

# Новые возможности медикаментозной профилактики сахарного диабета

Д.м.н. И.В. Мисникова

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

## РЕЗЮМЕ

Предотвращение развития сахарного диабета 2 типа (СД2) является приоритетной задачей для служб здравоохранения большинства стран. Предиабет многократно увеличивает риск развития СД, а также риск сердечно-сосудистых заболеваний и некоторых видов рака. Наряду с изменением образа жизни медикаментозная профилактика СД2 значительно снижает риск его развития у лиц с предиабетом. В настоящее время ведущие национальные и международные алгоритмы рекомендуют метформин в качестве препарата первого выбора для медикаментозной профилактики СД2 для пациентов высокого риска. Для улучшения переносимости метформина у пациентов с предиабетом в целях профилактики СД2 может быть использована форма метформина пролонгированного действия. Однократный прием препарата в сутки и меньший риск побочных эффектов со стороны ЖКТ способствуют приверженности длительной медикаментозной профилактике СД2 метформином.

Исходя из механизма действия метформина и доказательной базы по его эффектам в различных популяциях пациентов с СД2 и предиабетом, можно сделать вывод, что потенциальное преимущество применения метформина пациентами с избыточным весом и ожирением, метаболическим синдромом и предиабетом не ограничивается гипогликемическим действием, а заключается в восстановлении метаболических поломок на различных уровнях.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, диагностика, профилактика, предиабет, метформин пролонгированного действия.

**Для цитирования:** Мисникова И.В. Новые возможности медикаментозной профилактики сахарного диабета. РМЖ. 2019;8(1):17–20.

## ABSTRACT

New possibilities of drug prophylaxis in diabetes mellitus

I.V. Misnikova

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow

Preventing type 2 diabetes mellitus (DM2) development is a priority for health services in most countries. Pre-diabetes greatly increases the risk of developing diabetes, as well as the risk of cardiovascular diseases and certain types of cancer. Along with lifestyle changes, DM2 drug prophylaxis significantly reduces its risk in people with pre-diabetes. Currently, leading national and international guidelines recommend metformin as the first-line drug for the DM2 prophylaxis for high-risk patients. To improve the metformin tolerance in patients with pre-diabetes for DM2 prevention, metformin of prolonged action can be used. A single dosage per day and a lower risk of adverse effects from the gastrointestinal tract contributes to the adherence to the long-term medication DM2 prophylaxis with metformin. Based on the metformin action mechanism and the evidence base on its effects in various patient populations with DM2 and pre-diabetes, it can be concluded that the potential benefit of using metformin in patients with overweight/obesity, metabolic syndrome, and pre-diabetes is not limited to hypoglycemic effect. It helps to restore metabolic breakdowns at various levels.

**Keywords:** type 2 diabetes, diagnosis, prophylaxis, pre-diabetes, metformin of prolonged action.

**For citation:** Misnikova I.V. New possibilities of drug prophylaxis in diabetes mellitus. RMJ. 2019;8(1):17–20.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — серьезное, социально значимое заболевание, ассоциированное с повышением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, а также повышенным риском развития хронической почечной недостаточности, потери зрения и ампутации нижних конечностей. Предотвращение развития СД2 является приоритетной задачей для служб здравоохранения большинства стран. Хорошо известны факторы риска развития СД2, наиболее значимыми из которых являются ранние нарушения углеводного обмена, объединяемые понятием «предиабет», к которому относят нарушенную гликемию натощак (НГН) и нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ). Также о повышении риска СД2 свидетельствует увеличение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в крови. НТГ и НГН развиваются задолго до диагностики СД2.

## ПРЕДИАБЕТ КАК ФАКТОР РИСКА СД2 И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Диагностика ранних нарушений углеводного обмена проводится на основании определения глюкозы плазмы натощак (ГПН) для выявления НГН и орального глюкозо-толерантного теста для выявления НТГ. ВОЗ [1] и Американская диабетическая ассоциация (АДА) [2] используют разные пороговые значения ГПН для диагностики НГН (ВОЗ: 6,1–6,9 ммоль/л; АДА: 5,6–6,9 ммоль/л) и одинаковые значения глюкозы плазмы (ГП) через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы для диагностики НТГ: 7,8–11,0 ммоль/л. В РФ придерживаются критериев ВОЗ.

Несмотря на то, что в современной классификации ВОЗ отдельно не выделено сочетание НТГ и НГН (оно входит в определение НТГ), многие авторы выделяют его как наиболее неблагоприятное в плане быстрой трансформа-

ции в СД2. Поэтому пациенты, у которых ГПН находится в пределах 6,1–6,9 ммоль/л, а ГП через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах 7,8–11,0 ммоль/л, должны входить в особую группу диспансерного контроля с наиболее активной тактикой профилактических мероприятий.

