

Роль гликемического контроля в профилактике диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа

Л.В. Недосугова

ММА им. И.М. Сеченова

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая нефропатия, гликевидон.

Диабетическая нефропатия (ДН) – наиболее частая причина развития хронической почечной недостаточности (ХПН), требующей гемодиализа – составляет более 50 % всех новых случаев развития ХПН [1]. В современном мире отмечается прогрессивный рост распространения ХПН среди больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, что может быть связано как с большим распространением этого типа диабета, так и с тем фактом, что благодаря более интенсивному лечению артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС), больные с СД 2 типа дольше живут и «доживают» до развития ДН и ХПН [2]. Хорошо известно, что пациенты, страдающие СД 2 типа, имеют 4–5-кратный риск сердечно-сосудистой летальности по сравнению с общей популяцией даже до развития ХПН, однако выживаемость этих пациентов катастрофически падает при прогрессировании ДН до терминальной стадии. Пятилетняя выживаемость пациентов СД 2 типа с ХПН составляет не более 6 % в Германии и сопоставима с выживаемостью пациентов с метастазирующей карциномой желудочно-кишечного тракта [1]. Эти данные объясняют необходимость раннего выявления пациентов, имеющих высокий риск развития нефропатии, и проведения интенсивных мер, направленных на профилактику прогрессирования ХПН.

Данные эпидемиологических исследований доказывают, что риск развития ДН возрастает у лиц с плохим гликемическим контролем [3]. У 20–40 % пациентов с сахарным диабетом развивается диабетическая нефропатия, хотя не вполне понятно, почему это осложнение развивается не у всех пациентов. Риск развития нефропатии определенно детерминирован генетическими факторами. По данным изучения развития ДН на двух последовательных поколениях потомства индейцев племени Пима (природная модель генетически обусловленного СД 2 типа), риск протеинурии возрастал с 14 %, если ни у кого из родителей не было протеинурии, до 23 %, если у одного из родителей была протеинурия и до 46 %, если оба родителя, страдавшие диабетом 2 типа, имели протеинурию [4]. Генетические факторы могут непосредственно влиять на развитие ДН и/или могут группироваться с генами, влияющими на кардиоваскулярные заболевания.

Вместе с тем, как указывалось выше, заболевания сердечно-сосудистой системы являются основной причиной смерти больных с сахарным диабетом 2 типа. При этом в 80 % случаев причиной смерти является атеросклеротическое поражение коронарных, церебральных и периферических сосудов. В целом, от заболеваний, обусловленных атеросклерозом, умирает больше больных диабетом, чем от всех других причин, вместе взятых.

Ишемическая нефропатия, развивающаяся вследствие атеросклеротического поражения почечных артерий, в настоящее время признаётся одной из частых причин развития почечной недостаточности у пожилых больных СД 2 типа. Высокая распространённость ишемической нефропатии при СД 2 типа может рассматриваться как результат вовлечённости почечных артерий в ускоренный генерализованный атеросклероз, в основе которого лежат метаболические, реологические и гемодинамические нарушения, во многом спровоцированные гипергликемией [5].

Ключевая роль гипергликемии в генезе прогрессирования микро- и макроангиопатий при сахарном диабете общепризнана. Доказательством тому служат многочисленные рандомизированные исследования, продемонстрировавшие эффективность интенсивного гликемического контроля для профилактики диабетических сосудистых осложнений [6–8]. Большинство исследователей склоняются к иницирующей роли гипергликемии в развитии начальных структурных изменений в почечных клубочках, которые в первую очередь касаются развития внутриклубочковой гипертензии, возникающей в результате релаксации афферентной (приносящей) и сужения эфферентной (выносящей) артериол. Развивающийся вследствие гипергликемии окислительный стресс, характеризующийся избыточной продукцией свободных радикалов (или активных форм кислорода – АФК) и, как следствие, снижением активности антиоксидантной системы, способствует самоокислению глюкозы по альдозоредуктазному пути, пути глюкозаминов и по пути триозофосфатов, конечным продуктом которого является диацилглицерол (ДАГ) – мощный стимулятор активности протеинкиназы С. Активация протеинкиназы С (ПКС) вызывает стимуляцию секреции вазоактивных простаноидов, которые способствуют внутриклубочковой гиперfiltrации, усугубляя гемодинамические нарушения в клубочке. Вместе с тем, в почечных сосудах ПКС может понижать, либо повышать продукцию NO в зависимости от типа клеток, их расположения и длительности диабета, что в свою очередь приводит к повышению внутриклубочкового давления.

