

## ВЛИЯНИЕ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

А. Н. Бродовская<sup>1\*</sup>,

Г. А. Батрак<sup>1</sup>, доктор медицинских наук

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

**РЕЗЮМЕ** *Актуальность.* Согласно имеющимся данным, влияние сахароснижающих препаратов (ССП) на параметры вариабельности гликемии (ВГ) имеет различия. Особую важность представляет выбор ССП на момент постановки диагноза СД 2-го типа.

*Цель* – оценить влияние различных классов ССП на ВГ у больных с впервые выявленным СД 2-го типа.

*Материал и методы.* В исследовании приняли участие 37 пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа, не достигших целевых значений гликемии на диетотерапии или монотерапии метформинем. В зависимости от схемы интенсификации терапии больные были разделены на две группы: 1-я – 19 больных, которым назначались препараты сульфонилмочевины (ПСМ); 2-я – 18 пациентом, принимавших ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (И-ДПП 4). Через 28 дней терапии проводилось сравнение стандартных параметров гликемического контроля (уровень гликемии натощак, среднесуточной гликемии) и ВГ (стандартное отклонение SD, коэффициент вариации CV), оценивались частота и тяжесть гипогликемических состояний.

*Результаты и обсуждение.* Через четыре недели терапии в обеих группах отмечалось одинаково достоверное снижение уровня гликемии натощак и среднего содержания глюкозы. В то же время во 2-й группе был статистически значимо ниже показатель SD ( $1,9 \pm 1,1$  и  $2,5 \pm 1,7$  ммоль/л соответственно,  $p < 0,05$ ) и CV ( $28 \pm 5,3$  и  $35 \pm 8,1\%$ ,  $p < 0,05$ ). Число пациентов с уровнем SD выше 2 ммоль/л (с высокой ВГ) в 1-й группе составил 72%, во второй – 46% ( $p < 0,05$ ). Гипогликемические состояния чаще отмечались в 1-й группе.

*Заключение.* Данные о преимуществах различных групп ССП по влиянию на ВГ позволяют совершенствовать выбор медикаментозной терапии у больных с впервые выявленным СД 2-го типа.

**Ключевые слова:** вариабельность гликемии, сахарный диабет 2-го типа, лекарственная терапия.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): brodo-anna@yandex.ru.

Одним из приоритетных направлений развития диабетологии в настоящее время является разработка и совершенствование методов диагностики сахарного диабета (СД) и профилактики его осложнений [1]. Накопленные научные данные дают основание полагать, что параметры гликемии в совокупности с другими традиционными факторами риска способны влиять на развитие сосудистых осложнений при СД. На протяжении более чем 20 лет главной терапевтической целью в управлении СД считается уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Данный параметр выступает в качестве диагностического критерия заболевания в ведущих мировых алгоритмах, а также служит «золотым стандартом» в оценке гликемического контроля [2]. Тем не менее в ряде исследований показано, что достижение целевого уровня HbA1c не всегда гарантирует улучшение прогноза заболевания [3]. Одной из возможных причин является то, что содержание HbA1c в большей степени отражает средний уровень глюкозы, но не позволяет судить об амплитуде и частоте колебаний гликемии.

Исследования *in vitro* показали, что чередование нормальной и высокой концентрации глюкозы является более мощным индуктором свободнорадикальных окислительных процессов в культивируемых клетках по сравнению со стабильно высоким уровнем глюкозы [4]. Результаты клинических исследований доказывают связь нефизиологических колебаний содержания глюкозы с развитием диабетических осложнений.

Таким образом, определение вариабельности гликемии (ВГ) является новым перспективным подходом к оценке возможностей управления СД и одной из важных терапевтических целей его лечения. В последнее время параметры ВГ все чаще включаются в протоколы клинических исследований, где служат критерием эффективности при регистрации новых ССП [5]. Так, влияние ингибиторов, а также глинидов на всасывание глюкозы в кишечнике было изучено в нескольких небольших (по длительности и числу больных) исследованиях [6, 7]. У больных с СД 2-го типа с неудовлетворительным контролем уровня

гликемии на фоне приема пероральных ССП продемонстрированы преимущества акарбозы перед сульфонилмочевинной с точки зрения влияния на ВГ.

