

Метаболические и сердечно-сосудистые эффекты раннего назначения инсулина гларгин: по результатам исследования ORIGIN

¹Бирюкова Е.В., ²Аметов А.С., ³Анциферов М.Б., ⁴Залевская А.Г., ⁵Мельниченко Г.А., ¹Мкртумян А.М., ⁵Шестакова М.В.

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва

²ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

³Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы

⁴ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

⁵ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Обсуждаются результаты ORIGIN — многоцентрового исследования в параллельных группах по оценке эффективности применения инсулина гларгин в сравнении со стандартной терапией и терапии полиненасыщенными жирными кислотами ряда омега-3 в сравнении с плацебо в отношении снижения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и/или смертности у пациентов с высоким риском возникновения сосудистых заболеваний при наличии нарушения гликемии натощак, нарушения толерантности к глюкозе или сахарного диабета 2 типа (СД2) на ранней стадии. В исследовании приняли участие 12 537 пациентов, из них 6264 участника были рандомизированы в группу, получающую инсулин гларгин, доза которого титровалась до нормализации уровня гликемии натощак (целевой уровень 5,3 ммоль/л). При применении инсулина гларгин был достигнут целевой гликемический контроль, сохранявшийся в течение 6,2 лет дальнейшего наблюдения. Нормализация уровня глюкозы плазмы натощак терапией гларгином никак не отразилась на исходах сердечно-сосудистых заболеваний у участников с ранними стадиями дисгликемии в течение всего периода исследования по всем первым конечным точкам, не сопровождалась увеличением общей смертности и ассоциировалась с низким риском эпизодов гипогликемий. Применение инсулина гларгин позволило замедлить прогрессирование заболевания от стадии предиабета к СД2 на 28% (ОШ: 0,72, ДИ 95% 0,58–0,91; $p=0,006$) и привело к уменьшению новых случаев заболевания. Показано, что длительная терапия инсулином гларгин не увеличивает частоту злокачественных новообразований различной локализации, в том числе и у пациентов с предиабетом. Благодаря результатам исследования ORIGIN инсулин гларгин (Лантус®) стал наиболее изученным аналогом инсулина в лечении диабета.

Ключевые слова: предиабет, сахарный диабет, гипогликемии, онкологические заболевания, инсулин гларгин, исследование, ORIGIN

Metabolic and cardiovascular effects of early insulin glargine prescription: based on data from ORIGIN study

¹Biryukova E.V., ²Ametov A.S., ³Antsiferov M.B., ⁴Zalevskaya A.G., ⁵Mel'nichenko G.A., ¹Mkrtumyan A.M., ⁴Shestakova M.V.

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

²Moscow Endocrinology Health Centre, Moscow, Russian Federation

³Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russian Federation

⁴Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

⁵St. Petersburg Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

We discuss results of ORIGIN, a multicenter parallel groups study for efficiency assessment of insulin glargine against polyunsaturated omega-3 fatty acids or placebo regarding cardiovascular and/or mortality risk reduction in patients with impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus (T2DM) on its early stage and high risk for cardiovascular events. 12 537 patients took part in this study; 6 264 were randomized in insulin glargine group, where dosage was adjusted for complete compensation of fasting glycemia (5.3 mmol/l was set as a therapeutic goal). After treatment with glargine therapeutic goal was achieved and further maintained for 6.2 years of follow-up. Compensation of fasting glycemia did not affect the outcome of cardiovascular diseases in patients with early stages of dysglycemia according to primary endpoints. It was not associated with increase in general morbidity and in risk of hypoglycemic events. Treatment with insulin glargine delayed progression from prediabetes to clinical onset for 28% (OR 0.72, CI 95% 0.58-0.91; $p = 0,006$), while lowering incidence of DM. Longtime treatment with insulin glargine does not increase incidence of malignant tumors of different localization, including patients with prediabetes. Due to results of ORIGIN, insulin glargine (Lantus®) has become the most studied human insulin analogue to date.

Key words: prediabetes, diabetes mellitus, hypoglycemia, oncology, insulin glargine, ORIGIN, study

Область исследований сахарного диабета (СД) постоянно расширяется. В этом году во время 72-й научной сессии Американской диабетической ассоциации (ADA) были представлены результаты исследования ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention— уменьшение последствий СД путем раннего назначения инсулина гларгин) [1].

В Российской Федерации, как и во всех странах мира, повсеместно отмечается рост заболеваемости СД 2 типа (СД2). Масштабность проблемы определяется и тем, что у значительной части населения наблюдается предиабет — нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) или нарушение гликемии натощак (НГН). Согласно предварительным прогнозам Международной Диабетической федерации (IDF), ожидается увеличение количества больных НТГ с 366 млн (2011 г.) до 552 млн к 2030 г. [2]. Ежегодно примерно у 10–12% лиц с НТГ развивается СД2, а гликемия натощак более 5,6 ммоль/л повышает риск перехода НТГ в СД2 в 3,3 раза [3].

СД2 представляет собой фактор высокого риска ухудшения сердечно-сосудистого прогноза, при этом вероятность развития сердечно-сосудистого события напрямую связана с уровнем гипергликемии и значимо возрастает не только при явном СД2, но и на стадии предиабета [4, 5, 6, 7]. Известно, что нарушение нормальной секреции инсулина начинается задолго до момента постановки диагноза СД2. Уже на стадии НТГ частота поражения коронарных артерий атеросклерозом существенно выше, чем у лиц с нормогликемией [8]. Следовательно, важность проблемы предиабета определяется тем, что это нарушение является предиктором не только СД2, но и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Анализ распространенности нарушений углеводного обмена при остром коронарном синдроме, включавший более 2 тыс. больных, продемонстрировал, что у трети пациентов эти нарушения были диагностированы ранее. Однако после целенаправленного обследования впервые выявленный СД2 был выявлен у 14% пациентов, НТГ — у 37% лиц [9].