Снижение эндотелиальной барьерной функции – раннее проявление диабетической ангиопатии. В условиях нормогликемии эндотелий выполняет важную функцию предупреждения проникновения макромолекул, таких как альбумин, через эндотелиальный барьер. Активация ПКС в условиях гипергликемии обуславливает сокращение цитоскелетных протеинов, что приводит к изменению формы и организации эндотелиальных клеток и просачиванию макромолекул, что проявляется, в частности, макулярным отёком на глазном дне и протеинурией [9].

Протеинкиназа С играет также важную роль в активации экспрессии гена сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), известного также как фактор сосудистой проницаемости. СЭФР – гомодимерный гликопротеин, секретируемый гладкомышечными клетками сосудистой стенки, который оказывает потенциальный эффект на сосудистую проницаемость и ангиогенез. Экспрессия гена СЭФР в гладкомышечные клетки сосудистой стен-

ки повышается в присутствии высоких концентраций глюкозы через ПКС-зависимые механизмы, включая активацию ядерного транскрипционного фактора NFκB, митогенактивирующей киназы p38 MAPK и стресс-активированных протеинкиназ (SAPK) [10]. Уровень СЭФР в сыворотке крови значительно повышен у пациентов с сахарным диабетом, осложнённом диабетической ретинопатией и нефропатией, по сравнению со здоровыми, а также и в сравнении с больными диабетом без ретинопатии и альбуминурии [11]. ПКС играет основную роль в сокращении гладкомышечных клеток сосудистой стенки (ГМКСС), а также в росте и дифференцировке ГМКСС и кардиомиоцитов [12, 13], отчасти за счёт активации ею MAP-киназы, которая, в свою очередь фосфорилирует факторы транскрипции и изменяет баланс экспрессии генов, что способствует клеточному делению и повышает продукцию экстрацеллюлярного матрикса. Апоптоз гладкомышечных клеток сосудистой стенки, индуцированный АФК, также является зависимым от активности ПКС процессом [14].

Активация протеинкиназы С освобождает ядерный транскрипционный фактор NFκB, который регулирует экспрессию большого числа генов, включая факторы роста и провоспалительные цитокины. У пациентов с ДН повышен уровень трансформирующего фактора роста TGF-β₁, способствующего клеточной гипертрофии и повышению синтеза коллагена. Провоспалительные цитокины, экспрессируемые в результате активации ПКС–NFκB цепи, также играют роль в развитии и прогрессировании нефропатии, особенно интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8) и фактор некроза опухолей (TNF-α). IL-1 изменяет внутривенную гемодинамику (за счёт стимуляции секреции вазоактивных простагландинов мезангиальными клетками), повышает экспрессию адгезивных молекул, повышает сосудистую эндотелиальную проницаемость и продукцию гиалуроновой кислоты [15]. Утолщение клубочковой базальной мембраны, повышение эндотелиальной сосудистой проницаемости и пролиферация мезангиальных клеток строго ассоциированы с экспрессией IL-6. Клеточный апоптоз и продукция TNF-α ассоциированы с IL-8. В свою очередь, TNF-α выступает в качестве прямого повреждающего почечного фактора, влияющего как на почечную гемодинамику, так и на эндотелиальную проницаемость и апоптоз. Также показано, что TNF-α может играть важную роль в развитии ранней гипертрофии и гиперфункции почек при развитии диабетической нефропатии [16, 17].

