



ПРЕДИАБЕТ: СОВРЕМЕННЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ

М.Ф. Калашникова, И.Ю. Буденная, В.А. Учамприна

Кафедра эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова
(зав. кафедрой — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Прогрессивный рост числа больных сахарным диабетом (СД) представляет серьезную угрозу для всего населения и является одной из ведущих медико-социальных проблем здравоохранения. Около 75–80% лиц с СД умирают от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). У людей с СД 2 типа риск ишемической болезни сердца (ИБС) в 2–4 раза выше, чем у остальных в популяции. Риск цереброваскулярных и периферических сосудистых заболеваний также значительно выше. Преждевременная смертность, вызванная СД, приводит к предполагаемому сокращению жизни на 12–14 лет. Эффективная первичная профилактика СД, направленная на предотвращение развития заболевания — наиболее рациональный путь, позволяющий увеличить продолжительность жизни пациентов, улучшить их качество жизни и снизить социально-экономические затраты.

В последние годы во всем мире принимаются меры для определения стратегий по предотвращению развития и увеличению сроков клинической манифестации СД 2 типа. Клинические исследования наглядно демонстрируют, что превентивные программы могут значительно снизить риск развития заболевания.

Определение предиабета

Предиабет — метаболическое состояние, характеризующееся наличием инсулинорезистентности и первичной или вторичной дисфункцией β -клеток, которое повышает риск развития СД 2 типа [1]. В литературе также встречается синоним «дисгликемия». На практике предиабет является термином, который объединяет состояния с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и/или с нарушением гликемии натощак (НГН).

Для выявления нарушений углеводного обмена используется пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) — определение уровня глюкозы в крови натощак и через 2 ч после приема 75 г глюкозы. Накануне проведения ПТТГ пациенты должны получать достаточное количество углеводов с пищей. Первый забор крови из вены проводят натощак, спустя не менее 8 ч после последнего приема пищи. В течение 2 ч после первого забора крови натощак пациентам не рекомендованы активная физическая нагрузка и курение.

В России пользуются критериями диагностики, принятыми Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Международной Диабетической Федера-

Таблица 1. Диагностические критерии СД и других видов гипергликемии (ВОЗ, 1999)

Критерий	Уровень глюкозы, ммоль/л		
	цельная венозная кровь	цельная капиллярная кровь	плазма крови (венозная)
Норма:			
натощак	$\geq 3,3 \leq 5,5$	$\geq 3,3 \leq 5,5$	$\geq 4,0 < 6,1$
через 2 ч после ПТТГ	$\leq 6,7$	$\leq 7,8$	$\leq 7,8$
Нарушенная толерантность к глюкозе:			
натощак	$< 6,1$	$< 6,1$	$< 7,0$
через 2 ч после ПТТГ	$\geq 6,7 < 10,0$	$\geq 7,8 < 11,1$	$\geq 7,8 < 11,1$
Нарушенная гликемия:			
натощак	$\geq 5,6 < 6,1$	$\geq 5,6 < 6,1$	$\geq 6,1 < 7,0$
через 2 ч после ПТТГ	$< 6,7$	$< 7,8$	$< 7,8$
Сахарный диабет:			
натощак	$\geq 6,1$	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$
или			
через 2 ч после ПТТГ	$\geq 10,0$	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
или			
случайное определение гликемии в любое время независимо от времени приема пищи	$\geq 10,0$	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$

Примечание: ПТТГ — пероральный тест толерантности к глюкозе.

цией (IDF) [2] (табл. 1). Увеличение уровня глюкозы выше нормы, но ниже пороговых значений, диагностически значимых для СД 2 типа, существенно увеличивает риск развития СД и ССЗ. Пациентам без диагностированного СД 2 типа, но с установленными ССЗ необходимо проводить ПТТГ [3]. Определение гликированного гемоглобина (HbA1c) в настоящее время не рекомендуется для диагностики СД, так как нормальный уровень HbA1c не позволяет исключить наличие СД или НТГ.

Термин «предиабет» указывает на возникшие нарушения регуляции уровня глюкозы в крови, однако степень этих нарушений менее выражена, чем при СД 2 типа. Диагностика этого состояния может стать эффективным инструментом для убеждения пациентов с НТГ и НГН в том, что ранние профилактические и лечебные мероприятия позволяют снизить риск развития СД 2 типа и смерти от данного заболевания.

