

ВПЛИВ ПОДВІЙНОЇ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МЕТФОРМІНУ ТА САКСАГЛІПТИНУ, НА ДОСЯГНЕННЯ ГЛІКЕМІЧНОГО КОНТРОЛЮ У ХВОРИХ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

Нікуліна Л.М.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м.Київ.

Резюме. У дослідженні за участю 31 пацієнта з ЦД 2 типу, ожирінням та неадекватним глікемічним контролем на тлі рекомендованої їм раніше монотерапії метформіном продемонстрована ефективність комбінованої терапії саксагліптином і метформіном. Групу порівняння склали 29 пацієнтів на монотерапії метформіном у дозі 2000 мг на добу. У більшості пацієнтів, що отримували саксагліптин у дозі 5 мг в комбінації з метформіном, відмічене зниження рівнів HbA_{1c} , глюкози натще та постпрандіальної глікемії порівняно з початковими значеннями показників. Ці результати були також більш значимішими у порівнянні з результатами у групі монотерапії метформіном. Крім того, призначення комбінованої терапії сприяло покращенню функціональної активності β -клітин підшлункової залози. Отримані результати дозволяють рекомендувати дану схему комбінованої терапії при веденні хворих на ЦД 2 типу з ожирінням.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, ожиріння, метформін, саксагліптин, комбінована терапія

Актуальність теми. Одним з найбільш поширених хронічних захворювань сучасності є цукровий діабет (ЦД). За останні 30 років кількість людей, хворих на ЦД, збільшилася в 4 рази, приблизно 1 з 11 дорослих у світі страждає на ЦД [2]. Експертами International Diabetes Federation (IDF), встановлено, що у 2017 році нараховувалося 451 мільйон дорослих (віком 18-99 років) з діабетом у всьому світі. Очікується, що до 2045 р. ці цифри зростуть до 693 мільйонів. При цьому, 90 % хворих мають діабет 2 типу [8].

ЦД 2 типу досяг статусу глобальної пандемії, поширюючись як у промислово розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються [11]. Аналогічні тенденції спостерігаються й в Україні [4]. Абсолютно очевидно, що без ефективних програм контролю, лікування і профілактики ця тенденція буде наростати.

Основними цілями сучасних досліджень щодо ведення пацієнтів з ЦД 2 типу є оцінка впливу раннього інтенсивного глікемічного контролю на розвиток і прогресування захворювання та його ускладнень і виявлення клінічних переваг різних видів цукрознижувальної терапії [20]. Так, результати UKPDS – дослідження, що не має аналогів відносно тривалості спостереження, – демонструють необхідність як можна більш інтенсивного ведення пацієнтів з ЦД 2 типу [21].

Як підкреслюють R. Unnikrishnan та співавт. (2017), традиційно ожиріння та його кореляти – інсулінорезистентність (ІР), вважаються основними чинниками ризику розвитку ЦД 2 типу, однак останні дані показують, що рання втрата функції β -клітин підшлункової залози (ПЗ) відіграє важливу роль у патогенезі ЦД 2 типу. Вод-

ночас, в деяких випадках може переважати або порушення секреторної функції β -клітин, або ІР. Як правило, пацієнти з латентним діабетом мають надмірну вагу і порушення ліпідного обміну, і тільки пізніше у них з'являються клінічні ознаки ЦД 2 типу. Наявність ІР призводить до розвитку компенсаторної гіперінсулінемії, що протягом тривалого часу може підтримувати нормальний вуглеводний обмін, а також запускає цілий каскад патологічних механізмів, що поглиблюють перебіг дисліпідемії та ожиріння. Знання особливостей етіології та патогенезу ЦД 2 типу є основою для розробки ефективних профілактичних і терапевтичних стратегій для припинення епідемії у популяціях з підвищеним ризиком [18].

