептид – 7,8 нг/мл, индекс НОМА – 15,66, ОХ – 204 мг/дл, ХЛПНП – 150 мг/дл, ХЛПВП – 26 мг/дл, ХЛПОНП – 28 мг/дл, ТГ – 131 мг/дл. ЭКГ: Гипертрофия левого желудочка. Высокое стояние диафрагмы.

Больной было рекомендовано продолжать прием метформина в ранее принимаемой дозе, но уже в комбинации с вилдаглиптином в дозе 50 мг/сут.

Уже на 6 месяце лечения наблюдалась положительная динамика антропометрических показателей: рост – 160,5 см, масса тела – 102,2 кг, ОТ – 112 см, ОБ – 109,5 см, ОТ/ОБ – 1,02, ИМТ – 39,67 кг/м2. Таким образом, ожирение больной соответствовало уже не III, а II степени.

Обобщая обсуждения, необходимо отметить то, что лечение вилдаглиптином позволяет достичь положительной динамики ФР, способствующих развитию сердечно-сосудистой патологии.

**4.1.3 Влияние блокаторов дипептидилпептидазы-4 на основные показатели липидного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом.** Общеизвестно, что нарушения в ЛО играют важную роль в формировании патологических процессов, обуславливающих наиболее высокие показатели инвалидизации и смертности населения большинства высокоразвитых стран [48, 81, 126, 139, 145].

Гиперхолестеринемия (ГХС), гипер-ХС ЛПНП и гипер-ХС ЛПОНП, ГТГ, гипо-ХС ЛПВП являются основными ФР сердечно-сосудистой патологии [48, 83 (стр. 14), 71, 145]. Именно с них начинается весь цикл процессов, завершающихся формированием атеросклеротической бляшки, сужающей просвет сосуда и нарушающей процесс кровообращения во всех органах и системах [71].

Влияние, оказываемое гипогликемическими препаратами на ЛО – процесс до конца неизученный, что заставляет исследователей возвращаться к нему вновь и вновь. Другой причиной является появление на лекарственном рынке новых препаратов, исследование которых в этом направлении очень актуально. Помимо этого, огромное значение имеет взаимосвязь сердечно- сосудистой патологии с СД 2-го типа и МС. Поэтому изучение влияния, оказываемого препаратами нового поколения – глиптинами на основные показатели ЛО, является весьма актуальным.

Результаты исследования, характеризующие показатели ЛО у лиц разных групп, принимавших гипогликемические препараты в различных сочетаниях и в виде монотерапии, представлены ниже. В таблице 4.1.1 представлена динамика основных показателей ЛО у больных СД 2 типа в сочетании с МС, получавших монотерапию вилдаглиптином (I группа).

Установлено, что среди тех, кому был назначен вилдаглиптин в виде монотерапии, начальное среднее значение концентрации ОХС в плазме крови составило 220,5±10,8 мг/дл, что было выше значения, рекомендованного ВОЗ как норма, т.е. этот показатель соответствовал ГХС. Через 3 месяца средняя концентрация ОХС в плазме крови у лиц данной группы составила 193,4±8,3 мг/дл, что было хотя и недостоверно, но уже меньше, чем до лечения. И наконец, через 6 месяцев наблюдения этот показатель был еще ниже и статистически достоверно отличался от результатов до лечения (177,4±6,4 мг/дл, р<0,05) (таблица 4.1.1).

Таким образом, у лиц, принимавших вилдаглиптин в виде монотерапии, положительная динамика ОХС за 6 месяцев лечения была очевидна и статистически достоверна. Это можно расценить как факт антиатерогенного влияния, оказываемого вилдаглиптином на организм больного СД 2-го типа в сочетании с МС, что весьма актуально по отношению к формированию ССЗ.

**Таблица 4.1.1**

**Динамика основных показателей ЛО (мг/дл)**

**у больных СД 2-го типа в сочетании с МС в I группе**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | До лечения | Через 3 месяца | Через  6 месяцев | p1-2 | p1-3 | p2-3 |
| ОХС мг/дл | 220,5±10,8 | 193,4±8,3 | 177,4±6,4 | >0,05 | <0,05 | >0,05 |
| ХС ЛПНП мг/дл | 136,1±9,4 | 111,7±7,8 | 101,1±5,4 | >0,05 | <0,05 | >0,05 |
| ХС ЛПВП мг/дл | 42,2±1,4 | 45,5±1,4 | 45,3±1,2 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ХС ЛПОНП мг/дл | 42,2±2,8 | 36,1±2,2 | 30,9±1,7 | >0,05 | <0,05 | >0,05 |
| ТГ мг/дл | 210,5±13,9 | 181,8±11,3 | 153,3±8,3 | >0,05 | <0,05 | <0,05 |
| КА | 4,6±0,4 | 3,5±0,3 | 3,0±0,2 | <0,05 | <0,05 | <0,05 |

ХС ЛПНП является самым атерогенным и играет ведущую роль в атерогенезе. Результаты проведенного нами анализа убедительно показывают то, что в начале исследования концентрация ХС ЛПНП в плазме крови составляла 136,1±9,4 мг/дл, что также было больше критерия нормы, рекомендованного ВОЗ. На 3-ем месяце исследования значение данного показателя уменьшалось по сравнению с исходным и составляло 111,7±7,8 мг/дл (р>0,05). Через 6 месяцев этот показатель имел еще более низкое значение, причем, статистически достоверно по сравнению с результатами до лечения (101,1±5,4 мг/дл, р<0,05). Совершенно очевиден еще один факт гиполипидемического эффекта вилдаглиптина, что еще более должно усилить приверженность эндокринологов и кардиологов к применению данного препарата у лиц, страдающих СД 2- го типа в сочетании с МС.

Далее в динамике был подвержен обсуждению показатель, характеризовавший среднюю концентрацию ХС ЛПОНП в плазме крови у лиц, принимавших вилдаглиптин в виде монотерапии. Нами было установлено статистически недостоверное уменьшение его значения на 3-ем месяце наблюдения по сравнению с исходными данными (42,2±2,8 мг/дл и 36,1±2,2мг/дл, р>0,05). К 6-ому месяцу наблюдения динамика уже была статистически достоверной (36,1±2,2 мг/дл и 30,9±1,7 мг/дл, р<0,05). Следовательно, было найдено еще одно подтверждение сопряженности гипогликемического эффекта вилдаглиптина с гиполипидемическим или антиатерогенным.

Помимо атерогенных липидов в организме человека присутствует и антиатерогенная фракция, представленная ХС ЛПВП. Динамический анализ этого показателя свидетельствовал о том, что исходного значение его было равно 42,2±1,4 мг/дл. Через 3 месяца его значение увеличилось до 45,5±1,4 мг/дл (р>0,05). Через 6 месяцев этот показатель был еще выше, но также недостоверно по сравнению с результатами до лечения (45,3±1,2 мг/дл, р>0,05).

Увеличение средней концентрации ХС ЛПВП в плазме крови носит положительный характер, т.к. данные липиды участвуют в переносе ХС из сосудистой стенки в печень для дальнейшей эстерификации. Следовательно, нами установлено то, что вилдаглиптин усиливает антиатерогенный эффект не только за счет ослабления влияния атерогенных факторов, но и одновременно усиливает влияние антиатерогенных факторов, что, несомненно, рассматривается как положительный эффект препарата.

Следующей была проанализирована нами средняя концентрация ТГ в плазме крови у лиц, принимавших препарат вилдаглиптин в виде монотерапии. Установлено, что исходное его значение соответствовало показателю, характерному для ГТГ (210,5±13,9 мг/дл). На третьем месяце наблюдения этот показатель уже составлял 181,8±11,3 мг/дл, что было статистически недостоверно ниже по сравнению с предыдущим (р>0,05). И наконец, на 6-ом месяце наблюдения этот показатель еще более снижался, но уже статистически достоверно (153.3±8,3 мг/дл, р<0,05). Следовательно, и в этом случае нашел свое достоверное подтверждение антиатерогенный эффект вилдаглиптина. Это очень важно, т.к. именно СД 2-го типа характеризуется поражением сосудистой стенки с формированием микро- и макроангиопатий, где любое дополнительное воздействие, сопряженное с усилением этого эффекта может сыграть роковую роль в прогностическом плане.

Далее нами была проанализирована и динамика такого показателя как КА, предложенный в свое время академиком А.Н. Климовым для оценки прогностического характера имеющих место патологических изменений. Однако, с введением таблиц прогностической оценки SCORE этот показатель уже не имеет столь большого практического значения. Нами было установлено патологическое значение обсуждаемого показателя в начале исследований, где оно составило в среднем 4,6±0,4, далее на 3-ем месяце наблюдения этот показатель статистически достоверно уменьшался до 3,5±0,3, а на 6-ом месяце это снижение было еще более значительным, статистически достоверным и достигало 3,0±0,2 (р<0,05).

Таким образом, в заключении данного обсуждения можно прийти к выводу о том, что вилдаглиптин помимо хорошего стойкого, без резкого развития гипогликемии гипогликемического эффекта дополнительно обладает стойким и так же статистически достоверным гиполипидемическим эффектом [59, 141]. Здесь, как важный факт, необходимо отметить то, что помимо уменьшения влияния, оказываемого атерогенными фракциями, он усиливает влияние антиатерогенной фракции. Этот факт становится еще более ценным в свете того, что СД 2-го типа, особенно в сочетании с МС, сам по себе оказывает выраженное патологическое влияние на состояние сосудистой стенки в виде микро- и макроангиопатий. Поэтому антиатерогенный эффект вилдаглиптина на уровне основных липидов очень ценен для специалистов в области эндокринологии и кардиологии. Этот эффект позволяет значительно уменьшить частоту регистрации у лиц, страдающих СД 2-го типа фатальных и нефатальных осложнений со стороны ССС.

Дальнейший анализ был посвящен данным динамики основных липидов крови в группе больных СД 2-го типа в сочетании с МС, лечение которых метформином в адекватной дозе не позволяло достичь желаемого гипогликемического эффекта. Это потребовало дополнительного назначения вилдаглиптина, дозировка которых была описана ранее в главе, посвященной материалу и методам исследования (таблица 4.1.2).

**Таблица 4.1.2**

**Динамика основных показателей ЛО (мг/дл) у больных СД 2-го типа**

**в сочетании с МС во II группе**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | До лечения | Через 3 месяца | Через  6 месяцев | p1-2 | p1-3 | p2-3 |
| ОХС мг/дл | 204,3±12,0 | 189,5±10,1 | 167,8±8,3 | >0,05 | <0,05 | <0,05 |
| ХС ЛПНП мг/дл | 124,6±11,0 | 112,5±9,6 | 95,5±7,7 | >0,05 | <0,05 | >0,05 |
| ХС ЛПВП мг/дл | 40,8±1,8 | 42,6±1,5 | 42,4±1,4 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ХС ЛПОНП мг/дл | 38,9±2,8 | 34,6±2,3 | 31,7±2,1 | >0,05 | <0,05 | >0,05 |
| ТГ мг/дл | 192,5±13,7 | 169,4±11,5 | 151,7±9,6 | >0,05 | <0,05 | >0,05 |
| КА | 4,7±0,5 | 3,9±0,4 | 3,2±0,3 | <0,05 | <0,05 | <0,05 |

В этой группе средняя концентрация ОХС в плазме крови изначально была выше критерия, рекомендованного ВОЗ, и составляла 204,3±12,0 мг/дл. Через 3 месяца этот показатель уже уменьшался до 189,5±10,1 мг/дл (р>0,05). На 6-ом месяце исследования этот показатель был еще более низким и уже статистически достоверно по сравнению с результатами до лечения (167,8±8,3мг/дл, р<0,05).

Средняя концентрация ХС ЛПНП в плазме крови у лиц данной группы составляла изначально 124,6±11,0 мг/дл. Далее этот показатель статистически недостоверно уменьшался на 3-ем (112,5±9,6 мг/дл, р>0,05) и уже статистически достоверно на 6-ом (95,5±7,7 мг/дл, р<0,05) месяце наблюдения.

Средняя концентрация ХС ЛПВП в начале равнялась 40,8±1,8 мг/дл, но затем статистически недостоверно увеличивалась на 3-ем и 6-ом месяце наблюдения (42,6±1,5 мг/дл и 42,4±1,4 мг/дл соответственно, р>0,05).

Концентрация ХС ЛПОНП в плазме крови в начале исследования была установлена на уровне 38,9±2,8 мг/дл. В дальнейшем на 3-ем (34,6±2,3, р>0,05мг/дл) и 6-ом месяце наблюдения (31,7±2,1мг/дл, р>0,05) этот показатель уменьшался без статистической достоверности.

Средняя концентрация ТГ в плазме крови вначале соответствовала критерию ГТГ (192,5±13,7 мг/дл). Затем этот показатель статистически недостоверно уменьшался к 3-ему (169,4±11,5 мг/дл, р>0,05) и уже статистически достоверно к 6-ому (151,7±9,6 мг/дл, р<0,05) месяцам наблюдения.

И, наконец, КА в начале значительно превышал норму (4,7±0,5), а затем на 3-ем (3,9±0,4) и далее на 6-ом (3,2±0,3) месяце наблюдения статистически достоверно уменьшался (р<0,05). Следовательно, и в данной группе нами был зарегистрирован положительный гиполипидемический эффект в дополнение к гипогликемическому, что весьма важно для лиц, страдающих СД 2-го типа, особенно в сочетании с МС [59, 141].

В III группе нами был проанализирован эффект традиционной комбинированной терапии в отношении динамики основных показателей, характеризующих состояние ЛО (таблица 4.1.3).

**Таблица 4.1.3**

**Динамика основных показателей ЛО (мг/дл) у больных СД 2-го типа**

**в сочетании с МС в III группе**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | До лечения | Через  3 месяца | Через  6 месяцев | p1-2 | p1-3 | p2-3 |
| ОХС мг/дл | 202,2±8,4 | 213,7±9,5 | 218,0±9,3 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ХС ЛПНП мг/дл | 130,2±8,1 | 138,7±9,4 | 144,0±8,8 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ХС ЛПВП мг/дл | 38,6±1,1 | 39,2±1,3 | 38,9±1,1 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ХС ЛПОНП мг/дл | 34,2±2,1 | 36,4±2,2 | 38,8±2,4 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ТГ мг/дл | 170,6±10,4 | 181,4±11,1 | 194,1±11,8 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| КА | 4,5±0,33 | 4,8±0,4 | 4,9±0,3 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

Как видно из данных таблицы и в этой группе средняя концентрация ОХС в плазме крови изначально была выше рекомендованного ВОЗ. Затем было зафиксировано увеличение концентрации ОХС в плазме крови. Оно было статистически недостоверным от 202,2±8,4 мг/дл изначально до 213,7±9,5 мг/дл через 3 месяца и до 218,0±9,3 мг/дл через 6 месяцев наблюдения (р>0,05).

Аналогичная динамика была зафиксирована нами в отношении ХС ЛПНП: она также была статистически недостоверной от 130,2±8,1 мг/дл в начале до 138,7±9,4 мг/дл через 3 месяца и до 144,0±8,8 мг/дл через 6 месяцев (р>0,05).

Что касается ХС ЛПВП, то и здесь отмечалась недостоверная отрицательная динамика его значений в соответствующие сроки исследования (38,6± 1,1мг/дл, 39,2± 1,3 мг/дл и 38,9±1,1 мг/дл, р>0,05).

Средняя концентрация ХС ЛПОНП вновь статистически недостоверно увеличивалась от 34,2±2,1 мг/дл вначале до 36,4±2,2 мг/дл через 3 месяца и 38,8±2,4 мг/дл (р>0,05) через 6 месяцев наблюдения.

Средняя концентрация ТГ в плазме венозной крови вначале была равна 170,6±10,4 мг/дл, но затем к 3-му месяцу наблюдения ее показатель увеличился до 181,4±11,1 мг/дл, а через 6 месяцев был еще больше и составил 194,1±11,8 мг/дл. Эта динамика была статистически недостоверной (р>0,05).

И, наконец, динамика КА носила выраженный патологический характер, т.е. имела атерогенный профиль. В соответствующие сроки этот показатель имел нижеследующие значения: исходно – 4,5±0,33, через 3 месяца – 4,8±0,4, а через 6 месяцев – 4,9±0,3 (р>0,05).

Таким образом, вилдаглиптин позволил нам добиться очень важного результата, а именно, уменьшения значений атерогенных липидов и увеличения антиатерогенных. Чем же можно объяснить такое действие вилдаглиптина? Ответ на это вопрос мы постарались получить, проанализировав ФР, а именно ИМТ, ОТ, отношение ОТ/OБ и их динамику. Почему именно так? Потому что влияние определенных ФР на показатели липидов крови установлено давно, в результате проведенных широко во всем мире популяционно- эпидемиологических исследований.