В группе И-ДПП 4 влияние на ВГ наиболее полно изучено у вилдаглиптина и ситаглиптина. В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ситаглиптин в дозе 100 мг/сут показал более существенное снижение ВГ по сравнению с глимепиридом (2 мг/сут) у пациентов с СД 2-го типа, получающих метформин [8]. Имеются также исследования, демонстрирующие положительное влияние ситаглиптина на ВГ у больных СД 2-го типа, принимающих инсулин. Продемонстрировано снижение дозировок болюсного инсулина [9, 10]. Эффект добавления вилдаглиптина к инсулину у больных с СД 2-го типа изучен в двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ; зафиксировано снижение среднего уровня глюкозы и ВГ на фоне терапии вилдаглиптином (100 мг/сут) по сравнению с плацебо [11].

Получены положительные эффекты в виде уменьшения ВГ на фоне лечения эксенатидом [12]. Показано преимущество сочетания базального инсулина и аналога ГПП-1 у пациентов с СД 2-го типа по сравнению с базис-болюсной инсулинотерапией [13]. На фоне применения новой пролонгированной формы эксенатида в течение одной недели продемонстрировано снижение ВГ [14].

Накапливаются данные о влиянии на ВГ ингибиторов натрий-глюкозных ко-транспортёров 2-го типа. Особенностью действия этого класса препаратов является сахароснижающий эффект, который не зависит от уровня инсулина, что позволяет минимизировать риск развития гипогликемических состояний. В наиболее крупном РКИ «CANVAS» изучался эффект добавления к инсулину канаглифлозина у больных СД 2-го типа. Применение 100 либо 300 мг канаглифлозина приводило к снижению уровня HbA1c на 0,58 и 0,73% соответственно, при этом частота гипогликемических реакций существенно не различалась [15].

Тем не менее большинство исследований являются предварительными и недостаточно отражают влияние ССП на ВГ. Их доказательность может быть недостаточной ввиду ограниченности выборки и коротких сроков испытания. Отсутствуют данные мета-анализов, посвященных изучению преимуществ тех или иных режимов ССП в отношении влияния на ВГ. Перспективным направлением в коррекции углеводного обмена может послужить создание алгоритмов интенсификации ССП, направленных не только на снижение HbA1c, но и на уменьшение ВГ.

Целью настоящего исследования стала оценка влияния различных классов ССП на ВГ у больных с впервые выявленным СД 2-го типа.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 37 пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа, не достигших целевых значений гликемии на диетотерапии или монотерапии метформином. Возраст больных –  $53,5 \pm 5,0$  года, длительность заболевания не превышала пяти лет. Диагноз СД устанавливался в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения [16]. Критериями исключения являлись: наличие СД 1-го типа; диабетического кетоза; острого или обострения хронического заболевания, включая выраженное нарушение функции почек, печени и хроническую сердечную недостаточность в стадии декомпенсации.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Мониторинг уровня глюкозы в крови проводился путем его измерения в семи временных точках в разное время суток (до и после приема пищи и на ночь). ВГ оценивалась по стандартному отклонению (SD) показателя гликемии по данным мониторинга. Значения SD более 2 ммоль/л расценивались как высокую ВГ, менее 2 ммоль/л – как низкую. Производным от SD показателем является коэффициент вариации (CV), который широко применяется в качестве индикатора ВГ [18] и показывает, какой процент от среднего значения гликемии составляет SD. Для его вычисления была применена формула:  $CV = (SD/M)$ , где M – среднее значение глюкозы капиллярной крови по данным семикратного измерения, SD – стандартное отклонение.

Из числа включенных в исследование больных методом простой рандомизации были сформированы две группы, сопоставимые по возрасту, индексу массы тела, уровню HbA1c, гликемии натощак. Больным 1-й группы был назначен Гликлазид в дозе 30 мг один раз в сутки перед завтраком, 2-й – Ситаглиптин в дозе 100 мг в сутки. Целью лечения для всех групп являлось достижение уровня глюкозы натощак 5–7 ммоль/л, после еды – менее 10 ммоль/л при отсутствии клинической гипогликемии. При необходимости на 10–14 сутки проводилась коррекция дозы препаратов: при отсутствии достижения целевых значений доза увеличивалась.