Хворі на ЦД потребують комплексного лікування, що включає обмежене вживання в їжу простих вуглеводів, дозовану фізичну активність, нормалізацію маси тіла, а також використання антигіперглікемічних препаратів. Водночас, оскільки ЦД 2 типу є гетерогенною патологією, контроль перебігу захворювання не може бути забезпечений лише одним класом препаратів. Вибір медикаментозної стратегії є комплексним завданням і має бути адаптованим до індивідуальних особливостей кожного пацієнта. Раціональна медикаментозна терапія не лише призводить до нормалізації показників вуглеводного обміну і компенсації ЦД, але і знижує ризик розвитку асоційованих з ЦД ускладнень [3].

З позицій доказової медицини доведена наступна послідовність у виборі антигіперглікемічних препаратів, що використовують у лікуванні ЦД 2 типу, включаючи модифікацію способу життя і метформін на

першому етапі. Інтенсифікація терапії базується на альтернативному виборі препаратів сульфонілсечовини, тiazолідиндіонів, інкретин-асоційованої терапії та інгібіторів натрієвого котранспортеру глюкози [2].

Згідно міжнародним рекомендаціям, препаратом першої лінії вибору для лікування ЦД 2 типу для пацієнтів з надмірною вагою, є метформін, що має виражену антидіабетичну дію – зниження показника глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) на 1,5-2,0 %. Вплив метформіну реалізується шляхом інгібування глікоконєнезу і глікогенолізу; збільшення чутливості тканин до інсуліну, посилення захоплення і утилізації глюкози; зменшення всмоктування глюкози з шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Серед додаткових ефектів метформіну – позитивний вплив на жировий обмін, помірне зниження маси тіла; позитивний впливає на рівень тригліцеридів і ліпопротеїнів низької щільності. Починають терапію з невеликих доз (500; 850 мг 1-2 рази на добу), поступово збільшуючи її впродовж 3-7 днів (до 2000 мг на добу) до нормалізації показників глікемії. Якщо пацієнт не досягає цільового рівня HbA_{1c} за 3 місяці лікування, такому хворому призначають комбіновану цукрознижувальну терапію [1].

Слід зауважити, що при веденні хворих на ЦД 2 типу існує ряд проблем, викликаних частим поєднанням діабету з іншими хворобами, такими як ожиріння, хронічна хвороба нирок, неалкогольна жирова хвороба печінки і серцево-судинні захворювання (ССЗ). У подібній ситуації лікар часто стикається з проблемою вибору цукрознижувальної терапії, оскільки наявність супутніх захворювань обмежує призначення ряду пероральних цукрознижувальних препаратів. З цієї точки зору великий інтерес викликає інгібітор дипептидилпептидази-4 (DPP-4) саксаглїптин, який характеризується не лише ефективністю відносно зниження рівня глікемії, але і низьким ризиком розвитку гіпоглікемії, відсутністю збільшення ризику розвитку ССЗ і нейтральним впливом на масу тіла. Крім того, інгібітори DPP-4 можуть бути додані до цукрознижувальної терапії на будь-якому етапі лікування. Це відкриває широкі перспективи застосування саксаглїптину хворими на ЦД 2 типу з супутніми захворюваннями [13, 15].

Механізм дії інгібіторів DPP-4 заснований на дії інкретинів. Інкретини – це гормони ШКТ, що виробляються у відповідь на їжу і зумовлюють стимуляцію секреції інсуліну. В результаті дії інкретинів посилюється секреція інсуліну β -клітинами ПЗ, що дістало назву «інкретиновий ефект». У хворих на ЦД 2 типу інкретиновий ефект послаблений або зовсім зникає. Запропоновано інгібування ферменту DPP-4, що швидко інактивує природні інкретини відразу після їх секреції у кишечнику. Проте, при інгібуванні DPP-4 рівень і активність інкретинів підвищується, а їх дія подовжується, що у свою чергу підвищує рівень активних інкретинів. В результаті підвищується глюкозозалежна секреція інсуліну β -клітинами ПЗ, а секреція глюкагону β -клітинами пригнічується, що дозволяє ефективно контролювати як глікемію натще, так і після їжі [12, 14, 16].