Эпидемиология

По данным Центров контроля заболеваемости, в США число больных СД к 2008 г. составило 24,1 млн [4]. В то же время 25% больных не знают о своем заболевании, а у 57 млн имеется предиабет [5]. Согласно данным IDF, в Европе в настоящее время насчитывается около 60 млн человек с НТГ, тогда как число людей с НГН остается неизвестным. Основываясь на знаниях о численности населения в Европе, можно предположить, что примерно у 1 из 10 европейцев имеется предиабет. В настоящее время в мире насчитывается около 314 млн человек с предиабетом, а к 2025 г. их число достигнет 418 млн [6].

Каковы же клинические риски в отсутствие лечебных мероприятий у пациентов с предиабетом? Около 30% пациентов с НТГ заболеют СД в течение 5 лет, тогда как примерно у 40% пациентов с НТГ гликемия нормализуется на неопределенный период времени. Предиабет повышает краткосрочный абсолютный риск развития СД в 3–10 раз [7]. На уровень ежегодного риска развития СД у пациентов с НТГ влияют такие факторы, как возраст, индекс массы тела (ИМТ) и этническая принадлежность [8].

Ниже представлены данные по оценке относительного риска перехода предиабета в СД 2 типа в контрольной группе пациентов с предиабетом, полученные в наиболее значимых исследованиях по предотвращению развития заболевания [9]:

- 23% в Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) в течение 4 лет [10];
- 28,8% в подгруппе с НТГ в XENDOS study в течение 4 лет [11];
- 42% в STOP NIDDM study в течение 3,3 года [12];
- 58% в Diabetes Prevention Program (DPP) в течение 2,8 года [13];
- 67,7% в Da Qing study в течение 6 лет [14].

В исследовании Hoorn заболеваемость СД у пациентов с НГН и НТГ составила 64,5% по сравнению с 4,5% в контрольной группе пациентов с исходно нормальным уровнем гликемии натощак и после приема пищи [15]. Относительный риск развития СД 2 типа при сочетании НТГ и НГН был в 4 раза выше, чем при наличии одного из двух состояний. В то же время некоторые пациенты с НТГ либо переходили в группу с нормальной гликемией либо гликемия у них оставалась без изменений.

Предиабет и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний

Предиабет является не только фактором риска развития СД 2 типа. В ряде исследований было показано,

что повышение риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности наблюдается уже на этапе ранних нарушений углеводного обмена [16, 17]. По данным эпидемиологических исследований, осложнения СД, включающие развитие ССЗ (ИБС, инсульт, заболевания периферических сосудов), а также микрососудистые осложнения (ретино- и нефропатия) могут развиваться с момента возникновения предиабета [18].

Наиболее убедительные доказательства получены при суммировании в систематическом обзоре 10 проспективных исследований, подготовленном DECODE Study Group (Европейская экспертная группа по эпидемиологии диабета — the European Diabetes Epidemiology Group) [17]. Общее число пациентов составило 22 514 (15388 мужчин и 7126 женщин в возрасте от 30 до 89 лет). У пациентов с НТГ наблюдался более высокий риск смерти от всех причин по сравнению с контрольной группой без НТГ. Кроме того, было показано, что нарушение постпрандиального уровня глюкозы в крови явилось более достоверным, чем уровень гликемии натощак, предиктором общей смертности, смертности от ССЗ и ИБС.

Таким образом, раннее выявление предиабета и меры по изменению образа жизни пациентов должны проводиться уже на этапе НГН и НТГ, предотвращая развитие не только СД 2 типа, но и сердечно-сосудистых осложнений. Это одна из наиболее острых и актуальных проблем, стоящая перед здравоохранением.

Предиабет и концепция метаболического синдрома

В настоящее время предиабет является не только фактором высокого риска развития СД 2 типа, но и риска возникновения и прогрессирования ССЗ [8]. Предиабет часто наблюдается у людей, страдающих ожирением, ведущих малоподвижный образ жизни и с питанием, включающим избыточное потребление животных жиров.

Начиная с 20-х годов прошлого века стало известно, что ожирение приводит к развитию артериальной гипертензии, нарушению липидного обмена, НТГ и/или СД 2 типа. Однако только в 1988 г. G. Reaven, проанализировав данные многочисленных исследований, объединил эти состояния термином «синдром X».

