

## ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ, НАРУШЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

**А. Шилов**, доктор медицинских наук, профессор,

**А. Осия**, кандидат медицинских наук,

**И. Еремина, Е. Черепанова**

И МГМУ им. И.М. Сеченова

**E-mail:** melnik.m.v.@gmail.ru

*Приведены результаты исследования роли инсулинорезистентности, нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), постпрандиальной гипергликемии как ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Представлен мета-анализ многоцентровых исследований роли инкретинового эффекта в становлении НТГ, использования инкретинов и блокаторов дипептидпептидазы 4-го типа – ферментов, расщепляющих инкретины, – в лечении и профилактике ранних форм нарушения углеводного обмена в условиях поликлиники.*

**Ключевые слова:** ожирение, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, инкретиновый эффект, инкретины.

Распространенность метаболического синдрома (МС) и ассоциированного с ним висцерально-абдоминального ожирения настолько высока, что ее называют пандемией XXI века. Согласно данным ВОЗ, ожирение имеет место у 25% населения нашей планеты, а избыточная масса тела (индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) в экономически развитых странах – у 35% населения и более, одновременно отмечается тенденция к росту этого показателя у лиц молодого возраста. Абдоминальное ожирение (АО) представляет собой не только избыточный объем жировой ткани, обладающий тенденцией к увеличению в отсутствие специфической терапии, но и сложный комплекс метаболических нарушений, связующим звеном в котором является инсулинорезистентность (ИР), клинически проявляющаяся нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарным диабетом (СД) типа 2 (СД2) [1, 3–6].

ИР при висцерально-абдоминальном типе ожирения формируется в инсулинозависимых органах: мышечной, жировой тканях и клетках печени (гепатоцитах). ИР мышечной ткани выражается в снижении поступления глюкозы в миоциты (основной субстрат для окислительного фосфорилирования – образования АТФ), жировой ткани – в отсутствии антилипидного действия инсулина, накоплении свободных жирных кислот, ИР гепатоцитов – в снижении синтеза гликогена и активации гликогенолиза. ИР в той или иной степени регистрируется практически у 90% пациентов с повышенным ИМТ (при абдоминальном – андронидном ожирении). При ожирении, в частности при АО, который является базовым компонентом МС, имеет место различной

выраженности ИР, под которой понимают, помимо «патии» потребления инсулиновых рецепторов, снижение чувствительности инсулиновых рецепторов инсулинзависимых тканей (мышцы, печень, жировая ткань) к инсулину, вырабатываемому в нормальном или в компенсаторно повышенном количестве. ИР сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией (ГИ), симпатикотонией и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [4, 14, 16].

Гипергликемия различной степени и длительности определяет степень риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и разные подходы к лечению, а уровень HbA1c  $\geq 7\%$  должен стать сигналом к изменению всей терапевтической тактики ведения больных с целью снижения риска сосудистых осложнений. 2-й по значимости критерий состояния углеводного обмена – уровень гликемии натощак и постпрандиальной гликемии (через 1–2 ч после приема пищи). В процессе гликирования белков ведущую роль, как показали исследования последних лет, играет именно постпрандиальная гипергликемия [14].

Эпидемиологические исследования показывают, что 50% пациентов с СД2 уже в дебюте НТГ имеют макро- и микрососудистые нарушения, возникшие вследствие метаболических расстройств гликемического и липидного спектров крови и приводящие к поражению органов-мишеней, а также повышающие риск развития сердечно-сосудистых осложнений [3, 4, 12, 13].

Установлено, что постпрандиальные гипергликемия и гипертриглицеридемия являются определяющими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных с МС в сочетании с НТГ. При МС с НТГ или СД2 характерны одновременные постпрандиальные гипергликемия и гипертриглицеридемия, что определяет актуальность коррекции этих показателей при лечении МС [2].

Для большинства сахарпонижающих лекарственных средств (инсулин, препараты сульфанилмочевины, тиазолидиндионы) характерно увеличение массы тела на фоне улучшения показателей углеводного обмена. Терапия этими препаратами ассоциируется с увеличением массы тела из расчета 2 кг на 1% снижения уровня HbA1c; к другим побочным эффектам этих средств относятся эпизоды гипогликемии и отеки, сохранение ИР.