По данным другого международного исследования (Norfolk cohort of the European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition), мужская смертность от ССЗ у лиц с СД2 и без него ассоциирована с уровнем HbA_{1c}. Оказалось, что даже при HbA_{1c} на верхней границе нормы (5–6%) сердечно-сосудистая смертность была выше, чем при HbA_{1c} менее 5%. Причем превышение уровня показателя на 1% повышало риск смерти на 28% и делало это независимо от возраста, уровня артериального давления, холестерина, массы тела и табакокурения [10].

Мета-анализ Coutinho M. и соавт. включал более 95 тыс. пациентов без СД, наблюдавшихся в среднем 12,4 года; за столь продолжительный период наблюдения у части пациентов развились нарушения углеводного обмена. Было установлено, что существует прямая связь между развитием ССЗ не только с постпрандиальной гипергликемией, но и с гликемией натощак. При уровне гликемии натощак, превышающем 6,1 ммоль/л, риск

развития сердечно-сосудистых событий в последующие 12,4 года повышался в 1,33 раза [11].

Несомненно, оптимизация метаболического контроля имеет большое значение в контексте возможности снижения частоты хронических осложнений. Это заставляет искать подходы к дальнейшему улучшению результатов сахароснижающей терапии. Ухудшение гликемического контроля связано с прогрессирующим течением СД2, которое сопровождается постепенным снижением функции β -клеток примерно на 5% в год [12, 13]. Уменьшение глюкотоксичности на ранних стадиях заболевания потенциально позволяет сохранить функциональную активность β -клеток. Например, в исследовании Weng J. и соавт., включавшем пациентов с впервые выявленным СД2 (HbA_{1c} 9,7%), ранняя инсулинотерапия характеризовалась благоприятными исходами относительно сохранения функции β -клеток, восстановления первой фазы секреции инсулина и достижения ремиссии по сравнению с пероральными сахароснижающими препаратами [14]. Поэтому большой интерес представляет изучение возможности раннего назначения инсулина на начальных стадиях развития СД2.

В настоящее время пересматриваются многие традиционные представления о фармакотерапии СД2, включая инсулинотерапию, которая относится к одному из наиболее востребованных фармакологических подходов. Однако, не было полной ясности в отношении влияния инсулина на процессы атерогенеза, тем более при ранней инсулинотерапии. Но вместе с тем известно, что инсулин оказывает противовоспалительный и кардиопротективный эффекты, подавляющие прогрессирование атеросклероза.

Создание и внедрение в клиническую практику препаратов с улучшенными фармакологическими свойствами позволяет эффективно и безопасно достигать компенсации углеводного обмена. Инсулин гларгин (Лантус®) — аналог человеческого инсулина длительного действия, однократное введение которого обеспечивает базальный контроль гликемии в течение суток. Беспиковый предсказуемый профиль его действия позволяет максимально имитировать физиологическую базальную секрецию инсулина, что значительно снижает риск гипогликемий и вариабельность концентраций глюкозы в течение суток по сравнению с другими базальными инсулинами [15]. Кроме того, 24-часовая длительность действия инсулина гларгин позволяет вводить его 1 раз в сутки, что является несомненным преимуществом. Важно, что инсулин гларгин обеспечивает базальный контроль гликемии в течение суток независимо от времени введения (утром или перед сном) и места введения.

Инсулин гларгин впервые появился на мировом рынке в 2000 г., в РФ зарегистрирован в марте 2003 года. Эффективность и безопасность его применения у пациентов с СД2 была неоднократно подтверждена в контролируемых клинических исследованиях [16–18]. Уже не один год ведутся дебаты по поводу риска онкологических заболеваний при применении инсулина гларгин, несмотря на то, что в недавнем анализе Home P.D