Оценка эффективности лечения производилась исходно и через 28 дней наблюдения. Сравнивались параметры гликемического контроля в разных группах, как традиционных (уровень гликемии натощак, среднесуточной гликемии и HbA1c), так и отражающих ВГ (SD, CV). Оценивались частота и тяжесть проявления гипогликемических состояний.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы Microsoft Excel. Количественные признаки представлены в виде  $M \pm \sigma$ , (где  $M$  – среднестатистическое значение,  $SD$  – среднеквадратическое отклонение). Различие сравниваемых показателей считалось статистически значимым при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения традиционных показателей гликемического контроля у больных, получавших различные ССП, представлены в *таблице 1*.

За период наблюдения в обеих группах отмечалась нормализация показателей углеводного обмена, выражавшаяся в статистически значимом снижении уровня гликемии натощак и среднего содержания глюкозы. При этом значимой разницы между двумя терапевтическими группами по исследуемым параметрам не установлено. Таким образом, традиционный анализ показателей углеводного обмена (гликемия натощак и среднесуточная гликемия) указывает на положительный эффект назначения ССП. Исходя из поставленной задачи, мы сравнили, как влияет назначение ССП на ВГ у больных СД 2-го типа (*табл. 2*).

Через четыре недели лечения отмечено различие в группах по основным параметрам ВГ. Показатели  $SD$  и  $CV$  были достоверно ниже во 2-й группе, что свидетельствует о лучшей компенсации заболевания, которая проявлялась в уменьшении среднесуточных размахов гликемии. Число пациентов с уровнем  $SD$  выше 2 ммоль/л (с высокой ВГ) в 1-й группе составил 73,6%, во 2-й – 44,4%. Гипогликемические состояния чаще отмечались в 1-й группе. При детальном анализе выяснилось, что у пациентов, перенесших гипогликемию,  $SD$  гликемии превышало установленный порог.

Таким образом, применение И-ДПП 4, основанных на инкретиновых эффектах, обеспечивало сопоста-

вимое с ПСМ сахароснижающее действие при отсутствии гипогликемий. Общей особенностью сахароснижающего эффекта препаратов данного класса является способность уменьшать колебания уровня глюкозы в диапазоне гипергликемии, не увеличивая при этом риск перехода гликемической кривой в диапазон аномально низких значений.

Большая ВГ отмечена у больных, получавших терапию ПСМ. В этой группе также зафиксировано наибольшее количество гипогликемических реакций, что связано с непрерывной стимуляцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.

Известно, что нарастающая дисфункция и снижение массы  $\beta$ -клеток поджелудочной железы приводит к формированию хронической гипергликемии, что является важным фактором прогрессирования СД [19]. Наличие отрицательной взаимосвязи между функциональным состоянием  $\beta$ -клеток и величиной ВГ выявлено только в последнее время [20]. В связи с этим очевидной является проблема сохранения достаточной массы  $\beta$ -клеток и их функции для того, чтобы предотвратить преждевременную декомпенсацию СД. Использование препаратов инкретинового ряда у больных СД 2-го типа в начальной стадии заболевания может предотвратить преждевременное истощение резерва  $\beta$ -клеток, данные лекарственные средства могут быть использованы для коррекции ВГ и у больных, получающих инсулинотерапию.

При выборе медикаментозной терапии следует учитывать, что различные классы ССП могут оказывать разнонаправленное влияние на ВГ. Некоторые могут уменьшать ВГ за счет снижения амплитуды и длительности постпрандиальных колебаний уровня глюкозы (такие как препараты инкретинового ряда), в то время как ПСМ могут быть ассоциированы с повышени-

**Таблица 1.** Параметры гликемического контроля у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа, получающих различную сахароснижающую терапию

Показатель	1-я группа (n = 19)		2-я группа (n = 18)	
	исходно	через четыре недели	исходно	через четыре недели
Гликемия натощак, ммоль/л	9,8 ± 2,21	6,1 ± 0,53*	9,1 ± 1,84	6,5 ± 0,72*
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	8,8 ± 1,95	7,1 ± 0,62*	8,5 ± 1,40	6,7 ± 0,56*

*Примечание.* \* – статистическая значимость различий с исходным показателем в той же группе,  $p < 0,05$ .

