



# Когда начинать терапию предиабета

*На сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что ожирение и предиабет являются междисциплинарной задачей, требующей раннего выявления и своевременно начатых профилактических мероприятий, которые могут значительно снизить риск развития сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Актуальным подходом к ведению пациентов с ожирением и предиабетом был посвящен доклад Ашота Мусаеловича МКРТУМЯНА, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой эндокринологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководителя отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова. Выступление профессора состоялось в рамках научно-практической конференции «Общими усилиями в борьбе с эндокринной патологией» (Москва, 9 июня 2023 г.).*



**О**жирение не является косметической проблемой. Это серьезное заболевание, которое ассоциировано с большим количеством других патологических нарушений. Так, оно является фактором риска нарушения углеводного обмена и нормального соотношения липидов в крови. Избыточный вес связан с поражением позвоночника и суставов нижних конечностей, тромбозом, подагрой, артрозом, бесплодием, развитием сердечно-сосудистых заболеваний, желчнокаменной болезни, неалкогольной жировой болезни печени и онкологических заболеваний. Ожирение также приводит к нарушению функции дыхания, вплоть до формирования синдрома обструктивного апноэ во сне. Ключевое звено развития многочисленных осложнений ожирения – инсулинорезистентность. Инсулинорезистентность сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией, а инсулин помимо сахароснижающего обладает выраженным антилипидным воздействием, препятствующим распаду жира.

Наблюдаемая на сегодняшний день эпидемия ожирения прежде всего обусловлена изменением образа жизни – снижением физической активности и чрезмерными пищевыми потребностями. Согласно оценкам экспертов, только 12% взрослого населения являются здоровыми с учетом пяти основных параметров метаболического здоровья, включающих окружность талии, уровень глюкозы, артериального давления, триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности. У 88% имеют место те или иные изменения указанных параметров, приводящие к развитию метаболического синдрома. Метаболический синдром есть не что иное, как синдром инсулинорезистентности, или синдром X. Инсулинорезистентность, лежащая в основе развития метаболического синдрома, характеризуется компенсаторной гиперинсулинемией, что приводит к развитию гипергликемии, полифагии и ожирения. Метаболический синдром в значительной степени повышает

риск развития сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 2 типа и ряда других заболеваний. Если на данный момент времени последствия сахарного диабета достаточно хорошо изучены, то последствия предиабета оценены недостаточно, хотя уже существуют его четкие диагностические критерии<sup>1</sup>. Предиабет – довольно распространенное нарушение углеводного обмена. Согласно данным национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION, примерно у 20% россиян имеет место предиабет. Медико-социальная значимость предиабета обусловлена негативным влиянием на показатели заболеваемости сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистой патологией. Совет экспертов рассматривает предиабет как междисциплинарную проблему. Его диагностикой и профилактикой развития связанных с ним патологий должны заниматься терапевты, эндокринологи, кардиологи. В отношении предиабета настороженность также должны проявлять онкологи, урологи и репродуктологи. Известно, что инсулин



## Научно-практическая конференция «Общими усилиями в борьбе с эндокринной патологией»

является мощным анаболиком, оказывающим пролиферативный эффект на ткани простаты. Настороженность урологов в плане предиабета может улучшить прогноз у таких пациентов. При нарушении репродуктивной функции у пациенток с синдромом поликистозных яичников и ожирением гинекологи и репродуктологи также должны инициировать поиск предиабета.

В ряде исследований была продемонстрирована связь предиабета с повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и смерти. Так, в американском исследовании с участием 15 792 лиц среднего возраста с предиабетом из четырех регионов США, наблюдение за которыми осуществлялось в течение 15 лет, было показано, что в данной популяции относительный риск (ОР) развития сахарного диабета 2 типа повышался в 4,5 раза, ишемической болезни сердца – в 1,9 раза, ишемического инсульта – в 2,2 раза, смерти – в 1,6 раза<sup>2</sup>.