Гипергликемия вызывает также и неферментное гликирование белков с образованием в итоге конечных продуктов необратимого гликирования (КПНГ), что приводит в почках к нарушению конфигурации структурных белков базальной мембраны клубоч-

Таблица 1. Стадии развития диабетической нефропатии (по С.Е. Mogensen) [18]

| Стадии ДН | Клинико-лабораторные характеристики | Сроки развития от начала заболевания |
|---------------------------------------|--|--------------------------------------|
| Гиперфункция почек | Гиперфилтрация, гиперперфузия гипертрофия почек, нормоальбуминурия (< 30 мг/с) | Дебют заболевания |
| Начальные структурные изменения почек | Утолщение базальной мембраны клубочков, расширение мезангиума, гиперфилтрация, нормоальбуминурия | 2–5 лет |
| Начинающаяся ДН | Микроальбуминурия (30–300 мг/с), СКФ нормальная или умеренно повышена | 5–15 лет |
| Выраженная ДН | Протеинурия, СКФ нормальная или умеренно снижена, артериальная гипертензия | 10–25 лет |
| Уремия | Снижение СКФ < 10 мл/мин артериальная гипертензия, симптомы интоксикации | более 20 лет |

ков, торможению метаболизма основных белковых компонентов почечных структур, что сопровождается увеличением объёма мезангиального матрикса и утолщением базальных мембран сосудов клубочка [5]. КПНГ и избыточная продукция свободных радикалов в условиях гипергликемии способствуют также гликированию и повышению окисляемости липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) плазмы, в результате чего последние вызывают инфильтрацию мезангиума моноцитами и макрофагами, продуцирующими цитокины и ростовые факторы. Окисленные ЛПНП захватываются макрофагами, образуя липидные включения в мезангиуме клубочка, что способствует снижению отрицательного заряда базальной мембраны и повышению её проницаемости для белка.

Развитие ДН протекает в несколько стадий, и от манифестации СД до клинических проявлений ХПН проходит в среднем от 15 до 25 лет. Наиболее детально стадии развития ДН представлены в классификации С.Е. Mogensen [18] (табл. 1).

Функциональные изменения отмечаются в нефроне на уровне почечного клубочка ещё до развития клинических проявлений уже в дебюте СД и проявляются гиперфилтрацией, гиперперфузией и гипертрофией клубочков, ведущей к почечной гипертрофии. Обусловлены эти функциональные изменения гемодинамическими нарушениями в клубочке, проявляющимися в развитии внутриклубочковой гипертензии за счёт релаксации афферентной (приносящей) и сужения эфферентной

Информация о препарате

ГЛЮРЕНОРМ (Boehringer Ingelheim Pharma, Австрия)
Гликвидон
Таблетки 30 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Стимулирует продукцию инсулина бета-клетками поджелудочной железы.

ПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет типа 2 (инсулиннезависимый) у пациентов среднего и пожилого возраста при неэффективности диетотерапии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, во время еды, в начале приёма пищи. Начальная доза обычно составляет 15 мг (0,5 таблетки) во время завтрака, затем её постепенно увеличивают. Суточная доза, не превышающая 60 мг, может назна-

чаться в один приём во время завтрака, однако лучший эффект достигается при назначении препарата 2–3 раза в сутки. Увеличение дозы более 120 мг (4 таблетки) обычно не приводит к дальнейшему усилению эффекта. При переходе с другого гипогликемического средства со сходным механизмом действия начальную дозу устанавливают в зависимости от течения заболевания, и она составляет обычно 15–30 мг. Дозу увеличивают только по рекомендации врача.

Разделы: Фармакокинетика, Противопоказания, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Взаимодействие, Передозировка, Меры предосторожности, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

Актуально

Глюренорм®

ГЛИКВИДОН

... в согласии с природой

-  **Надежный контроль гликемии, предсказуемый эффект**
-  **Минимальный риск развития гипогликемии особенно важен для пожилых больных**
-  **Доказанный нефропротективный эффект обеспечивает компенсацию диабета даже при хронической почечной недостаточности**
-  **Возможность длительной монотерапии многие годы. Минимальная частота возникновения вторичной неэффективности**
-  **Отличная переносимость в течение более 10 лет использования в России у различных категорий больных**
-  **Оптимальная компенсация диабета отдаляет развитие характерных осложнений**
-  **Наиболее легко подбирается дозировка в соответствии с индивидуальными потребностями каждого пациента**

Глюренорм® – современный препарат для эффективного контроля гликемии
Три уникальных свойства Глюренорма® определяют его неоспоримые преимущества

Представительство фирмы "Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ"