**Таблица 2.** Сравнение параметров вариабельности гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа, получавших различную сахароснижающую терапию в течение четырех недель

Показатель	1-я группа (n = 19)	2-я группа (n = 18)
$SD$ , ммоль/л	2,5 ± 1,7	1,9 ± 1,1*
$CV$ , %	35,3 ± 8,1	28,6 ± 5,3*
Число пациентов с высокой ВГ, абс./%	14 (73,6%)	8 (44,4%)*
Число эпизодов гипогликемии	4	0

*Примечание.* \* – статистическая значимость различий с показателем в 1-й группе,  $p < 0,05$ .

ем ВГ в связи с увеличением частоты развития гипогликемии.

Применение этих знаний позволит усовершенствовать возможности выбора медикаментозной терапии при СД с учетом влияния различных групп ССП на ВГ. В свою очередь минимизация ВГ способствует снижению риска развития сосудистых осложнений [21]. Создание ступенчатой схемы интенсификации терапии с использованием препаратов инкретинового ряда позволит безопасно скорректировать постпрандиальную гипергликемию у пациентов с СД 2-го типа, избегая гипогликемических реакций. В то

же время для оценки эффектов различных режимов сахароснижающей терапии на ВГ необходимы дальнейшие исследования.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа добавление к лечению ПСМ и И-ДПП 4 приводит к сопоставимому снижению основных показателей гликемического контроля.

2. Применение И-ДПП 4 Ситаглиптина, в отличие от Гликлазида, обеспечило снижение ВГ у большего числа больных с впервые выявленным СД 2-го типа.

## ЛИТЕРАТУРА

- 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes / R. R. Holman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, № 15. – P. 1577–1589.
- Bergenstal, R. M. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Simply Put, There Are Better Glycemic Markers! / R. M. Bergenstal // *Diabetes Care.* – 2015. – Vol. 38, № 8. – P. 1615–1621.
- Ceriello, A. «Glycaemic variability»: a new therapeutic challenge in diabetes and the critical care setting / A. Ceriello, M. A. Ihnat // *Diabet. Med.* – 2010. – Vol. 27, № 8. – P. 862–867.
- Glucose oscillations, more than constant high glucose, induce p53 activation and a metabolic memory in human endothelial cells / B. Schisano [et al.] // *Diabetologia.* – 2011. – Vol. 54, № 5. – P. 1219–1226.
- Glucose variability: An emerging target for the treatment of diabetes mellitus / S. Frontoni [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2013. – Vol. 102, № 2. – P. 86–95.
- Effects of nateglinide and acarbose on glycemic excursions in standardized carbohydrate and mixed-meal tests in drug-naïve type 2 diabetic patients / H. Li [et al.] // *Biomed Rep.* – 2013. – Vol. 1, № 6. – P. 913–917.
- The beneficial effect of  $\alpha$ -glucosidase inhibitor on glucose variability compared with sulfonylurea in Taiwanese type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin: preliminary data / S.-D. Lin [et al.] // *J. Diabetes Complicat.* – 2011. – Vol. 25, № 5. – P. 332–338.
- A Comparative Study of the Effects of a Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor and Sulfonylurea on Glucose Variability in Patients with Type 2 Diabetes with Inadequate Glycemic Control on Metformin / H.-S. Kim [et al.] // *Diabetes Technology & Therapeutics.* – 2013. – Vol. 15. – P. 810–816.
- Efficacy and safety of sitagliptin as add-on therapy on glycemic control and blood glucose fluctuation in Japanese type 2 diabetes subjects ongoing with multiple daily insulin injections therapy / S. Shimoda [et al.] // *Endocr. J.* – 2013. – Vol. 60, № 10. – P. 1207–1214.
- Improvement of  $\beta$ -cell function ameliorated glycemic variability in patients with newly diagnosed type 2 diabetes after short-term continuous subcutaneous insulin / G. Yuan [et al.] infusion or in combination with sitagliptin treatment: a randomized control trial // *Endocr. J.* – 2015. – Vol. 62, № 9. – P. 817–834.
- Four-Point Preprandial Self-Monitoring of Blood Glucose for the Assessment of Glycemic Control and Variability in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Insulin and Vildagliptin / A. Tura [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 484231.
- Exenatide improves glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in subjects with type 2 diabetes / C. Itrace [et al.] // *Diabetes Technol. Ther.* – 2011. – Vol. 13, № 12. – P. 1261–1263.
- FLAT-SUGAR Trial Investigators. FLAT-SUGAR Trial Investigators. Glucose Variability in a 26-Week Randomized Comparison of Mealtime Treatment With Rapid-Acting Insulin Versus GLP-1 Agonist in Participants With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol. 39, № 6. – P. 973–981.
- Exenatide once weekly improved 24-hour glucose control and reduced glycaemic variability in metformin-treated participants with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial / J. P. Frías [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 40–48.
- Carbone, S. The CANVAS Program: implications of canagliflozin on reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus / S. Carbone, D. L. Dixon // *Cardiovasc Diabetol.* – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 64.
- Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. – Geneva, Switzerland : World Health Organization, International Diabetes Federation, 2006.
- Галстян, Г. П. Международные рекомендации по исследованию уровня гликированного гемоглобина HbA1c как диагностического критерия сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена / Г. П. Галстян // *Сахарный диабет.* – 2010. – № 4.
- DeVries, J. H. Glucose variability: where it is important and how to measure it / J. H. DeVries // *Diabetes.* – 2013. – Vol. 62, № 5. – P. 1405–1408.
- Beta-cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes / G. C. Weir [et al.] // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50, Suppl 1. – P. 154–159.
- Glycemic Variability in Patients With Early Type 2 Diabetes: The Impact of Improvement in  $\beta$ -Cell Function / C. K. Kramer [et al.] // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol. 37, № 4. – P. 1116–1123.
- Климонтов, В. В. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений / В. В. Климонтов, Н. Е. Мякина // *Сахарный диабет.* – 2014. – Т. 17, № 2. – С. 76–82.