В результате этих исследований стало известно много нового о гормональной активности жировой ткани. Было доказано, что она секретирует более 50 активных веществ. Одним из них является адипонектин, концентрация которого в крови имеет чёткую отрицательную корреляцию с индексом атерогенности, уровнем ТГ и положительную корреляцию с ЛПВП. При ожирении концентрация этого белка в крови понижается [86, 102, 176]. Ранее мы уже обсудили влияние вилдаглиптина на такие показатели как ИМТ, ОТ, отношение ОТ/ОБ. Прием вилдаглиптина как в монотерапии, так и в комбинации с метформином позволил достичь положительной динамики в отношении этих ФР, которая будет соответственно способствовать повышению уровня адипонектина в крови.

Положительное влияние вилдаглиптина на липидный обмен у лиц Азербайджанской популяции можно также объяснить влиянием вилдаглиптина на ИР. По данным наших исследований глиптины снижают ИР как в монотерапии так же и в комбинации с метформином. В Азербайджане было проведено исследование по изучению взаимосвязи ИР и уровнем гормона адипонектин у больных СД 2. В результате было выявлена обратная корреляция между ИР и уровнем адипонектина у лиц азербайджанской национальности [110].

Что же касается традиционной терапии сочетанием ПСМ с метформином, то здесь явно прослеживается резко отрицательный эффект в отношении всех изучавшихся основных показателей ЛО. Подобное следует рассматривать в комплексе, а именно, анализировать не только чисто влияние, связанное с этими препаратами как фармакологической единицы со специфической химической структурой. По всей видимости, и здесь необходим учет влияния, оказываемого другими ФР. Только в этом случае можно будет получить достоверный и полный ответ на поставленную задачу.

Нами так же был проведен анализ регистрации нарушений ЛО у обследованных нами лиц с целью проследить ее динамику в зависимости от типа гипогликемической терапии и на этом основании подтвердить или опровергнуть положительное влияние, оказываемое изучаемыми препаратами, а именно, вилдаглиптином и его сочетанием с метформином на ЛО у больных СД 2-го типа, особенно в сочетании с МС, что очень важно как с практической, так и с теоретической точек зрения.

Результаты, представленные в таблице 4.1.4 отражают влияние, оказываемое монотерапией вилдаглиптином на частоту регистрации разного типа дислипидемии у больных СД 2-го типа в сочетании с МС.

**Таблица 4.1.4**

**Частота регистрации ДЛП у больных СД 2-го типа**

**в сочетании с МС в I группе**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Возраст (годы) | n | Г Х С | | ГТГ | | Гипо-ХС  ЛПВП | | Гипер-ХС ЛПНП | | Гипер-ХС ЛПОНП | |
| Начало | 6 мес. | Начало | 6 мес. | Начало | 6 мес. | Начало | 6 мес. | Начало | 6 мес. |
| 32-44 | 14 | 9  64,3% | 7  50,0% | 3  21,4% | 1  7,1% | 7  50,0% | 2  14,3% | 3  21,4% | 1  7,1 % | 10  71,4% | 6  42,8% |
| 45-59 | 21 | 12  57,1% | 8  38,1% | 9  42,9% | 6  28,6% | 10  47,6% | 5  23,8% | 7  33,3% | 1  4,8% | 13  61,9% | 9  42,9 |
| 60-67 | 7 | 5  71,4% | 4  57,1% | 3  42,9% | 1  14,3% | 3  42,9% | 2  28,6% | 3  42,9% | 2  28,6% | 6  85,7% | 6  85,7% |
| 32-67 | 42 | 26  61,9% | 19  45,2% | 15  35,7% | 8  19,0% | 20  47,6% | 9  21,4% | 13  30,9% | 4  9,5% | 29  69,0% | 21  50,0% |

Полученные результаты свидетельствуют о том, что частота регистрации ГХС в целом по группе в начале терапии составляла 61,9%, т.е. из каждых 3-х человек двое, как минимум, имели данную патологию. Почти аналогичный результат с небольшими комбинациями регистрировался во всех выделенных возрастных группах. Далее мы проанализировали динамику этого показателя после 6-ти месячной терапии вилдаглиптином. В целом по группе было отмечено уменьшение частоты регистрации ГХС в 1,4 раза. Наивысший показатель был зарегистрирован у лиц 45-59 лет, где динамика свидетельствовала об уменьшении частоты регистрации ГХС в 1,5 раза, у лиц 32-44 лет в 1,3 раза, а в диапазоне 60-67 лет – также в 1,3 раза.

Что касается частоты регистрации ГТГ, то в начале исследования ее характеризовал очень высокий общегрупповой показатель, который был равен 69%. В возрастных группах ГТГ наиболее часто регистрировалась у больных 60-67 лет (85,7%), а наименьший – в диапазоне 45-59 лет (61,9%), что так же достаточно много. После 6-ти месячной терапии вилдаглиптином частота регистрации ГТГ в целом по группе уменьшилась на 50,0%. ГТГ в I возрастной группе после 6-ти месячной терапии регистрировалась у 42,8%, во II возрастной группе – у 42,9% лиц, а в III возрастной группе – у 85,7% больных.

Среди лиц I группы гипо-ХС ЛПВП регистрировалась у 35,7% больных СД 2-го типа в сочетании с МС. Данная патология в I возрастной группе составила – 21,4%, а во II и III группе ее распространенность составила 42,9%. Через 6 месяцев терапии частота регистрации гипо-ХСЛПВП составила в целом по группе 19%, что было почти в 1,9 раза меньше по сравнению с начальным результатом. Через 6 месяцев эта форма ДЛП наиболее часто регистрировалась во II возрастной группе – 28,6%. Очевидно, что терапия вилдаглиптином обеспечивает мощную протекцию в отношении атеросклероза посредством усиления влияния антиатерогенного фактора, каковым является ХС ЛПВП.

С другой стороны ХС ЛПНП является очень сильным атерогенным фактором. Его распространенность до начала терапии вилдаглиптином составляла в целом у лиц I группы 47,6%. Анализ по возрастным группам свидетельствует о том, что данное нарушение ЛО начинало регистрироваться в I возрастной группы, где частота ее регистрации составила 50%, во II – 47,6% и в III - у 42,9%. Через 6 месяцев гипер-ХС ЛПНП наиболее часто регистрировалась у лиц III возрастной группы (28,6%), что было почти в 1,5 раза реже по сравнению с начальным показателем (42,9%). А в целом по группе он уменьшился в 2,2 раза.

И, наконец, частота регистрации гипер-ХС ЛПОНП у лиц I группы составила 30,9%. Этот показатель в I возрастной группе составил 21,4%, во II группе – 33,3% и в III группе – 42,9%. Через 6 месяцев частота регистрации гипер-ХС ЛПОНП в целом по группе была в 3,3 раза меньше по сравнению с начальным результатом (30,9% и 9,5%). И это было характерно для всех возрастных групп без исключения.

Таким образом, нами доказано положительное влияние, оказываемое вилдаглиптином на частоту регистрации нарушений ЛО у больных СД 2-го типа в сочетании с МС.

Во II группе лиц, безуспешно леченых метформином, к лечению был добавлен вилдаглиптин. Результаты терапии этим сочетанием представлены в таблице 4.1.5.

**Таблица 4.1.5**

**Частота регистрации ДЛП у больных СД 2-го типа**

**в сочетании с МС во II группе**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Возраст | n | Г Х С | | ГТГ | | Гипо-ХС  ЛПВП | | Гипер-ХС ЛПНП | | Гипер-ХС ЛПОНП | |
| Начало | 6 мес. | начало | 6 мес. | Начало | 6 мес. | Начало | 6 мес. | Начало | 6 мес. |
| 32-44 | 10 | 6  60,0% | 4  40,0% | 5  50,0% | 7  70,0% | 6  60,0% | 3  30,0% | 1  10,0% | – | 9  90,0% | 5  50,0% |
| 45-59 | 23 | 11  47,8% | 10  43,5% | 11  47,8% | 4  17,4% | 8  34,8% | 6  26,1% | 6  26,1% | 3  13,0% | 12  52,2% | 10  43,5 |
| 60-67 | 9 | 5  55,6% | 1  11,1% | 3  33,3% | 2  22,2% | 2  22,2% | 1  11,1% | 2  22,2% | 1  11,1% | 4  44,4% | 3  33,3% |
| 32-67 | 42 | 22  52,4% | 15  35,7% | 19  45,2% | 13  30,9% | 16  38,1% | 10  23,8% | 9  21,4% | 4  9,5% | 25  59,5% | 18  42,8% |

Так, например, в этой группе до начала терапии частота регистрации ГХС составляла 52,4%. Приблизительно аналогичные результаты, с небольшим колебанием, были получены во всех выделенных возрастных группах. Через 6 месяцев терапии вышеуказанным сочетанием частота регистрации ГХС в целом по группе снизилась в 1,5 раза (35,7%).

Частота регистрации ГТГ составляла в целом по группе до начала терапии 59,5%. Максимальное значение равное 90% регистрировалось у лиц 32- 44 года. После 6 месячной терапии фиксированным сочетанием частота регистрации уменьшилась в целом по группе и составила 42,8%. Во всех возрастных группах динамика соответствовала общегрупповому значению.

Как уже было отмечено, очень важным с точки зрения атерогенеза является такой показатель ЛО как ХС ЛПВП. В нашем исследовании частота регистрации данного нарушения ЛО до начала терапии составила 45,2%. Через 6 месяцев терапии фиксированным сочетанием гипогликемических препаратов частота регистрации гипо-ХС ЛПВП составила 30,9%, что было очевидно в 1,5 раза меньше по сравнению с начальным результатом.

Вышеприведенные данные убедительно продемонстрировали выраженный антиатерогенный эффект использованного фиксированного сочетания препарата вилдаглиптина с метформином.

Частота регистрации гипер-ХС ЛПНП (именно эти липиды являются наиболее атерогенными) до начала терапии, как видно из таблицы, составила в целом по группе 38,1%. Возрастная динамика этого показателя была очень своеобразна. Так, 60,0% обследованных имели эту патологию в I возрастной группе. В последующей возрастной группе этот показатель резко уменьшался до 34,8% и составил 22,2% в группе лиц 60-67 лет. Через 6 месяцев терапии вышеуказанной комбинацией гипогликемических препаратов частота регистрации гипер-ХС ЛПНП уменьшилась в 1,6 раза по сравнению с периодом начала лечения. Таким образом, сочетание вилдаглиптина с метформином снижает влияние самого атерогенного фактора, чем способствует интенсификации процесса противостояния атеросклеротическому поражению сосудистой стенки.

И наконец, в целом, до начала терапии гипер-ХС ЛПОНП регистрировалась у 21,4% лиц из данной группы. Возрастная динамика была снова несколько неординарной с констатацией минимального показателя в I группе (10,0%). После 6 месячной терапии сочетанием вилдаглиптин + метформин частота регистрации гипер-ХС ЛПОНП снизилась более чем в 2 раза (9,5%).

Следовательно, и в этой группе мы получили достоверные сведения о положительном влиянии, оказываемом вилдаглиптином на основные показатели ЛО даже при сочетании с метформином.

Что касается лиц, входящих в III группу, где безуспешное лечение метформином было скорректировано дополнительным назначением ПСМ, то здесь аналогичный анализ, проведенный нами, свидетельствовал о том, что ГХС характеризовалась очень высокой распространенностью. В целом по группе до начала лечения этот показатель составил 71,4% (таблица 4.1.6).

Возрастная динамика свидетельствует о том, что в I возрастной группе это нарушение ЛО встречалось у 62,5% лиц, во II возрастной группе оно было зафиксировано в 75% случаев, и наконец, в III группе его имели 71,4% обследованных нами лиц. Такие же высокие результаты в отношении частоты регистрации ГХС были получены нами через 6 месяцев терапии сочетанием метформина с ПСМ. Т.е. было зафиксировано полное отсутствие каких-либо положительных динамических изменений как по группе в целом, так и по каждой из возрастных групп.

**Таблица 4.1.6**

**Частота регистрации ДЛП у больных СД 2-го типа**

**в сочетании с МС в III группе**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Возраст | N | ГХС | | ГТГ | | Гипо-ХС  ЛПВП | | Гипер-ХС ЛПНП | | Гипер-ХС ЛПОНП | |
| Начало | 6 мес. | Начало | 6 мес. | Начало | 6 мес. | Начало | 6 мес. | Начало | 6 мес. |
| 32-44 | 8 | 5  62,5% | 6  75% | 4  50% | 6  75,0% | 5  62,5 | 6  75,0% | 6  75,0% | 6  75,0% | 1  12,5% | 2  25,0% |
| 45-59 | 20 | 15  75% | 14  70% | 13  65,0% | 13  65,0% | 8  40,0% | 10  50,0% | 4  20,0% | 8  40,0% | – | 4  20,0% |
| 60-67 | 14 | 10  71,4% | 11  78,6% | 9  64,3% | 9  64,3% | 9  64,3% | 6  42,8% | 9  64,2% | 8  57,1% | 3  21,4% | 5  35,7% |
| 32-67 | 42 | 30  71,4% | 31  73,8% | 26  61,9% | 28  66,7% | 22  52,4% | 22  52,4% | 19  45,2% | 22  52,4% | 4  9,5% | 11  26,2% |

ГТГ имели 61,9% обследованных лиц до начала терапии гипергликемического состояния. В I из возрастных групп ГТГ регистрировалась в 50% случаев. Во II его имели 65% обследованных лиц, а в III – 64,3%. Через 6 месяцев лечения в I возрастной группе регистрировалась 75%-ая распространенность ГТГ, во II возрастной группе – 65%-ая распространенность ГТГ, а в III возрастной группе эту ДЛП имели 64,3%.

ДЛП, обозначенная, как гипер-ХС ЛПНП, демонстрировала отсутствие динамических изменений в процессе терапии сочетанием метформина с ПСМ. До начала терапии ее имели 45,2%, а через 6 месяцев 52,4%. Через 6 месяцев терапии в целом в группе снижение частоты встречаемости гипер-ХС ЛПНП не отмечалось.

Гипо-ХС ЛПВП, обозначенная как ослабление антиатерогенного фактора, также демонстрировала отсутствие положительной динамики за 6 месячный период лечение (52,4% и 52,4%).

И, наконец, гипер-ХС ЛПОНП в целом по группе демонстрировала отсутствие положительной динамики своей распространенности в период от начала терапии вплоть до ее окончания через 6 месяцев (9,5% и 26,2%). Аналогичное отсутствие положительной динамики было характерно для всех выделенных нами возрастных групп.

Таким образом, проведение терапии сочетанием традиционно используемых гипогликемических препаратов продемонстрировало отсутствие какого- либо положительного влияния на частоту регистрации как отдельных ее типов, так и ДЛП в целом, что весьма важно с тактической точки зрения, так как требует увеличения количества используемых препаратов за счет гиполипидемических, что, естественно, может сказаться негативным образом на приверженности больного к лечению.

В данном обзоре нами был установлен дополнительный плейотропный положительный эффект вилдаглиптина как в монотерапии, так и в комбинации с метформином по отношению к снижению частоты регистрации как отдельных типов дислипидемий, так и показателя в целом. Механизм реализации данного эффекта пока остается неизученным. Единственно, чем мы можем это объяснить, это установленное нами положительное влияние вилдаглиптина как в монотерапии, так и в комбинации с метформином на снижение массы тела и OT, АО, а также ИР - ФР, патогенетически связанных с формированием нарушений ЛО.

Установленный факт является очень важным, т.к., во-первых, снижает затраты больного на лечение и, во-вторых, позволяет достичь адекватной профилактики ИБС со всеми вытекающими отсюда последствиями, а именно, снижения риска развития фатальных и нефатальных осложнений со стороны ССС. Естественно, что это так же отразится самым положительным образом на уменьшении показателей инвалидизации и смертности по причине сердечно- сосудистой патологии у больных СД 2-го типа в сочетании с МС.

**4.2. Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4**

**на функциональное состояние сердца**

Данные, опубликованные в различных источниках, свидетельствуют о том, что новая группа представленных нами гипогликемических препаратов положительным образом влияет на показатели, отражающие сократительную способность миокарда. Убедительные факты свидетельствуют о том, что их применение позволяет на 40-50% уменьшить зону инфаркта [88, 134, 163, 172].

Обусловленное этими лекарственными средствами усиление утилизации глюкозы, а также усиление чувствительности к инсулину сопровождалось положительной динамикой систолической и диастолической функций ЛЖ, особенно у лиц с СН [163].

В эксперименте установлено, что в основе улучшения сократительной способности ЛЖ находится улучшение эндотелиальной функции за счет предотвращения гипертрофии интимы и формирования атеросклеротического поражения сосудистой стенки, лежащей в основе ИБС [34, 134].

Данные литературы свидетельствуют о том, что глиптины улучшают функциональное состояние миокарда даже в отсутствии СД 2-го типа и МС. Об этом свидетельствует и значительное улучшение состояния миокарда при проведении нагрузочной пробы с добутамином [133].