Москва
Тел.: (495) 411-78-01, факс: (495) 411-78-02
E-mail: info@mos.boehringer-ingenlheim.com

Санкт-Петербург
Тел.: (812) 346-77-45, факс: (812) 346-78-00
bispb@mos.boehringer-ingenlheim.com

Самара
Тел./факс: (8462) 37-13-95
bisamara@mail.vis.ru

Новосибирск,
Тел./факс: (3832) 28-27-82
bipnsk@online.sinor.ru



(выносящей) артериол. Как указывалось выше, пусковым моментом для развития внутриклубочковой гипертензии служит гипергликемия и вызываемый ею окислительный стресс, сопровождающийся активизацией протеинкиназы C, повышающей через NFκB экспрессию IL-1.

Последующие начальные структурные изменения, проявляющиеся в утолщении базальной мембраны клубочка, расширении мезангиума на фоне повышенного внутриклубочкового давления и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), также не имеют клинических проявлений и развиваются постепенно в течение 2–5 лет от дебюта СД. Роль гипергликемии и вызываемого ею окислительного стресса на этом этапе также остаётся ключевой, поскольку повышение активности ПКС–NFκB пути приводит к экспрессии TGF-β₁ и IL-6, которые и обуславливают развитие этих морфологических изменений.

Начальные клинические проявления ДН характеризуются появлением постоянной микроальбуминурии (от 30 до 300 мг/с) на фоне нормальной или слегка повышенной СКФ. Микроальбуминурия (МАУ) является результатом развивающейся эндотелиальной дисфункции, патогенез которой при СД связан с активацией СЭФР и IL-1, повышающих сосудистую проницаемость, что способствует проникновению белков и липидов плазмы через базальную мембрану клубочка. Как указывалось выше, основная роль в повышении экспрессии этих факторов принадлежит ПКС, активируемой ДАГ в условиях гипергликемии.

Вместе с тем, появление микроальбуминурии ещё не является предиктором развития протеинурии, как следующей стадии ДН. В исследовании O.R. Wirta [19] было показано, что через 6 лет наблюдения за больными с СД 2 типа, имевших микроальбуминурию, у 35 % отмечалось снижение альбуминурии до нормы, у 46 % экскреция альбумина с мочой оставалась на прежнем уровне и только у 19 % больных развилась протеинурия. На основании функциональных и морфологических исследований ткани почек при СД 2 типа на стадии МАУ сделано заключение, что микроальбуминурия отражает не столько структурные изменения клубочков, сколько является маркером повышенной проницаемости клеток для альбумина и проявлением системного повреждения микрососудистого русла [20].

У 30–40 % больных сахарным диабетом 2 типа МАУ выявляется уже при установлении диагноза. Микроальбуминурия является не только предиктором почечной патологии (как в случае с СД 1 типа), но и важным маркером развивающегося атеросклероза и преждевременной смерти [21]. Повышенная сердечно-сосудистая летальность может быть следствием дисфункции эндотелия, признаком которой является МАУ. 55–60 % больных с СД 2 типа с МАУ погибают от инфарктов и инсультов, и лишь 3–5 % – от уремии. Развитие МАУ у пациентов с СД 2 типа тесно связано с нарушениями в системе гемостаза, коагуляции, а также метаболизма глюкозы и липидов.

Не следует забывать, что у 90 % пациентов с сахарным диабетом 2 типа артериальная гипертензия (АГ) присутствует ещё до манифестации заболевания и часто предшествует патологии почек. Вместе с тем, АГ является одним из важнейших факторов, способствующих развитию и прогрессированию ДН. Связано это с тем, что расширение афферентных артериол клубочков обеспечивает беспрепятственную передачу высокого системного артериального давления на сосуды клубочков, что увеличивает и без того высокий градиент внутриклубочкового давления. Следствием этого является повышение