Появление в начале XXI столетия тиазолидиндионов (глитазонов) – препаратов нового класса, которые устраняют ключевую причину НТГ – ИР, стимулируя ядерные рецепторы, активируемые пероксисомальными пролифераторами – PPAR $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  (Peroxisom Proliferator – Activatid Receptor), вселило определенные надежды на возможность борьбы с пандемией XXI века. Долгосрочное проспективное исследование ADOPT (режима терапии СД2 – метформин, препараты Adult Diabetes Outcome Progression Trial), в котором сравнивали 3 режима терапии СД2 – метформин, препараты сульфанилмочевины и росиглитазон – показало преимущество последнего в удержании гликемического контроля в пределах нормальных величин. Однако через 2,5–3 года лечения происходит срыв компенсации нарушенного углеводного обмена с нарастанием побочных эффектов: увеличением периферической массы жировой ткани, задержкой жидкости с появлением отеков, риском развития сердечной недостаточности [2, 11].

НТГ, предшествуя развитию СД2, способствует значительному увеличению риска развития ССЗ, причем в большей степени, чем артериальная гипертензия и дислипидемия.

НТГ ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти. Мета-анализ результатов 20 независимых исследований, в которые были включены суммарно более 95 тыс. человек без СД, показал, что постпрандиальная гликемия на уровне 7,8 ммоль/л сопровождается увеличением риска развития ССЗ в 1,58 раза. Исследование DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe Study, 1999) констатировало, что риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов с НТГ в 1,32 раза выше, чем у лиц с нормальной гликемией [2].

Нормальный уровень гликемии крови по принципу обратной связи поддерживается 2 гормонами (глюкагон, инсулин), секретируемыми  $\alpha$ - и  $\beta$ -клетками поджелудочной железы (рис. 1).

У здорового человека при приеме углеводсодержащей пищи через 20–30 мин в крови начинает повышаться уровень глюкозы, что способствует выведению из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы инсулина, который переносится к клеткам печени, мышечной и жировой тканям. При подходе инсулина к гепатоциту на поверхности клетки образуется слой рецепторов, состоящий из гликопротеинов. После связывания инсулина с мембранными рецепторами происходит интернализация – пропускание комплекса рецептор+гормон внутрь клетки. Один из наиболее ранних эффектов инсулина в клетке-мишени – «высвобождение» из комплекса Гольджи в цитоплазму глюкозотранспортирующих белков (ГЛЮТ 1–5), которые при активации инсулинового рецептора передвигаются к поверхности клетки, связывают молекулу глюкозы и переносят ее через мембрану внутрь клетки (рис. 2). ГЛЮТ1 и ГЛЮТ3 имеются во всех клетках и обеспечивают перенос глюкозы при ее обычной концентрации. ГЛЮТ2 осуществляет транспорт глюкозы в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы и гепатоцитах; концентрация ГЛЮТ4 максимальна в 2 инсулинчувствительных тканях – жировой и мышечной; он является важнейшим переносчиком глюкозы. Количество рецепторов на поверхности клетки регулируется самой клеткой, что определяет ее чувствительность к тем или иным гормонам. В клетках печени и мышечной ткани инсулин участвует в переводе глюкозы в гликоген, в результате чего к 60-й минуте уровень глюкозы в крови снижается до нормы.

Таким образом, у здорового человека повышенное содержание глюкозы в крови после приема пищи приводит к выведению из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы инсулина; последний способствует синтезу гликогена из глюкозы, что вызывает снижение уровня глюкозы до нормы.

При голодании, во время дальнейшего снижения содержания глюкозы в крови до уровня ниже нормы, из  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы выводится глюкагон. Уже с помощью других клеточных рецепторов он транспортируется в клетки печени и мышц, что способствует гидролизу гликогена до глюкозы и выведению глюкозы в кровь. Таким образом, регулируется уровень глюкозы в крови здорового человека (см. рис. 1).