Большая вероятность развития СД2 также отмечена у лиц с повышенным уровнем HbA1c, поэтому пограничные значения этого показателя иногда рассматривают как проявление предиабета [3]. АДА относит повышение HbA1c от 5,7 до 6,4% к категории предиабета. Согласно рекомендациям Национального института здравоохранения и передового опыта Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence), Международной группы по изучению HbA1c, а также российским национальным «Алгоритмам специализированной помощи больным сахарным диабетом» уровень HbA1c 6,0–6,4% связан с повышенным риском СД2 [4–6].

Следует заметить, что в ряде случаев пациенты с НТГ и НГН могут иметь нормальные значения HbA1c, поэтому для диагностики предиабета «золотым стандартом» остаются определение ГПН и оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), которые могут быть дополнены анализом на HbA1c.

Предиабет многократно увеличивает риск развития СД2. Кохрейновский метаанализ 103 проспективных исследований по оценке риска развития СД2 при различных вариантах предиабета установил, что при НГН с нижней границей 5,6 ммоль/л риск увеличивается в 4,3 раза, при НГН с нижней границей 6,1 ммоль/л — в 5,5 раза, при НТГ — в 3,6 раза, при сочетании НТГ и НГН — в 6,9 раза, при HbA1c 5,7–6,4% — в 5,6 раза, при HbA1c 6–6,4% — в 10 раз [7, 8]. Около 70% пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена заболевают СД2 в течение жизни [9].

Есть убедительные свидетельства, что НТГ и НГН не только повышают риск развития СД2, но и риск сердечно-сосудистых заболеваний. Авторы метаанализа 2016 г., включавшего 53 проспективных исследования с более 1,5 млн участников, обнаружили, что предиабет связан с повышенным риском развития ишемической болезни сердца, инсульта и других причин сердечно-сосудистой смертности и смерти от всех причин [10].

В проспективном исследовании было показано, что у лиц с предиабетом риск артериальной гипертензии (АГ) возрастает почти в 2 раза по сравнению с лицами с нормогликемией [11]. Особое значение имеет НГН, т. к. риск АГ возрастает в 2 раза у пациентов с НГН и нормальным уровнем HbA1c, при повышении обоих параметров риск возрастает в 2,6 раза.

Исследования последних лет доказывают, что патология НГН и НТГ имеет определенные различия, которые необходимо учитывать при выборе программы профилактики СД2 [12]. НГН возникает вследствие снижения чувствительности к инсулину в печени, дисфункции и/или уменьшения массы  $\beta$ -клеток, изменения секреции глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и повышенной секреции глюкагона. При НТГ отмечается преимущественное снижение чувствительности к инсулину периферических тканей, при этом чувствительность к инсулину на уровне печени сохранена, наблюдается прогрессирующая потеря функции  $\beta$ -клеток, снижение секреции глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида. Другими словами, НГН возникает вследствие нарушения регуляции метаболизма глюкозы, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови даже после ночного

голодания, в то время как НТГ обусловлена нарушением реакции на глюкозу, поступающую с пищей, что приводит к повышению постпрандиальной гликемии [13]. При выявлении сочетания НТГ и НГН уже имеется серьезный дефект в чувствительности к инсулину как на периферии, так и в печени.

К сожалению, в реальной клинической практике некоторое повышение гликемии или содержание HbA1c выше нормы, не достигающее критериев СД2, иногда расцениваются врачом как изменения, не имеющие клинической значимости, и пациент остается без профилактического лечения.

## Методы профилактики СД2

Учитывая огромный потенциальный риск предиабета для здоровья, при выявлении этого состояния необходимы незамедлительные меры для профилактики СД2 и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Основой профилактики СД2 является соблюдение здорового образа жизни: низкокалорийное питание, физическая нагрузка не менее 150 мин в неделю и снижение массы тела при избыточном весе.

Крупные исследования, доказавшие эффективность изменения образа жизни в целях профилактики СД2, были проведены в Америке, Китае, Индии, Финляндии. В исследовании DPP (Diabetes Prevention Program) риск СД2 при интенсивном изменении образа жизни снизился на 58% [14]. В исследовании, проведенном в Да-Цинг (Китай), через 6 лет наблюдения у пациентов, исходно имевших предиабет, СД2 развился в 46% в группе, выполнявшей комплекс физических упражнений и соблюдавшей диету, в то время как в группе контроля этот показатель составил 67,7% [15]. Это было расценено как несомненное доказательство эффективности изменения образа жизни. Стоит отметить, что, несмотря на здоровое питание и расширение физической активности, СД2 развился почти в половине случаев. Это заставляет задуматься о необходимости проведения дополнительных профилактических мероприятий у лиц с предиабетом. Изменение образа жизни достаточно затратно, т. к. требует занятий с диетологом, специалистом по лечебной физкультуре. Кроме того, исследования доказывают, что эффективность изменения образа жизни для предотвращения СД2 различна при разных вариантах предиабета. Исследование Saito показало, что диета и физические упражнения не снижали риск развития СД2 у пациентов с изолированной НГН в отличие от пациентов с НТГ [16].

Медикаментозная профилактика существенно расширяет возможности по снижению риска возникновения СД2 и связанных с ним осложнений. В настоящее время ведущие национальные и международные алгоритмы рекомендуют метформин в качестве препарата первого выбора для медикаментозной профилактики СД2 у пациентов высокого риска. АДА советует назначение метформина при наличии предиабета (НГН, НТГ или HbA1c 5,7–6,4%), особенно людям с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>, в возрасте моложе 60 лет и женщинам с гестационным СД в анамнезе [17].

В российских «Алгоритмах специализированной помощи больным сахарным диабетом» 2019 г. [6] отмечено, что медикаментозная терапия в качестве профилактики СД2 возможна (при отсутствии противопоказаний), если мероприятия по изменению образа жизни неэффективны

или имеется очень высокий риск развития заболевания. Назначение метформина может быть рассмотрено у лиц с предиабетом, особенно у лиц моложе 60 лет с ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>.

## МЕТФОРМИН КАК СРЕДСТВО ПРОФИЛАКТИКИ СД2

### КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Метформин — базовый препарат в лечении СД2. Он является уникальным антидиабетическим препаратом, т. к. обладает минимальным риском гипогликемии, выраженным сахароснижающим действием и потенциалом снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Основной сахароснижающий эффект метформина связан со снижением выработки эндогенной глюкозы в печени, кроме того, метформин увеличивает поглощение глюкозы периферическими тканями за счет повышения их чувствительности к инсулину. Молекулярные механизмы действия метформина не раскрыты полностью. Известно, что действие метформина опосредуется через фермент аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу (АМПК), играющий важную регуляторную роль в клеточном энергетическом обмене. АМПК присутствует в большинстве тканей организма и активируется в результате некоторых физиологических процессов (физические упражнения, голодание, ограничение калорийности пищи), под действием ряда природных соединений (ройбуш, берберин), а также фармпрепаратов (метформин). Активированная АМПК оказывает плейотропное действие на энергетический обмен.

Снижение гиперпродукции глюкозы печенью связано в первую очередь с влиянием метформина на активность АМПК печени. После попадания в портальную вену метформин транспортируется в гепатоциты и аккумулируется в митохондриях, где частично ингибирует митохондриальную дыхательную цепь, уменьшая запасы аденозинтрифосфата (АТФ) в печени [18]. В ответ на падение энергетических запасов клетки активируется АМПК и ингибирует транскрипцию генов глюконеогенеза. Кроме того, снижения уровня клеточного АТФ достаточно для уменьшения продукции глюкозы, т. к. глюконеогенез является высокоэнергетическим процессом. Также активированная АМПК снижает липогенез в печени и увеличивает окисление жирных кислот. Со временем метформин-индуцируемая активация АМПК уменьшает стеатоз печени, улучшает чувствительность к инсулину, в свою очередь подавляя глюконеогенез.

Предполагается, что метформин активирует также кишечную АМПК, которая через рецептор к ГПП-1 и протеинкиназу A воздействует на нейронный путь «кишечник — головной мозг», откуда уже идет сигнал через вагус в печень, что приводит к снижению продукции глюкозы печенью [19]. Целый ряд исследований доказывают, что метформин увеличивает секрецию и повышает действие ГПП-1, гормона кишечника, активно участвующего в метаболизме глюкозы. Метформин может усиливать секрецию ГПП-1 клетками кишечника за счет влияния на метаболизм желчных кислот в кишечнике. Метформин ингибирует натрий-зависимые транспортеры желчных кислот, в результате желчные кислоты накапливаются в просвете кишечника, что стимулирует G-белковый рецептор клеточной мембраны, который способствует повышению секреции ГПП-1, стимулирует экспрессию рецептора ГПП-1 в β-клетках.

Метформин влияет на состав кишечной микрофлоры. Известно, что у лиц с ожирением и лиц с нарушенным углеводным обменом состав микробиоты кишечника изменен. Прием метформина приводит к увеличению численно-

сти бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, увеличению численности *Akkermansia muciniphila* — бактерии, которая играет ведущую роль в сохранении метаболического здоровья, а также *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Butyrivibrio*, *Lactobacillus*, *Megasphaera*, *Prevotella*, *Shewanella* [20, 21]. Эти изменения могут вести к существенному улучшению метаболизма и частично объясняют гипогликемическое действие метформина.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Выбор метформина в качестве препарата первого ряда для профилактики СД2 обоснован целым рядом перспективных клинических исследований. Результаты мультицентрового рандомизированного исследования DPP доказали, что назначение метформина в дозе 850 мг дважды в сутки приводит к снижению риска развития СД2 на 31% по сравнению с группой контроля [22]. В исследовании DPP0S (продолжение DPP) в течение 10 лет частота развития СД в последующие годы составила 5,9 на 100 пациенто-лет (5,1–6,8) в группе изменения образа жизни, 4,9 (4,2–5,7) в группе метформина и 5,6 (4,8–6,5) в группе плацебо [23].

Особенно хотелось бы отметить целесообразность назначения метформина лицам с НГН и сочетанием НТГ и НГН. Как было отмечено выше, модификация образа жизни недостаточно эффективна у лиц с НГН, поэтому назначение метформина им патогенетически оправдано. У пациентов с НГН ведущим патогенетическим механизмом гипергликемии является развитие центральной инсулинорезистентности и избыточная продукция глюкозы печенью, метформин действует на основное патогенетическое звено развития СД2 и приводит к снижению синтеза глюкозы печенью и нормализации гликемии натощак. При сочетании НТГ и НГН имеется серьезный дефект в регуляции углеводного обмена и высокий риск перехода в СД2, поэтому сочетание изменения образа жизни с приемом метформина предпочтительнее только соблюдения диеты и режима физической активности.

Недавний метаанализ Zhi Sheng, проведенный на основании 32 исследований, подтвердил снижение риска СД2 при приеме метформина и метформина в сочетании с изменением образа жизни на 27 и 38% у пациентов с предиабетом [24]. Препараты сульфонилмочевины, витамин D и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента не снижали риск развития СД2 у этой категории лиц. При применении ряда других препаратов (агонисты рецепторов ГПП-1, орлистат, глитазоны, акарбоза) отмечено достоверное снижение риска СД2. Однако следует заметить, что эти препараты имеют ряд серьезных ограничений, что делает пока невозможным включение их в первую линию профилактики СД2. Для широкого применения в профилактических целях препарат должен быть экономически доступен. Высокая стоимость агонистов рецепторов ГПП-1 существенно ограничивает возможность применения препаратов этой группы для активной длительной профилактики СД2. Серьезным препятствием для использования препарата в целях профилактики СД2 является развитие побочных эффектов. Глитазоны повышают риск развития отеков, увеличения массы тела и сердечной недостаточности. Многие пациенты плохо переносят орлистат и акарбозу из-за развития выраженных побочных явлений со стороны ЖКТ.

Помимо снижения риска возникновения СД2 у метформина есть еще некоторые потенциальные преимущества, актуальные для пациентов с предиабетом.



У пациентов с предиабетом повышается риск развития онкологии, особенно рака печени, эндометрия, желудка и кишечника [25]. Целый ряд эпидемиологических исследований подтвердил, что прием метформина может предотвратить возникновение онкологии, а также улучшить прогноз у больных раком [26, 27]. Метформин обладает как прямым (инсулин-независимым) действием на раковые клетки, так и непрямым (инсулин-зависимым). К первому относится активация АМПК, следствием чего является ингибирование передачи сигналов mTOR (*mammalian target of rapamycin*) — основного регулятора роста и пролиферации клеток. Также метформин может действовать через АМПК-независимый механизм, стимулируя апоптоз и аутофагию раковых клеток. Благодаря инсулин-зависимому действию метформин снижает риск рака за счет снижения гиперинсулинемии, уровня инсулиноподобного фактора роста 1, уровня провоспалительных цитокинов, увеличения иммунного ответа на развитие раковых клеток [28].

### Безопасность и переносимость

Одним из преимуществ метформина в качестве препарата для профилактики СД2 является его хороший профиль безопасности. Долгие годы наибольшую обеспокоенность вызывал потенциальный риск лактоацидоза на фоне приема метформина. Однако исследования последних лет продемонстрировали минимальный риск возникновения этого тяжелого состояния у пациентов, принимающих метформин. Так, Кохрейновский обзор данных 347 проспективных сравнительных или наблюдательных когортных исследований показал, что прием метформина не связан с повышенным риском лактоацидоза или с повышенным уровнем лактата по сравнению с другими антигипергликемическими препаратами. Частота лактоацидоза на 100 000 пациенто-лет составила 4,3 случая в группе метформина и 5,4 случая в группе сравнения [29].

Дефицит витамина В<sub>12</sub> может возникнуть при лечении метформином. В субанализе исследования DPPPOS низкий уровень витамина В<sub>12</sub> ( $\leq 203$  пг/мл) чаще встречался через 5 лет приема метформина, чем плацебо (4,3 против 2,3%;  $P=0,02$ ), через 13 лет эта разница была недостоверна (7,4 против 5,4%;  $P=0,12$ ). При этом приблизительно только у 50% участников с низким уровнем витамина В<sub>12</sub> одновременно повышались уровни гомоцистеина, что свидетельствует о реальном дефиците витамина В<sub>12</sub> в тканях. При этом необходимо проявлять определенную настороженность относительно развития дефицита В<sub>12</sub> у пациентов, длительно получающих метформин.

Краспространенным негативным эффектом приема метформина можно отнести различные желудочно-кишечные проявления: боли в животе, тошноту, диарею и рвоту. Эти побочные эффекты возникают приблизительно у 20% пациентов, и 1,2–5,0% пациентов из-за них прекращают лечение метформином. Наиболее вероятными причинами развития побочных явлений со стороны ЖКТ являются замедление реабсорбции желчных кислот в кишечнике и накопление их в просвете кишечника, что способствует диарее, а также изменение состава кишечной микрофлоры под действием метформина. Негативные проявления со стороны ЖКТ можно уменьшить при постепенной титрации дозы метформина. Прием пробиотиков может снизить побочные эффекты со стороны ЖКТ у пациентов с плохой переносимостью метформина.

Наиболее эффективной стратегией снижения риска побочных явлений со стороны ЖКТ является применение формы метформина замедленного высвобождения (пролонгированного действия). Особенно это важно для лиц с предиабетом, у которых нет диагноза СД2, и они принимают метформин в профилактических целях. Для них важно, чтобы прием препарата не сопровождался побочными эффектами и был максимально удобен. Прием метформина замедленного высвобождения 1 р./сут повышает приверженность профилактике СД2 у лиц с предиабетом и способствует более длительному приему препарата.

В официальной инструкции по применению оригинальных препаратов Глюкофаж® и Глюкофаж® Лонг предиабет указан в списке показаний к приему метформина в целях профилактики СД2.

### РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ У ЛИЦ С ПРЕДИАБЕТОМ

Целесообразно рекомендовать пациентам с предиабетом метформин в дозе 1700 мг/сут, т. к. эффективность метформина именно в этой дозе была доказана в исследовании DPP [14]. Метформин немедленного высвобождения назначают начиная с дозы 850 мг после ужина, через неделю дозу увеличивают до двух таблеток по 850 мг — после завтрака и ужина. При плохой переносимости метформина в дозе 1700 мг/сут можно ограничиться дозой 500 мг после завтрака и после ужина [30].

Эквивалентом дозы метформина немедленного высвобождения 850 мг является доза 750 мг метформина пролонгированного действия (Глюкофаж® Лонг), поэтому его назначают начиная с дозы 750 мг после ужина, через неделю дозу увеличивают до 2 таблеток по 750 мг во время ужина [30].

Важные изменения в инструкции к препаратам Глюкофаж® 500, 850, 1000 мг и Глюкофаж® Лонг 500, 750, 1000 мг произошли в 2019 г. Теперь препараты Глюкофаж® 500, 850, 1000 мг и Глюкофаж® Лонг 500, 750 можно назначать пациентам с СД и предиабетом с клиренсом креатинина более 30 мл/мин, Глюкофаж® Лонг 1000 мг — пациентам с СД с клиренсом креатинина более 30 мл/мин [31, 32].

В целях профилактики метформин назначают длительно с периодическим контролем гликемии, при хорошей переносимости и отсутствии противопоказаний прерывать профилактический прием метформина нецелесообразно. Необходимо регулярно проводить контроль состояния углеводного обмена у пациентов с предиабетом каждые 6 мес., но не реже 1 раза в год, даже если они находятся на постоянной терапии метформином. Рекомендуется определение HbA1c (без отмены метформина) или проведение ОГТТ (с предварительной отменой метформина).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из механизма действия метформина и доказательной базы по его эффектам в различных популяциях пациентов с СД2 и предиабетом, можно сделать вывод, что потенциальное преимущество применения метформина пациентами с избыточным весом и ожирением, метаболическим синдромом и предиабетом не ограничивается гипогликемическим действием, а заключается в восстановлении метаболических поломок на различных уровнях.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>