Е. Вонога та співавт. (2016) оцінено ефективність і безпечність застосування саксаглїптину (2,5 і 5 мг на добу) у пацієнтів з ЦД 2 типу. Відсоток пацієнтів, які досягали $HbA_{1c} < 7\% \text{ і } \leq 8\%$, був більшим при призначенні саксаглїптину, ніж плацебо, при цьому саксаглїптин добре переносився і покращував глікемічний контроль [7]. Аналогічні результати отримано В. Balkau та співавт. (2017) в епідеміологічному дослідженні ($n=1033$) використання саксаглїптину у Франції: середній рівень HbA_{1c} знизився до 7,0 %, а відсоток людей з $HbA_{1c} < 7\%$ збільшився з 21 до 49 % (через 24 ± 3 місяці від початку лікування). Середнє зменшення маси тіла склало – 1,8 кг [6]. Z. Wang та співавт. (2017) оцінений вплив монотерапії саксаглїптином на рівень глюкози та функцію β -клітин ПЗ хворих на ожиріння з нещодавно виявленим діабетом та аномальним метаболізмом жирів. Було проведено 24-тижневе рандомізоване контрольоване дослідження, в якому взяла участь 25 осіб з ожирінням і підвищеним рівнем глюкози натще та/або порушеною толерантністю до глюкози (середній вік 45 років). Пацієнти отримували саксаглїптин 2,5 мг або 5 мг на добу (група S2,5 або S5), метформін 1500 мг на добу (група Met). Антропометричні показники, жирові відкладення та біохімічні показники вимірювали до і після 24 тижнів втручання. У групах S5 і Met зареєстровано значне зниження рівню глюкози в плазмі крові натще і HbA_{1c} після 24-тижневого втручання. Проте, зниження рівнів глюкози у плазмі через 2 години у групі S5 було більшим порівняно з групою Met. IP (НОМА-IR) була знижена в групі S5 і групі Met, а функція β -клітин (НОМА- β) була поліпшена у цих групах. Проте, зміни в показниках, пов'язаних з ожирінням, включаючи окружність талії, окружність стегон, вагу, індекс маси тіла (ІМТ), жирові відкладення, відсоток вмісту жиру в організмі, були більшими у групі Met. За висновками авторів, монотерапія саксаглїптином може запобігати або затримати прогресування підвищеного рівня глюкози до цукрового діабету 2 типу у пацієнтів з ожирінням [19].

Інгібітори DPP-4 разом з метформіном включені в рекомендації Американської асоціації клінічних ендокринологів і Американського коледжу ендокринологів (ААСЕ/АСЕ) як препарати першої лінії для комбінованої терапії ЦД 2 типу на усіх етапах лікування [10]. В результаті проведених досліджень доведена ефективність і безпека застосування саксаглїптину в комбінації з метформіном [5, 17]. Так, J. Dou та співавт. (2018) проаналізовано дані 630 пацієнтів (66,5 % чоловіків; середній вік 50,1 роки; середній ІМТ 26,6 kg/m^2 ; середній HbA_{1c} 9,4 %). Середнє зниження HbA_{1c} було більше у при призначенні саксаглїптину з метформіном (-3,0 %), ніж саксаглїптину плюс плацебо (-2,1 %) або метформіну плюс плацебо (-2,8 %). Також при комбінованій терапії були більшими зміни вмісту глюкози у плазмі натще, 120-хвилинної постпрандіальної глюкози і 180-хвилинного тесту навантаження глюкозою, при цьому більше пацієнтів досягали терапевтичної глікемічної відповіді, ніж при будь-якій монотерапії. Гіпоглікемічні події спостерігалися у $< 2\%$ пацієнтів [9].