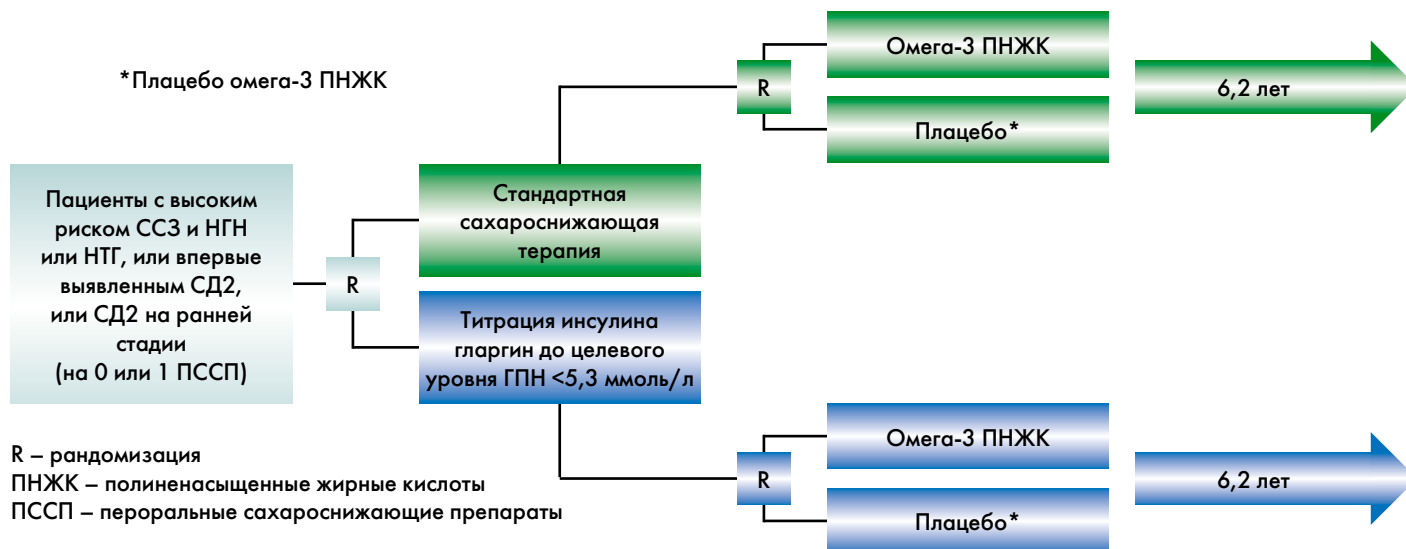


Рис. 1. Дизайн исследования ORIGIN.

и соавт. (2009) было показано отсутствие подобной связи [18]. Вместе с тем требовались длительные исследования, направленные на оценку долгосрочной безопасности в плане риска развития сердечно-сосудистых исходов и злокачественных новообразований у больных СД2 на фоне применения инсулинотерапии.

Учитывая, что в патогенезе сосудистых осложнений СД2 значительная роль отводится оксидативному стрессу, в течение последних трех десятилетий широко использовались антиоксиданты. Определенный эффект при этом был получен в большей степени при нейропатии, чем при сердечно-сосудистых осложнениях. Несмотря на их широкое внедрение в клиническую практику, многочисленные исследователи отмечают, что причиной смерти у 67% больных СД2 являлись сердечно-сосудистые осложнения [19–21]. Нельзя снимать со счета и тот факт, что причиной ускоренного атерогенеза у больных СД2 является и дислипидемия [22]. В популяции лиц пожилого возраста без СД2 широкое применение с целью профилактики атеросклероза получили омега-3 жирные кислоты [23, 24]. Однако, достоверных данных о протективном эффекте омега-3 жирных кислот в популяции больных СД2 до последнего времени не имелось. Эти факты стали основой для инициации крупномасштабного многоцентрового рандомизированного международного исследования, известного под названием ORIGIN.

Исследование ORIGIN было спланировано для оценки эффектов терапии инсулином гларгин, по сравнению со стандартной терапией, на исходы сердечно-сосудистых заболеваний.

ORIGIN – многоцентровое исследование в параллельных группах по оценке эффективности применения инсулина гларгин в сравнении со стандартной сахароснижающей терапией, в совокупности с терапией полиненасыщенных жирных кислот ряда омега-3 в сравнении с плацебо в отношении снижения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и/или смертности у пациентов с высоким риском возникновения сосудистых заболе-

ваний при наличии нарушения гликемии натощак, нарушения толерантности к глюкозе или СД2 на ранней стадии [1, 25]. Это самое крупное и длительное исследование в области диабета из всех, проводимых до сих пор. Исследование ORIGIN охватило 40 стран, в том числе Россию; средняя длительность наблюдения больных составила 6,2 лет. По своему дизайну ORIGIN было рандомизированным плацебо-контролируемым клиническим исследованием факториального дизайна 2x2 (рис. 1).

Согласно дизайну, пациенты были рандомизированы на группы стандартной терапии плюс омега-3 жирные кислоты или плацебо, и также на группы, в которых титровалась доза инсулина гларгин до целевого уровня гликемии натощак (5,3 ммоль/л), плюс омега-3 жирные кислоты или плацебо.

В исследовании приняли участие 12 537 пациентов (средний возраст 63,5 лет, 35% женщин) с предиабетом, впервые выявленным СД2, СД2 на ранней стадии и высоким риском развития ССЗ (табл. 1).

Критерии включения больных в исследование ORIGIN приведены в таблице 2. Критериями исключения были:

- СД 1 типа;
- концентрация $HbA_{1c} \geq 150\%$ верхнего предела нормы (т.е. $\geq 9,0\%$ при верхнем пределе нормы 6,0%);
- аортокоронарное шунтирование (АКШ) за 4 года до скрининга, кроме случаев рецидивирования симптомов стенокардии после вмешательства;
- сердечная недостаточность (функциональный класс по NYHA III или IV);
- нарушение функции почек при сывороточной концентрации креатинина $> 2,0$ мг/дл (176 мкмоль/л) на момент скрининга;
- применение до исследования, на момент включения инсулина или ПНЖК, а также нечувствительность к ним;
- нежелание прекратить прием препаратов из группы ТЗД (тиазолидиндионов) при распределении в группу инсулина гларгин (ТЗД не были зарегистри-