В 1989 г. M. Kaplan определил основные составляющие «смертельного квартета»: ожирение, СД 2 типа, артериальная гипертензия. Было показано, что именно это сочетание значительно увеличивает смертность от ССЗ. С середины 90-х годов наиболее распространенным стал термин «метаболический синдром», предложенный M. Henefeld и W. Leonhardt еще в 1980 г.

В настоящее время существует, по крайней мере, 5 определений метаболического синдрома, которые представляют собой кластер факторов риска развития ССЗ и СД 2 типа (см. рисунок). Взаимосвязь таких заболеваний, как СД 2 типа, ИБС, хроническая почечная недостаточность, неалкогольный стеатогепатит и синдром поликистозных яичников, концепция метаболического синдрома обусловила широкое распространение и активно используется не только в среде эндокринологов, но и врачей других специальностей: кардиологов, нефрологов, гепатологов и акушеров-гинекологов.

В 2007 г. Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) разработаны диагностические критерии метаболического синдрома, которые включают следующие параметры [3]:



- центральное ожирение: окружность талии (ОТ) ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин);
- уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл) или получение гиполипидемической терапии;
- уровень холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $< 1,03$ ммоль/л (< 40 мг/дл) для мужчин; $< 1,29$ ммоль/л (< 50 мг/дл) для женщин;
- артериальное давление (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст., а также прием гипотензивных препаратов;
- глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл).

Основываясь на понимании патофизиологии СД 2 типа, можно констатировать, что любое вмешательство, способствующее улучшению чувствительности тканей к инсулину, может предотвратить или отсрочить развитие СД, ССЗ, снизить смертность. Дальнейшее изучение механизмов развития метаболического синдрома поможет разработать этиотропную терапию, оказывающую многофакторное воздействие на

данный комплекс нарушений. Ведение пациентов с метаболическим синдромом должно включать ежегодное измерение уровня глюкозы натощак, проведение ПТТГ, определение микроальбуминурии, оценку концентрации липидов натощак и измерение АД [19, 20].

Предиабет и оценка факторов риска развития сахарного диабета 2 типа

Следует отметить, что предиабет и СД 2 типа имеют общие факторы риска развития, включающие верхний тип ожирения, пожилой возраст, предшествующий гестационный СД, отягощенную по СД 2 типа наследственность, принадлежность к некоторым расовым или этническим группам, дислипидемию, артериальную гипертензию и инсулинорезистентность. Это совпадение свидетельствует в пользу аргумента о том, что НТГ и/или НГН является предшественником СД, однако конкретный вклад каждого из факторов

Рисунок. Современная концепция метаболического синдрома (схема)



риска в прогрессирование предиабета и его перехода в СД пока недостаточно изучен. Факторы риска развития СД 2 типа можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые (табл. 2).

2006 г. рабочая группа IDF под руководством К. Alberti и Р. Zimmet разработала Консенсус по профилактике СД 2 типа [4]. Основной целью разработанной стратегии является профилактика СД, вторичной — снижение риска развития ССЗ у лиц с повышенным риском развития СД 2 типа.

В основе предложенного плана IDF — влияние и контроль над модифицируемыми факторами риска (ожирение, гиподинамия и др.) в двух целевых группах:

- выявление людей, входящих в группу высокого риска развития СД 2 типа;
- проведение скринингового обследования населения (вся популяция).

Для группы высокого риска развития СД 2 типа экспертами IDF был разработан трехступенчатый план профилактики заболевания:

Этап 1: выявление лиц, входящих в группу высокого риска;

Этап 2: оценка степени риска;

Этап 3: проведение мероприятий по профилактике СД 2 типа.

Этап 1. Для выявления лиц, входящих в группу высокого риска развития СД 2 типа, IDF рекомендует представителям системы здравоохранения, включая врачей общего профиля, проводить скрининговое обследование населения. Для этой цели во многих странах разработаны анкеты, которые также могут быть использованы и для самооценки риска. Проведение анкетирования — простой, практичный и недорогой метод, позволяющий в короткие сроки выявить людей, которые входят в группу риска.

В отсутствие симптомов гипергликемии для выявления СД 2 типа или предиабета скрининговое обследование целесообразно у взрослых с избыточной массой тела или ожирением ($ИМТ = 25 \text{ кг/м}^2$ и более) и хотя бы еще одним фактором риска. В остальных случаях такое обследование должно проводиться начиная с возраста 45 лет не реже 1 раза в 3 года.