Отже, враховуючи переконливі аргументи сприятливого впливу на перебіг захворювання, інгібітори дипептидилпептидази-4, передусім саксагліптин, слід розглядати як групу цукрознижувальних препаратів першої лінії, разом з метформіном, у лікуванні хворих на ЦД 2 типу високого ризику з супутніми захворюваннями.

Мета роботи: вивчити вплив гіпоглікемічної терапії із застосування комбінації саксагліптину та метформіну на показники вуглеводного обміну і функціональну активність β -клітин підшлункової залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та ожирінням для досягнення глікемічного контролю.

Матеріали та методи:

У дослідження було залучено 59 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та ожирінням віком $56,12 \pm 1,51$ років із середньою тривалістю основного захворювання $4,5 \pm 1,91$ роки. Індекс маси тіла (ІМТ) досліджуваних пацієнтів становив $34,5 \pm 0,74$ кг/м², тобто всі пацієнти мали певний ступінь ожиріння та не приймали гіполіпідемічних препаратів.

Критеріями включення у дослідження були: наявність підписаної інформованої згоди на участь у клінічному дослідженні, вік понад 18 років, встановлений діагноз ЦД 2-го типу та ожиріння. У всіх пацієнтів, які брали участь у дослідженні не було досягнуто цільового рівня HbA_{1c} на монотерапії метформіном чи дієтотерапії протягом 12-ти тижнів.

Критеріями виключення із дослідження були: наявність ЦД 1 типу, вагітність, лактація, діабетичний кетоацидоз, непереносимість препаратів метформіну та похідних ДПП-4, діабетична прекома чи кома, тяжкі порушення функції нирок, печінки, гостра чи хронічна серцева недостатність, дихальна недостатність, інфаркт міокарда в анамнезі, інші стани чи хвороби, які можуть вплинути на результати дослідження.

31-му пацієнту, які до моменту включення в дослідження отримували метформін в дозі 1500-2000 мг/добу на тлі декомпенсації ЦД 2 типу, було призначено комбіновану терапію метформіном 2000 мг/д + саксагліптин 5 мг/д.

Другу групу склали 29 пацієнтів на монотерапії метформіном про титрованої до дози 2000 мг/д. До включення в дослідження пацієнти дотримувалися дієтотерапії.

У період підбору дози гіпоглікемічного препарату за пацієнтами здійснювалося спостереження через 2, 4, 8 і 12 тижнів, для досягнення цільових значень глікемії натще та постпрандіальної глікемії, а також попередження глікемічних станів. Крім того, всі пацієнти перед даним дослідженням пройшли навчання у школі діабету та повинні були дотримуватися дієтотерапії згідно рекомендацій ADA «Standards of Medical Care in Diabetes – 2018».

Під час дослідження, один раз на три місяці проводився контроль за ефективністю терапії, дотриманням хворим протоколу дослідження, щоденника самоконтролю та щоденника харчування.

Клінічне обстеження включало скарги хворого та анамнез захворювання; об'єктивні дані, визначення загальноклінічних, біохімічних та гормональних показників крові, результати спеціальних методів обстеження. Також урахувалися дані амбулаторних і стаціонарних карт, виписки з історії хвороби.

Для оцінки вуглеводного обміну визначали рівень глікемії в плазмі крові натще (ГН), постпрандіальну глікемію (ППГ) і рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}).

Інсулінорезистентність і функціональну активність β -клітин підшлункової залози визначали за допомогою індексів НОМА-IR і НОМА- β . Ступінь IR визначали за допомогою індексу НОМА-IR, використовуючи формулу: (глікемія натще (ммоль/л) Ч інсулін (мкОД/мл)) / 22,5. Нормальним вважали НОМА-IR < 2,77. Функціональну активність β -клітин підшлункової залози оцінювали за формулою: $(20 \cdot \text{Чінсулін (мкОД/мл)}) / (\text{глікемія натще (ммоль/л)} - 3,5)$.

Проведено порівняльний аналіз показників вуглеводного обміну та функціональної активності β -клітин підшлункової залози у обстежуваних пацієнтів з ЦД 2 типу та ожирінням до і після певного виду лікування, порівняння показників між собою та з показниками норми.