Таблица 1

ORIGIN: исходные характеристики участников

	Инсулин гларгин (N=6264)	Стандартная терапия (N=6273)
Демографические характеристики		
Средний (СО) возраст, годы	63,6 (7,8)	63,5 (7,9)
Женщины, n (%)	2082 (33,2)	2304 (36,7)
Предшествующее сердечно-сосудистое явление, n (%)*	3712 (59,3)	3666 (58,4)
Гипертензия, n (%)	4974 (79,4)	4989 (79,5)
Предшествующий инфаркт миокарда, n (%)	2221 (35,5)	2208 (35,2)
Курение в настоящее время, n (%)	781 (12,5)	771 (12,3)
Любая альбуминурия, n (%)	939 (15,0)	985 (15,7)
Лодыжечно-плечевой индекс <0,9, n (%)	470 (7,8)	501 (8,3)
Негликемические факторы сердечно-сосудистого риска		
Среднее систолическое АД, (SD) мм рт. ст	146 (22)	146 (22)
Среднее диастолическое АД, (SD) мм рт. ст	84 (12)	84 (12)
Индекс массы тела, (SD) кг/м ²	29,8 (5,2)	29,9 (5,3)
Масса тела, (SD) кг	83,3(16,8)	83,1(17,3)
Средний ЛПНП-холестерин, (SD) мг/дл	113 (40)	112 (40)
Средний креатинин, (SD) мг/дл	1,0 (0,2)	1,0 (0,2)
Общий холестерин, мг/дл	190±46	189±46
Прием сердечно-сосудистых препаратов		
Статины, n (%)	3373 (53,8)	3367 (53,7)
ЛПВП, мг/дл	46±12	46±12
Ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, n (%)	4330 (69,1)	4351 (69,4)
Бета-блокаторы, n (%)	3273 (52,3)	3325 (53,0)
Прочие препараты для контроля АД, n (%)	2567 (41,0)	2577 (41,1)
Антиагреганты, n (%)	4296 (68,6)	4370 (69,7)
Гликемические характеристики		
Имеющийся СД, пероральная терапия, n (%)	3748 (59,8)	3692 (58,9)
Имеющийся СД, лечения не проводилось, n (%)	1414 (22,6)	1467 (23,4)
Вновь выявленный СД, n (%)	365 (5,8)	395 (6,3)
Нарушение толерантности к глюкозе/нарушение гликемии натощак, n (%)	735 (11,7)	717 (11,4)
Продолжительность диабета, (SD) годы	5,5 (6,1)	5,3±5,9
Медиана, диапазон уровня глюкозы плазмы натощак, мг/дл	125 (109, 148)	124 (108, 148)
Медиана, диапазон HbA _{1c} , n (%)	6,4 (5,8, 7,2)	6,4 (5,8, 7,2)
Препараты для контроля глюкозы крови		
Метформин, n (%)	1694 (27,0)	1741 (27,8)
Сульфонилмочевина, n (%)	1901 (30,3)	1810 (28,9)
Прочие, n (%)	173 (2,8)	178 (2,8)
Без медикаментозной терапии, n (%)	2501 (39,9)	2551 (40,7)

*ИМ, инсульт или реваскуляризация

рованы к приему с инсулином в большинстве стран-участников).

Первая конечная точка включала сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт, первичную смертность от ССЗ, не приведший к смерти инфаркт миокарда, инсульт, процедуру реваскуляризации либо госпитализацию вследствие сердечной недостаточности. Вторичная конечная точка включала: а) микрососудистые осложнения, б) частоту перехода предиабета в явный СД2 и все случаи смертности.

При анализе сформированные в ходе рандомизации группы пациентов были сопоставимы и однородны по основным клинико-демографическим характеристикам, включая возраст, пол, курение и другие факторы сердечно-сосудистого риска. Среди включенных в ис-

следование пациентов, 6264 участника были рандомизированы в группу, получавшую инсулин гларгин, доза которого титровалась до нормализации уровня гликемии натощак (целевой уровень 5,3 ммоль/л). Стартовая доза гларгина определялась в зависимости от уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН), в дальнейшем дозу повышали в соответствии с принятым алгоритмом. Участники исследования, распределенные в группу стандартной терапии, получали лечение по усмотрению исследователя в соответствии с принятыми стандартами терапии, включая меры по изменению образа жизни, диету, метформин, сульфонилмочевину и другие пероральные сахароснижающие препараты.

Учитывая наличие высокого сердечно-сосудистого риска, более половины пациентов каждой из групп получали статины, β-блокаторы, 70% – ингибиторы ангиотен-

Таблица 2

ORIGIN критерии включения	
Мужчины и женщины старше 50 лет	
И	
Высокий риск сердечно-сосудистого события, включавшего наличие как минимум одного из признаков	
• Курение в анамнезе • Инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца или реваскуляризация в анамнезе • Стенокардия с документально подтвержденной ишемией • Микроальбуминурия или клинически значимая протеинурия • Гипертрофия левого желудочка по данным электрокардиограммы или эхокардиографии • Стеноз коронарных, сонных артерий или артерий нижних конечностей $\geq 50\%$ • Лодыжечно-плечевой индекс $< 0,9$	
И	
НТГ, установленная по 2-часовой постприандиальной концентрации глюкозы плазмы (ППГ) $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л с ГПН $< 7,0$ ммоль/л	
ИЛИ	
НГН, установленная по концентрации глюкозы плазмы крови натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль при отсутствии СД (ППГ должна быть $< 11,1$ ммоль/л)	
ИЛИ	
СД2 (ранний), установленный по ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л или ППГ $\geq 11,1$ ммоль/л или при наличии СД2 в анамнезе, но медикаментозно не леченого или леченого максимум одним пероральным сахароснижающим препаратом больше или равно 3 месяца	

зинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) в связи с артериальной гипертензией; столько же — антиагрегантную терапию. В целом, не отмечено различий между группами по исходной частоте применения указанных препаратов.