Однако, механизм этого влияния по сегодняшний день остается не до конца изученным, а исследования в этом направлении считаются единичными. Именно это стимулирует исследователей к продолжению исследований в этом направлении и наше исследование, в этом отношении, полностью соответствует требованиям современной медицинской науки.

С целью изучения влияния, оказываемого ингибиторами ДПП-4 на функциональное состояние сердечной мышцы, мы использовали методику ЭКГ и ЭХО КГ. Метод ЭКГ используется уже более 100 лет. И если он утратил свое значение при выявлении ГЛЖ, то его роль в верификации ИМ, аритмий остается незыблемой и по сегодняшний день.

К ишемическим изменениям были отнесены такие изменения на ЭКГ как горизонтальное смещение сегмента S-T ниже изолинии более чем на 0,5 мм, а также наличие симметричного отрицательного зубца Т глубиной более 0,5 мм от изолинии. В нашем исследовании не были зарегистрированы серьезные нарушения ритма и проводимости. Ввиду этого делать какие-либо выводы относительно антиаритмического эффекта проводимой терапии не представилось возможным.

В результате проведенной терапии, имевшие место изначально ишемические изменения у 19% лиц I группы, через 6 месяцев сократились до 4,8% (рис.4.2.8) Такой эффект является весьма обнадеживающим и, по всей видимости, обусловлен стойким гликемическим контролем без резких колебаний содержания сахара в крови, ведь именно по этой причине возникают спазмы коронарных сосудов, нарушается функция эндотелия с преобладанием синтеза вазоконстрикторов, т.е. создаются патогенетические предпосылки для формирования ишемии миокарда [37, 71, 158, 178].

Другой возможной причиной нужно считать доказанное в научных исследованиях повышение под действием инкретинов экспрессии эндотелиальной синтазы окиси азота, обладающим коронарорасширяющим эффектом [89]. Кроме того, существует гипотеза о натрийуретическом или диуретическом действии инкретинов, что приводит к уменьшению объема циркулирующей крови и далее к уменьшению преднагрузки на сердце. Это, в свою очередь, уменьшает отек кардиомиоцитов, что способствует улучшению коллатерального кровотока [27, 159]. Положительную тенденцию ишемических изменений также можно объяснить улучшением гемодинамических показателей и положительной динамикой ЛО.

На графике 4.2.1 представлена динамика ишемических изменений на ЭКГ у больных СД 2 типа в сочетании с МС в зависимости от типа проводимой гипогликемической терапии.

Результаты, полученные в группе больных, принимавших сочетание вилдаглиптина с метформином свидетельствуют о том, что ишемические изменения на ЭКГ в период приема метформина имели место у 33% обследованных лиц во II группе. Добавление к метформину вилдаглиптина привело к тому, что уже к 6-ому месяцу наблюдения их число составило 11,9%. Это свидетельствовало о статистически достоверном улучшении кровоснабжения миокарда и положительном эффекте вилдаглиптина.

**График 4.2.1. Динамика ишемических изменений на ЭКГ**

**у больных СД 2-го типа в сочетании с МС**

**в зависимости от типа проводимой терапии.**

Таким образом, нами был убедительно доказан антиишемический эффект вилдаглиптина, который положительным образом скорректировал недостаточный эффект метформина. И здесь же, как возможную причину, можно указать на адекватный гликемический контроль без эпизодов гипогликемии, улучшение эндотелиальной дисфункции, а также нормализацию гемодинамических показателей (САД и ДАД) и ЛО в виде уменьшения показателей атерогенных фракций и увеличения значений антиатерогенных.

Далее мы рассмотрели динамику ЭКГ показателей в группе лиц, принимавших безуспешную терапию препаратом метформин, вследствии чего им был добавлен параллельно препарат из группы ПСМ. Исходные данные свидетельствовали о том, что в данной группе обследованных нами лиц ишемические изменения на ЭКГ в период лечения метформином имелись у 31%. После добавления производного сульфонилмочевины через 6 месяцев обследования ишемические изменения на ЭКГ были зафиксированы у 21,4%, т.е. динамика практически отсутствовала. Объяснение подобному факту заключается в том, что препаратами, использованными в данной группе больных были метформин в сочетании с ПСМ. Известно, что препараты сульфонилмочевины увеличивают частоту развития гипогликемии. Подобные эффекты описаны и для метформина, что и объяснялось отсутствием положительного эффекта в отношении ишемического повреждения миокарда у больных, принимавших сочетание метформина с ПСМ. Потребность в дополнительном назначении препаратов и отсутствие эффекта могут привести к одному – утрате больным веры в положительный исход. Поэтому, исходя из полученных нами результатов, необходимо как можно быстрее внедрить в практику лечения больных СД 2-го типа в сочетании с МС препарата новой группы блокаторов ДПП-4 – вилдаглиптин. Это поможет коренным образом изменить эффективность проводимой терапии и усилить ее.

Данные ЭКГ, представленные нами выше, свидетельствуют в пользу положительного влияния вилдаглиптина на электрофизиологические процессы, происходящие в сердечной мышце, а также на нормализацию коронарного кровотока.

Дополнительные сведения о состоянии коронарного кровотока можно получить на основании проведения Эхо-КГ исследования. Снижение снабжения кислородом отдельных участков сердечной мышцы будет сопровождаться нарушением их сократительной способности как сегментарной, так и в целом, и будет проявляться в виде региональной дискинезии, гипокинезии и т.д.

В исследованиях на животных, имеющих СН, а также ожирение, ИР, АГ, дилятационную кардиомиопатию, было установлено наличие положительного инотропного эффекта от введения ГПП-1 [127], что объяснялось усилением поглощения глюкозы кардиомиоцитами. Это способствовало повышению синтеза АТФ и далее к улучшению энергетического метаболизма миокарда [24, 89, 93].

В другом исследовании больной, перенесший ИМ, длительно получал ситаглиптин. Ему же была проведена баллонная ангиопластика со стентированием. Группу сравнения составили лица, принимавшие стандартную терапию. В группе лечения ситаглиптином ФВ ЛЖ возросла на 11% [133].

Таким образом, очевидно, что состояние вопроса, включающего изучение влияния ингибиторов ДПП-4 на сократимость сердечной мышцы, весьма актуальна на сегодняшний день. Данных, отражающих влияние ингибиторов ДПП-4 на сократимость миокарда, еще мало, и они не охватывают все лекарственные средства, входящие в эту группу. Поэтому по сегодняшний день продолжается проведение подобных исследований на различных препаратах, входящих в группу ингибиторов ДПП-4.

На графике 4.2.2 представлена динамика основных ЭхоКГ показателей у больных СД 2 типа в сочетании с МС в I группе. Так, например, установлено, что у больных СД 2-го типа, имевших сочетание с МС и принимавших в виде гипогликемической терапии вилдаглиптин, начальный конечный диастолический объем ЛЖ (КДОЛЖ -LVIDd) составил 53,5±0,8 мм, что было в пределах нормы. Через 6 месяцев терапии этот же показатель был равен 53,6±0,8 мм (р>0,05). Т.е. какая-либо статистическая достоверная динамика данного показателя через 6 месяцев полностью отсутствовала.

По данным ЭКГ нами была установлена положительная динамика коронарного кровотока, что сопровождается улучшением снабжения миокарда кислородом, и далее, улучшением сократительной способности миокарда. Однако, процесс обратного ремоделирования сложный и длительный. Поэтому отсутствие отрицательной динамики можно считать положительным фактом и позволяет расценить это как закладку той основы, на которой будет формироваться дальнейшее улучшение сократительной функции миокарда.

**График 4.2.2. Динамика основных ЭхоКГ показателей**

**у больных СД 2-го типа в сочетании с МС в І группе.**

Далее показатель, отражавший конечный систолический объем ЛЖ (КСОЛЖ– LVIDs) был объективно выше нормы, но ненамного и его динамика была статистически недостоверной (38,7±0,9мм и 39,0±0,9 мм, р>0,05). Здесь мы так же, как ранее, можем отметить лишь то, что отсутствие отрицательной динамики то же можно расценить как положительный результат, свидетельствующий косвенным образом об отсутствии ухудшения снабжения миокарда кислородом; и это уже хорошо.

Следующей была толщина межжелудочковой перегородки (IVS), которая достоверно не менялась в период 6-ти месяцев наблюдения. Причем, сами показатели находились в пределах нормы (9,3±0,3 мм и 9,2±0,3 мм, р>0,05), т.е. отсутствовали основные критерии ГЛЖ.

Таким образом, зарегистрированная нами тенденция весьма важна в плане прогноза на будущее, т.к. свидетельствует об отсутствии увеличения массы миокарда ЛЖ. Именно гипертрофия миокарда является первым звеном в цепи изменений в конечном итоге, приводящих к формированию ремоделирования ЛЖ и далее сердечной недостаточности. Причина этого феномена, по всей видимости, заключается в улучшении снабжения миокарда кислородом и уменьшения его нагрузки вследствие снижения цифровых показателей САД, т.к. АГ и ГЛЖ – два параллельно текущих процесса, тесным образом связанных друг с другом. Несомненно, что вышесказанное будет учтено специалистами в области кардиологии и эндокринологии, т.к. создает основу для профилактики таких сложных и одновременно опасных для жизни заболеваний как ИБС и СН у лиц с СД 2-го типа в сочетании с МС.

В подтверждение вышесказанному, нами было установлено отсутствие какой-либо динамики в показателе, отражающем толщину миокарда задней стенки ЛЖ (LVPW). Этот показатель соответствовал критерию нормы как в начале лечения вилдаглиптином, так и через 6 месяцев (8,6±0,2 мм и 8,6±0,2 мм, р>0,05). Причина уже описана нами выше, это уменьшение нагрузки на миокард под влиянием снижения САД, а также улучшение коронарного кровотока и показателей ЛО.

Диаметр аорты (ARD) так же оказался в пределах нормы и не демонстрировал тенденцию к росту (25,0±0,5мм и 25,0±0,5мм) (график 4.2.3). Мы знаем, что одним из признаков атеросклероза является расширение и уплотнение аорты. Нами установлена положительная динамика в ЛО, косвенно подтверждающее улучшение атеросклеротического процесса (уменьшение значений атерогенных фракций и рост антиатерогенных фракций, как было установлено нами), подтверждаемое отсутствием уширения и уплотнения аорты.

Размеры левого предсердия (LA) так же не выходили за рамки нормы и не менялись за период наблюдения от начала до конца 6-го месяца (26,3±0,5 мм и 26,2±0,5 мм, р>0,05). Левое предсердие начинает претерпевать изменения только после декомпенсации ЛЖ, развития систолической дисфункции. Однако, нами установлено отсутствие снижения показателя, отражающего состояние систолической функции ЛЖ (LVEF) и это свидетельствует о том, что декомпенсация не могла перейти из ЛЖ, когда ее там нет.

**График 4.2.3. Динамика основных ЭхоКГ показателей**

**в процентах у больных СД 2-го типа в сочетании с МС в І группе.**

Как видно из графика 4.2.3, отсутствовала динамика и в отношении размера правого желудочка (RV). Как в начале исследования, так и через 6 месяцев этот показатель оставался без изменений, а также его размер соответствовал норме (26,9±0,5 мм и 26,9±0,6 мм, р>0,05). Увеличение правого желудочка может произойти в результате перехода декомпенсации с левых отделов на правые. Однако нормальное значение LVEF исключает наличие левожелудочковой недостаточности, как причины для расширения правого желудочка. Помимо этого, причиной могут быть хроническое обструктивное заболевание легких, стеноз митрального клапана и некоторые врожденные пороки сердца. Однако, все это у наших больных отсутствовало.

Естественно, что в отсутствии расширения и декомпенсации правого желудочка, отсутствие расширения правого предсердия (RA) выглядит вполне закономерно как в начале исследования, так и через 6 месяцев (25,1±0,4 мм и 25,1±0,4 мм, р>0,05).

С помощью ЭхоКГ можем определить несколько параметров, которые отражают систолическую, то есть насосную, функцию или общую сократимость миокарда левого желудочка. Фракция выброса (ФВ-LVEF) и фракция укорочения левого желудочка (LVFS) – основные из них.

В нашем исследовании в І группе отсутствовала положительная динамика в отношении ФВ ЛЖ. Этот показатель и в начале наблюдения, и через 6 месяцев имел идентичные показатели в рамках нормативных значений (53,1±1,04% и 53,2±1,02%). Т.е. здесь не отмечено снижения функционального состояния ЛЖ, что уже сам по себе положительный факт. Это косвенным образом подтверждает улучшение коронарного кровотока, зарегистрированное нами на ЭКГ. Фракция укорочения (ФУ- LVFS) представляет собой изменение размера ЛЖ в течение каждого сердечного сокращения, выраженное в процентах. Аналогичная динамика была получена и для него (26,1±0,5% и 26,2±0,5%).

Далее мы проанализировали все указанные показатели во второй группе лиц, леченных безуспешно метформином, вследствие чего был дополнительно назначен вилдаглиптин. Результаты исследования во II группе представлены на графике 4.2.4.

Из полученных результатов исследования очевидно, что положительные изменения были характерны не только для КДОЛЖ, но и КСОЛЖ, это очень обнадеживающий факт. КДОЛЖ(LVIDd) в начале и через 6 мес. имели идентичные значения, не выходящие за рамки критериев нормы (54,0±0,8 мм и 53,8±0,8 мм).

Что касается КСОЛЖ (LVIDs), то в начале лечения он составил 40,3±0,8 мм, а в конце 6 месяцев терапии этот показатель был равен 39,2±0,6 мм. Если даже это и статистически недостоверно, все равно очень обнадеживающе, т.к. возможно, что продолжение терапии на более длительный период сможет привести к еще более положительным и высокодостоверным данным.

Продолжая обсуждение касающихся признаков гипертрофии миокарда, следует отметить ряд положительных моментов. Так, например, толщина миокарда межжелудочковой перегородки (İVS) даже незначительно не уменьшилась на 6 месяцев терапии по сравнению с результатом, полученным нами в нашем исследовании в начале комбинированного лечения (8,9±0,2 мм. и 8,9±0,2 мм, р>0,05). Даже при отсутствии улучшения – это тоже можно расценить как положительный эффект.

**График 4.2.4. Динамика основных ЭхоКГ показателей**

**у больных СД 2-го типа в сочетании с МС во ІІ группе.**

Толщина ЗСЛЖ (LVPW) до начала лечения и через 6 месяцев терапии демонстрировала отсутствие признаков ее гипертрофии. И в обоих случаях ее значение не выходило за рамки установленных нормотивных значений ВОЗ (8,5±0,2мм и 8,4±0,2мм, р>0,05).

Диаметр аорты (ARD) так же статистически достоверно не изменялся через 6 месяцев лечения по сравнению с тем каким он был до его начала, что косвенно свидетельствует о снижении темпа развития атеросклеротического процесса (что и было доказано нами ранее), в высокой степени характерного как для СД 2-го типа, так и для МС, особенно, при их сочетании (25,3±0,4 мм.и 25,3±0,4 мм, р<0,05).

Далее было зарегистрировано отсутствие расширения левого предсердия (LA), что обычно отмечается при декомпенсации ЛЖ и что косвенно отрицается отсутствием какой-либо отрицательной динамики ФВ ЛЖ, ведь именно по ней определяют наличие систолической дисфункции ЛЖ. Это все положительные результаты, которые можно отнести на счет использованного нами вилдаглиптпна. Таким образом размер левого предсердия за все время наблюдения оставался неизмененным и в пределах нормы (28,0±0,5 мм и 28,1±0,5 мм, р>0,05).

Величина правого желудочка (RV) так же не демонстрировала каких-либо изменений за весь шестимесячный период наблюдения, что, вероятно, связано с отсутствием повышения давления в легочной артерии или же отсутствием увеличения сопротивления легочных сосудов выбросу крови из правого желудочка (27,4±0,4 мм и 27,5±0,4 мм, р>0,05).

Аналогичное, все по той же причине, было характерно и для правого предсердия (RA) (25,4±0,6 мм и 25,3±0,6 мм, р>0,05).

На графике 4.2.5 представлена динамика основных ЭхоКГ параметров, которые отражают систолическую функцию или общую сократимость миокарда левого желудочка: фракция выброса (ФВ-LVEF) и фракция укорочения левого желудочка (LVFS) у больных СД 2 типа в сочетании с МС во II группе.

Очень важным является то, что вследствии отсутствия развития гипертрофии и дилятации было зарегистрировано отсутствие существенной динамики, характеризующей фракцию выброса ЛЖ и даже некоторое, но не существенное ее увеличение на 6 месяце лечения вилдаглиптином в сочетании с метформином (53,0±0,8% и 54,8±0,6%, р>0,05). Даже незначительное улучшение в функциональном состоянии сердца у лиц, имеющих сочетание СД 2-го типа и МС, является положительным фактом, свидетельствующим против формирования ремоделирования ЛЖ.