активности ренин-ангиотензиновой системы и внутрипочечной концентрации мощнейшего вазоконстрикторного фактора – ангиотензина II, что усугубляет внутриклубочковую гипертензию. Очевидно, именно на этом этапе и происходит взаимодействие метаболических и гемодинамических нарушений. Предполагается, что длительное воздействие мощного гидравлического пресса, вызывая механическое раздражение прилежащих структур клубочка, может способствовать гиперпродукции коллагена и накоплению его в области мезангиума, что приводит к увеличению мезангиального матрикса и начальным склеротическим процессам [22]. С другой стороны, повышение уровня TGF-β₁, способствующего клеточной гипертрофии и повышению синтеза коллагена, обусловлено гипергликемией, окислительным стрессом и активацией стресс-зависимого пути ПКС – ядерный фактор NFκB. Результатом является нарушение архитектоники и проницаемости базальной мембраны клубочка, вызывающее проникновение через неё белков, липидов и других компонентов плазмы, которые, откладываясь в мезангиуме, также способствуют процессам склерозирования. Клиническим проявлением прогрессирующей нефропатии является появление постоянной протеинурии, свидетельствующей о том, что 50–75 % клубочков склерозировано, и процесс в почках принял необратимый характер. С этого момента скорость клубочковой фильтрации неуклонно снижается (10 мл/мин/год).

Нарастание процесса склерозирования в клубочках ведет к прогрессирующему снижению фильтрационной функции почек, что в конечном итоге приводит к развитию терминальной почечной недостаточности. Индуцированная гипергликемией активация ренин-ангиотензиновой системы и повышение уровня ангиотензина II способствует количественным и функциональным нарушениям подоцитов и снижению экспрессии вырабатываемого ими специфического белка – нефрина, необходимого для формирования и плотности структуры щелевой диафрагмы – основного компонента почечного фильтра [23]. Усиливающаяся в результате этих повреждений фильтрация белка, в свою очередь, может приводить к избыточной секреции эпителием проксимальных канальцев специфического почечного фактора фиброза, называемого белком – хемоаттрактантом моноцитов (MCP-1), экспрессия которого индуцируется гипергликемией, КПНГ [24]. MCP-1 вызывает усугубление процессов воспаления и фиброза в почечных канальцах и интерстиции. Стимулируемая ПКС активация ядерного транскрипционного фактора NFκB также способствует экспрессии TNF-β, выступающего в качестве прямого повреждающего почечного фактора, влияющего на апоптоз эндотелиальных клеток клубочков и эпителиоцитов проксимальных канальцев. Таким образом, прогрессирование ХПН при ДН можно рассматривать как результат поражения всего нефрона, ключевым инициирующим фактором которого является гипергликемия и сопряженные с нею внутриклубочковые гемодинамические нарушения.

Вместе с тем, у больных СД 2 типа течение ДН на стадии протеинурии отличается большей стабильностью по сравнению с пациентами СД 1 типа. Фильтрационная функция почек долгое время не снижается, несмотря на наличие протеинурии. В исследовании L.L. Humphrey с соавт. [25] было показано, что только у 4 % больных СД 2 типа хроническая почечная недостаточность развивается через 5 лет от начала протеинурии, у 10 % больных – через 10 лет и у 17 % – через 15 лет от начала протеинурии. Однако этот факт не означает, что пациенты с СД 2 типа меньше нуждаются в гемо-

диализе в сравнении с больными СД 1 типа, напротив, в силу того, что распространённость СД 2 типа практически в 10 раз выше, количество больных, нуждающихся в гемодиализе прогрессивно увеличивается в последние годы.

Таким образом, не вызывает сомнений тот факт, что гипергликемия является не только пусковым фактором для развития начальных диабетических повреждений в почечных клубочках, но и способствует их прогрессированию и, в конечном итоге, играет важную роль в определении финального исхода. Положительное влияние компенсации углеводного обмена на прогрессирование ДН доказано многочисленными клиническими исследованиями, продемонстрировавшими, что снижение уровня Hb A1c до уровня < 7 % сопровождается достоверным и значимым снижением риска развития протеинурии, а также способствуют её снижению на стадии микроальбуминурии [6–8]. Сегодня не вызывает сомнения необходимость достижения оптимального контроля гликемии для профилактики развития и прогрессирования ДН у больных СД 2 типа. Компенсация углеводного обмена имеет значение даже на далеко зашедших стадиях ДН. Было установлено, что больные СД 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии в течение 6 месяцев, предшествующих началу диализа, имели худший прогноз, чем пациенты с компенсацией углеводного обмена.