Р. Valenci и соавт. провели одномоментное исследование с участием пациентов в возрасте 45 лет и старше, пришедших на консультацию к врачу общей

практики во Франции, у которых по анамнестическим данным СД 2 типа отсутствовал, однако имелся хотя бы один из факторов риска, согласно рекомендациям ANAES (2003):

- маркеры метаболического синдрома ($ИМТ \geq 28 \text{ кг/м}^2$, артериальная гипертензия, $ЛПВП \leq 0,35 \text{ г/л}$ или $ТГ \geq 2 \text{ г/л}$ или применение гиполипидемической терапии);
- отягощенный по СД 2 типа наследственный анамнез (родственники I степени родства);
- указания на периодическое повышение гликемии в анамнезе (НТГ или НГН при предыдущем тестировании);
- для женщин: гестационный СД или роды плодом массой более 4 кг и которым за последние 3 года проводилось хотя бы одно измерение уровня гликемии натощак [9].

В исследовании были получены доказательства значительной распространенности недиагностированного СД 2 типа (10,8%) и НГН (23,4%) в данной популяции, что подтвердило надежность критериев скрининга СД 2 типа [21].

Этап 2. В случае попадания в группу высокого риска развития СД 2 типа на скрининговом этапе пациенту необходимо продолжить обследование у специалиста [4]. Ключевым моментом обследования на втором этапе является измерение уровня глюкозы в крови. Для диагностики СД или предиабета может использоваться как определение гликемии натощак, так и стандартный ПТТГ с 75 г глюкозы или их сочетание. У пациентов с нарушенной гликемией натощак (НГН) целесообразно проведение ПТТГ для уточнения степени риска СД.

На этом этапе также следует оценить другие факторы риска, включающие увеличение ОТ, повышенное АД, отягощенную по СД и/или ССЗ наследственность. Кроме того, следует принимать во внимания и другие факторы риска развития ССЗ — повышенный уровень холестерина крови (увеличение уровня ТГ на фоне снижения уровня ЛПВП) и курение.

Этап 3. При работе с пациентами из группы высокого риска развития СД 2 типа необходимы профилактические мероприятия [4]. Изменение образа жизни должно стать первоочередной задачей для предотвращения или замедления развития СД 2 типа. В то же время некоторым пациентам, не способным

Таблица 2. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска и связанные с ними нарушения при СД 2 типа [4]

Модифицируемые факторы риска	Немодифицируемые факторы риска
Избыточная масса тела ¹ или центральное ожирение ² (окружность талии ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин)	Этническая принадлежность
Малоподвижный образ жизни	Отягощенная наследственность по СД 2 типа и/или по сердечно-сосудистым заболеваниям
Метаболический синдром	Возраст старше 45 лет
Артериальная гипертензия	Пол
Ранее диагностированный предиабет (НТГи/или НГН)	Гестационный СД в анамнезе
Сниженный уровень ЛПВП	Синдром поликистозных яичников
Повышенный уровень ТГ	
Факторы питания	

¹ Критерий ВОЗ определяет избыточную массу тела при $ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$

² Критерий ВОЗ определяет ожирение при $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$



существенно изменить свой образ жизни, может потребоваться лекарственная терапия.

Изменение образа жизни

Основа лечения ранних нарушений углеводного обмена — модификация образа жизни: низкокалорийная диета и повышение физической активности. Изменения образа жизни являются краеугольным камнем профилактики и лечения. Врачи должны при каждой возможности побуждать и поощрять пациентов, находящихся в группе высокого риска, осуществлять эти изменения.

Абдоминальное ожирение признается главной причиной развития СД 2 типа и связанных с ним нарушений. Снижение массы тела улучшает чувствительность к инсулину, приводит к нормализации уровня глюкозы в крови, улучшает показатели липидного состава крови и снижает АД при артериальной гипертензии. Структурированный подход может обеспечить длительно поддерживаемое снижение массы тела на 5–7% от исходной. Пациентам необходимо рекомендовать постепенное снижение массы тела (от 0,5 до 1,0 кг в неделю) путем умеренного ограничения калорийности пищи и повышения физической активности.