Таким образом, и в этой группе обследованных нами лиц, использование в дополнении к лечению метформином блокатора ДПП-4- вилдаглиптина позволило предотвратить ремоделирование ЛЖ с последующим переходом в сердечную недостаточность [63].

**График 4.2.5. Динамика основных ЭхоКГ показателей**

**в процентах у больных СД 2-го типа в сочетании с МС во ІІ группе.**

На графике 4.2.6 представлена динамика основных ЭхоКГ показателей в III группе больных СД 2 типа в сочетании с МС.

Нами было установлено то, что диастолический объем ЛЖ (LVIDd) практически не изменялся на 6-ом месяце терапии по сравнению с его изначальным уровнем (54,4±0,9 мм и 54,4±0,9 мм, р>0,05).

Что касается КСОЛЖ (LVIDs), то его значение на 6-ом месяце было несколько выше, чем в начале исследования, но это различие не было статистически достоверным (40,4±0,9 мм. и 41,2±1,0 мм, р>0,05). Но в результате терапии сочетанием метформина с ПСМ все же отмечалось некоторое увеличение систолического диаметра ЛЖ. А это, как известно, прямой путь к моделированию миокарда с последующим формированием ХСН. И вновь оба показателя были в пределах, установленных нормативных значений.

Толщина миокарда межжелудочковой перегородки (IVS) и ЗСЛЖ (LVPW) статистически достоверно не изменялись от начала исследования до 6-го месяца его проведения (9,2±0,2мм и 9,1±0,2мм, р>0,05; 8,5±0,2мм и 8,5±0,2мм, р>0,05 соответственно).

**График 4.2.6. Динамика основных ЭхоКГ показателей**

**у больных CД 2-го типа в сочетании с МС в III группе.**

Увеличение миокарда, его массы можно расценить как отрицательный фон, требующий незамедлительной коррекции. В противном случае последует ремоделирование и далее СН или же нарушение ритма с фатальным или нефатальным исходом. Ремоделирование чревато не только снижением сократительной способности миокарда ЛЖ. В данной ситуации сдавливание кардиоцитами мелких сосудов сильно влияет на коронарный кровоток, снижение которого замыкает цепь событий, приводящих к ослаблению миокарда.

В клинике мы можем косвенно оценить степень атеросклеротического поражения сосудов на основании расширения и уплотнения аорты. Поэтому следующий показатель бесценен тем, что он указывает на наличие атеросклеротического поражения сосудистого русла в виде уплотнения сосудистой стенки, приводящее к потере ее эластичности. Так, диаметр аорты (ARD) на основании полученных нами результатов демонстрировал отсутствие какой-либо динамики и средние значения концентрировались в пределах нормативного показателя для данной функции (24,3±0,3 мм. и 24,3±0,3 мм, р>0,05). Т.е. лечение не влияло на темпы развития атеросклеротического процесса, несмотря на то, что в ЛО у этой группы четко регистрировалось преобладание атерогенных фракций. Скорее всего темп развития атеросклеротического процесса не столь быстрый и вероятно нужно больше времени, чем 6 месяцев для того, чтобы этот эффект проявился.

Объем левого предсердия (LA), в течение всего периода исследования не изменился и находился в рамках нормативных значений (28,0±0,5 мм и 27,9±0,5 мм, р>0,05).

В нашем исследовании размер правого желудочка (RV) достоверно не менялся за 6 месяцев и его цифровые значения соответствовали нормативам, рекомендованным ВОЗ (28,0±0,3 мм и 28,0±0,3 мм, р>0,05). Аналогичная динамика наблюдалась и при определении RA (23,4±0,3мм и 23,4±0,3мм, р>0,05).

На графике 4.2.7 представлены ЭхоКГ показатели в процентах в III группе больных СД в сочетании с МС.

Как видно из рисунка ФВ ЛЖ (LVEF) в III группе также демонстрировал хоть и незначительную, но все же динамику своего цифрового значения, которая не была к тому же статистически достоверной. Эта динамика свидетельствовала об уменьшении средней величины ФВ (53,5±0,8% и 52,3±1,0%, р>0,05). Аналогичная динамика была получена и для ФУ (26,5±0,5% и 25,9±0,6%, р>0,05). Даже незначительное ухудшение в функциональном состоянии сердца у лиц, имеющих сочетание СД2-го типа и МС, является негативным фактом, свидетельствующим о формировании ремоделирования ЛЖ.

Таким образом, налицо положительный эффект вилдаглиптина в отношении основных ЭКГ и ЭхоКГ показателей, в основе которого лежит коррекция гликемии, отсутствие резких изменений, улучшение коронарного кровотока, ЛО.

**График 4.2.7. Динамика основных ЭхоКГ показателей в процентах**

**у больных СД 2-го типа в сочетании с МС в ІІІ группе.**

На основании имеющих место результатов можно прийти к выводу о том, что:

во-первых – эффект гипергликемии весьма значителен и отражается на организме в целом, т.к. в основе патогенеза лежит засахаривание различных белков, принимающих участие в основных функциональных процессах организма;

во-вторых – наличие глюкозозависимого эффекта препарата объясняет его цитопротективное действие;

в-третьих – улучшение в липидном обмене косвенно указывает на возможность положительных результатов в отношении формирования атеросклеротического поражения сосудистой системы организма человека;

в-четвертых – гемодинамические результаты, а именно снижение средних значений САД и ДАД, а также таких значимых для атеросклероза ФР как ИМТ, ОТ, АО и т.д.

в-пятых – улучшение снабжения миокарда кислородом, что было выявлено при анализе электрокардиограмм.

Все вышесказанное в совокупности является той основой, на которой формируется дальнейшая стратегия лечения больных, имеющих СД 2-го типа в сочетании с МС. Стратегическое направление заключается в поиске препаратов, обеспечивающих высокий гипогликемический эффект и безопасность проводимой терапии, т.е. отсутствие побочных эффектов, таких как резкая гипогликемия, повышение массы тела, преждевременное истощение поджелудочной железы и т.д.

Таким образом, эффективность и безопасность вилдаглиптина достоверно установлена нами в результате всестороннего анализа. Использование вилдаглиптина в схемах лечения больных СД 2-го типа, особенно в сочетании с МС, должно быть закреплено в рекомендациях европейского общества эндокринологов.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Сахарный диабет, как хронические неинфекционные заболевания, начиная с середины прошлого века, все больше и больше приобретая характер эпидемии, охватывают страны и континенты, не зная ни географических, ни этнических границ [21, 34, 65, 101, 119, 138].

Долгое время после начала заболевания, протекая скрыто, эта патология поражает почти все органы и системы человеческого организма. В основе этих поражения лежит микро- и макроангиопатии. После появления клинических признаков болезнь быстро прогрессирует, что приводит к формированию грозных осложнений, главными из которых являются почечная недостаточность, ИМ, гангрена нижних конечностей, слепота, инсульт и т.д. [37, 46,140, 169].

Адекватная коррекция гипергликемии – пока еще единственный верный путь к профилактике осложнений СД 2-го типа, особенно при его сочетании с МС [24, 73, 81, 84,]. Последнее является наиболее актуальным, т.к. в обоих случаях гиперинсулинемия именно тот фактор, который в наибольшей степени оказывает влияние на патогенез сосудистых и иных осложнений, как при СД 2-го типа, так и МС [25, 34, 73, 146].

Поэтому проблемы, связанные с лечением СД 2-го типа очень давно являются основной темой для широкого круга специалистов и, в первую очередь, конечно же, эндокринологов. К сожалению, в этом вопросе, далеком от окончательного решения, еще очень много того, что можно и нужно изучать. Краеугольным камнем в решении проблемы являются разработки методов, обеспечивающих безопасность и, что очень важно, эффективности проводимой гипогликемической терапии – снижение показателей гликемии до уровня, обозначенного как целевой [81, 84, 109,139].

Еще одной очень важной проблемой для широкого круга специалистов является нередкое сочетание СД 2-го типаи МС, т.к. в основе обоих патологических состояний находится ИР, взаимоотягощающее их течение и, что обязательно должно быть учтено при проведении корректирующей терапии [32, 64, 69, 78, 145, 169]. Значительной проблемой является то, что у большинства препаратов отсутствует глюкозозависимый эффект. И в этом случае увеличивается опасность возникновения гипогликемического состояния [80, 149].

Поэтому в современных условиях специалистами разрабатываются препараты с гипогликемическим эффектом, основанным на совершенно новых механизмах действия. Причина подобной ситуации заключается еще и в том, что у ряда препаратов, традиционно используемых для лечения СД 2-го типа, имеется ряд побочных эффектов, существенно влияющих на эффективность проводимой терапии, а их сочетание усиливает их многократно [41, 82, 87, 194].

Очевидно, что наиболее частыми осложнениями сахароснижающей терапии являются гипогликемия и увеличение веса. Известно, что при увеличении массы тела на 1 кг, риск развития ИБС у женщин возрастает на 5,7%, а у мужчин на 3,1% [81, 111]. Таким образом, гипогликемическая терапия так же сопряжена с увеличением риска ССО. Все это способствует поиску препаратов с безопасным и высокоэффективным влиянием на такое тяжелое заболевание как СД 2-го типа, особенно в сочетании с МС.

Проводя различные эксперименты, исследователи отметили абсолютно новый механизм в регуляции гомеостаза глюкозы посредством гормонов желудочно-кишечного тракта, которые были названы инкретинами [24, 54, 89, 91, 122, 173]. Специфика выработки этих гормонов была обсуждена нами выше, а именно, место их секреции, их типы влияния на обмен глюкозы и т.д. Было указано на то, что они ингибируются специфическим ферментом, поэтому с целью восстановления их эффекта были разработаны ингибиторы этого фермента, а именно ингибиторы ДПП-4 [34, 49]. Особенностью их действия является поддержание зависимой от глюкозы выработки инсулина. Эти препараты защищают β-клетки, увеличивают их пролиферацию. Поэтому применение глиптинов наиболее физиологичный путь восстановления образования инсулина [49, 70, 89, 123, 173, 181]. Еще одним положительным моментом является возможность их использования в таблетированной форме, они не вызывают гипогликемию и ожирение, их можно использовать в комбинации с метформином [25, 48, 67, 81, 88, 122, 123, 134, 163].

Однако, несмотря на значительный интерес к этой группе препаратов, обуславливающий их всестороннее изучение, до настоящего времени продолжаются исследования препаратов, входящих в эту группу. Известен ряд работ с применением ситаглиптина. Вместе с тем необходимо отметить, что на сегодняшний день почти отсутствуют или имеют место единичные работы, где был исследован другой представитель этой группы вилдаглиптин и его сочетание с метформином.

Для целенаправленного и научнообоснованного использования этого препарата в клинической деятельности врачей разного профиля, но чаще эндокринологов, необходимо иметь как можно больше данных углубленных исследований, касающихся эффективности и безопасности этого препарата. Поэтому основной темой нашей научно-исследовательской работы стало изучение влияния вилдаглиптина и его сочетания с метформином на показатели УО и ЛО, а также функциональное состояние сердца у больных СД 2-го типа в сочетании с МС.

С целью доказательства высокой гипогликемической активности и безопасности применения вилдаглиптина нами, в первую очередь, были изучены показатели, достоверно отражающие уровень гликемии, его динамику и отсутствие побочных эффектов. Из маркеров гликемии нами были использованы такие как HbA1c, ГПН и ППГ.

Известно, что уровень гликемии натощак рутинный метод, используемый

на протяжении многих лет для выявления СД 2-го типа. Однако, на сегодняшний день, не менее важным является регистрация, так называемой постпрандиальной гликемии, устанавливаемой через 2 часа после еды. И, наконец, третий показатель – гликированный гемоглобин служит для оценки качества гликемического контроля за последние 3 месяца [13 (стр. 19), 41, 73, 114, 115]. Использование этих данных позволило комплексно подойти к оценке гликемии у обследованных нами лиц.

Полученные результаты свидетельствовали о высоком гипогликемическом эффекте вилдаглиптина. Причем, он достигался уже на 3-ем месяце лечения, и, как мы уже писали, эта тенденция была статистически достоверной. Она еще более проявлялась к 6-му месяцу наблюдения. Положительный эффект был отмечен по всем трем основным показателям, использованным нами для анализа влияния, оказываемого на гликемию вилдаглиприна. Причем, ни в одном случае не было зафиксировано развития гипогликемии, особенно с клиническими проявлениями.

Использование сочетания вилдаглиптина с метформином у лиц, демонстрировавших отсутствие гипогликемического эффекта в результате применения метформина, позволило уже на 3-ем месяце достичь желаемого эффекта. На 6-ом месяце этот эффект утрачивал динамику развития, но показатели оставались быть целевыми, т.е. соответствовали нормативным значениям, установленным Международной Диабетической Федерацией и ВОЗ.

Резюмируя обсуждение данных, полученных в результате решения двух поставленных задач, а именно, определить начальные показатели, характеризующие состояние гликемии у обследованных лиц и, второе, изучение гипогликемического эффекта вилдаглиптина в монотерапии и в комбинации с метформином по сравнению с традиционной терапией, мы пришли к нижеследующим выводам.

Во-первых, средний уровень обсуждаемых показателей у лиц, страдающих СД 2-го типа в сочетании с МС, во всех 3-х группах был очень высок, что свидетельствует об отсутствии соответствующего (адекватного) лечения этих лиц.

Во-вторых, применение вилдаглиптина и его сочетания с метформином позволило достичь желаемого результата уже на 3-ем месяце наблюдения. И этот эффект прослеживается до 6-го месяца. Т.е. эффект вилдаглиптина был сильным, стойким без каких-либо осложнений даже при сочетанном приеме с метформином. Следовательно, это препарат можно рекомендовать для широкого применения специалистами разного профиля, учитывая его эффективность и безопасность.

Нами установлено то, что исходные данные, касающиеся основных показателей гликемии, нашли патологический характер даже в том случае, когда больные принимали метформин. Использование вилдаглиптина и его сочетания с метформином позволило добиться снижения значений всех исследуемых показателей до нормы [57, 61, 76].

Далее с целью доказательства глюкозозависимого инсулинотропного эффекта вилдаглиптина мы применили метод оценки ИРИ и С-пептида.

В I и II группах обследованных нами лиц было отмечено статистически достоверное уменьшение концентрации ИРИ. В III группе, наоборот, нами было зарегистрировано увеличение показателя ИРИ. И это явилось подтверждением инсулинозависимого, а также очень важного цитопротективного эффекта вилдаглиптина.

С-пептид – предшественник инсулина, является показателем его синтеза и обмена углеводов. Хотя С-пептид не обладает биологической активностью, но он отражает скорость образования инсулина. Его наличие свидетельствует о том, что функциональное состояние β-клеток не нарушено, и, естественно, данное положение способствует образованию инсулина. Если концентрация С- пептида очень низкая, то это свидетельствует о том, что функция β-клеток находится на грани истощения. Нормальный же уровень свидетельствует о сохраненной функции β-клеток. Увеличение его содержания говорит о том, что их функция чрезмерно стимулируется и находится на грани истощения [185].

В нашем исследовании у больных I и II групп, принимавших вилдаглиптин и его сочетание с метформином соотвественно, исходный показатель С- пептида составил 2,4±0,1 и 2,7±0,2 нг/мл (норма 0,5-3,0 нг/мл). В процессе лечения, к концу 6 месяца отмечалось его малодостоверное снижение с низкими значениями по сравнению с исходными. Следовательно, как при монотерапии вилдаглиптином, так и при его сочетании с метформином, отсутствовала необходимость в чрезмерной стимуляции β-клеток. И, наконец, в III группе, где было использовано сочетание метформина с ПСМ, исходная концентрация С-пептида, равная 2,3±0,1 нг/мл, статистически достоверно увеличивалась к концу 3-го месяца наблюдения до 2,8±0,1 нг/мл (р<0,05), что свидетельствовало об увеличении стимуляции выработки инсулина β-клетками. Однако, через 6 месяцев показатель снизился до уровня 2,4±0,1 нг/мл, сохраняя высокое значение по сравнению с результатами до лечения.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что гипогликемический эффект вилдаглиптина обусловлен глюкозозависимым инсулинотропным эффектом глиптинов, т.к. именно ингибиторы ДПП-4, блокируя распад глиптинов, обеспечивают нормализацию концентрации глюкозы в плазме крови. Результат нашего исследования показал, что вилдаглиптин, как в сочетании с метформином, так и в виде монотерапии продемонстрировал положительный эффект в отношении основных показателей функционального состояния β-клеток. Традиционная терапия в этом отношении оказалась не только малоэффективной, но очевидно, способствовала прогрессивному и преждевременному истощению β-клеток поджелудочной железы.