**INFLUENCE OF ANTIHYPERGLYCEMIC THERAPY ON GLYCEMIA VARIABILITY IN PATIENTS WITH 2 TYPE DIABETES MELLITUS WHICH WAS REVEALED FOR THE FIRST TIME**

N. Brodovskaya, G. A. Batrak

**ABSTRACT Actuality** – the influence of antihyperglycemic preparations on glycemia variability parameters had some differences according to the obtained findings. The selection of antihyperglycemic preparation was of great importance for the moment of diagnosis of 2 type diabetes mellitus.

**Objective** – to estimate the influence of different classes of antihyperglycemic preparations on glycemia variability in patients with 2 type diabetes mellitus which was revealed for the first time.

**Material and methods.** 37 patients with 2 type diabetes mellitus which was revealed for the first time who did not reach glycemic purposeful meanings in diet therapy or monotherapy with metmorphin were enrolled in the study. All patients were divided into two groups in dependence on therapy intensification scheme: the 1<sup>st</sup> group – 19 patients who were administered sulphonylurea preparations and the 2<sup>nd</sup> one – 18 patients who were administered dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors. In 28 days of the treatment the comparison of standard parameters of glycemic control (glycemia level on an empty stomach and average daily glycemia level) and glycemia variability (standard deviation SD, coefficient of variation CV) were performed; frequency and severity of hypoglycemic states were evaluated.

**Results and discussion.** In four weeks of the treatment similar trustworthy decrease of glycemia level on an empty stomach and average glucose content were marked in both groups. At the same time standard deviation index ( $1,9 \pm 1,1$  and  $2,5 \pm 1,7$  mmol/l respectively) and coefficient of variation index ( $28 \pm 5,3$  and  $35 \pm 8,1\%$ ,  $p < 0,05$ ) were statistically significantly lower in the 2<sup>nd</sup> group. The number of patients with standard deviation higher than 2 mmol/l (with high glycemia variability) in the first group was amounting to 72%, in the 2<sup>nd</sup> group – 46% ( $p < 0,05$ ). Hypoglycemic states were frequently marked in the 1<sup>st</sup> group.

**Conclusion.** The data upon the advantages of antihyperglycemic preparations upon the influence on glycemia variability allowed to improve the selection of medicamental therapy in patients with 2 type diabetes mellitus which was revealed for the first time.

**Key words:** glycemia variability, 2 type diabetes mellitus, medicamental therapy.