Біохімічні показники визначали, використовуючи ферментний метод на біохімічному аналізаторі Cobas 6000, використовуючи тест-систему Roche Diagnostics (Швейцарія). HbA_{1c} визначали імунотурбометричним методом на аналізаторі Cobas 6000 із тест системою Roche Diagnostics (Швейцарія). Рівень інсуліну визначали імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000. Проінсулін визначали твердофазним імуноферментним методом (ELISA) за допомогою аналізатора ZenTech S.A. (Бельгія). Рівень С-реактивного пептиду визначали у сироватці венозної крові методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на автоматичному аналізаторі Immulite (Siemens AG, Німеччина).

Згідно нормативам методу, який було використано в роботі, концентрація ІРІ натще вважалася нормальною, якщо не перевищувала 24,9 мкОД/мл.

Статистичний аналіз даних проводився з використанням пакету програми «Statistica 10» із використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Відмінності вважали статистично вірогідними при $p < 0,05$.

Дослідження проводилося з дотриманням усіх вимог Гельсінської декларації, а також Державного експертного центру України для клінічних випробувань.

Результати дослідження.

У всіх обстежуваних пацієнтів перед дослідженням спостерігалися клінічні ознаки гіперглікемії, які були лабораторно підтвердженими. Також у ході дослідження вуглеводного обміну, було виявлено незадовільний контроль глікемії, що зумовлено попереднім лікуванням. Тому обидвом групам пацієнтів скориговано медикаментозну терапію згідно алгоритму лікування ЦД 2 типу.

Порівняльна характеристика основних показників до та після лікування обох обстежуваних груп.

Показник, норма	Групи			
	1 (n=31)		2 (n=29)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глікемія, натще ммоль/л 4,1 – 6,0	10,1±2,5	8,1±2,8	9,8±3,1	9,2±1,9
Постпрандіальна глікемія, ммоль/л < 7,8	12,47±1,93	9,53±1,64	11,21±1,52	10,65±1,92
HbA1c, % 4,8 – 5,9	9,64±0,71	7,97±0,36	9,29±1,4	8,91±1,1
Проінсулін (пмоль/л) 0,5 – 6,1	10,2±9,44	8,4±5,86	9,9±10,52	8,8±9,23
Інсулін (мкОД/мл) 3 – 25	19,12±1,59	15,37±1,27	18,64±1,94	18,01±1,36
C-пептид, нг/мл 0,81 – 3,85	2,2±1,7	3,8±1,4	2,4±1,5	2,5±1,8
НОМА-β 50-100%	47,9±22,92	66,8±18,32	49,2±33,44	55,1±26,51
НОМА-IR < 2,5	8,62±1,21	4,43±1,94	8,11±1,43	5,91±1,64

У ході дослідження, через 24 тижні був виявлений позитивний вплив комбінованого лікування на вуглеводний обмін. Рівень глюкози натще в I групі знизився в середньому на 2,0±0,31 ммоль/л (20%), $p < 0,05$, у другій групі зниження ГН не досягло статистичної значимості, спостерігали зниження близько на 0,6±1,2 ммоль/л (6%), $p > 0,05$. ППГ знизилася в першій групі приблизно на 2,94±1,23 ммоль/л (30,84%), $p < 0,05$, в другій групі в середньому на 0,56±1,4 ммоль/л (4,99%), $p > 0,05$. Рівень HbA1c у I групі знизився в середньому на 1,67±1,2% (17,32%), $p < 0,05$, у другій групі – в середньому на 0,38±0,84% (4,09%), $p > 0,05$. На тлі обох видів лікування гіпоглікемічних реакцій не відзначалося.