У больных с ИР после приема углеводсодержащей пищи через 20–30 мин в крови также начинает повышаться уровень глюкозы с облигатным увеличением секреции

инсулина поджелудочной железой. Инсулин переносится с кровью к клеткам печени, мышечной ткани, но вступить во взаимодействие с неправильно построенными рецепторами клеток печени и мышечной ткани он не может, поскольку рецепторы, которые отвечают за распознавание инсулина, имеют другую углеводчувствительную структуру. В результате избыток глюкозы в крови не может транспортироваться внутрь клетки и превратиться в гликоген. Поэтому содержание глюкозы в крови при ожирении продолжает повышаться, и к 60-й минуте оно уже достигает значений, превышающих норму. Чтобы не было гипергликемии, организм вынужден метаболизировать глюкозу в жирные кислоты с последующим синтезом жира и отложением его в жировых

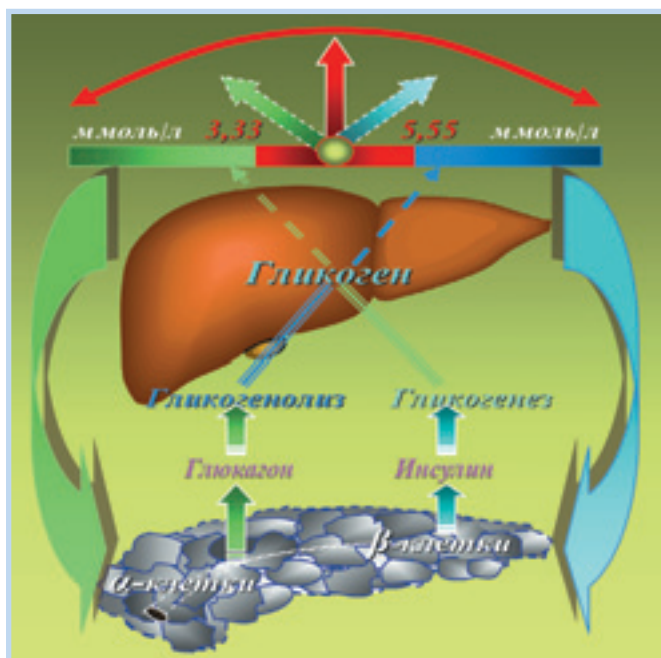


Рис. 1. Схема регулирования уровня гликемии гормонами поджелудочной железы

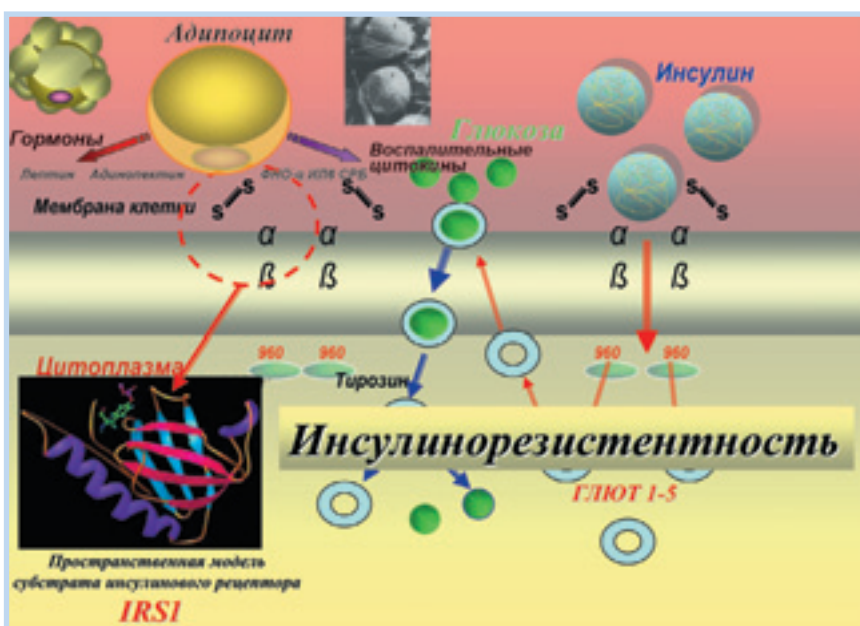


Рис. 2. Схема формирования ИР

**Диагностические значения результатов пробы на глюкозу при СД и НТГ**

Нарушение	Концентрация глюкозы, ммоль/л							
	цельная кровь				плазма			
	венозная		капиллярная		венозная		капиллярная	
	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
Нарушенная гликемия натощак	>5,6 – <6,1	<6,7	>5,6 – <6,1	<7,8	>6,1 – <7,0	<7,8	>6,1 – <7,0	<8,9
НТГ	<6,1	>6,7 – <10,0	<6,1	>7,8 – <11,1	<7,0	>7,8 – <11,1	<7,0	>8,9 – <12,2
СД	>6,1	>10,0	>6,1	>11,1	>7,0	>11,1	>7,0	>12,2

*Примечание.* А – натощак, Б – через 2 ч после нагрузки глюкозой.