Метаанализ результатов 127 исследований более чем с 10 млн участников и периодом наблюдения 9,8 года продемонстрировал, что предиабет ассоциирован с риском смерти от всех причин (ОР 1,13 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,10–1,17), развития сердечно-сосудистых заболеваний в целом (ОР 1,15 (95% ДИ 1,11–1,18)), ишемической болезни сердца (ОР 1,16 (95% ДИ 1,11–1,21)) и инсульта (ОР 1,14 (95% ДИ 1,08–1,20)) в частности<sup>3</sup>. Был сделан вывод,

что скрининг и терапия предиабета могут способствовать первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов 2019 г., алгоритм скрининга и диагностики предиабета предусматривает определение уровня глюкозы плазмы натощак или гликированного гемоглобина (HbA1c) либо проведение глюкозотолерантного теста через два часа после нагрузки глюкозой. Диагноз «предиабет» устанавливается при уровне глюкозы плазмы натощак от 6,1 до 6,9 ммоль/л или уровне HbA1c от 6,0 до 6,4% либо при уровне глюкозы в крови от 7,8 до 11,0 ммоль/л.

Своевременно начатые профилактические мероприятия могут кардинальным образом изменить судьбу лиц с предиабетом. Так, в ряде исследований была показана возможность профилактики развития сахарного диабета 2 типа с помощью модификации образа жизни (диеты, физических нагрузок) и фармакотерапии. Безусловно, мероприятия по модификации образа жизни эффективны, однако они ассоциированы с низкой приверженностью большинства пациентов, особенно при их проведении в течение длительного периода времени. Поэтому диагноз «предиабет» является показанием к активному медикаментозному лечению.

В руководствах Американской диабетической ассоциации, Международной федерации диабета и Российской ассоциации

эндокринологов 2017 г. уже подчеркивалась необходимость использования лекарственной терапии у лиц с предиабетом при недостижении целей с помощью изменения образа жизни. Препаратом первой линии для профилактики развития сахарного диабета 2 типа признан метформин.

Метформин (Сиофор®) разрывает порочный круг предиабета, снижая выработку глюкозы печенью и повышая чувствительность тканей к инсулину<sup>4</sup>.

Метформин главным образом действует в печени, мышцах, жировой ткани и кишечнике. Метформин через активацию аденозинмонофосфатпротеинкиназы (АМРК) улучшает митохондриальную функцию клеток печени и мышц, ингибирует липолиз жировой ткани, подавляет глюконеогенез, гликогенолиз, окисление жирных кислот. Как следствие, повышаются чувствительность к инсулину в печени, мышечной и жировой тканях, захват глюкозы клетками печени и мышц. Метформин увеличивает секрецию глюкагоноподобного пептида 1 в кишечнике, тем самым способствуя снижению аппетита и улучшению метаболизма глюкозы.

Установлено, что метформин способен селективно снижать массу висцерального жира у пациентов с избыточным весом<sup>5</sup>.

Метаанализ результатов трех рандомизированных контролируемых исследований показал, что метформин эффективен в профилак-

<sup>1</sup> Gribble F.M. Metabolism: a nigher power for insulin. *Nature*. 2005; 434 (7036): 965–966.

<sup>2</sup> Selvin E., Steffes M.W., Zhu H., et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (9): 800–811.

<sup>3</sup> Cai X., Zhang Y., Li M., et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020; 370: m2297.

<sup>4</sup> Drummen M., Dorenbos E., Vreugdenhil A.C.E., et al. Insulin resistance, weight, and behavioral variables as determinants of brain reactivity to food cues: a Prevention of Diabetes through Lifestyle Intervention and Population Studies in Europe and around the World – a PREVIEW study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019; 109 (2): 315–321.

<sup>5</sup> Kurukulasuriya R., Banerji M., Chaiken R., Lebovitz H. Selective decrease in visceral fat is associated with weight loss during metformin treatment in African Americans with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 1999; 48: A315.



тике развития сахарного диабета 2 типа у пациентов с предиабетом<sup>6</sup>. При этом данный эффект отмечался на фоне как высоких (850 мг два раза в день), так и низких (250 мг два-три раза в день) доз, а также не зависел от этнической принадлежности больных. Установлено также, что в медикаментозном лечении в течение трехлетнего периода нуждаются от семи до 14 пациентов с предиабетом. Это может иметь большое значение на популяционном уровне.

В двойном слепом рандомизированном исследовании оценивалось сахароснижающее действие разных доз метформина<sup>7</sup>. В ходе исследования отмечено дозозависимое снижение уровня как глюкозы плазмы натощак, так и HbA1c при применении от 500 до 2000 мг/сут. В этой связи доза метформина, равная 2000 мг/сут, была признана оптимальной для контроля гликемии. Важно, что при назначении метформина в дозах более 1000 мг/сут не было четкой дозозависимой ассоциации ни с частотой возникновения желудочно-кишечных нежелательных явлений, ни с частотой отмены препарата.

По мнению спикера, титрация дозы метформина является главным условием хорошей переносимости терапии.

Сердечно-сосудистые заболевания считаются основной причиной смерти больных СД 2 типа.

Опубликованные в последние несколько лет работы демонстрируют благоприятное влияние метформина на сердечно-сосудистую систему<sup>8,9</sup>.

В исследовании N. Apostolova и соавт. было показано, что метформин, снижая липотоксичность, глюкозотоксичность и инсулинорезистентность, подавлял экспрессию белка, связывающего регуляторный элемент стерола. Это предотвращало пролиферацию и миграцию аномальных гладкомышечных клеток сосудов<sup>8</sup>.

Метаанализ результатов 40 исследований, проведенный Y. Han и соавт., продемонстрировал, что применение метформина значительно снижало риск летальных исходов и сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца<sup>9</sup>. Метформин уменьшал риск смерти от всех причин на 33%, сердечно-сосудистой смерти – на 19%, развития сердечно-сосудистых событий – на 17%.

I. Zhou и соавт. при проведении метаанализа результатов 28 исследований по оценке влияния метформина на артериальное давление у 4113 лиц без сахарного диабета 2 типа выявили, что его применение у пациентов с предиабетом способствовало снижению систолического артериального давления на 5 мм рт. ст., у пациентов с ожирением (индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>) – на 3 мм рт. ст.<sup>10</sup>

В исследовании S. Wu и соавт. оценивалось влияние метформина на эндотелиальную функцию у пациентов с сахарным диабетом 2 типа<sup>11</sup>. Терапия данным препаратом ассоциировалась со значимым улучшением эндотелиальной функции, а именно с повышением вазодилатации и содержания оксида азота, снижением концентрации эндотелина I.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MET-REMODEL пациентам с предиабетом и/или инсулинорезистентностью метформин назначался в дозе 2000 мг/сут<sup>12</sup>. У лиц с предиабетом без сопутствующей артериальной гипертензии метформин в отличие от плацебо статистически достоверно ( $p = 0,005$ ) снижал гипертрофию желудочка.

Как было отмечено ранее, метформин относится к числу активаторов АМРК – ключевого регулятора клеточного метаболизма. Активация АМРК приводит к угнетению клеточной пролиферации. Кроме того, она способна влиять на гипергликемию, а также на инсулинорезистентность и, соответственно, снижать продукцию инсулина<sup>13</sup>. В этом заключаются механизмы онкопротективного действия метформина.

Эффекты метформина подтверждают целесообразность его назначения при предиабете. ☼

<sup>6</sup> Lily M., Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can. Fam. Physician.* 2009; 55 (4): 363–369.

<sup>7</sup> Garber A.J., Duncan T.G., Goodman A.M., et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am. J. Med.* 1997; 103 (6): 491–497.

<sup>8</sup> Apostolova N., Iannantuoni F., Gruevska A., et al. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: effects on mitochondria and leukocyte-endothelium interactions. *Redox Biol.* 2020; 34: 101517.

<sup>9</sup> Han Y., Xie H., Liu Y., et al. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019; 18 (1): 96.

<sup>10</sup> Zhou L., Liu H., Wen X., et al. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Hypertens.* 2017; 35 (1): 18–26.

<sup>11</sup> Wu S., Li X., Zhang H. Effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes. *Exp. Ther. Med.* 2014; 7 (5): 1349–1353.

<sup>12</sup> Mohan M., Al-Talabany S., McKinnie A., et al. Metformin regresses left ventricular hypertrophy in normotensive patients with coronary artery disease without type 2 diabetes mellitus – the met-remodel trial. *Heart.* 2018; 104 (Suppl. 6): A1–A118. Abstr. A6.

<sup>13</sup> Viollet B., Guigas B., Sanz Garcia N., et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin. Sci. (Lond.).* 2012; 122 (6): 253–270.