Следующим нами был исследован индекс НОМА. Он, как мы уже писали, был предложен для оценки ИР.

Согласно полученным результатам, индекс НОМА во всех группах был достаточно высок и почти или более чем в 2 раза превышал критерий нормы. Однако, самым высоким этот показатель был во II группе. В I группе показатель, характеризовавший индекс НОМА статистически достоверно уменьшался от начала исследования до 6-го месяца наблюдения. В этой группе на 6-ом месяце среднее значение индекса НОМА было минимальным, по сравнению с другими группами.

Во II группе так же величина среднего значения индекса НОМА уменьшилась от начала наблюдения до конца 6-го месяца, и это было статистически достоверно. Т.е., в I и во II группах назначение вилдаглиптина позволило уменьшить выраженность инсулинорезистентности.

В III группе динамика за 6 месячный период имела место, но она не была статистически достоверной ни на 3-ем, ни на 6-ом месяце наблюдения. Т.е. это свидетельствовало тому, что в результате лечения традиционными препаратами ключевой механизм продолжал свое действие. Таким образом, нами еще раз был доказан глюкозозависимый инсулинотропный эффект глиптинов [60].

Известно, что в развитии ИБС высока роль, так называемых, ФР, количество которых с каждым годом растет. Наибольшую связь ИБС, согласно данным отдельных исследователей, демонстрируют АГ, дислипидемии, курение, прием алкоголя, НФА, ИМТ, ожирение и т.д. [17, 23, 48, 53, 61, 64, 108, 112]. Поэтому одной из задач, решаемых в процессе работы, было изучение влияния различных типов гипогликемической терапии на такие показатели как САД, ДАД, ОТ, ОТ/ОБ, масса тела, ИМТ и ЛО.

Нами было установлено, что в I группе исходные данные, характеризующие такой показатель как САД, соответствовали уровню АГ II степени, а ДАД высокому нормальному АД. Т.е. в целом по группе имела место изолированная систолическая АГ.

Результат терапии вилдаглиптином превзошел все ожидания. САД снизилось до оптимальных цифр, так же, как и ДАД. Таким образом, мы зафиксировали еще один плейотропный эффект вилдаглиптина. Принимая во внимание то, что увеличение САД на 1 мм рт.ст. сопровождается ростом частоты регистрации ИБС в геометрической прогрессии, можно только предполагать сколько человек можно спасти от угрозы развития ИБС со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Анализируя средние значения САД и ДАД во II группе, мы пришли к выводу об абсолютной инертности метформина в отношении обсуждаемых показателей. Нами было установлено то, что среднее значение САД в начале терапии полностью соответствовало критерию АГ II, а ДАД - АГ I степени. И вновь через 6 месяцев лечения и коррекции гликемии было отмечено статистически достоверное уменьшение цифровых показателей САД и ДАД в первом случае до уровня высокого нормального АД, а во втором до уровня оптимального АД.

И, наконец, относительно III группы, где использовали сочетание метформина с производным сульфонилмочевины. Здесь так же исходные средние показатели САД соответствовали критерию АГ II степени, а ДАД – АГ I степени. Они практически были идентичны средним значениям САД и ДАД в первых двух группах, что можно даже охарактеризовать как рандомизацию по двум признакам.

Дальнейший анализ результатов исследования в III группе (через 6 месяцев) показал, что динамика была положительной, т.е. было зафиксировано статистически достоверное уменьшение показателей, характеризующих средние значения САД и ДАД.

Таким образом, был доказан гипотензивный плейотропный эффект вилдаглиптина [57, 58]. Что касается причины, то она, скорее всего, заключается в адекватной коррекции этими препаратами ГИ, которая, как известно, присутствует при формировании, как СД 2-го типа, так и МС. Именно ГИ ответственна за формирование АГ у лиц с МС и СД 2-го типа. В результате развития ГИ, обусловленной ИР развивается весь комплекс патологических изменений, присущих СД 2-го типа и МС [37, 35, 83 (стр. 19), 90, 145, 160].

Анализ частоты регистрации АГ свидетельствовал о том, что в целом его распространенность была практически идентичной у лиц I и II групп, только в III группе этот показатель был достоверно ниже.

Частота АГ I степени была достоверно выше у лиц I из выделенных групп, II степень АГ в 1,5-2 раза чаще регистрировалась во II группе по сравнению с I и III группами. И, наконец, АГ III степени в 1,5 раза чаще регистрировалась у лиц III группы, по сравнению с I и II группами. Здесь мы нашли подтверждение того, что АГ является очень частым спутником СД 2-го типа и МС [13 (стр. 22), 45, 53, 93, 111, 162].

Известно, что повышенная масса тела является общепризнанным ФР, а

именно, ее увеличение играет значительную роль в расчете росто-весового показателя ˗ индекса Кетле [32, 51, 70, 121]. Так же известно, что многие гипогликемические препараты вызывают увеличение массы тела, что препятствует адекватной коррекции гиперлипидемии [41, 116].

В нашем исследовании вес больных до начала лечения в группах был приблизительно одинаковым с разницей в ±2 кг. По окончании 6-ти месячного курса терапии в I и II группах было зарегистрировано снижение, а в III – повышение массы тела.

Следующим, не менее важным показателем был ИМТ. Во всех 3-х группах исходное значение его соответствовало I степени ожирения. Через 6 месяцев терапии в I и II группах ИМТ уменьшился, оставаясь еще в рамках критерия ожирения I степени. В III группе через 6 месяцев было зарегистрировано увеличение ИМТ, соответствующее уже критериям ОЖ II степени.

Таким образом, здесь можно предполагать то, что 6-ти месячный период недостаточен для получения более достоверных результатов. Однако сама тенденция к уменьшению ИМТ в результате применения вилдаглиптина, особенно совместно с метформином, уже более чем обнадеживающая и требующая продолжения наблюдения на более длительный срок.

Клиническое значение андроидного типа ожирения, т.е. скопления жировой ткани в области поясницы для формирования сердечно-сосудистой патологии и дислипидемии – хорошо обоснованный факт [33, 78, 145]. Поэтому мы одной из задач поставили изучение величины объема талии.

Исходный показатель ОТ у лиц и I группы, и II группы был значительно выше критерия нормы. Через 6 месяцев лечения в обоих группах было получено статистически достоверное уменьшение этого показателя. И, наконец, в III группе в начале терапии ОТ значительно превышал показатель нормы. Через 6 месяцев нами регистрировалось увеличение данного показателя.

АО один из основных предикторов ИБС [92]. Он является одним из критериев МС по ВОЗ (отношение ОТ/ОБ), который обусловлен развитием ИР, приводящей к ГИ и дальнейшему развитию СД 2-го типа. Таким образом, АО способствует удержанию гипергликемии. Ликвидация этого ФР будет способствовать уменьшению показателя гликемии с последующим уменьшением степени поражения сосудистой стенки, что приведет к профилактике новых случаев ИБС, а также других ССЗ с хроническим течением патологического процесса [70, 95, 121, 154].

Через 6 месяцев, отношение ОТ/ОБ в I и II группах уменьшалось, в III группе результат был отрицательным, т.е. регистрировалось увеличение отношения ОТ/ОБ.

Зарегистрировав уменьшение таких важнейших факторов риска как ИМТ, ОТ и АО, мы получили еще одно подтверждение эффективности вилдаглиптина, ликвидирующего основу для развития инсулинорезистентности и далее гиперинсулинемии [57]. Этот весьма положительный результат мы объяснили снижением под действием глиптинов в крови гормона голода – грелина, что было доказано в клинических исследованиях по отношению к другому представителю глиптинов, а именно ситаглиптину [27, 137].

Патологические показатели гликемии обуславливают интенсивность развития атеросклеротического процесса, что находит свое клиническое выражение в очень частом сочетании СД 2-го типа с АГ и ИБС [12, 14, 35, 37, 46 (стр. 40), 53, 82, 162].

Исходя из того, что в патогенезе ИБС наряду с нарушением реологии крови, повышенной склонностью к спазму коронарных сосудов большое значение принадлежит атеросклеротическому поражению сосудистой стенки, где одним из основных механизмов является проникновение атерогенных липидов в нее, одной из поставленных задач было изучение динамики основных составляющих ЛО в процессе лечения вилдаглиптином и его комбинацией с метформином [71, 95, 97, 145].

В I группе обследованных нами лиц было зафиксировано статистически высокодостоверное уменьшение показателей, относящихся к атерогенным липидам с одновременным недостоверным увеличением значений антиатерогенных липидов. При анализе частоты регистрации нарушения ЛО у обследованных нами лиц через 6 месяцев терапии частота регистрации по всем показателям ЛО значительно уменьшалась. И это относилоь к антиатерогенной фракции представленной ХС ЛПВП, котороя уменьшилась в 1,9 раза по сравнению с начальным результатом.

Следовательно, в отсутствии параллельного использования в схеме лечения гиполипидемических препаратов, данный эффект можно расценить как плейотропный, т.е. имеющий место помимо основного терапевтического эффекта. Естественно, что это сразу поднимет рейтинг данных препаратов по сравнению с другими, т.к. позволит уменьшить количество используемых лекарственных средств, что усилит приверженность больного к лечению, а это самое ценное чего можно достичь в лечебной практике по отношению к СД 2- го типа, особенно в сочетании с МС, который так же негативным образом влияет на ЛО, усиливая его атерогенность.

Во вторую группу, как известно, вошли лица, которым была проведена безуспешная терапия метформином, что инициировало включение в схему проводимой терапии вилдаглиптина. Здесь нами была зафиксирована положительная динамика всех изученных компонентов ЛО. В нашем исследовании показатели, относящиеся к атерогенной фракции, демонстрировали статистически достоверное уменьшение их цифровых значений, в то время как антиатерогенная фракция хотя и недостоверно, но все же возрастала. И при анализе частоты регистрации нарушения ЛО мы получили положительные результаты по всем показателям ЛО.

Следовательно, вилдаглиптин даже при сочетанном использовании с метформином не терял свой положительный эффект и продолжал адекватное влияние на состояние ЛО [59, 141]. Такое действие вилдаглиптина мы объяснили положительной динамикой ИМТ, ОТ и АО под действием вилдаглиптинa как в монотерапии, так и в комбинации с метформином, которая будет соответственно способствовать повышению уровня адипонектина в крови. А адипонектин, как известно, имеет отрицательную корреляцию с индексом атерогенности и положительную корреляцию с ХС ЛПВП [86].

Положительное влияние вилдаглиптина на липидный обмен у лиц Азербайджанской популяции можем также обьяснить влиянием вилдаглиптина на ИР, что было доказано в исследовании по изучению взаимосвязи ИР и уровнем гормона адипонектин у больных СД 2. В результате этого исследования была выявлена обратная корреляция между ИР и уровнем адипонектина у лиц азербайджанской национальности [110].

Для более убедительного подтверждения превосходства вилдаглиптина в отношении влияния на ЛО над лекарственными средствами, относящимися к традиционной терапии, мы изучили в III группе эффект от применения сочетания метформина с ПСМ [59, 141].

Здесь результат был более чем убедительным в отношении превосходства вилдаглиптина над традиционно используемыми препаратами. Данное положение выражалось в том, что показатели атерогенных фракций в результате проводимой терапии демонстрировали увеличение своих цифровых значений, что было расценено как отрицательный результат. В то же время динамическое изменение антиатерогенной фракции отсутствовало. Также было зарегистрировано отсутствие какого- либо положительного влияния на частоту регистрации как отдельных ее типов, так и ДЛП в целом. Следовательно, нами был убедительно доказан еще один положительный эффект вилдаглиптина, а именно, его антиатерогенность, что уменьшает количество принимаемых препаратов и усиливает приверженность больного к лечению. В данном случае мы констатировали еще один положительный результат нашей научно-исследовательской работы [59, 141].

С целью изучения функционального состояния сердца мы использовали два рутинных метода, а именно ЭКГ и ЭхоКГ. Первый позволяет выявить изменения ишемического генеза, а также перенесенного инфаркта и нарушений сердечного ритма. Второй позволяет оценить глобальную сократительную способность миокарда, выявить локальные нарушения сократимости в виде диски-незии, гипокинезии, акинезии, оценить состояние клапанного аппарата и т.д.

О положительном влиянии на ЭКГ показатели вилдаглиптина, свидетельствует то, что в I группе за 6 месяцев почти в 4 раза уменьшилась частота регистрации ишемии миокарда.

Во II группе на фоне приема метформина у 33% регистрировалась ишемия миокарда. Однако, после добавления к терапии вилдаглиптина отмечалось статистически достоверное уменьшение частоты регистрации ишемических изменений в 3 раза через 6 месяцев от начала лечения. Таким образом, вилдаглиптин продемонстрировал антиишемический эффект, по всей видимости, обусловленный ликвидацией гипергликемии, отсутствием резких колебаний уровня гликемии, уменьшении массы тела, объема талии, стабилизацией АД и параметров ЛО.

При проведении традиционной терапии в III группе на протяжении всего периода наблюдений существенной динамики в отношении частоты регистрации ишемических изменений на ЭКГ не регистрировалось.

Далее нами было исследовано влияние вилдаглиптина на сократительную способность миокарда [63]. По литературным данным аналогичное исследование было проведено в отношении другого препарата из этой группы, а именно, ситаглиптина. Так, при применении ситаглиптина больному, перенесшему ИМ, балонную ангиопластику со стентированием, приводила к значительному увеличению ФВ ЛЖ на 11% [133].

Проведенный нами анализ в группе лиц, получавших вилдаглиптин в виде монотерапии, показал отсутствие каких-либо статистически значимых изменений ЭхоКГ показателей.

Во II группе обследованных нами лиц было зарегистрировано некоторое увеличение на 6 месяце лечения фракции выброса ЛЖ (53,0±0,8% и 54,8±0,6%, р>0,05) и фракции укорочения ЛЖ (26,8±0,5% и 27,5±0,4%, р>0,05). Даже незначительное улучшение в функциональном состоянии сердца у лиц, имеющих сочетание СД2-го типа и МС, является, конечно же, положительным фактом.

В III группе традиционная терапия включала сочетание метформина с ПСМ. Здесь наблюдалось незначительное уменьшение средней величины фракции выброса ЛЖ (53,5±0,8% и 52,3±1,0%, р>0,05) и фракции укорочения ЛЖ (26,5±0,5% и 25,9±0,6%, р>0,05), которое является негативным фактом и может привести к ремоделированию ЛЖ.

И в I, и во II группах нами были зарегистрированы достоверно положительные результаты в отношении коронарного кровообращения, которое улучшает снабжение кардиомиоцитов кислородом и тем самым должно приводить к улучшению сократительной функции миокарда. Кроме того, имеются сведения о том, что под действием глиптинов усиливается поглощение глюкозы кардиомиоцитами, приводящее к повышению ими синтеза АТФ и далее к улучшению энергетического метаболизма миокарда. А это, в свою очередь, приводит к улучшению сократительной способности миокарда [24, 27, 89, 134, 163, 172]. Но наш анализ не дал особых, достоверных результатов, способных каким-либо образом повлиять на оценку влияния вилдаглиптина на сократительные и другие функциональные особенности миокарда. По всей видимости, здесь определенную роль сыграли временные рамки исследования, т.е. 6 месяцев было недостаточным сроком для достоверного проявления влияния вилдаглиптина на функциональное состояние миокарда. И это необходимо учесть в дальнейших исследованиях.

Таким образом, проведенный нами клинический анализ вилдаглиптина в отношении его эффективности у лиц, страдающих СД 2-го типа в сочетании с МС, позволил выявить ряд его положительных сторон, которые окажут неоценимую услугу при коррекции гипергликемии у этого контингента больных. Здесь имеется в виду влияние на углеводный и липидный обмен, массу тела, АО, цитопротективный эффект на β-клетки поджелудочной железы, влияние на САД и ДАД, функциональное состояние миокарда, что в совокупности свидетельствует о безопасности и эффективности вилдаглиптина.

Важно отметить, что за все время нашего исследования мы не встречались с какими-либо нежелательными реакциями вилдаглиптина. Как было сказано выше, еще изначально из нашего исследования были исключены лица с острым и хроническим панкреатитом в анамнезе, с тяжелыми нарушениями функции печени и почек, c тяжелыми заболеваниями и резекцией отделов желудочно-кишечного тракта, с хронической сердечной недостаточностью III-IV FK (NYHA), c онкологическими заболеваниями, с тяжелыми осложнениями СД. Все эти состояния являются противопоказаниями к назначению вилдаглиптина. Противопоказанием к назначению вилдаглиптина является также повышенная чувствительность к вилдаглиптину и другим компонентам препарата, а именно к целлюлозе, к безводной лактозе, к карбоксиметилкрахмалу натрия, к магнию стеарату. Кроме того, так как глиптины обладают глюкозозависимым гипогликемическим эффектом, в течении проводимой терапии не было зарегистрировано ни одного случая гипогликемии.