клетках (адипоцитах) больного организма. Таким образом, в 90% случаев объем жировой ткани увеличивается из-за избыточного поступления углеводов. Жир, откладывающийся в клетках организма, представляет собой вынужденный энергетический резервный запас глюкозы при нарушении рецепции инсулина в организме человека.

ИР – неспособность инсулинозависимых тканей усваивать часть глюкозы при нормальном содержании инсулина в организме. Она может быть обусловлена дефектом рецепторов к инсулину, синтез которых находится под контролем гена INSR, и нарушением механизмов пострецепторного транспорта глюкозы в клетку через клеточную мембрану, дефекты которой тоже могут быть генетически запрограммированы или сформированы под действием воспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ 6–8, С-реактивный белок – СРБ), секретируемых адипоцитами. Из других причин, вызывающих ИР, можно назвать нарушение секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы и наличие в крови антител к инсулину (см. рис. 2).

Так как в условиях ИР усвоение глюкозы нарушено, развивается компенсаторная ГИ. Возникшая ГИ некоторое время поддерживает нормогликемию. С другой стороны, ГИ подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию ожирения. Развивается порочный круг: ИР–ГИ, способствующая ожирению вследствие подавления распада жиров. Постоянная ГИ истощает секреторный аппарат β-клеток поджелудочной железы, что приводит к развитию НТГ.

Существует и другая гипотеза, согласно которой центральный тип ожирения является причиной развития ИР, ГИ и других метаболических нарушений. Адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют ряд биологически активных веществ, в том числе неэстерифицированные жирные кислоты (НЭЖК), непосредственно в воротную вену печени. При повышении содержания НЭЖК в плазме их избыток поступает в мышечную ткань и печень, что способствует нарастанию ИР.

Повышение уровня глюкозы в крови сопровождается ферментативным образованием различных соединений глюкозы с белками. Ацето-ацетилование, дегидрирование, гликозилирование белков и другие реакции приводят к повреждению их структуры и функций, а повреждение белков сосудистой стенки в свою очередь ведет к атеросклеротическим изменениям.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ (1999), диагностическое значение имеют следующие уровни глюкозы в плазме крови натощак при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе: нормальная толерантность к глюкозе характеризуется уровнем гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой <7,8 ммоль/л; уровень глюкозы в плазме венозной крови через 2 ч после нагрузки >7,8 ммоль/л, но <11,1 ммоль/л свидетельствует о НТГ; уровень глюкозы в плазме венозной крови через 2 ч после нагрузки >11,1 ммоль/л позволяет предварительно предположить диагноз СД, но требуются последующие исследования (см. таблицу).

Таким образом, диагноз СД может быть поставлен при уровне глюкозы в плазме крови натощак >7,0 ммоль/л и в капиллярной крови >6,1 ммоль/л.

В конце XX столетия в распоряжении врачей первичного звена здравоохранения для лечения НТГ (предупреждение постпрандиальной гликемии) имелся небольшой перечень препаратов, одним из которых была акарбоза. Ее применение ограничивалось побочными эффектами: метеоризм, боли в животе, диарея, повышение содержания печеночных трансаминаз при высоких дозах.

В 1964 г. Н. Elrick и соавт. описали феномен инкретинового эффекта, суть которого – в более выраженной секреции инсулина при пероральном приеме глюкозы, чем при ее внутривенном введении. Установлено, что у здоровых людей благодаря инкретивному эффекту секретируется 60–70% постпрандиального инсулина в результате активации инкретивов [9].