Последний консенсус EASD и ADA 2008 года провозгласил в целях профилактики прогрессирования диабетических сосудистых осложнений при СД 2 типа достижение уровня Hb A1c \leq 7 %.

Какие же гипогликемические средства могут применяться для достижения этой цели у больных СД 2 типа с патологией почек? На начальных (доклинических) стадиях ДН могут применяться любые гипогликемизирующие средства, включая и метформин, как препарат первого выбора, и препараты сульфонилмочевины (ПСМ) и новые группы препаратов ряда глинидов, тиазолидиндионов, агонистов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-IV. Однако при снижении скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин и повышении уровня креатинина плазмы более 1,3 мг/мл, применение метформина противопоказано в связи с риском развития лактатацидоза. Применение ПСМ чревато риском гипогликемических состояний, риск которых усугубляется по мере прогрессирования почечной патологии за счёт кумуляции ПСМ в условиях снижения фильтрационной функции почек. Применение тиазолидиндионов ограничивается нарастанием отёчного синдрома и отсутствием достаточного клинического опыта их безопасности при поражении почек, равно как и для других новых классов сахароснижающих средств.

Таким образом, по мере прогрессирования ДН и развития ХПН арсенал сахароснижающих средств катастрофически падает. Совершенно очевидно, что пациентам с ДН необходим жёсткий контроль гликемии в целях профилактики прогрессирования почечной патологии и развития ХПН. В этой ситуации необходим эффективный и безопасный препарат, применение которого не влияло бы ни на нарастание риска гипогликемических состояний, ни на прогрессирование ДН.

Этим условиям полностью отвечает препарат сульфонилмочевины 2 генерации – гликвидон (Глюренорм, фирма Boehringer Ingelheim, Австрия). Во-первых, это быстродействующий препарат с периодом полувыведения 0,5–1,5 часа, что практически не сопровождается риском развития гипогликемических состояний у пожилых пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Во-вторых, препарат метаболизируется в печени и 95 % его неактивных метаболитов выводятся через

гепато-биллиарную систему, не оказывая, таким образом, негативного влияния на почки. Именно поэтому гликвидон является единственным препаратом ПСМ, который может применяться даже при наличии у пациента начальных проявлений ХПН. По данным E. Bonora и соавт. [26] гликвидон оказывает свой гипогликемизирующий эффект не только вследствие стимуляции секреции инсулина в ответ на повышение гликемии, но и за счёт повышения чувствительности периферических тканей к инсулину на рецепторном и пострецепторном уровне. В ряде исследований продемонстрировано, что наряду с низким риском развития гипогликемических состояний, препарат, тем не менее, по своей сахароснижающей активности не уступает большинству ПСМ, не вызывая при этом значимой прибавки массы тела [27].

В исследовании K. Strojek и др. [28] показано, что глюренорм не уступал гликлазиду по своим антиагрегационным эффектам. В целом ряде исследований продемонстрированы гепатопротективные свойства препарата, что позволяет назначать его не только пациентам с ДН, но и при наличии патологии гепато-биллиарной системы [29, 30, 31].

С развитием ХПН показан перевод пациентов с СД 2 типа на инсулинотерапию, однако при этом возникают известные трудности в контроле углеводного обмена, связанные с изменениями потребности в инсулине. С одной стороны, при нефросклерозе снижается потребность в экзогенном введении инсулина в связи с нарушением его метаболизма. С другой стороны, при ХПН возрастает резистентность к инсулину. В результате многократно возрастает риск развития гипогликемических состояний на фоне неадекватной компенсации углеводного обмена. В этих условиях комбинация малых доз инсулина промедуточного действия с гликвидоном считается наиболее оптимальной для поддержания должного уровня гликемического контроля без риска развития гипогликемических состояний [32].

Таким образом, применение гликвидона (Глюренорм) при сахарном диабете 2 типа, осложнённом ДН, позволяет не только достигать оптимального гликемического контроля без сопутствующего риска гипогликемических состояний, но и способствует профилактике прогрессирования этого грозного осложнения сахарного диабета. Более чем 20-летний опыт клинического применения глюренорма убедительно доказывает эффективность и безопасность его использования в широком диапазоне терапевтических доз (от 30 до 180 мг/сутки) как в монотерапии, так и в комбинации с фоновой инсулинотерапией у пациентов с различными стадиями развития ДН, вплоть до ХПН.