Рівень інсуліну у першій групі лікування зменшився до 15,37±1,27 мкОД/мл, що складає 19,6%, $p < 0,05$, а при застосуванні монотерапії метформіном зниження базального інсуліну складало в середньому 0,63±1,56 мкОД/мл (3,37%), $p > 0,05$. Отримано зниження в обох групах показника проінсуліну. Так, на фоні комбінованої терапії рівень проінсуліну знизився на 1,8±3,54 пмоль/л (17,65%), $p < 0,05$, а у другій групі на 1,1±7,64 пмоль/л (11,11%), $p < 0,05$. Тобто, спостерігаємо позитивний вплив подвійної терапії на функцію β-клітин підшлункової залози. Крім того, про функцію β-клітин ПЗ свідчить показник НОМА-β, який у першій групі достовірно підвищився на 18,9 ум.од. (28,3%), $p < 0,05$, на відміну від монотерапії де показник збільшився на 5,9 ум.од. (10,7%), $p > 0,05$.

Важливо зазначити, що рівень C- пептиду також значимо підвищився у групі із застосуванням саксагліптину, і складав 3,8±1,4 нг/мл, що на 1,6±1,2 нг/мл (72,7%), $p < 0,05$, більше чим показник до лікування. Саме тоді у групі із застосуванням метформіну показник майже не змінився – 2,5±1,8 нг/мл, що на 0,1 нг/мл (4,2%) більше, $p > 0,05$. Покращення вищенаведених показників під впливом комбінованої терапії свідчать про зменшення

глюкозотоксичності, а також покращення функції β-клітин підшлункової залози.

Рівень НОМА-IR зменшився достовірно в обох групах, але значень норми не вдалося досягти у жодній групі. Так, у групі комбінованого лікування показник знизився на 4,19 ум.од (48,6%), $p < 0,05$, а у групі монотерапії – на 2,2 ум.од (27,1%), $p < 0,05$. Та все ж таки зниження індексу імунорезистентності у першій групі більш виражене, що має кореляційний зв'язок з глікемією натще ($r=0,39$), та свідчить про зниження глікемії натще головним чином за рахунок зменшення інсулінорезистентності. Отже, можна свідчити про покращення утилізації глюкози на периферії та поліпшення чутливості тканин до власного інсуліну.

Обговорення.

В дослідженні вивчено вплив комбінованої терапії із застосуванням саксагліптину та метформіну на вуглеводний обмін та функціональну активність β-клітин підшлункової залози у хворих цукровим діабетом 2 типу та ожирінням, які потребували корекції терапії. Згідно отриманих результатів, через 24 місяці лікування, виявлено позитивну динаміку HbA1c, достовірно зниження глікемії натще та постпрандіальної глюкози в першій групі лікування. Саме тоді у другій групі лікування із застосуванням монотерапії метформіном, зниження рівнів вуглеводних показників не досягло статистичної достовірності.

Кореляційний аналіз показав зв'язок між зниженням НОМА-IR та глікемією натще у першій групі хворих, що свідчить про покращення утилізації глюкози на периферії. Також в дослідженні виявлено покращення функції β-клітин підшлункової залози під впливом комбінованої терапії, що підтверджується підвищенням індексу НОМА-β, зниженням інсуліну та проінсуліну, в той час як при монотерапії ці показники не досягли достовірного значення.

Отже, ми можемо стверджувати про покращення вуглеводного обміну та функціональної активності β -клітин у хворих ЦД 2 типу з ожирінням, під впливом подвійного лікування метформіном та саксагліптіном. Та все ж таки ідеального глікемічного контролю у жодного хворого у цій групі не було досягнуто. Як і хворим другої групи з використанням монотерапії метформіном, в яких більшість досліджуваних показників не досягли рівня статистичної достовірності.

Висновок.

1. В результаті корекції терапії шляхом додавання саксагліптіну до метформіну, у хворих цукровим діабетом 2 типу з ожирінням, отримані більш виражені результати показників вуглеводного обміну, у вигляді зниження глікованого гемоглобіну, глюкози натще та постпрандіальної глюкози, що може свідчити про покращення глікемічного контролю, але все таки нормальних значень вищезазначених показників не вдалося досягти жодному хворому в даній групі. То ж у такому випадку можна розглядати ще певну корекцію в лікуванні, можливо із застосуванням потрійної терапії.