Инкретины – эндогенные инсулинотропные пептиды. Лучше всего из них изучены глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный



**Рис. 3.** Инкретиновый эффект и распределение инкретивов

**Революционно  
меняем процесс  
измерения АД!**

пептид-1 (ГПП1). Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостазиса глюкозы. В случаях нормального или повышенного уровня глюкозы в крови при приеме пищи гормоны семейства инкретинов способствуют увеличению синтеза и секреции  $\beta$ -клетками поджелудочной железы инсулина за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, ассоциированных с циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ); они способствуют также подавлению повышенной секреции глюкагона  $\alpha$ -клетками. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения уровня инсулина вызывает уменьшение продукции глюкозы печенью, что в итоге приводит к уменьшению гликемии (рис. 3).

ГИП секретируется в проксимальном отделе кишечника – двенадцатиперстной кишке. Точкой приложения действия ГИП является поджелудочная железа. ГИП стимулирует (увеличивает) глюкозозависимое высвобождение инсулина, пролиферацию  $\beta$ -клеток и повышает их жизнеспособность в эксперименте *in vivo*, усиливает транскрипцию гена и биосинтез инсулина.

ГПП1 секретируется L-клетками дистального отдела кишечника (подвздошной и толстой кишки); ГПП1 (7–36) – биологически активное, короткоживущее соединение с периодом полужизни 80–90 с; оно расщепляется до неактивной формы ГПП1 (9–36) под действием фермента дипептидпептидазы 4-го типа (ДПП4) и выводится почками. ГПП1 при повышении его концентрации дает панкреатические и внепанкреатические эффекты.

Панкреатические эффекты ГПП1 – взаимодействие со специфическим рецептором на мембране  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что запускает каскад пострецепторных реакций: повышение концентрации цАМФ и ионов  $Ca^{++}$  в цитоплазме  $\beta$ -клеток; активация протеинкиназы A; экзоцитоз инсулинсодержащих гранул. При этом (по принципу обратной связи) секреция инсулина прекращается, когда достигается физиологическая концентрация глюкозы – 5 ммоль/л.

ГПП1 регулирует также ген проинсулина, внутриклеточные ГЛЮТ и глюкокиназы, в результате чего увеличивается периферическая утилизация глюкозы. ГПП1 вызывает не только глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина, но и глюкозозависимую супрессию глюкагона в постпрандиальном периоде и снижает гликогенолиз, однако это не приводит к развитию гипогликемии.

ГПП1 оказывает цитопротекторное действие: снижает скорость клеточного апоптоза  $\beta$ -клеток (в эксперименте на изолированных клеточных культурах) вследствие снижения фрагментации ДНК, стимулирует неогенез  $\beta$ -клеток, способствует пролиферации островковых клеток из стволовых клеток поджелудочной железы, активизирует увеличение массы  $\beta$ -клеток (это – наиболее значимый аспект действия ГПП1). Тропные к ГПП1 рецепторы локализуются не только в поджелудочной железе – их обнаруживают в кишечнике, жировой ткани, сердце, коре надпочечников и головном мозге.

К числу внепанкреатических эффектов ГПП1 относятся снижение скорости поступления пищи из желудка в кишечник, что сопровождается уменьшением подъема уровня полипептидного гормона, снижением аппетита, ускорением эффекта насыщения, снижением потребности в пище, уменьшением массы тела [7, 10, 15].

Для ГПП1 характерно наличие 2 фаз секреции: в 1-й фазе уровень ГПП1 увеличивается через 15–20 мин после приема



## SphygmoScan® LD 20

### ЦИФРОВОЙ СФИГМОМАНОМЕТР

Измерение методом тонов Короткова стало более точным, более удобным и современным:



- максимальная точность за счет мгновенной фиксации показаний



- результаты измерения запоминаются и выводятся на дисплей по окончании измерения
- автоматическая накачка манжеты до нужного значения осуществляется нажатием кнопки
- автоматическая юстировка после каждого включения прибора
- увеличенный до 2-х лет межповторный интервал

Отзывы врачей об использовании LD20 смотрите на сайте [www.LittleDoctor.ru](http://www.LittleDoctor.ru)

Телефон бесплатной горячей линии 8-800-200-00-37

Подробная информация на [www.LittleDoctor.ru](http://www.LittleDoctor.ru)

пищи, 2-я фаза начинается через 30–60 мин. Фазность ГПП1 четко коррелирует с фазностью секреции инсулина.