При анализе динамики показателей углеводного обмена можно отметить, что через год средний уровень ГПН в группе пациентов, получавшей инсулин гларгин, составил 5,2 ммоль/л и сохранялся до конца исследования (медиана уровня ГПН 5,2 ммоль/л vs 6,0 ммоль/л в группе стандартного лечения).

В целом, при применении инсулина гларгин был достигнут целевой гликемический контроль, сохранявшийся в течение 6,2 лет дальнейшего наблюдения. Уровень HbA_{1c} в группе гларгина снизился с 6,4% до 5,9% к концу первого года исследования. В группе стандартной терапии на данном этапе наблюдения этот показатель снизился до 6,2%, различие между группами составило 0,3% ($p < 0,001$) (рис. 2).

В процессе наблюдения средняя доза инсулина гларгин возросла с 0,3 МЕ/кг/сут на 1-м году терапии до 0,40 МЕ/кг/сут к 6-му году (т.е. 28 МЕ при массе тела 70 кг).

Оценка отдаленного прогноза за период 6,2 года по первичным конечным точкам была сходной в груп-

пах инсулина гларгин и стандартной терапии. Так, частота нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или смерти в результате цереброваскулярных болезней (1-я комбинированная конечная точка) в группе пациентов, получавших инсулин гларгин, составила 2,94/100 пациенто-лет терапии, а в группе получавших стандартную терапию — 2,85/100 пациенто-лет терапии (ОШ 1,02; ДИ 95% 0,94–1,11; $p = 0,63$). Частота развития сердечно-сосудистых событий, включенных во 2-ю конечную точку, также оказалась одинаковой в обеих группах: 5,52/100 пациенто-лет терапии, и 5,28/100 пациенто-лет терапии в каждой из групп соответственно (ОШ 1,04; ДИ 95% 0,97–1,11; $p = 0,27$). Также были схожи результаты по общей смертности (ОШ 0,98; ДИ 95% 0,90–1,08; $p = 0,70$). Иными словами, инсулин гларгин не оказал статистически достоверного положительного или отрицательного влияния на исходы ССЗ, по сравнению со стандартной терапией в течение периода исследования.

Отсутствовали достоверные различия между группами по другим дополнительным исходам, включающим совокупный критерий микрососудистых исходов (ОШ 0,97; ДИ 95% 0,90–1,05; $p = 0,43$) и смертность по любой причине (ОШ 0,98; ДИ 95% 0,90–1,08; $p = 0,70$).

Итак, важными результатами этой части исследования ORIGIN явилось то, что нормализация уровня ГПН терапией гларгином никак не отразилась на исходах ССЗ у участников с ранними стадиями дисгликемии в течение всего периода исследования по всем первым конечным точкам и не сопровождалась увеличением общей смертности.

С одной стороны, достижения идеального гликемического контроля за данный отрезок времени у пациентов с дисгликемией, по-видимому, было недостаточно для значимого влияния на отдаленный прогноз. Эволюция нарушений углеводного обмена свидетельствует: макрососудистые осложнения формируются в течение достаточно длительного периода времени. Это позволяет предположить, что на частоте этих тяжелых осложнений

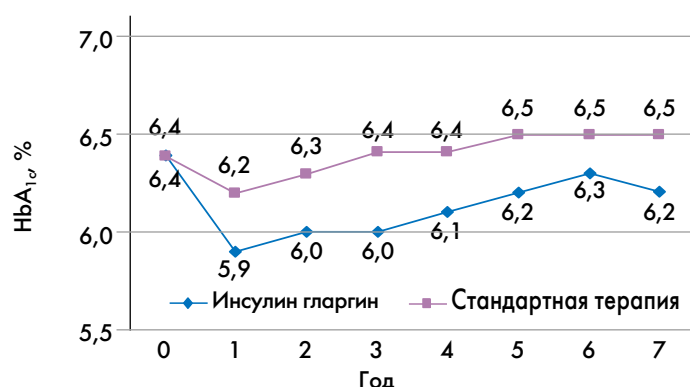


Рис. 2. Динамика HbA_{1c} в исследовании ORIGIN.

эффект лечения сказывается отсроченно, и для получения достоверных данных по снижению их риска необходимо более продолжительный период наблюдения. Например, анализ 13-летнего датского исследования Steno-2 показал, что лишь по истечению такого срока при многокомпонентном контроле сахарного диабета было отмечено достоверное снижение частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний на 46% [26]. Известно, что помимо глюкозотоксичности, многие другие значимые факторы — артериальная гипертензия, повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, низкий уровень липопротеидов высокой плотности, курение и висцеральное ожирение — способствуют развитию неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза и, соответственно, требуют активной коррекции [12, 22]. Все перечисленные факторы риска имели пациенты, включенные в исследование ORIGIN. Причина высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при СД2 заключается именно в сочетании нескольких факторов риска быстрого развития и прогрессирования атеросклероза. Особенность факторов риска заключается в том, что они, как правило, усиливают неблагоприятное воздействие друг друга. Причем, роль ведущих факторов риска на разных этапах прогрессирования атеросклероза может отличаться. К тому же, в ряде исследований показано отсутствие существенного влияния даже интенсивной сахароснижающей терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений у больных СД2 [12, 22, 27]. Это дает основание считать, что лишь комплексное эффективное воздействие на все факторы риска развития и прогрессирования ССЗ, помимо достижения нормогликемии, позволяет улучшить прогноз заболевания у больных СД2.