2. Використання комбінованої терапії саксагліптіном та метформіном у хворих ЦД 2 типу та ожирінням призвело до покращення функціональної активності β -клітин підшлункової залози, у вигляді підвищення індексу НОМА- β та зниження показників інсуліну та проінсуліну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Древаль АВ, Мясникова ИВ, Триголосова ИВ, составители. *Метформин – препарат выбора в лечении сахарного диабета 2 типа: пособ. для врачей.* М.: ЭЛЕКС-КМ; 2009. 34 с.
2. Мохорт ТВ. Рациональный выбор антигиперлипемической терапии в практике интерниста. *Мед. новости.* 2018;(3):49-55.
3. Паньків ВІ. Можливості медикаментозної профілактики цукрового діабету 2-го типу. *Міжнар. ендокринолог. журн.* 2013;(5):107–12.
4. Халангот МД. Епідеміологічна характеристика цукрового діабету першого та другого типів за даними загальнонаціонального популяційного реєстру хворих [автореферат дисертації]. Київ: Ін-т ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренко АМН України; 2009. 41 с.
5. Amblee A, Liou D, Fogelfeld L. Combination of saxagliptin and metformin is effective as initial therapy in new-onset type 2 diabetes mellitus with severe hyperglycemia.
6. Balkau B, Charbonnel B, Penfornis A, Chraïbi N, Lahouegue A, Faure C, et al. The use of saxagliptin in people with type 2 diabetes in France: The Diapazon Epidemiological Study. *Diabetes Ther.* 2017 Oct;8(5):1147–1162. doi: 10.1007/s13300-017-0311-2.
7. Bonora E, Bryzinski B, Hirshberg B, Cook W. A post hoc analysis of saxagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes stratified by UKPDS 10-year cardiovascular risk score. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016 May;26(5):374-9. doi: 10.1016/j.numecd.2015.11.004.
8. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, Da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Apr;138:271–281. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
9. Dou J, Ma J, Liu J, Wang C, Johnsson E, Yao H, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin as initial therapy in Chinese patients with type 2 diabetes: Results from the START study, a multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Mar;20(3):590-598. doi: 10.1111/dom.13117.
10. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of clinical endocrinologists and American College of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2017 executive summary. *Endocr Pract.* 2017 Feb;23(2):207-238. doi: 10.4158/EP161682.CS.
11. Herman WH, Zimmet P. Type 2 diabetes: an epidemic requiring global attention and urgent action. *Diabetes Care.* 2012 May;35(5):943-4. doi: 10.2337/dc12-0298.
12. Hoist JJ, Lasalle JR. An overview of incretin hormones. *J Fam Pract.* 2008 Sep;57(9 Suppl):S4-9.
13. Lo Re V, Carbonari DM, Saine ME, Newcomb CW, Roy JA, Liu Q, et al. Postauthorization safety study of the DPP-4 inhibitor saxagliptin: a large-scale multinational family of cohort studies of five outcomes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017 Jul 31;5(1):e000400. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000400.
14. Meier JJ, Nauck MA. Is the diminished incretin effect in type 2 diabetes just an epi-phenomenon of impaired beta-cell function? *Diabetes.* 2010 May;59(5):1117-25. doi: 10.2337/db09-1899.
15. Men P, Li XT, Tang HL, Zhai SD. Efficacy and safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018 May 22;13(5):e0197321. doi: 10.1371/journal.pone.0197321.
16. Mudaliar S, Henry RR. Incretin therapies: effects beyond glycaemic control. *Eur J Intern Med.* 2009 Jul;20 (Suppl 2):S319-28. doi: 10.1016/j.ejim.2009.05.010.
17. Panagoulas GS, Doupis J. Clinical utility in the treatment of type 2 diabetes with the saxagliptin/metformin fixed combination. *Patient Prefer Adherence.* 2014 Feb 15;8:227-36. doi: 10.2147/PPA.S34089.
18. Unnikrishnan R, Pradeepa R, Joshi SR, Mohan V. Type 2 diabetes: demystifying the global epidemic. *Diabetes.* 2017 Jun;66(6):1432-42. doi: 10.2337/db16-0766.
19. Wang Z, Xu D, Huang L, Zhang T, Wang J, Chen Q, et al. Effects of saxagliptin on glucose homeostasis and body composition of obese patients with newly diagnosed pre-diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Aug;130:77-85. doi: 10.1016/j.diabres.2017.05.012.
20. Weisman A, Fazli GS, Johns A, Booth GL. Evolving trends in the epidemiology, risk factors, and prevention of type 2 diabetes: a review. *Can J Cardiol.* 2018 May;34(5):552–564. doi: 10.1016/j.cjca.2018.03.002.
21. Wiehl M. Type 2 diabetes mellitus. 15 Years UKPDS. *Med Monatsschr Pharm.* 2014 Jul;37(7):275-6.
22. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Feb;14(2):88–98. doi: 10.1038/nrendo.2017.