Быстрая деградация нативного ГПП1 и ГИП (под действием ДПП4) обосновала 2 направления использования полезных терапевтических эффектов инкретивов в лечении пациентов с НТГ и СД2: синтез аналогов ГПП1 длительного действия и ингибиторов ДПП4.

В настоящее время создан и внедрен в клиническую практику миметик инкретивов для подкожного введения (длительно действующий аналог нативного ГПП1) — эксенатид. Он на 53% идентичен нативному ГПП1 и обладает всеми его свойствами, устойчив к действию ДПП4, состоит из 39 аминокислотных остатков, выделен из слюны ящерицы *Gila Monster*.

При взаимодействии эксенатида с чувствительными к ГПП1 рецепторами различных тканей регистрируются эффекты, идентичные таковым при их взаимодействии с нативным ГПП1. Эксенатид оказывает инсулинотропное глюкозозависимое действие на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, достоверно повышает как 1-ю (0–10 мин), так и 2-ю фазу (10–120 мин) секреции инсулина. При достижении нормогликемии секреция инсулина снижается, что сопровождается практическим отсутствием риска развития гипогликемии.

Эксенатид одновременно воздействует на  $\alpha$ -клетки — снижает гиперглюкагонию как натощак, так и после еды. По данным ряда исследований, эксенатид в дозе 10 мкг 2 раза в сутки вызывает замедление пассажа жидкой и твердой пищи из желудка на 1,3–1,8 ч, что сопровождается уменьшением потребности в пище. Клинически отмечено снижение HbA1c на 0,78–0,86% и массы тела на 1,6–2,8 кг. Механизмы снижения массы тела при приеме эксенатида многокомпонентны: снижение аппетита, быстрое возникновение чувства насыщения, замедление скорости эвакуации пищи из желудка в кишечник. Побочные эффекты эксенатида — тошнота, рвота, жидкий стул — довольно быстро проходят при снижении дозы препарата до 5 мкг 2 раза в сутки.

Ингибиторы ДПП4 ситаглиптин (100 мг/сут) и вилдаглиптин (50 мг/сут) опосредованно предотвращают разрушение эндогенных ГПП1 и ГИП, повышают способность снижать постпрандиальную и базальную гипергликемию без опасения развития гипогликемии.

Ситаглиптин, поддерживая инкретивный эффект на физиологическом уровне, положительно влияет также на трофику  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, увеличивает их пролиферацию и снижает апоптоз, что подтверждается показателями НОМА- $\beta$  и соотношением проинсулин/инсулин.

Вилдаглиптин также предотвращает гидролиз инкретивов ферментом ДПП4, увеличивает плазменные концентрации активных форм ГПП1 и ГИП. Повышая уровень инкретивов, вилдаглиптин увеличивает глюкозозависимый выброс инсулина и способствует уменьшению секреции глюкагона. У пациентов с СД2 и гипергликемией эти изменения секреции инсулина и глюкагона приводят к снижению уровня HbA1c и уменьшению плазменной концентрации глюкозы, определяемой натощак и после нагрузочной пробы.

Ингибиторы ДПП4 зарегистрированы как препараты для лечения СД2. Однако еще больший интерес они представляют для пациентов с НТГ. В исследовании «Effect of the DPP-4 inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance» вилдаглиптин в дозе 50 мг/сут использовали для лечения больных с НТГ в течение 12 нед с контролем

прандиальной гликемии, уровня инкретивных гормонов и функции островковых клеток поджелудочной железы.

Вилдаглиптин повышает уровень ГПП1 в плазме крови через 2 ч после приема пищи более чем в 5 раз с достоверным приростом площади под кривой для ГПП1 через 2 ч (ППК0-2h) после приема пищи и соответственно — уровня ППК для глюкозы по сравнению с плацебо на 0,9 ммоль/л; он снижает постпрандиальный уровень глюкозы в плазме с достоверным снижением постпрандиальных пиков на 0,6 ммоль/л по сравнению с плацебо и достоверно увеличивает функциональную активность  $\beta$ -клеток [2, 7, 8, 11].