Литература

1. Ritz E., Rychlik I., Locatelli F., Halimi S. // *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 795–808.
2. Ritz E., Stefanski A. // *Am J Kidney Dis*. 1996; 27: 167–94.
3. Fioretto P., Bruseghin M., Berto I., Gallina P., Manzato E., Mussap M. // *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: S86–S89.
4. Petitt D.J. et al. // *Diabetologia*. 1990; 33: 438–443.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. *Диабетическая нефропатия*. М.: Универсум Паблишинг, 2000.
6. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E. Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R. (UKPDS 35) // *BMJ*. 2000; 321: 405–412.
7. Shichiri M., Kishikawa H., Ohkubo Y., Wake N. // *Diabetes Care*. 2000; 23: Suppl 2: B21–B29.
8. Rossing K., Christensen P.K., Hovind P., Tarnow L., Rossing P., Parving H.H. // *Kidney Int*. 2004; 66: 1596–1605.
9. Williams B. // *J Hyperten* 1995; 13: 477–486.
10. Newton A.C. // *J Biol Chem*. 1995; 270: 28495–28498.
11. Hovind P., Tarnow L., Oestergaard P.B., Parving H.H. // *Kidney Int*. 2000; 57: Suppl 75: S56–S61.
12. Andrea J.E., Walsh M.P. // *Hypertension*. 1992; 20: 585–595.
13. Williams B., Gallacher B., Patel H., Orme C. // *Diabetes*. 1997; 46: 1497–1503.

14. Li P-F., Maasch C., Haller H., Dietz R., von Harsdorf R. // *Circulation*. 1999; 100: 967–973.
 15. Jones S. et al. // *Kidney Int*. 2001; 59: 1739–1749.
 16. Navarro-Gonzalez J.F., Mora-Fernandez C. // *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19: 433–442.
 17. DiPetrillo K. et al. // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003; 284: F113–F121.
 18. Mogensen C.E. // *Diabetologia*. 1999; 42: 263–85.
 19. Wirta O.R., Pasternack A.I., Mustonen J.T., Koivula T.A., Harmoinen A. // *Nephrol Dial Transplant*. 1996; 11: 3: 449–56.
 20. Dronavalli S., Duka I., Bakris G.L. // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008; 4: 8: 444–52.
 21. Mogensen C.E., Keane W.F., Bennett P.H. et al. // *Lancet*. 1995; 346: 1080–4.
 22. Forbes J.M., Fukami K., Cooper M.E. // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007; 115: 69–84.
 23. Benigni A. et al. // *Kidney Int*. 2004; 65: 2193–2200.
 24. Ihm C.G., Park J.K., Hong S.P., Lee T.W., Cho B.S., Kim M.J., Cha D.R., Ha H. // *Nephron*. 1998; 79: 33–37.
 25. Humphrey L.L., Ballard D.J., Frohnert P.P., Chu C.P., O'Fallon W.M., Palumbo P.J. // *Ann Intern Med*. 1989; 111: 10: 788–96.
 26. Bonora E. et al. // *Endocrinol Invest*. 1992; 15: 1: 1–11.)
 27. Malaisse W.J. // *Drugs RD*. 2006; 7: 6: 331–7.
 28. Strojek K., Bresler M., Gumprecht J., Grzeszczak W., Trautsoit W. // *Pol Arch Med Wewn*. 1993; 89: 4: 315–9.
 29. Балаболкин М.И., Недосугова Л.В. // *Проблемы эндокринологии*. 1993; 39: 4: 16–8.
 30. Дедов И. И., Демидова И. Ю. и др. // *Проблемы эндокринологии*, 1993; 39: 3: 6–8.
 31. Kreze A., Vozár J., Rázus P., Lacko A., Málek Z., Putz Z. // *Vnitr Lek*. 1991; 37: 9–10: 761–7.
 32. Podrouzková B., Krusová D. // *Vnitr Lek*. 1992; 38: 10: 963–7.
-