Особый интерес вызывают результаты исследования ORIGIN в отношении возможности регресса предиабе-

тических метаболических нарушений. К концу периода наблюдения стало ясно, что применение инсулина гларгин позволяет замедлить прогрессирование заболевания от стадии предиабета к СД2 на 28% (ОШ 0,72, ДИ 95% 0,58–0,91; $p=0,006$) и приводит к уменьшению новых случаев заболевания. Гипергликемия представляет собой не только основное метаболическое нарушение при СД2, но и главную мишень для фармакотерапии. Инсулин гларгин позволяет быстро устранить феномен глюкозотоксичности, достигнуть нормогликемии натощак, уменьшить среднесуточную экскурсию глюкозы, что приводит к увеличению секреторного потенциала β -клеток [15–18]. Вместе с тем, точный механизм благоприятного влияния инсулина гларгин на секреторную активность β -клеток не до конца ясен. Однако, результаты исследования ORIGIN, свидетельствующие о новом аспекте действия инсулина гларгин, повышают интерес к гипотезе о том, что инсулин обладает антиапоптотическим эффектом, а также является метаболическим протектором от воздействия различных проапоптотических стимулов [28]. Иначе говоря, терапия дисгликемии способствует приближению к функциональным возможностям β -клеток [29]. Полученные новые данные имеют большое научно-практическое значение, и, несомненно, должны стимулировать дальнейшее изучение данного вопроса.

Таким образом, это масштабное исследование продемонстрировало, что поддерживая в течение длительного времени стабильный уровень HbA_{1c} , близкий к норме, возможно замедлить прогрессирование предиабета в явный СД2.

Отдельного внимания заслуживает то, что достижение и поддержание уровня HbA_{1c} , близкого к норме, у больных с дисгликемией, получавших инсулин гларгин (Лантус®), ассоциировалась с низким риском эпи-

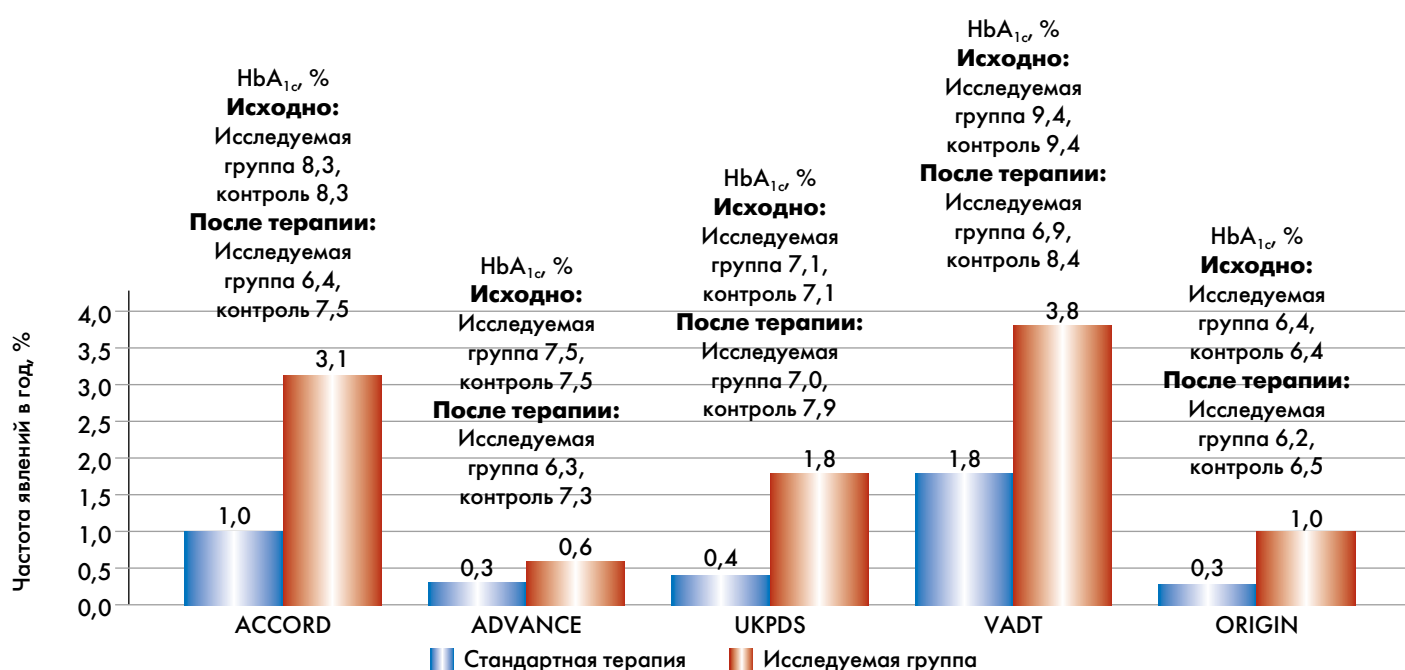


Рис. 3. Частота эпизодов тяжелой гипогликемии, количество на 100 пациентов-год.