Как и говорилось выше, вилдаглиптин повышает концентрацию ГПП-1 и ГИП, в результате чего происходит повышение чувствительности β-клеток поджелудочной железы к глюкозе. Это способствует улучшению глюкозозависимой секреции инсулина. Известно также, что степень улучшения функции β- клеток зависит от степени их исходного повреждения [126]. Так как одним из условий включения пациентов в исследование было наличие СД 2-го типа давностью неболее 5 лет доза 50 мг/сут. была достаточно эффективной. Но у пациентов с более тяжелым течением СД 2-го типа препарат может назначаться и в дозе 100 мг/сут. (по 50 мг 2 раза в сутки). Кроме того, нужно отметить удобство приема вилдаглиптина – оно не зависит от времени приема пищи.

На основании полученных результатов мы пришли к выводу, что использование в клинической практике вилдаглиптина, а также сочетания его с метформином позволяет достичь желаемой цели при проведении гипогликемической терапии у больных с указанными нами выше патологиями. Применение вышеуказанных препаратов, положительным образом скажется на эффективности проводимой сахароснижающей терапии.

В конечном итоге, основная цель заключается в том, чтобы как можно эффективнее проводить терапию и, тем самым, способствовать адекватной коррекции гипергликемии. Это в свою очередь приведет не только к уменьшению риска развития фатальных и нефатальных осложнений, но также будет способствовать снижению показателей инвалидизации и смертности среди лиц страдающих СД 2 типа, особенно с МС.