ВЛИЯНИЕ ДВОЙНОЙ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ И САКСАГЛИПТИНОМ, НА ДОСТИЖЕНИЕ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ

Никулина Л.М.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев.

Резюме. В исследовании с участием 31 пациента с СД 2 типа, ожирением и неадекватным гликемическим контролем на фоне рекомендованной им ранее монотерапии метформинном продемонстрирована эффективность комбинированной терапии саксаглиптином и метформинном. Группу сравнения составили 29 пациентов на монотерапии метформинном в дозе 2000 мг в день. У большинства пациентов, которые получали саксаглиптин в дозе 5 мг в комбинации из метформинном, отмечено снижение уровней HbA_{1c}, глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии в сравнении с начальными значениями показателей. Эти результаты были также более значимыми в сравнении с результатами в группе монотерапии метформинном. Кроме того, назначение комбинированной терапии способствовало улучшению функциональной активности β-клеток поджелудочной железы. Полученные результаты позволяют рекомендовать данную схему комбинированной терапии при ведении больных СД 2 типа с ожирением.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ожирение, метформин, саксаглиптин, комбинированная терапия

EFFECT OF DOUBLE HYPOGLYCEMIC THERAPY WITH METFORMIN AND SAXAGLIPTIN, ON ACHIEVEMENT OF GLYCEMIC CONTROL IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND ADJUVANT OBESITY

Nikulina Liliia

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev

Abstract. The main goals of the current research on the management of patients with type 2 diabetes are the assessment of the effects of early intensive glycemic control on the development and progression of the disease and its complications and the discovery of the clinical benefits of various types of hypoglycemia. Given the convincing evidence of beneficial effects on the course of the disease, inhibitors of dipeptidyl peptidase-4, primarily saxagliptin, should be considered as a group of first-line hypoglycemic therapy, along with metformin, in the treatment of patients with high-risk type 2 diabetes with concomitant diseases.

In a study involving 31 patients with type 2 diabetes, obesity and inadequate glycemic control, on the background of recommended monotherapy metformin, the effectiveness of combination therapy with saxagliptin and metformin was demonstrated. The comparison group consisted of 29 patients with monotherapy metformin at a dose of 2000 mg per day. In most patients receiving saxagliptin at a dose of 5 mg in combination with metformin, a decrease in HbA_{1c}, glucose uptake and postprandial glycaemia was observed compared to baseline values. These results were also more significant compared to the metformin monotherapy group. In addition, the appointment of combination therapy contributed to the improvement of functional activity of β-cells of the pancreas. The obtained results allow us to recommend this scheme of combination therapy for the management of patients with type 2 diabetes with obesity.

Key words: type 2 diabetes, obesity, metformin, saxagliptin, combination therapy