зодов гипогликемий. В клинической практике особый интерес всегда представляет анализ нежелательных эффектов инсулинотерапии, которые, по сути, являются лимитирующими и при инициации, и при интенсификации сахароснижающей терапии. К тому же риски гипогликемий — это частое препятствие на пути необходимой титрации инсулина. Напомним, что в исследовании ORIGIN были включены пациенты, входящие в группу высокого риска ССЗ, с метаболическими нарушениями, предшествующими диабету, или с СД2 на ранней стадии. Результаты ORIGIN свидетельствуют о низкой частоте как любого гипогликемического эпизода, так и тяжелых гипогликемий. Тем не менее, стоит отметить, что у 43% пациентов, получавших инсулин гларгин, гипогликемических эпизодов не было зафиксировано на протяжении всего исследования. В группе получавших инсулин гларгин частота тяжелой гипогликемии составила 1,00 эпизод на 100 пациентов-год, а в группе получавших стандартную терапию — 0,31 на 100 пациентов-год ($p < 0,001$). Общая частота гипогликемии в группе получавших инсулин гларгин составила 16,7 пациентами на 100 пациентов-год, по сравнению с 5,2 пациентов на 100 пациентов-год стандартной терапии ($p < 0,001$).

Следует отметить, что далеко не во всех рандомизированных клинических исследованиях (UKPDS, ACCORD, VADT), несмотря на более высокий уровень HbA_{1c} к концу наблюдения по сравнению с уровнем показателя, достигнутого в исследовании ORIGIN, отмечена низкая частота гипогликемий [27].

По данным таких исследований, как UKPDS, ACCORD, VADT снижение уровня HbA_{1c} сопровождалось увеличением частоты гипогликемических эпизодов (рис. 3).

Наиболее тяжелые последствия гипогликемий напрямую связаны с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [30]. Вместе с тем, гипогликемические эпизоды, частота которых была невысокой на фоне применения гларгина, не оказали отрицательного влияния на прогноз заболевания, о чем свидетельствовало отсутствие разницы в отношении сердечно-сосудистых исходов в группах, получавших гларгин или стандартную терапию. Следовательно, низкий риск гипогликемий на фоне гларгина свидетельствует о возможности не только длительного, но и безопасного контроля гликемии.

Проблемой лечения СД2 нередко является повышение массы тела пациентов, в частности на инсулинотерапии. Тем не менее, следует учитывать, что чем меньше первоначальная концентрация HbA_{1c} при старте инсулинотерапии, тем меньше ожидаемая прибавка массы тела [17, 30, 31, 32]. Исходно пациенты, включенные в исследование ORIGIN, характеризовались избыточной массой тела ($ИМТ 29,8 \pm 5,2 \text{ кг/м}^2$ в группе инсулина гларгин и $29,9 \pm 5,3 \text{ кг/м}^2$ в группе стандартной терапии). Существенно, что в группе получавших инсулин гларгин наблюдалось небольшое увеличение массы тела,

1,5 кг за столь продолжительный период наблюдения. При этом в группе стандартной терапии масса тела пациентов снизилась на 0,5 кг. Иными словами, при длительном применении инсулина гларгин процент увеличения массы тела был незначительным. Подобный результат имеет большое значение, ведь увеличение массы тела у больных СД2 со временем становится одной из причин ухудшения гликемического контроля.

Известно, что СД2 является доказанным фактором риска злокачественных заболеваний поджелудочной железы, кишечного тракта, эндометрия, молочной железы и др., что было продемонстрировано в эпидемиологических исследованиях [33, 34]. В исследовании ORIGIN получены неопровержимые доказательства того, что длительная терапия инсулином гларгин не увеличивает частоту злокачественных новообразований, в том числе и у пациентов с предиабетом. В этом исследовании **не было обнаружено** какой-либо связи между применением инсулина гларгин и повышением риска развития любого онкологического заболевания (ОШ 1,00; ДИ 95% 0,88–1,13; $p=0,97$). **Ни совокупный анализ по всем видам рака, ни анализ по конкретным типам опухолей различной локализации не показал повышения риска при длительной терапии инсулином гларгин.**

В настоящее время продолжается наблюдение за пациентами, участвовавшими в исследовании ORIGIN и включенными в продленную фазу исследования — ORIGINALE (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention and Legacy Effect).

Таким образом, благодаря результатам исследования ORIGIN в настоящее время инсулин гларгин (Лантус®) стал наиболее изученным аналогом инсулина в лечении диабета. В целом, исследование ORIGIN добавило новые важные данные, показывающие потенциальные преимущества и риски начала терапии инсулином гларгин на более раннем этапе течения СД2. Основные результаты ORIGIN говорят о следующем:

- длительная терапия инсулином гларгин не сопровождается ухудшением показателей безопасности и переносимости;
- поддержание нормогликемии инсулином гларгин имеет нейтральное влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний;
- контроль гликемии, максимально приближенной к нормогликемии, не сопровождается увеличением сердечно-сосудистой и общей летальности у больных с дисгликемией;
- инсулин гларгин не увеличивает частоту онкологических заболеваний;
- раннее назначение инсулина гларгин позволяет не только достигнуть и длительно поддерживать целевой гликемический контроль, но и замедлить прогрессирование предиабета в явный СД2;
- длительная терапия инсулином гларгин у пациентов с дисгликемией характеризуется низким риском гипогликемий и незначительной прибавкой массы тела.