**ВЫВОДЫ**

1. Исходная характеристика гликемии у больных СД 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом во всех группах заключалась в превышении показателей HbA1c в 1,1-1,3 раза, гликемии плазмы натощак в 1,2-1,5 раз и постпрандиальной гликемии в 1,3-1,4 раза. Динамический контроль основных показателей гликемии через 6 месяцев свидетельствовал о высокой и достоверной гипогликемической эффективности вилдаглиптина: HbA1c снизился в 1,2 раза, ГПН в 1,3 раза, ППГ в 1,4 раза и вилдаглиптин в комбинации с метформином: HbA1c и ППГ снизились в 1,3 раза, а ГПН в 1,4 раза [57, 61, 76].
2. Результаты проведенного исследования доказали наличие у вилдаглиптина глюкозозависимого инсулинотропного, цитопротективного эффекта на β-клетки поджелудочной железы, выражающееся в достоверном снижении в I группе имунореактивного инсулина и С-пептида в 1,2 раза, индекса НОМА в 1,5 раз, а во II группе имунореактивного инсулина и С-пептида в 1,3 раза, индекс НОМА в этой группе уменьшался в 1,9 раз. Традиционная терапия комбинации метформина с производными сульфонилмочевины в этом отношении оказалась нетолько малоэффективной, но очевидно, способствовала прогрессивному и преждевременному истощению β- клеток поджелудочной железы, выражающееся в увеличении показателей имунореактивного инсулина и С-пептида в 1,1 раз [60].
3. После 6-ти месяцев терапии вилдаглиптином как в монотерапии, так и в комбинации с метформином было зарегистрировано уменьшение среднего значения массы тела, ИМТ, ОТ и ОТ/ОБ в 1,03-1,05 раз [57]. Такой результат демонстрировал выраженный терапевтический эффект препарата как в монотерапии, так и в фиксированной комбинации относительно снижении выраженности основных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у этого контингента больных. Как монотерапия вилдаглиптином, так и сочетание его с метформином способствовали коррекции еще одного важнейшего фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений - АД в виде достоверного снижения САД в I группе в 1,4 раза, во II группе в 1,3 раза, и ДАД в I группе в 1,1 раз, во II группе в 1,2 раза, что было доказательством плейотропного гипотензивного эффекта вилдаглиптина, обусловленного адекватной коррекцией гиперинсулинемии, ответственной за формирование артериальной гипертензии у лиц СД 2-го типа и МС [57, 58].
4. Терапия вилдаглиптином и его сочетанием с метформином способствовала достоверной коррекции параметров липидного обмена по отношению к ОХС, ХСЛПНП, ХСЛПОНП, ТГ, КА и недостоверной коррекции ХСЛПВП. Так частота регистрации дислипидемии у больных (усредненное значение по совокупности параметров) в I группе снизилась в 1,7 раз, во II группе в 1,5 раз. В III группе отмечено увеличение числа больных с нарушением липидного обмена через 6 месяцев лечения в 1,1 раз. Таким образом, эффективность лечения по данным липидного обмена составила в I группе 71%, во II группе 71,5% [59, 141].
5. За 6 месяцев лечения вилдаглиптином, а также сочетанием его с мет­фор­мином было получено статистически достоверное уменьше­ния частоты регистрации ишемических изменений на ЭКГ: в I группе в 4 раза, во II группе в 3 раза. Кроме этого, терапия вилдаглиптином предотвратила развитие гипертрофии и дилятации серд­ца. А во II группе даже было зарегистрировано некоторое увеличение фракции выброса и фракции укорочения левого же­лу­дочка [63]. Даже незначительное улучшение в функциональном состоянии сердца у лиц, имеющих сочетание СД 2-го типа и МС, является положительным фактом, свидетельствующим против ремоделирования левого желудочка и декомпенсации сердца.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Больным СД 2-го типа в сочетании с МС необходимо назначение вилдаглиптина, а также его сочетание с метформином с целью адекватной и безопасной коррекции гликемии.
2. В связи с глюкозозависимым, т. е. физиологичным действием вилдаглиптин представляется удобным и безопасным назначать его также и пациентам пожилого возраста, т.к. он не вызывает рис­ка развития гипогликемических состояний, не требует постоянного мониторинга гликемии, не приводит к резкой декомпен­сации в случае пропуска одной дозы препарата.
3. Ввиду важности потенциальной способности глиптинов оказывать протективное действие на β-клетки поджелудочной железы (что даст надежду пациентам сохранить их функцию), рекомендовать прием вилдаглиптина как в виде монотерапии, так и в сочетании с метформином больным СД 2-го типа в сочетании с МС.
4. Учитывая независимое влияние, оказываемое вилдаглиптином и его сочетания с метформином на показатели ЛО, САД и ДАД, ЭКГ и ЭхоКГ, АО, ИМТ его назначение в виде монотерапии с учетом установленных плейотропных эффектов позволит еще более усилить приверженность больных к лечению.
5. Рекомендовать использование основных результатов исследования в лекционном материале курсов усовершенствования врачей и учебном процессе медицинских университетов.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Abdullayev, O.S. Şəkərli diabet xəstəliyi zamanı lipoperoksidləşmə prosesinin və antioksidant mühafizə sisteminin vəziyyəti / O.S. Abdullayev, A.D. Məlikova, A.M. Əfəndiyeva // Azərbaycan Tibb Jurnalı, – Bakı: - 2011. №3, – s. 12-15.
2. Baxşəliyev, A.B. Ürəyin işemik xəstəliyində trombolitik terapiyada metabolik sindrom risk faktorudur / A.B. Baxşəliyev, R.J. Cəfərov // Sağlamlıq, – Bakı: -2008. №1, – s. 199-201.
3. Cəfərov, R.İ. Metabolik sindrom ilə yanaşı kəskin koronar sindromu olan xəstələrdə koronar rezervin qiymətləndirilməsi // – Bakı: Sağlamlıq,– 2016. №3, s. 96-103.
4. Daşdəmirova, R.C. Metabolik sindromun epidemiologiyası, onun ürək-damar xəstəliyi ilə birgə gedişinin xüsusiyyətləri və müalicə prinsipləri // – Bakı: Sağlamlıq, – 2012. №3, – s. 79-89.
5. Əhmədova, Z.Q. II tip şəkərli diabet xəstələrində ürək-damar fəsadlarının inkişaf ritminin bəzi amillərinin diaqnostik əhəmiyyəti / Z.Q. Əhmədova, A.D. Hümbətova / Sağlamlıq, – Bakı: - 2014. №2, – s. 191-195.
6. Əsgərov, M.M. Arterial hipertenziyası olan 2 tip şəkərli diabetlə olan xəstələrdə bəzi antropometrik göstəricilər // – Bakı: Sağlamlıq, – 2008. №1, – s. 195-198.
7. İbrahimov, Ə.Z. II tip şəkərli diabeti olan xəstələrdə piylənmənin kompleks müalicəsi // – Bakı: Sağlamlıq, – 2010. №3, – s. 164-167.
8. Qasımova, A.Ş. Diabetik mikroangiopatiyaların patogenezində oksidativ stress və toxumaların limfadrenajının pozulması / A.Ş. Qasımova, M.X. Əliyev, E.M. Əliyev [və b.] // Sağlamlıq, – Bakı: – 2016. № 5, s. 47-51.
9. Quliyev, O.A. Şəkərli diabeti olan xəstələrdə ağrısız miokard işemiyası / O.A. Quliyev, A.B. Baxşəliyev, K.Ə. Ağayeva // Sağlamlıq, – Bakı: - 2010. №1, – s. 161-164.
10. Məhərrəmov, M.Ə. Daxili orqanların xəstəliklərinin diaq­nozu və müalicəsi [3 cilddə] / M.Ə. Məhərrəmov, R.M. Məmmədhəsənov, A.B. Hacıyev[və b.] – Bakı: Elm və təhsil, – c. 3.– 2012. – 950 s.
11. Məmmədhəsənov, R.M. Endokrinologiya. Dərslik. / R.M. Məmmədhəsənov. – Bakı: Qismət, – 2008. – 238 s.
12. Şahverdiyev, H.G. Şəkərli diabetin patogenezində lipid mübadiləsinin və hemostazın pozulması, onların korreksiyasının diabetik pəncə sindromunun profilaktika və müalicəsində əhəmiyyəti // – Bakı: Sağlamlıq, – 2019. №1,–s. 35-39.
13. Şəkərli diabet (tip 2) xəstəliyinin diaqnostika və müalicəsi üzrə protokol / tərtib. ed. R.M. Məmmədhəsənov [və b.], red. C. Məmmədov – Bakı: Tərəqqi, – 2009. – 36 s.
14. Şirəliyeva, G.Ş. Diabet dislipidemiyası: diaqnostik meyarlar və müalicə prinsipləri / G.Ş. Şirəliyeva, F.Ə. İbadova, K.A. Qəribova [və b.] // Sağlamlıq, -Bakı: - 2020. №1, – s. 20-25.
15. Азизов, В.А. Анализ взаимосвязей между липидным спектром и другими клинико-лабораторными показателями при сахарном диабете типа 2 с артериальной гипертензией у женщин / В.А. Азизов, В.А. Мирзазаде, М.М. Аскеров // Кардиология, – 2007. №2, – с. 39-41.
16. Азизов, В.А. Артериальная гипертензия / В.А. Азизов, В.А. Мирзазаде, М.М. Аскеров – Баку: АзерДиаб, – 2006. – 168 с.
17. Азизов, В.А. Влияние структурированного обучения больных сахарным диабетом II типа с артериальной гипертензией на показатели артериального давления / В.А. Азизов, В.А. Мирзазаде, К.А. Гарибова // Вестник современной клинической медицины, – 2020. т.13, в. 4, – с. 7-12.
18. Азизов, В.А. Риск инфаркта миокарда у находившихся на амбулаторном лечении женщин, больных сахарным диабетом типа 2 / В.А. Азизов, В.А. Мирзазаде, Э.З. Керимова // Saglamlıq, – Bakı: - 2010. №1, – c. 164-167.
19. Алиева, А.A. Критерии компенсации углеводного обмена при сахарном диабете I и II типов // – Bakı: Sağlamlıq, – 2019. №5, – s. 124-129.
20. Алиева, Т.Т. Индекс клинико-метаболического статуса как показатель эффективности комплексной терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // – Казань: Казанский медицинский журнал, - 2014. т. 95, №6, – с. 791-794.
21. Алиева, Т.Т. Динамика распространённости сахарного диабета в Азербайджанской Республике в 1994-2012 гг. И прогноз на 2030 г. // – Казань: Казанский медицинский журнал, – 2014. т. 95, №4 – с. 566-569.
22. Алиева, Т.Т. Распространенность сахарного диабета среди городского населения Азербайджана // Azərbaycan tibb jurnalı, – Bakı: – 2008. №4, – с. 59-60.
23. Алиева, Т.Т. Сахарный диабет в Азербайджанской Республике, странах СНГ и Европы. Тенденция развития / T.T. Алиева. – Баку: АзерДиаб, –2007. – 200 с.
24. Аметов, А.С. Влияние ингибиторов ДПП- 4 на функциональное состояние миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа / А.С. Аметов, Т.А. Трифонова // Фарматека, – Москва: - 2012. №10, – с. 93-100.
25. Аметов, А.С. Гомеостаз глюкозы у здорового человека в различных условиях. Современный взгляд / A.С. Аметов, Я.В. Пуговкина, Н.А. Черникова // Эндокринология: новости, мнения, обучение, – Москва: - 2016. №1, – с. 45-55.
26. Аметов, А.С. Кардиопротективный эффект агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 / А.С. Аметов, Л.Л. Камынина, З.Г. Ахмедова // Кардиология, – Москва: - 2014. т. 54, №7, – с. 92-96.
27. Аметов, А.С. Негликемические эффекты ингибиторов ДПП-4 / А.С. Аметов, Л.Л. Камынина // Терапевтический архив, – Москва: - 2013. т. 85, № 1, – с. 98-102.
28. Аметов, А.С. Новая возможность достижения цели лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / А.С Аметов, Е.В. Карпова // – Москва: Русский медицинский журнал, –2008, т. 16, № 28, – с. 1854-1857.
29. Аметов, А.С. Роль и место инкретинов в достижении всестороннего гликеми­ческого контроля / А.С. Аметов, А.В. Бращенкова // Эндокрино­логия, – Москва: - 2011. №27, – с. 1690.
30. Анциферов, М.Б. Глюкагоноподобный пептид-1, от физиологии к эффективному управлению сахарным диабетом 2-го типа // – Москва: Фарматека, – 2012. № 3, – c. 7-12.
31. Ахмедова, З.Г. Современный взгляд на сахарный диабет / З.Г. Ахмедова. – Баку: изд-во «Адилоглы», – 2014. – 604 с.
32. Беленков, Ю.Н. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики / Ю.Н. Беленков, Е.В Привалова, В.Ю. Каплунова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, – Москва: - 2018. т. 14, №5, – с. 757-764.
33. Болотова, Е.В. Взаимосвязь индекса массы тела и абдоминального ожирения на примере сельской популяции Краснодарского края / Е.В Болотова, И.В. Самородская, И.М. Комиссарова // Ожирение и метаболизм, – Москва: - 2016. т.13, №1, – с. 25-31.
34. Вербовой, А.Ф. Сердечно-сосудистая безопасность в терапии сахарного диабета 2-го типа / А.Ф. Вербовой, А.В. Пашенцева, Ю.А. Долгих [и др.] // Медицинский Совет, – Москва: - 2016. №19, – с. 122-125.
35. Власенко, М.В. Современные аспекты коррекции гипергликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Международный эндокринологический журнал, – 2010. т. 2, №26.
36. Глобальный план борьбы с диабетом 2011-2021 Международная диабетическая федерация: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: http://www.diafond.kz/images/artikles/official/inter/global\_plan.pdf
37. Грачева, С.А. Распространенность сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом / С.А. Грачева, И.И. Клефортова М.Ш. Шамхалова // Сахарный диабет, – Москва: - 2012. т. 15, №1, – с. 49–55.
38. Гумбатов, Н.Б. Эпидемиология сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена в Азербайджане / Н.Б. Гумбатов, А.Ф. Зейналов, Т.Т. Алиева // Метаболизм, – Баку: - 2000. №2, – с. 15-18.
39. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет, – Москва: - 2017. т. 20, №1S, – с. 1-121
40. Дедов, И.И. Cахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации / И.И. Дедов, В.В. Омельяновский, М.В. Шестакова [и др.] // Сахарный диабет, – Москва: - 2016. т. 19, №1 – с. 30-43.
41. Дедов, И.И. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.С. Аметов [и др.] // Сахарный диабет, – Москва: - 2015. т. 18, №1, – с. 5–23.
42. Дедов, И.И. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.С. Аметов [и др.] // Сахарный диабет, - – Москва: - 2011. т. 14, №1, – с. 95-105.
43. Дедов, И.И. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомишеней для новых лекарственных средств / И.И. Дедов, В. А. Ткачук, Н. Б. Гусев [и др.] // Сахарный диабет, – Москва: - 2018. т. 21, №5, – с. 364-375.
44. Дедов, И.И. Сахарный диабет. / Под ред. И.И. Дедова, М.В Шестаковой – Москва: ООО "МИА" – 2013. – 46 с.
45. Дедов, И.И. Сахарный диабет типа 2: От теории к практике / И.И. Дедов, М.В. Шестакова – Москва: Медицинское информационное агентство, – 2016. – 576 с.
46. Дедов, И.И. Экономические затраты на сахарный диабет 2 типа и его основные сердечно-сосудистые осложнения в Российской Федерации / И.И. Дедов, А.В. Концевая, М.В. Шестакова [и др..] // Сахарный диабет, – Москва: - 2016. т. 19, №6, – с. 518-527.
47. Дедов, И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клиникостатистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет, – Москва: - 2017. т. 20, №1, – с. 13-41.
48. Джанашия П.Х. Мирина Е.Ю. Нарушение липидного обмена при сахарном диабете 2 типа и варианты его коррекции // РМЖ, 2008, т.16, с.1156- 1567.
49. Демьяненко, В. Возможности ингибиторов ДПП-4 в современной терапии сахарного диабета 2-го типа: рекомендации специалистов // International journal of endocrinology, – 2011. т. 3, №35, - с. 18-22.
50. Джафарова, Р.Э. Сахарный диабет как медико-социальная проблема // – Bakı: Sağlamlıq, – 2012, №5, – с. 35-37.
51. Драпкина, О.М. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний / О.М. Драпкина, С.О. Елиашевич, Р.Н. Шепель // Российский кардиологический журнал, – 2016. №6, – с. 73–79.
52. Ежов, М.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза / М.В. Ежов, И.В. Сергиенко, Д.М. Аронов [и др.] // Российские рекомендации. VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии, – 2017. №3, – с. 5-22.
53. Жернакова, Ю.В. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертонией. По данным исследования ЭССЕ-РФ / Ю.В. Жернакова, И.Е.Чазова, Е.В.Ощепкова [и др.] // Системные гипертензии, – 2018. т.15, №1, – с. 56-62.
54. Журавлёва, Л.В. Роль ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в современной терапии сахарного диабета 2 типа // Л.В. Журавлёва, М.В. Филоненко // Восточноевропейский журнал внутренней и семейной медицины, – 2020. №2, – с. 80-84.
55. Журавлева, Л.В. Сердечная недостаточность у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: особенности патогенеза и лечения / Л.В. Журавлева, М.В. Куликова // Medicine of Ukraine, – 2016, №9 (205), – с. 20-23.
56. Захарова, И.Н Метаболический синдром у детей и подростков / И.Н Захарова, С.И. Малявская, Т.М. Творогова [и др.] // Медицинский совет, – Москва: - 2017. №1, – с. 204-211.
57. Исмаилова, Г.А. Влияние глиптинов на углеводный обмен и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа при сочетании с метаболическим синдромом // – Москва: Терапевт, – 2015. №10, – с. 41-50.
58. Исмаилова, Г.А. Влияние ингибитора ДПП-4 Вилдаглиптина на динамику артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с метаболическим синдромом // X Международная научно-практическая конференция «Международное научное обозрение проблем и перспектив современной науки и образования», – США, Бостон: – 2016, – c. 294-298.
59. Исмаилова, Г.А. Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на показатели липидного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с метаболическим синдромом // – Минск: Кардиология в Беларуси, – 2016. т. 8, №1, – c. 138-147.
60. Исмаилова, Г.А. Изучение протективного действия Галвуса на бета-клетки при сахарном диабете 2-го типа с метаболическим синдромом // – Bakı: Sağlamlıq, – 2016. №1, – s. 114-120.
61. Исмаилова, Г.А. Инкретины – современный подход к лечению сахарного диабета 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом // – Bakı: Metabolizm Jurnalı, – 2016. cild 13, №1, – s. 21-25.
62. Исмаилова, Г.А. Инновации в лечении сахарного диабета 2-го типа: применение глиптинов // – Bakı: Azərbaycan Tibb Jurnalı, – 2014. – №2, – s. 116-119.
63. Исмаилова, Г.А. Особенности эхокардиографических показателей у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом в зависимости от гипогликемической терапии // – Bakı: Azərbaycan Tibb Jurnalı, – 2016. №2, – s. 35-40.
64. Исмаилова, Г.А. Сахарный диабет в сочетании с метаболическим синдромом – одна из основных проблем современной эндокринологии // – Баку: Биомедицина, – 2015. – №2, – c. 33-35.
65. Камбарова, Г.А. Влияние сахарного диабета типа на частоту развития онмк / Г.А. Камбарова, Е.С. Утеулиев, Т.В. Попова [и др.] // Вестник КазНМУ, –Алматы: - 2018. №1, – с. 250-253.
66. Керимкулова, А.С. Ассоциация лептина с ожирением и артериальной гипертонией в группе этнических киргизов / А.С. Керимкулова, О.С. Лунегова, А.Э. Миррахимов [и др] // Тер.архив, – Москва: - 2014. т. 86, №1, – с. 49-53.
67. Ким, С.С. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации ситаглиптина/метформина по сравнению с глимепиридом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование / С.С. Ким, И.Ч. Ким, К.Д. Ли [и др.] // Эндокринология: новости, мнения, обучение, – Москва: - 2017. №4, – с. 64-78.
68. Ковалева, О.Н. Метаболический синдром: проблемы диагностики и прогностические критерии / О.Н. Ковалева, Н.А. Кравченко, Т.Н. Амбросова [и др.] // Internal Medicine, – Москва: - 2008. №1(7), – с. 1/7-7/7.
69. Кураева, Т.Л. Терапия сахарного диабета 2 типа у детей и подростков: метформин как первый препарат выбора // – Москва: Вопросы современной педиатрии, – 2012. т.11, №1, – с. 162-166.
70. Левит, Ш. Сахарный диабет 2 типа: время изменить концепцию / Ш. Левит, Ю.И. Филиппов, А.С Горелышев // Сахарный диабет, – Москва: - 2013. №1, – с. 91-102.
71. Лупанов, В.П. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет: вопросы диагностики, медикаментозного и хирургического лечения, прогноз (обзор) // – Москва: Медицинский совет, – 2013. №3, – с. 52-61.
72. Магеррамов, М.А., Исмаилова, Г.А. Метаболический синдром и сахарный диабет // Ə.e.x., t.e.d. Zəhra Tahir qızı Quliyevanın 90 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi konfransın materialları, – Bakı: – 2013, – s. 213-215.
73. Майоров, А.Ю. Самоконтроль гликемии – неотъемлемый компонент лечения сахарного диабета / А.Ю. Майоров, О.Г. Мельникова, Ю.И. Филиппов // Медицинский совет, – Москва: - 2013. №1-2, – с. 90-97.
74. Мамедгасанов, Р.М. Новая эра в лечении сахарного диабета 2-го типа / Р.М. Мамедгасанов, Г.А. Исмаилова // Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, - – Bakı: – 2016. №1, – s. 25-31.
75. Мамедгасанов, Р.М., Исмаилова, Г.А. Действие ингибиторов ДПП-4 на факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа // ATU-nun insan anatomiyası kafedrasının yaradılmasının 95 illik yubileyinə həsr olunmuş beynalxalq elmi konfrans materiallarının toplusu, –Bakı: – 2014, – s. 228-232.
76. Мамедгасанов, Р.М., Исмаилова, Г.А. Повышение эффективности гипогликемической терапии у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с метаболическим синдромом // Материалы VI Международной конференции «European Applied Sciences: challenges and solutions», –Германия, Штутгарт: – 2016, – p. 30-32.
77. Мамутов, Р.Ш. Прогностическая значимость факторов риска и анамнестических данных на смертность больных стабильной стенокардии при 5 летнем проспективном наблюдении (фрагмент регистра ОКС/ОИМ) / Р.Ш. Мамутов, Д.А. Мамараджапова // Евразийский кардиологический журнал, –2017. № 1, – с. 44-48.
78. Маркова, Т.Н. Гормональные аспекты формирования ожирения и метаболического синдрома в этнических группах (на примере популяции Чувашской Республики) / Т.Н. Маркова, В.А. Кичигин, И.В. Мадянов [и. др.] // Тер.архив, – Москва: - 2014. т. 86, №5, – с. 73-77.
79. Маслова, О.В. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений / О.В. Маслова, Ю.И.Сунцов // Эпидемиология, – Москва: - 2011. т. 14, №3, – с. 6-11.
80. Моргунов, Л.Ю. Терапия сахарного диабета 2 типа у пожилых пациентов: риски и перспективы / Исследования и практика в медицине, – 2017. т. 4, №4, – с. 110-124. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-12.
81. Мохорт, Т.В. Новые подходы к антигипергликемической терапии / Т.В. Мохорт, И.А. Билодид // Медицинский вестник, – Минск: - 2014. №33, – с. 11-18.
82. Недосугова, Л.В. Роль препаратов сульфонилмочевины в развитии сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа // – Москва: Сахарный диабет, – 2013. т. 13, № 2, – с. 26–35.
83. Оганов, Р.Г. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р.Г. Оганов, И.Н. Денисов, В.И. Симаненков [и. др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, – 2017. т. 16, №6, – с. 5-56. https://doi. org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
84. Оскола, Е.В. Ангиопротективные свойства сахароснижающих препаратов из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 / Е.В. Оскола, А.Т. Шубина, Ю.А. Карпов // Тер.архив, – Москва: - 2013. т. 85, №9 – с. 107-112.
85. Пакус, Е.Н. Динамика гормональной активности жировой ткани и инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2-го типа и ожирением при использовании инкретиномиметиков / Е.Н. Пакус, С.В. Воробьев, И.А. Вемидов // Вестник новых медицинских технологий, – Тула: - 2010. т. XVII, №1, – с. 235-236.
86. Парфенова, Н.С. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения / Н.С. Парфенова, Д.А. Танянский // Артериальная гипертензия, – Ст.Петербург: - 2013. т. 19, №1, – с. 84-96.
87. Пашкова, Е.Ю. Новые терапевтические возможности в лечении сахарного диабета 2-го типа, добавление к лираглутиду инсулина детемир. // – Москва: Пробл. эндокринологии, – 2013. т. 59, №4, – с. 50-55.
88. Петунина, Н.А Ситаглиптин – первый в мире ингибитор ДПП-4 / Н.А. Петунина, Е.В. Гончарова, М.Э. Тельнова [и др.] // Медицинский совет, – Москва: - 2019. №4, – с. 14-19.
89. Петунина, Н.А. Кардиоваскулярная безопасность глиптинов / Н.А. Петунина, Е.В. Гончарова, С.А. Потапова // Медицинский совет, – Москва: - 2017. №3, – с.32-37.
90. Порядин, Г.В. Патофизиологические аспекты метаболического синдрома / Г.В. Порядин, Л.Н. Осколок // Лечебное дело, – Москва: - 2011. №4, – с. 4-10.
91. Потапова, С.А. Сравнительная характеристика кардиоваскулярной безопасности сахароснижающих препаратов / С.А. Потапова, Е.В. Гончарова, Н.А. Петунина // Лечебное дело, – Москва: - 2016. №2 – с. 76-88.
92. Резник, Е.В. Алгоритм ведения больных с артериальной гипертонией при метаболическом синдроме / Е.В. Резник, И.Г. Никитин // Архивъ внутренней медицины, – Нижний Новгород: - 2019. т .9, №5, – с. 327-347.
93. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом: клинические рекомендации: [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения РФ, – Москва 2013. – 42 с. URL: <https://mzdrav.rk.gov.ru/> file/mzdrav\_18042014\_Klinicheskie\_rekomendacii\_Metabolicheskij\_sindrom.pdf
94. Ростова, М.А. Сахарный диабет как сопутствующее заболевание / М.А. Ростова, М.П. Робская // В помощь практикующей медицинской сестре, – Москва: - 2017. №3, – с. 3-79.
95. Ротарь, О.А. Распространенность кардиометаболических нарущений, поражения органов-мишеней и механизмы их прогрессирования у офисных работников: / Автореферат диссертации доктора медицинских наук) / - СПб., 2016. - 250 с.
96. Скворцов, В.В. Современные аспекты фармакотерапии сахарного диабета 2 типа - фокус на ингибиторы ДПП-4 / В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко // Качественная клиническая практика, – 2012. №1. – с. 28-34.
97. Соколова, Л.К. Сахарный диабет и атеросклероз. Роль процессов воспаления в патогенезе (обзор литературы) / Л.К. Соколова, В.М. Пушкарев, В.В. Пушкарев [и др.] // Международный эндокринологический журнал, – 2017. т.13, № 7, – с. 486-498.
98. Соловьева, А. В. Особенности развития метаболического синдрома у женщин / А. В. Соловьева, И. И. Дубинина // Сахарный диабет, – Москва: - 2012. т. 15, №1, – с. 57-62.
99. Спасов, А.А. Научные подходы к комбинированной терапии сахарного диабета типа 2 / А.А. Спасов, М. В. Чепурнова // Обзорные статьи выпуск, – 2011. №1 (37), – с. 8-12 .
100. Тажиева, А.Е. К вопросу о распространенности и управлении сахарным диабетом / А.Е. Тажиева, В.Л. Резник, К.С. Абсатарова // Вестник. Каз. НМУ, - 2016. №1, – с. 415-416.
101. Тарасенко, Н.А Сахарный диабет: действительность, прогнозы, профилактика // Современные проблемы науки и образования, – Москва: - 2017. № 6.
102. Терещенко, И.В. Адипонектин в норме и патологии / И.В. Терещенко, Я.А. Каменских, А.А. Суслина // Терапевтический архив, –Москва: - 2016. т. 88, №12, – с. 126-132.
103. Трухачева, Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях / Н.В. Трухачева. ‒ Москва: ГЭОТАР-Медиа, – 2012. –384 с.
104. Учамприна, В.А. Метаболический синдром: аргументы «за» и «против» / В.А. Учамприна, Т.И. Романцова, М.Ф. Калашникова // Ожирение и метаболизм, – Москва: - 2012. т. 9, №2, – с. 17-27.
105. Халимов, Ю.Ш. Вилдаглиптин, место в терапии сахарного диабета // – Москва: Сахарный диабет, – 2010. т. 13, №3, – с. 92-96.
106. Хурс, Е.М. Вегетативный дисбаланс в патогенезе метаболического синдрома / Е.М. Хурс, П.В. Андреев, А.В. Поддубная [и др.] // Клиническая медицина, – Москва: - 2010, №6, – с. 39-42.
107. Чазова, И.Е. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями / И.Е. Чазова, С.В. Недогода, Ю.В. Жернакова [и. др.] // Кардиологический вестник, – 2014. т. 9, №5, – с. 3-57.
108. Шальнова, С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / С.А. Шальнова, А.О. Конради // Российский кардиологический журнал, – Санкт-Петербург: - 2012. №5 (97), – с. 6–11.
109. Шестакова, М. В. Сахарный диабет 2 типа: легко ли поставить диагноз и как выбрать лечение / М. В. Шестакова, О.Ю. Сухарева // Доктор.Ру. – 2017. №13 (142) — 14 (143), – с. 44–51.
110. Ширалиева, Р.К. Взаимосвязь адипонектина с инсулинорезистентностью у больных с диабетической нейропатией / Р.К. Ширалиева, Н.Г. Гейдарова, С.Р. Оруджева [и др.] // Sağlamlıq, – Bakı: - 2019. №1, – s. 107-113.
111. Шуваев, И.П. Особенности течения ишемической болезни сердца при мета­бо­лическом синдроме / И.П. Шуваев, Э.У. Асымбекова, Ю.И. Бузиаш­вили // Креативная кардиология, – Москва: - 2017, №11 (1), – с. 20-30.
112. Щепанкевич, Л.А. Липидснижающая терапия у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений / Л.А Щепанкевич, Ю.А. Нико­лаев, Е.Г. Новикова [и др.] // РМЖ «Медицинское обозрение», – Москва: - 2019. №10 (I), – с. 15-18.
113. Ades, P. Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study / P. Ades, D.B. Panagiotakos, C. Pitsavos [et al.] // Am. Heart J., – 2004. v.147, №1, – p. 106-112.
114. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes // Diabetes Care, – 2007. v. 30, suppl.1, – p. 4–41.
115. Ansar, S. Postprandial hyperglycemia, endotelial dysfunction and cardiovascular risk: focus on incretins / S. Ansar, J. Koska, P.D. Reaven // Cardiovascular Diabetology, – 2011. №10, – p. 61.
116. Aschner, P. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes / P. Aschner, H L. Katzeff, H. Guo [et al] // Diabetes Obes. Metab., – 2010. v.12, №3 – p. 252-261.
117. Bosi, E Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus / E. Bosi, F. Dotta, Y. Jia [et al.] // Diabetes Obes. Metab., – 2009. v.11, №5, – p. 506- 515.
118. Butler, A.E. Beta-deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes // Diabetes, – 2003. v.52, №1, – p. 102-110.
119. Catapano, A.L. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias/ A.L. Catapano, I.Graham, G.De Backer [et al.] // Eur. Heart J., – 2016. v. 37, №39, – p. 2999-3058.
120. Chavali, V. Predictors and prevention of diabetic cardiomyopathy / V. Chavali, S.C. Tyagi, P.K. Mishra // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, – 2013. v. 6, – p. 151–160.
121. Cook, S. Prevalence of a metabolic syndromephenotype in adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / S. Cook, M. Weitzman, P. Auinger [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med., – 2003. v.157, №8, – p. 821-827.
122. Deacon, C.F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes, a comparative review // Diabetes, Obesity and Metabolizm, – 2011. v.13, №1, – p. 7-8.
123. Deacon, C.F., Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: comparison, efficacy and safety / C.F. Deacon, J.J. Holst // Expert Opinion Pharmacotherapy, – 2013. v. 14 (15), – p. 2047-2058. doi: 10.1517/ 14656566.2013.824966
124. Dedov, I. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study) / I. Dedov, M. Shestakova, M.M Benedetti [et al.] Diabetes Res. Clin. Pract., – 2016. v. 115, – p. 90-95. doi: 10.1016/j.diabres. 2016.02.010.
125. Drucker, D.J. The biology of incretin hormones // – Cell. Metab., – 2006. – v.3, – p.153-165.
126. Elashoff, M. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies / M. Elashoff, A.V. Matveyenko, B. Gier [et al.] // Gastroenterology, – 2011. v. 141, №1, – p. 150-156.
127. Ellis, S.L. Effect of sitagliptin on glucose control in adult patients with Type 1 diabetes, a pilot, double-blind, randomized, crossover trial / S.L. Ellis, E.G. Moser, J.K. Bergeon [et al.] / Diabetic Medicine, – 2011. . 28, №10, – p. 1176-1181.
128. Flegal, K. Association of all-cause mortality with health – overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis / K. Flegal, B. Kit, H. Orpana [et al.] // JAMA, – 2013. v. 309, №1, – p. 71-82. doi: 10.1001/jama.2012.113905
129. Fonseca, V. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes / V. Fonseca, A. Schweizer, D. Albrecht [et al.] // Diabetologia, – 2007. v. 50, №6 – p. 1148-1155.
130. Gallwitz, B Clinical use of DPP-4 inhibitors / B. Gallwitz – 2019. v.10, – p. 389-395. doi.org/10.3389/fendo.2019/00389
131. Gilliford, M. Mortality and type 2 diabetic subjects prescribed metformin and sulfonylurea drugs in combination, cohorf study / M. Gilliford, R. Latinovic // Diabetes Metab. Res Rev., – 2004. v.20, №3, – p. 239-245.
132. Goke, B. Efficacy and safety of vildagliptin monotherapy during 2-year treatment of drug-naive patients with type 2 diabetes, comparison with metformin / B. Goke, K. Hershon, D. Kerr [et al.] // Horm. Metab. Res., – 2008. v.40, №12, – p. 892-895.
133. Gomez, N. Dipeptidyl peptidase IV inhibition improves cardiorenal function in overpacing-induced heart failure // Eur. J. Heart Fail., – 2012, v.14, №1, – p. 14-21.
134. Green, J.B. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / J.B. Green, M.A. Bethel, P.W. Armstrong [et al.] // N Engl. J. Med., – 2015. vol. 373, №3, – p. 232-242.
135. Group, S.R. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control / S.R. Group, J.T. Wright, Jr, J.D. Williamson [et al.] // N. Engl. J. Med., – 2015. №373 (22), - p. 2103-2116.
136. Grundy, S.M. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association. National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement / S.M. Grundy, J.I. Cleeman, S.R. Daniels [et al.] // Circulation, – 2007. v.112, №17, – p. 2735–2752.
137. Gul, O.O. Effect of sitagliptin monotherapy on serum total ghrelin levels in people with type 2 diabetes / O.O. Gul, S. Kıyıcı, C. Ersoy [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract., – 2011. v. 94, №2, – p. 212-216.
138. Hemminqsen, B. Oral hypoglycemic agents, insulin resistence and cardiovascular disease in patient with type 2 diabetes / B. Hemminqsen, S. Laud, J. Wetterslev [et al.] // Eur. Journal Endocrinol., – 2009. v.12, №3, – p. 27-30.