Самой главной проблемой остается поддержание нового образа жизни. Необходимо объяснить пациентам, что только полное изменение предпочтений в пище, включающее ограничение потребления жиров и легкоусвояемых углеводов, помогут достичь нормального телосложения, а в дальнейшем — удержать массу тела. Соблюдение низкокалорийной диеты на первоначальном этапе, как правило, является эффективным способом снижения массы тела, однако при длительной терапии ожирения роль диетотерапии снижается.

Кроме соблюдения рекомендаций по диете, пациентам с ожирением показано постепенное увеличение физической активности. Регулярная физическая нагрузка способствует снижению массы тела и снижает риск развития СД и ССЗ. Пациентам рекомендуется ежедневно 30–40 мин умеренной физической нагрузки не менее 5 раз в неделю. При этом наиболее эффективны аэробные физические нагрузки: быстрая ходьба, бег, плавание, езда на велосипеде, лечебная гимнастика, ходьба на лыжах, танцы. Интенсивные изменения образа жизни, включая диету и программу упражнений, являются мощными инструментами профилактики СД 2 типа у пациентов группы высокого риска развития СД 2 типа [10]. Важно проводить обследование пациентов до начала выполнения ими физической нагрузки, чтобы выявить любые противопоказания. Рекомендации по увеличению физической активности должны подбираться индивидуально.

Критерием положительного изменения образа жизни является ежесуточное снижение массы тела на 2 кг или на 5% от исходной в течение 6 мес [13].

Образ жизни — фундаментальный подход к лечению, который способен эффективно предотвратить или замедлить переход от предиабета к СД 2 типа, уменьшить риск развития диабетической микро- и макроангиопатии, увеличив продолжительность и сохранив приемлемое качество жизни пациентов [19].

Одним из первых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), доказавших высокую эффективность изменения образа жизни в снижении относительного риска развития СД 2 типа, стало Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) [10].

В исследовании 522 пациента (средний возраст 55

лет) с избыточной массой тела или ожирением (средний ИМТ 31 кг/м²) были случайным образом распределены в 2 группы. Контрольная группа пациентов находилась на обычной стандартизированной диете в сочетании с низкой физической активностью. Основной группе пациентов были даны индивидуальные рекомендации по достижению и поддержанию нормальной массы тела, включавшие соблюдение низкокалорийной диеты и повышение физической активности. Через 4 года относительный риск развития СД 2 типа в основной группе снизился на 58% по сравнению с таковым в контрольной.

В исследовании была также выявлена прямая зависимость между снижением риска развития заболевания и результатами мероприятий по профилактике СД 2 типа, которые удалось достичь пациентами в основной группе, включавших:

- снижение массы тела (цель: минус 5% от исходной);
- снижение потребления жиров (цель: < 30% от общей суточной калорийности пищи);
- снижение насыщенных жиров (цель: < 10% от общей суточной калорийности пищи);
- увеличение потребления клетчатки равное или превышающее 15 г/1000 ккал;
- физическая активность (цель: > 150 мин в неделю).

Для оценки состояния углеводного обмена у пациентов, входящих в группу высокого риска, необходим регулярный контроль гликемии. При этом ПТТГ следует проводить каждые 6 мес. Если изменение образа жизни не позволяет достичь желаемого снижения массы тела и/или других рекомендуемых целей по контролю уровня ХС в крови и АД, а также в случае сохраняющейся НТГ и/или НГН, следует рассмотреть возможность усиления терапии.

Лекарственная терапия предиабета

Часто на практике снижение массы тела у большинства пациентов, находящихся в группе риска развития СД 2 типа, оказывается временным. Исключения составляют пациенты, у которых проводится хирургическая коррекция ожирения, достигающие после операции снижения массы тела в среднем на 20 кг и более [22]. Кроме того, рекомендации по увеличению физической активности могут иметь определенные ограничения ввиду пожилого возраста пациентов и тяжести сопутствующих заболеваний.

Фармакотерапия у людей с предиабетом включает использование препаратов, способствующих снижению массы тела (орлистат, сибутрамин) и нормализации уровня глюкозы в крови (метформин, акарбоза). У всех пациентов с предиабетом необходимо добиваться достижения целевых уровней ХС и АД [23].

Однако нельзя забывать о том, что фармакотерапия, являясь важной составляющей комплексного подхода к лечению предиабета, не должна применяться в качестве монотерапии.