Список литературы

1. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein H, Yusuf S, Riddle MC, Ryden L, Bosch J. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J*. 2008 Jan;155(1):26–32, 32.e1–6. Epub 2007 Nov 26.
2. International Diabetes Federation, Diabetes Atlas. 5th ed. International Diabetes Federation; 2011.
3. Pratley R., Matfin G. Review: Pre-diabetes: clinical relevance and therapeutic approach. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2007;7(3):120–129.
4. Santaguida PL, Balion C, Hunt D, Morrison K, Gerstein H, Raina P, Booker L, Yazdi H. Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2005 Aug;(128):1–11.
5. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Selvaraj S, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010 Jun 26;375(9733):2215–2222.
6. Danaei G, Lawes CM, Vander Hoorn S, Murray CJ, Ezzati M. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet*. 2006 Nov 11;368(9548):1651–1659.
7. Gerstein HC, Islam S, Anand S, Almahmeed W, Damasceno A, Dans A, Lang CC, Luna MA, McQueen M, Rangarajan S, Rosengren A, Wang X, Yusuf S. Dysglycaemia and the risk of acute myocardial infarction in multiple ethnic groups: an analysis of 15,780 patients from the INTERHEART study. *Diabetologia*. 2010 Dec;53(12):2509–2517. Epub 2010 Aug 14.
8. Sæly CH, Drexel H, Sourij H, Aczel S, Jahnel H, Zweiker R, Langer P, Marte T, Hoeffle G, Benzer W, Wascher TC. Key role of postchallenge hyperglycemia for the presence and extent of coronary atherosclerosis: An angiographic Study. *Atherosclerosis*. 2008 Aug;199(2):317–322. Epub 2008 Jan 9.
9. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons-Smit AM, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J; Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *Eur Heart J*. 2004 Nov;25(21):1880–1890.
10. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004;141:413–420.
11. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events, a meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999 Feb;22(2):233–240.
12. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837–853.
13. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocr Res*. 2007;32(1–2):19–37.
14. Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, Hu Y, Zhou Z, Yan X, Tian H, Ran X, Luo Z, Xian J, Yan L, Li F, Zeng L, Chen Y, Yang L, Yan S, Liu J, Li M, Fu Z, Cheng H. Effect of intensive insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multi-centre randomised parallel-group trial. *Lancet*. 2008 May 24;371(9626):1753–1760.
15. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, Cordoni C, Costa E, Brunetti P, Bolli GB. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes*. 2000 Dec;49(12):2142–2148.
16. Schreiber SA, Haak T. Insulin glargine benefits patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic treatment: an observational study of everyday practice in 12,216 patients. *Diabetes Obes Metab*. 2007 Jan;9(1):31–83.
17. Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkilä K, Tulokas T, Hulme S, Hardy K, McNulty S, Hänninen J, Levänen H, Lahdenperä S, Lehtonen R, Ryysy L. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia*. 2006 Mar;49(3):442–451. Epub 2006 Feb 3.
18. Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia*. 2009 Dec;52(12):2499–2506. Epub 2009 Sep 15.
19. Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU, Ajani UA, Moreno-John G, Buring JE, Manson JE. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. *Arch Intern Med*. 2001 Jan 22;161(2):242–247.
20. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, Nathan DM, Manson JE. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2001 Jul 23;161(14):1717–1723.
21. Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, Fuller JH, Marmot MG. Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study. *Diabetes Care*. 2006 Jan;29(1):26–31.
22. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS:23). *BMJ*. 1998 Mar 14;316(7134):823–828.
23. Lee JH, O'Keefe JH, Lavie CJ, Marchiolli R, Harris WS. Omega-3 fatty acids for cardioprotection. *Mayo Clin Proc*. 2008 Mar;83(3):324–332.
24. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007 Mar 31;369(9567):1090–1098.
25. The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:319–328.
26. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Feb 7;358(6):580–591.
27. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK,

- Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009 Nov;52(11):2288–2298. Epub 2009 Aug 5.
28. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Effect of hyperglycemia and insulin in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2007 Jun 4;99(11A):12H–18H.
29. Wajchenberg BL. β -cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev*. 2007 Apr;28(2):187–218. Epub 2007 Mar 12.
30. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009 Nov;52(11):2288–2298. Epub 2009 Aug 5.
31. Blicklé JF, Hancu N, Piletic M, Profozic V, Shestakova M, Dain MP, Jacqueminet S, Grimaldi A. Insulin glargine provides greater improvements in glycaemic control vs. intensifying lifestyle management for people with type 2 diabetes treated with OADs and 7–8% A_{1c} levels. The TULIP study. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Apr;11(4):379–386. Epub 2008 Dec 14.
32. Gerstein HC, Yale J-F, Harris SB, Issa M, Stewart JA, Dempsey E. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with Type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. *Diabet Med*. 2006 July; 23(7):736–742.
33. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int. J. Cancer*. 2007;121(4):856–862.
34. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type 2 diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer*. 2005 Jun 6;92(11):2076–2083.

Бирюкова Елена Владимировна

д.м.н., проф. кафедры эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва

E-mail: lена@obsudim.ru

Аметов Александр Сергеевич

проф., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Анциферов Михаил Борисович

проф., главный эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы, главный врач, Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения, Москва

Залевская Алсумира Гаруфовна

к.м.н., доц. кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Мкртумян Ашот Мусаелович

проф., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва

Мельниченко Галина Афанасьевна

академик РАМН, директор Института клинической эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Шестакова Марина Владимировна

член-корр. РАМН, директор Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва