



КАМИНСКИЙ А.В.

ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: НОВЫЕ ВЗГЛЯДЫ И СТАРЫЕ ЗАБЛУЖДЕНИЯ

### Часть 2. Профилактика сахарного диабета 2-го типа

Темпы роста распространенности сахарного диабета (СД) на всех континентах земного шара превышают любые прогнозы, что вызывает немалую озабоченность. В среднем, по данным 2011 года, это заболевание охватило 6–7 % населения, чаще всего выявляется в странах Ближнего Востока (12–18 %), но в Украине диагностируется всего у 2,67 % украинцев. Такие цифры свидетельствуют не о том, что наше население самое здоровое в мире, а о плохой диагностике СД и в целом — о низкой эффективности нашей системы здравоохранения.

СД приводит не просто к потере здоровья — к формированию множества его осложнений, сокращению качества и продолжительности жизни, но и к огромным финансовым тратам — закупкам медикаментов, постоянному контролю различных анализов, частым госпитализациям и социальным пособиям по инвалидности, которые ложатся бременем на государственный и местный бюджеты или кошелёк самого пациента. СД входит в топ-десятку самых дорогих массовых заболеваний.

Возникает вопрос: можно ли избежать СД, его осложнений и таких колоссальных расходов? Если говорить о наиболее часто встречающейся форме диабета — СД 2-го типа, то да. Особенностью СД 2-го типа является то, что его можно предупредить путем профилактики (остановить и подвергнуть обратному развитию) у большинства пациентов (около 60 %). В отношении СД 1-го типа и других специфических типов СД такая возможность сегодня отсутствует, но в будущем это будет возможно за счет использования генетической терапии или применения вакцин.

Лучше всего это сформулировал в 2012 г. президент по медицине и науке Американской диабетической ассоциации (ADA) Vivian Fonseca: «Сегодня мы знаем, как можно предотвратить СД 2-го типа, и имеются данные о том, что это не только безопасно, но и рентабельно. Мы должны приложить широкомасштабные усилия, чтобы остановить эту серьезную эпидемию в нашей стране... Я бы хотел, чтобы каждый американец оценил собст-

венные риски, используя простые инструменты, а затем предпринял простые меры для предотвращения этой болезни, если таковые существуют».

В исследовании, опубликованном в British Medical Journal в 2011 году, показано, что существуют десятки различных методов прогнозирования, которые имеют достаточную точность, но почти не используются в настоящее время для контроля эффективности лечения. В европейском проекте IMAGE [1, 2], в котором участвовали более 100 экспертов различных специальностей, показано изначальное отсутствие четких индикаторов эффективности профилактических мер.

В Германии в федеральном округе Саксония проведено первое немецкое исследование SDPP (The Saxon Diabetes Prevention Program) по профилактике СД [3]. С его помощью определены важные и экономичные индикаторы эффективности профилактики СД, которые не требуют дополнительного финансирования, но отражают результаты изменения образа жизни и обеспечивают прямую личную обратную связь. К ним отнесены масса тела, окружность талии, систолическое и диастолическое артериальное давление. На этапе диагностированного предиабета контроль таких индикаторов уже достаточно для профилактики СД 2-го типа, а контроль лабораторных показателей (HbA1c и др.) не является обязательным. Предложенная стандартизация критериев оценки эффективности позволяет следить за приверженностью пациентов к рекомендациям медиков, выявлять нарушителей образа жизни и посредством социальных выплат (недоплат) принуждать их к соблюдению диеты и физической активности, регулярному общению с врачами.

По данным другого исследования [4], повышенные уровни проинсулина и С-пептида оказались также хорошими маркерами рисков прогрессии предиабета в манифестный СД 2-го типа.



**СІОФОР® 1000**  
(SIOFOR® 1000)

**Склад:**  
діюча речовина: 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 1000 мг; 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг; 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 850 мг.

**Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні засоби і пероральні гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Код АТС А10В А02.

**Показання.** Цукровий діабет II типу (інсуліннезалежний) при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження, особливо у хворих, які страждають на ожиріння:

- 1) як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними протидіабетичними засобами або сумісно з інсуліном для лікування дорослих;
- 2) як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком старше 10 років.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакокінетика.** Метформін належить до групи бігуанідів, що мають антигіперглікемічну властивість та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після їди. Препарат не стимулює вироблення інсуліну, тому не викликає гіперглікемію. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:

- Скорочення продукції глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу.
- Підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращення заохплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації.
- Сповільнення всмоктування глюкози у кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на сьогоднішній день видів транспортерів глюкози. Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме — його застосування у терапевтичних дозах знижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.

**Фармакокінетика.** Після перорального застосування метформіну гідрохлориду  $T_{max}$  (максимальна концентрація препарату) у плазмі крові досягається через 2,5 години. Абсолютна біодоступність метформіну гідрохлориду у лікарській формі таблетки по 500 мг та 850 мг становить 50–60 %.

Інструкція подається у скороченому вигляді, повна інформація на сайті [www.compendium.com.ua/](http://www.compendium.com.ua/)

## Предабет

Предабет являється важним раніе недооценоним клінічним состоянием, отражающим начальную прогрессию глубоких изменений в организме больного за счет СД, когда мы в состоянии его диагностировать и воздействовать на него с целью обратного развития. Особенностью развития СД 2-го типа является то, что заболевание не начинается в момент выявления значительной гипергликемии, а развивается постепенно, на протяжении 5–10 лет. В патогенезе СД 2-го типа имеет место генетическая предрасположенность, реализуемая внешними факторами (часто пищевыми), которые ее запускают. Вначале мы не видим происходящих изменений клеточного метаболизма, формирования инсулинорезистентности, нарушений синтеза проинсулина и секреции инсулина, закладку так называемых макрососудистых осложнений СД, какое-то время не можем их диагностировать. Однако по мере прогрессии процессов, когда иссякают компенсаторные возможности организма, у нас появляется возможность

диагностировать начальные проявления нарушений углеводного обмена, называемых предабетом. В это понятие вошло два клинических состояния — нарушение гликемии натощак и нарушение толерантности к глюкозе.

За последние 2–3 года изменились критерии диагностики предабета, о чем уже написано много статей. Напомним лишь, что, по заключению международной группы экспертов-диабетологов, с 2009 года решено больше не считать стандартный тест толерантности к глюкозе надежным методом диагностики, поскольку его результаты не совпадают при повторном исследовании в ближайшее время в 24 % случаев. Вместо него тестом номер один для диагностики нарушений углеводного обмена сегодня считают гликозилированный гемоглобин (HbA1c), который ранее использовался для оценки компенсации СД. Уровень HbA1c в пределах 5,7–6,4 % характерен для предабета, а уровень 6,5 % или выше — для манифестации СД. Такой подход с 2010 года сразу был взят на вооружение в США, а в 2011 году ВОЗ утвердила его официальный статус в качестве диагностического маркера.

Новые диагностические подходы были обобщены в глобальном руководстве Международной диабетической федерации (IDF) по диабету у детей и взрослых, опубликованном в декабре 2011 года [5].

Критерии диагностики предабета и сахарного диабета (IDF, 2011):

1. Симптомы диабета плюс случайное выявление глюкозы в плазме  $\geq 11,1$  ммоль/л<sup>1</sup> (200 мг/дл). Случайное определение в любое время суток, невзирая на время приема пищи.

Или

2. Глюкоза плазмы натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л<sup>2</sup> (126 мг/дл). «Натощак» означает воздержание от приема пищи не менее 8 часов.

Или

3. Тест толерантности к глюкозе по методике ВОЗ. Через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы или 1,75 г/кг массы тела (максимум 75 г)  $\geq 11,1$  ммоль/л (200 мг/дл).

4. HbA1c  $\geq 6,5$  %.

## Профилактика путем коррекции образа жизни

Сегодня обязательным подходом к профилактике и лечению СД 2-го типа являются ведение здорового образа жизни, сбалансированное питание, достаточная физическая активность, поддержание или уменьшение массы тела [6–8].

Профилактика СД 2-го типа стала одним из важнейших приоритетов систем здравоохранения развитых стран. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2011), «правильное питание, регулярная физическая активность, поддержание нормальной массы тела и отказ от употребления табака могут предотвратить или отсрочить развитие СД 2-го типа» [9].

<sup>1</sup> Разница  $\geq 10,0$  ммоль/л для венозной цельной крови.

<sup>2</sup> Разница  $\geq 11,1$  ммоль/л для капиллярной цельной крови.

Только такой здравый подход в состоянии остановить прогрессию диабета и одобрен всеми ведущими диабетологическими организациями мира. Пациенты, которые не хотят ограничивать себя в своих пристрастиях к обильному питанию, ищут оправдания для малоподвижного образа жизни, обрекают себя не только на СД 2-го типа, но и на раннее развитие (на этапе предиабета) макрососудистых осложнений (атеросклероз, артериальная гипертензия, ИБС, ХНМК и др.), в будущем — на быстрое формирование микрососудистых осложнений, неэффективность любых таблетированных и инъекционных форм сахароснижающих препаратов или любых их комбинаций с инсулинотерапией.

## Новое применение метформина в профилактике сахарного диабета

Наибольшие организационные успехи в профилактике СД достигнуты в США. Так, в ежегодно обновляемых на протяжении последних 20 лет американских стандартах оказания медицинской помощи пациентам с СД в их новой редакции 2011 года было впервые предложено для профилактики перехода предиабета в манифестную форму СД 2-го типа, помимо нормализации образа жизни, применение метформина при уровне HbA1c 6 % или выше [10].

Однако уже в 2012 году в США этот порог для назначения метформина было рекомендовано снизить до уровня HbA1c 5,7 %, кроме случаев противопоказаний [11]. Таким образом, ADA рекомендует использовать метформин всем пациентам с предиабетом (нарушением гликемии натощак и нарушенной толерантностью к глюкозе), особенно имеющим индекс массы тела  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>, в возрасте < 60 лет и женщинам с предшествующим гестационным диабетом.

Новые данные 10-летнего исследования DPPOS (Diabetes Prevention Program Outcomes Study) по профилактике СД, результаты которого опубликованы в 2012 году [12], продемонстрировали, что длительное применение метформина на протяжении 10 лет у лиц с предиабетом приводит к «скромной, но устойчивой потере массы тела в среднем на 2 %», что безопасно и хорошо переносится. Такие данные совпадают с результатами 3-летнего двойного слепого исследования DPP (Diabetes Prevention Program) [13], в котором использовался метформин (850 мг ежедневно дважды в день). При этом снижение массы тела (2,06 %) и окружности талии (2,13 см) надежно совпадало с предотвращением СД по сравнению с плацебо. Такая терапия приводила к снижению риска диабета на 31 % за 2,8 года. В то же время последовательная нормализация образа жизни (диетотерапия и физическая активность) является наиболее результативной, эффективно снижает риск перехода предиабета в СД на 58 %.

Сегодня метформин является не только базовым препаратом первой линии в профилактике и лечении СД 2-го типа, но и самым безопасным и экономичным из всех существующих сахароснижающих

средств. Он обладает достаточной эффективностью, хорошо переносится 80 % пациентов и не вызывает гипогликемий. Учитывая эти свойства, а также выраженные кардиопротекторные и доказанные противораковые эффекты, которыми обладает метформин, можно считать, что пациентам, которые по тем или иным причинам не смогли его получать, крайне не повезло. Так, в 2012 году опубликованы данные британской группы исследователей (база включала более 100 тыс. человек, из которых 8392 имели СД 2-го типа) [14], показавшие, что у больных с СД 2-го типа после выявления рака применение в качестве монотерапии препаратов инсулина или сульфонилмочевины приводило к равному росту смертности. Лишь у больных с СД, у которых был рак и проводилась монотерапия метформином, смертность была ниже, чем у здоровых лиц из общей популяции без диабета и метформина. Авторы делают вывод о том, что, вероятно, метформин может играть более активную роль в профилактике и лечении рака.

При приеме метформина у определенной части пациентов могут наблюдаться желудочно-кишечные расстройства, в том числе тошнота, боль в животе или диарея, однако их можно смягчить или вовсе избежать постепенным титрованием от минимальных (по рекомендации IDF, 250–500 мг/день) до оптимальных и эффективных лечебных доз (ADA/EASD — 1700–2000 мг/день) во время еды [15, 16] или, при хорошей переносимости, перед приемом пищи.

Таким образом, новым обоснованным и эффективным в большинстве случаев подходом к профилактике СД 2-го типа, помимо нормализации образа жизни, явилось безопасное применение метформина в умеренных дозах на всем протяжении предиабета при уровне HbA1c от 5,6 % и выше. Говоря словами главного редактора журнала ADA, «скрининг предиабета, изменение образа жизни и применение метформина являются экономически эффективными. Метформин позволяет снизить затраты систем здравоохранения и социальной защиты населения» [17].

На сегодняшний день в мире нет ни одной авторитетной диабетологической организации (Австралии, Европы, Канады, США и др., в том числе IDF и ВОЗ), которая бы не считала метформин базовым препаратом для лечения СД 2-го типа, используемым как при его инициации, так и на всех без исключений этапах дальнейшей терапии.

## Список литературы

1. Schwarz P.E., Gruhl U., Bornstein S. et al. *The European perspective on diabetes prevention: development and Implementation of A European Guideline and training standards for diabetes prevention (IMAGE) // Diab. Vasc. Dis. Res. — 2007. — № 4. — P. 353-357.*
2. Pajunen P., Landgraf R., Muylle F. et al. *for the IMAGE Study Group. Quality indicators for the prevention of type 2 diabetes in Europe — IMAGE // Horm. Metab. Res. — 2010. — Vol. 42 (suppl. 1). — P. 56-63.*

3. Schwarz P., Reddy P., Greaves C. et al. *Diabetes Prevention in Practice*. — Dresden: Tuamini Institute for Prevention Management. — 2010. — P. 88-91.
4. The Diabetes Prevention Program Research Group. *Role of Insulin Secretion and Sensitivity in the Evolution of Type 2 Diabetes in the Diabetes Prevention Program Effects of Lifestyle Intervention and Metformin* // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54, № 8. — P. 2404-2414.
5. International Diabetes Federation. *Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence*. — Brussels: IDF, 2011. — 130 p.
6. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G. et al. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance* // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 1343-1350.
7. Lindstrom J., Ilanne-Parikka P., Peltonen M. et al. *Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study* // *Lancet*. — 2006. — Vol. 368. — P. 1673-1679.
8. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin* // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 393-403.
9. World Health Organization. *Fact sheet № 312 (August 2011)* // <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en>.
10. *Standards of Medical Care in Diabetes — 2011* // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34 (suppl. 1). — P. 11-61.
11. *Standards of Medical Care in Diabetes — 2012* // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol. 35 (suppl. 1). — P. 11-63.
12. *Diabetes Prevention Program Research Group (Bray G.A., Edelstein S.L., Crandall J.P. et al.). Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study* // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol. 35, № 4. — P. 731-737.
13. *The Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-Year Cost-Effectiveness of Lifestyle Intervention or Metformin for Diabetes Prevention An intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS* // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol. 35, № 4. — P. 723-730.
14. Currie C.J. et al. *Mortality After Incident Cancer in People With and Without Type 2 Diabetes Impact of metformin on survival* // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol. 35, № 2. — P. 299-304.
15. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. *Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes* // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32. — P. 193-203.
16. Rodbard H.W. *Diabetes screening, diagnosis, and therapy in pediatric patients with type 2 diabetes [online exclusive article]* // *Medscape J. Med.* — 2008. — № 10. — P. 184. (Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2562149>).
17. Cefalu W.T. *Steps Toward the Meaningful Translation of Prevention Strategies for Type 2 Diabetes* // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol. 35. — P. 663-665.

Получено 20.04.12 □