Орлистат. В связи с тем что ожирение является наиболее значимым модифицируемым фактором риска развития СД 2 типа, в последние годы возрос интерес к лекарственным препаратам, способствующим похудению. Орлистат — специфический, длительно действующий ингибитор желудочно-кишечных липаз. Препарат применяется 3 раза в сутки по 120 мг во время еды или в течение часа после нее, однако, если пища не содержит жиров, орлистат применять не нужно. Главные факторы, ограничивающие его использова-

ние — возникновение побочных реакций желудочно-кишечного тракта.

В исследовании XENDOS (XENikal in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects) были включены 3305 пациентов с ожирением (ИМТ >30 кг/м²) без СД, с нормальными показателями гликемии (79%) и с НТГ (21%) [11]. Помимо рекомендаций по изменению образа жизни для всех пациентов, в основной группе пациенты получали орлистат 120 мг 3 раза в день, в контрольной группе — плацебо. Через 4 года в группе орлистата наблюдалось снижение массы тела на 6,9 кг, а в группе плацебо — на 4,1 кг, с чем было связано снижение относительного риска развития СД 2 типа на 37,3% (6,2% в основной группе и 9% в группе плацебо; $p = 0,0032$).

Прием орлистата приводил к более значимому снижению частоты развития СД и способствовал большему снижению массы тела. В то же время различия по частоте развития СД были значимы только в подгруппе пациентов с НТГ. Абсолютные показатели снижения массы тела в подгруппах пациентов с НТГ и НГН не различались.

Кроме того, терапия орлистатом по сравнению с плацебо способствовала значительному снижению выраженности факторов риска ССЗ, таких как АД и дислипидемия.

Сибутрамин. Препарат, эффективно способствующий снижению массы тела, улучшению липидного состава крови и гликемии [20, 23]. Однако у ряда пациентов сибутрамин может вызвать повышение АД, что должно быть учтено лечащим врачом. Крупных исследований по оценке эффективности профилактики СД с помощью сибутрамина не проводилось.

Пероральные сахароснижающие препараты

В настоящее время использование пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) для лечения пациентов с предиабетом не одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), хотя в мире проведено большое число исследований, доказывающих эффективность подобной терапии [24]. Таким образом, любое решение врача о назначении ПССП для профилактики СД, особенно у детей и подростков, требует большой осторожности с учетом соотношения риска и пользы в каждом конкретном случае. Показанием к назначению лекарственной терапии является ухудшение гликемического контроля у пациентов, входящих в группу высокого риска развития СД 2 типа. К этой группе относятся пациенты с диагностированным предиабетом и/или с метаболическим синдромом, с сопутствующими ССЗ, неалкогольным стеатогепатитом, женщины с гестационным СД в анамнезе или с синдромом поликистозных яичников.

Основными целями раннего назначения ПССП являются нормализация гликемии, предотвращение или задержка развития СД 2 типа и предотвращение развития микро- и макрососудистых осложнений.

Во многих крупных РКИ было показано, что применение метформина и акарбозы снижает относительный риск развития СД 2 типа. И хотя оба препарата оказались менее эффективными, чем интенсивное изменение образа жизни, они обеспечивают значимое улучшение показателей углеводного обмена.

Метформин. повышает чувствительность к инсулину периферических тканей до 50% (стимулирован-



Влияет на основные факторы риска развития метаболического синдрома

- Снижает инсулино-резистентность
- Улучшает профиль липидов
- Оригинальный препарат метформина
- Способствует снижению массы тела
- Достоверно улучшает выживаемость и снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа



SRV02727

NYCOMED

www.glucophage.ru
www.nycomed.ru

ООО «Никомед Дистрибушн Сентер»
119049 г. Москва, ул. Шаболовка, 10, корпус 2, 4 этаж.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25



ный инсулином захват глюкозы скелетными мышцами и адипоцитами) и подавляет продукцию глюкозы печенью (преимущественно за счет подавления глюконеогенеза и в меньшей степени гликогенолиза). Поскольку синтез глюкозы в печени у больных с предиабетом значительно повышен по сравнению с таковым у здоровых людей, метформин является единственным из ПССП, способствующим нормализации гликемии натощак [25].

Неоспоримыми преимуществами применения метформина для профилактики СД являются его высокая безопасность, подтвержденная 40-летним опытом использования, и результаты многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований: DPP и The Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP) [26].