Диагностика и лечение МС, ассоциированного с висцерально-абдоминальным ожирением, ИР и НТГ, — междисциплинарная проблема, значимая в международном масштабе. Адекватное ее решение возможно в условиях клинической практики первичного звена здравоохранения при участии врачей терапевтов, кардиологов, эндокринологов, неврологов, офтальмологов. На раннем этапе развития метаболических нарушений углеводного обмена целесообразно использовать инкретины, которые способны замедлить прогрессирование, а в ряде случаев — и предупредить развитие сосудистых осложнений, что в конечном счете улучшит качество и прогноз жизни у больных с МС.

## Литература

1. Викулова О.К., Шестакова М.В. Клиническая эффективность миметика инкретивов эксенатида: результаты исследований и показания к применению у больных сахарным диабетом типа 2 // *Consilium Medicum*. — 2008; 10 (9): 6–13.
2. Иванов К.П., Мычка В.Б., Жернакова Ю.В. и др. Применение вилдаглиптина у пациентов с метаболическим синдромом и нарушением толерантности к глюкозе // *Эффект. фармакотерапия, кардиол. и ангиол.* — 2010; 4 (34): 39.
3. Мамедов М.Н. Нарушение толерантности к глюкозе: кто и как должен лечить? // *Кардиоваск. терапия и профилактика*. — 2005; 4 (6): 89–96.
4. Мычка В.Б., Тишина Е.В., Душвили Д.Э. и др. Особенности лечения артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа // *Эффект. фармакотерапия, кардиол. и ангиол.* — 2010; 4: 27–33.
5. Сизова Ж.М., Захарова В.Л. Сахарный диабет в практике терапевта: современные возможности пероральной сахароснижающей терапии // *Медицина и качество жизни*. — 2009; 3: 11–14.
6. Blonde L. Current antihyperglycemic treatment strategies for patients with type 2 diabetes mellitus // *Cleveland Clin. J. Medicine*. — 2009; 76 (5): 4–11.
7. Davidson J. Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors // *Cleveland Clin. J. Medicine*. — 2009; 76 (5): 28–38.
8. Freeman J. Role of the incretin pathway in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // *Cleveland Clin. J. Medicine*. — 2009; 76 (5): 12–19.
9. Erick H., Stimmler L., Hlad C. et al. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose administration // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1964; 24: 1076–1082.
10. Hansotia T., Baggio L., Delmeire D. et al. Double Incretin Receptor Knockout (DIRKO) Mice Reveal an Essential Role for the Enteroincretin Axis in Transducing the Glucoregulatory Actions of DPP-IV Inhibitors // *Diabetes*. — 2004; 53 (5): 1326–1335.
11. Juris J., Michael A. Is the Diminished Incretin Effect in Type 2 Diabetes Just an Epiphenomenon of Impaired  $\beta$ -Cell Function? // *Diabetes*. — 2010; 59: 1117–1125.
12. Kennedy L. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: New therapeutic mechanisms // *Cleveland Clin. J. Medicine*. — 2009; 76 (5): 2–3.
13. Knop F., Vilsboll T., Højberg P. et al. Reduced Incretin Effect in Type 2 Diabetes. Cause or Consequence of the Diabetic State? // *Diabetes*. — 2007; 56: 1951–1959.
14. Rizza R. Pathogenesis of Fasting and Postprandial Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: Implications for Therapy // *Diabetes*. — 2010; 11: 2697–2707.
15. Salehi M., D'Alessio D. A. New therapies for type 2 diabetes based on glucagon-like peptide 1 // *Cleveland Clin. J. Medicine*. — 2006; 73 (4): 382–389.
16. Viberti G., Kahn S., Greene D. et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT). N international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, gliburide. And metformin in recently diagnosed type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2002; 25: 1737–1743.

## INSULIN RESISTANCE, GLUCOSE INTOLERANCE, AND THEIR CORRECTION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Professor A. Shilov, MD; A. Osiya, Candidate of Medical Sciences; MD; I. Eremina, E. Cherepanova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper presents the results of an investigation of the role of insulin resistance, glucose intolerance (GIT), and postprandial hyperglycemia as the leading risk factors of cardiovascular diseases. It provides the meta-analysis of multicenter trials of the implication of the incretin effect in the development of GIT and the use of incretins and dipeptidyl peptidase IV blockers, the incretin-splitting enzymes, in the treatment and prevention of the early forms of carbohydrate metabolic disturbances in the outpatient setting.

**Keywords:** obesity, insulin resistance, glucose intolerance, incretin effect, incretins.