http://www. who.int/diabetes/publications/diagnosis\_diabetes2011/en/ (дата обращения — 11.10.2017).

1. IDF Diabetes Atlas, International Diabetes Federation. – 7th Edition, – 2015. – 142 p. http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html (дата обращения — 11.10.2017).
2. Ihnat, M.A. Attenuated superoxide dismutase induction in retinal cells in response to intermittent high versus continuous high glucose / M.A. Ihnat, R.C. Kaltreider, Y.E. Thorpe [et al.] // Am. J. Biochem. Biotechnol., – 2007. – v..3, №1, – p. 16-23.
3. Ismayilova, G.A., Gasimova, F.N. Galvus the correction of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome // Symposium of the International Atherosclerosis Society "Anitschkow Days" – St.Petersburg, Russia: – June 2-4, – 2016, – p. 231.
4. Iwasaki, T. Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus // Hepatogastroenterology, – 2011. v. 58, №112, – p. 2103-2105.
5. Karasik, A. Sitagliptin added to ongoing metformin therapy enhanced glycemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes / A. Karasik, B. Charbonnell, J. Liu [et al.] // Diabetes, – 2006, v.55, Suppl. l, – p. 119-120.
6. Larochelle, P. β-Blokers in Hypertension, Studies and Meta- analyses over the years / P. Larochelle, W.T. Sheldon, Y. Lacourciere // Canadian Journal of Cardiology, – 2014. v.30, №5, – p. 16-22.
7. Lim, S.S. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S.S. Lim, T. Vos, A.D. Flaxman [et al.] // Lancet, - 2012. №380 (9859), – p. 2224-2260.
8. Linnebjerg, H. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide / H. Linnebjerg, P.A. Kothare, S. Park [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology, – 2007. v..63, №3, – p. 317-327.
9. Ma, S.H. Interaction of body mass index and diabetes as modifiers of cardiovascular mortality in a cohort study / S.H. Ma, B.Y Park, J.J. Yang [et al.] // J. Prev. Med. Public Health, – 2012. v. 45, №6, – p. 394-401. doi: 10.3961/jpmph. 2012.45.6.394.
10. Manussi, E. All-cause mortality in diabetic patients treated with combination of sulfonylureas and biguanides / E. Manussi, M. Monamy, G. Masott [et al.] // Diabetes Metab. Res. Rev., – 2004. v..20, №1, – p. 44-47.
11. Marrett E. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihiperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain // Diabetes, Obesity and Metabolism, – 2009. v..11, №11, – p. 1138-1144.
12. Mitrakou, A. Type 2 Diabetes Mellitus and the Elderly: An Update on Drugs Used to Treat Glycaemia / A. Mitrakou, N. Katsiki, N.M. Lalic // Curr. Vasc. Pharmacol., – 2017. vol. 15, №1, – p. 19–29. DOI: 10.2174/157016 11146661 60822154816.
13. Monami, M. DPP-4 inhibitors and lipids, systematic review and meta-analysis / M. Monami, C. Lamanna, C. M. Desideri [et al.] // Advances in Therapy, – 2012. vol. 29, №1, – p.14-25.
14. Monami, M. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, a meta-analysis of randomized clinical trials / M. Monami, I. Dicembrini, D.Martelli [et al.] // Curr. Med. Res. Opin., – 2011. v. .27, suppl. 3, – p. 57-64.
15. Morris, N.J. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes / N.J. Morris, S.L. Wang, L.K. Stevens [et al.] // Diabetologia, – 2001. v..44, suppl 2, – p. 14-21.
16. Mouquet, F. Metabolic syndrome and collateral vessel formation in patients with documentedoccluded coronary arteries: association with hyperglycaemia, insulinresistance, adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1 / F. Mouquet, F. Cuilleret, S. Susen [et al.] // Eur. Heart J., – 2009. v. 30, №7, – p. 840–849.
17. Neumiller, J.J. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors // J. Am. Pharm. Assoc., – 2009. v.49, suppl. 1, – p. 16-29.
18. Nishioka, T. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves psoriasis // Dermatology, – 2012. v. .224, № 1, – p. 20–21.
19. Noel, R.A. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes, a retrospective, cohort study / R.A. Noel, D.K. Braun, R.E. Patterson [et al.] // Diabetes Care, – 2009. v. 32, №5, – p. 834-838.
20. Nordin, C.  The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence // Diabetologia, – 2010. v. 53, №8 – p. 1552-1561.
21. Ogawa, S. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases systolic blood pressure in Japanese hypertensive patients with type 2 diabetes / S. Ogawa, M. Ishiki, K. Nako [et al.] // Tohoku J. Exp. Med., – 2011. v.223, №2, – p.133-135.
22. Palatini, P. The role of cardiac autonomic fundation in hypertension and cardiovascular disease / P.Palatini, S. Julius // Curr. Hypertens Rep., – 2009. v. 11, №3, – p. 199-205.
23. Patel, A. İntensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes / A. Patel, S. MacMahon, J. Chalmers [et al.] // N. Engl. J. Med., – 2008. v. 358, №24 – p. 2560-2572.
24. Pavlou, D.I. Hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: Targets and management / D.I. Pavlou, S.A. Paschou, P. Anagnostis [et al.] // Maturitas, – 2018. – vol. 112, – p.71–77.
25. Pfutzner, A Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated 55 for up to 76 weeks / A. Pfutzner, E.P. Pacheco, E. Allen [et al.] // Diabetes Obes. Metab., – 2011. v. 13, №6 – p. 567-576.
26. Qi, D.S. Two-year treatment with sitagliptin and initial combination therapy of sitagliptin and metformin provides substantial and durable glycemic control in patients with type 2 diabetes // EASD, Abstract, – 2008. - p.412.
27. Rachas, A Clinical usefulness of the metabolic syndrome forthe risk of coronary heart disease does not exceedthe sum of its individual components in older menand women. The Three-City (3C) Study / A Rachas, C. Raffaitin, P.B. Gateau [et al.] // Heart, – 2012. v.98. №8, – p. 650-655.
28. Ratner, R.E., Hanefeld, M., Shamanna, P. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in patients with type 2 diabetes mellitus in- sufficiently controlled on sulfonylurea ± metformin (GetGoal-S) // Program and abstracts of the 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Lisbon, Portugal. – 2011. Abstract 785.
29. Reaven, G. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes, – 1988. v. 37, №12, – p. 1595-1607.
30. Reid, T. Choosing GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors, weighing the clinical trial evidence // Clinical Diabetes, – 2012. v. 30, №1, – p. 3-12.
31. Reiner, Z. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) / Z. Reiner, A.L. Catapano, G.D. Backer [et al.] // Eur. Heart J., – 2013. №32, – p. 1769-1818.
32. Ruparelia, N. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies / N. Ruparelia, J.T Chai, E.A Fisher [et al.] // Nat. Rev. Cardiol., –2017. Mar; v.14, №3, – p. 133-144. doi: 10.1038/nrcardio.2016.185
33. Ryden, L. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Ryden, S. Standl, M. Bartnic [et al.] // Eur. Heart Journal, – 2007. v. 28, №1, – p. 88-136.
34. Scott, R. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of sitagliptin compared with dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and mild renal insufficiency: The CompoSIT-R study / R. Scott, G. Morgan, Z. Zimmer [et al.] // Diabetes Obes. Metab., – 2018. v. 20 №12, – p. 2876-2884.
35. Sesti, G Ten years of experience with DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus / G. Sesti, A. Avogaro, S. Belcastro [et al.] // Acta Diabetologica, – 2019. v. 56, №6, – p. 605-617. doi: 10.1007/s00592-018-1271-3.
36. Sinha, A. Costs and consequences associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes / A. Sinha, M. Rajan, T. Hoerger [et al.] // Diabetes Care, – 2010. v. 33, №4, – p.695-700.
37. Stratton, I.M. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of the type 2 diabetes (UKPDS 35), prospective observational study / I.M. Stratton, A.I. Adler, A.W. Neil [et al.] // BMJ, – 2000, Aug 12. v. 321, №7258, – p. 405-412.
38. Tamang, H.K. Assessment of adiponectin level in obese and lean Nepalese population and its possible correlation with lipid profile: A cross-sectional study / H.K. Tamang, U. Timilsina, K.P. Singh [et al.] // Indian J. Endocrinol. Metab., – 2013. v. 17, suppl. 1, – p.. 349-354.
39. Tanner, R.M. Association of the metabolic syndrome with atrial fibrillation among United States adults (from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke [REGARDS] Study) / R.M. Tanner, U. Baber, A.P. Carson [et al.] // Am. J. Cardiol., – 2011. v. 108, №2, – p. 227-232.
40. Toth, A.E. Compounds blocking methylglyoxal-induced protein modification and brain endothelial injury / A.E. Toth, A. Toth, F.R. Walter [et al.] // Arch. Med. Res., – 2014. v. 45, №8, – p. 753-764.
41. Tseng, C.L. Seasonal patterns in Monthly Hemoglobin A1c Values / C.L. Tseng, M. Brimacombe, M. Xie [et al.] // Amer. Journal Epidemiol., – 2003. v. 161, №6, – p. 565-574.
42. UK Prospective Diabetes Group (UKPDS) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin companed with clonventional treatment and risk of complication patient with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet, –1998. v. 352, №9131, – p. 837-853.
43. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus / ed. World Health Organization, – Abbreviated report of a WHO consultation (WHO/NMH/CHP/CPM/11.1) – 2011. – 25 p.
44. Vigersky R.A. An overview of management issues in adult patients with type 2 diabetes mellitus // J. Diabetes Sci. Technol., – 2011. v. 5, №2, – p. 245-250.
45. Vyssoulis, G. Metabolic syndrome and atrial fibrillation in patients with essential hypertension. Hypertension Unit, 1st Cardiology Department, Hippokration Hospital, Athens Medical School, Greece / G. Vyssoulis, E. Karpanou, D. Adamopoulos [et al.] // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis., 2013. v. 23, №2, – p. 109-114.
46. Wajchenberg, B.L. B-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment // Endocrine Reviews, – 2007. v. 28, №2, – p.187-218.
47. Wallase, T.M. Use and abuse of HOMA modeling / T.M. Wallace, , J.S. Levy, D.R Matthews. // Diabetes Care, – 2004. v. 27, №6, – p. 1487-1495.
48. Wang, B. Effects of incretins on blood presseure: A promising therapy for type 2 diabetes mellitus with hypertension / B. Wang, Y. Ni, J. Zhong [et al.] // Diabetes, – 2012, v. 4, №1, – p. 22-29.
49. Whelton, P.K. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Associat ion Task Force on Clinical Practice Guidelines / P.K. Whelton, R.M. Carey, W.S. Aronow [et al.] // Hypertension, – 2018. v. №6, – e13-e115.
50. Williams, B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension/ B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // Eur. Heart J., – 2018. 39 (33), – p. 3021-3104.

**Список условных сокращений**

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АО – абдоминальное ожирение

БМИ – биомасс индекс

ВОЗ – Всемирная Организации Здравоохранения

ГИ – гиперинсулинемия

ГИП – гастроингибирующий пептид

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ГПН – гликемия плазмы натощак

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1-го типа

ГТГ – гипертриглицеридемия

ГХС – гиперхолестеринемия

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДЛП – дислипопротеинемия

ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4

ЕОК – Европейское Общество Кардиологов

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ИРИ – иммунореактивный инсулин

КА – коэффициент атерогенности

КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка

КДОЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка

КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка

КСОЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка

ЛЖ – левый желудочек

ЛО – липидный обмен

МС – метаболический синдром

НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе

НФА – низкая физическая активность

ОБ – объем бёдер

ОЖ – ожирение

ОТ – окружность талии

ОХС – общий холестерин

ППГ – постпрандиальная гликемия

ПСМ – производных сульфонилмочевины

РЛЖ – ремоделирование левого желудочка

САД –систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СН – сердечная недостаточность

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССС – сердечно-сосудистая система

ТГ – триглицериды

УО – углеводный обмен

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФР – факторы риска

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности

ХС – холестерин

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

ARD – диаметр основания аорты

HbA1с – гликированный (гликозилированный) гемоглобин HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assesment оf Insulin Resistanse)

IDF – International Diabetes Federation

IVS – толщина миокарда межжелудочковой перегородки

LA – левое предсердие

LVEF – фракция выброса

LVFS – фракция укорочения левого желудочка

LVIDd – конечный диастолический объем левого желудочка

LVISd – конечный систолический объем левого желудочка

LVPW – задняя стенка левого желудочка

NCEP – Национальная образовательная программа по холестерину

NYHA – Nyu-York Heart Assosiation

RA – правое предсердие

RV – правый желудочек