В исследовании DPP было показано, что применение метформина (применялся оригинальный метформин глюкофаж) в суммарной дозе 1700 мг/сут приводит к снижению относительного риска развития СД 2 типа в течение 2,8 года на 31%, а риска развития метаболического синдрома — на 17% [4]. В то же время интенсивное вмешательство в образ жизни в том же исследовании позволило уменьшить риск развития СД 2 на 58% [13]. Наибольший эффект метформин оказывал у молодых пациентов с более выраженными нарушениями гликемии и ожирением.

Важным ограничением в применении этого препарата являются заболевания, предрасполагающие к развитию лактатацидоза (состояния, при которых повышено образование лактата — гипоксия любой этиологии, или снижено его выведение — почечная, печеночная недостаточность). Другим возможным ограничением применения метформина для профилактики СД является развитие у некоторых пациентов побочных реакций желудочно-кишечного тракта, что может быть нивелировано путем постепенного повышения дозы.

Данные, полученные в исследовании IDPP относительно метформина, в целом согласуются с данными исследования DPP. В нем показано снижение относительного риска развития СД на 26% за 2,5 года в группе, состоящей из 531 пациента с НТГ (средний возраст 46 лет, средний ИМТ 26 кг/м²), которые получали низкие дозы метформина (250 мг 2 раза в день). В отличие от исследования DPP, в IDPP выявлен положительный эффект применения метформина у лиц с ИМТ менее 30 кг/м² [4]. Вероятно, он связан с принадлежностью к азиатской популяции, обуславливающей наличие выраженной инсулинорезистентности при более низких ИМТ и ОТ.

На основании имеющихся данных IDF и ADA в 2007 г. приняли Согласительный документ по лечению предиабета, в котором рекомендована терапия метформинем на стадии НТГ и/или НГН в сочетании с изменением образа жизни [27].

Акарбоза. Препарат, действующий в верхнем отделе тонкой кишки, где он обратимо блокирует α -глюкозидазы (глюкоамилаза, сахараза, мальтаза) и тем самым препятствует ферментативному расщеплению поли- и олигосахаридов. Предотвращая постпрандиальный подъем гликемии, акарбоза существенно снижает уровень инсулина в крови, способствуя улучшению гликемического контроля. Согласно данным исследования STOP-NIDDM, акарбоза дополнительно снижает риск развития артериальной гипертензии и ССЗ путем замедления прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов [12]. В исследование

были включены пациенты с НТГ, которые на протяжении 3,3 лет принимали акарбозу (714 пациентов с НТГ) в дозе 50 мг/сут с постепенным увеличением дозы до 100 мг или плацебо (715 пациентов с НТГ). В конце исследования максимально переносимая доза акарбозы составила 194 мг/сут. Снижение относительного риска развития СД у пациентов основной группы составило 24%. После завершения лечения у 35% пациентов было отмечено восстановление НТГ. В то же время несмотря на терапию акарбозой, развитие СД 2 типа наблюдалось у 32,4% пациентов с НТГ и у 41,5% больных в группе плацебо. Однако выраженные побочные реакции желудочно-кишечного тракта, и как результат — 31% выбывших из исследования пациентов, принимавших акарбозу (по сравнению с 19% в группой плацебо), в некоторой степени ограничивают применение этого препарата для профилактики СД.

Глитазоны. Воздействуя на специфические ядерные рецепторы PPAR-, расположенные в жировой, мышечной ткани и паренхиматозных органах, глитазоны устраняют инсулинорезистентность и регулируют метаболизм глюкозы и липидов.

В исследование DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) были включены 5000 пациентов с НТГ и/или НГН, которые были рандомизированы в группу активного лечения розиглитазоном 8 мг/сут и группу плацебо [28]. Через 3 года от начала терапии розиглитазоном относительный риск развития СД 2 типа у пациентов с НТГ снизился на 55%, у пациентов с НГН — на 70%, у 50,1% пациентов с предиабетом наблюдалась нормализация уровня гликемии по сравнению 30,3% в контрольной группе.

Однако, несмотря на полученные доказательства эффективности глитазонов в профилактике СД, остается много нерешенных вопросов, ограничивающих широкое использование ПССП данного класса. В ходе исследования DREAM было выявлено статистически значимое увеличение частоты возникновения хронической сердечной недостаточности. Недавно полученные результаты ряда других исследований поставили под сомнение безопасность использования глитазонов в связи с их способностью вызывать задержку жидкости в организме, хроническую сердечную недостаточность, а также увеличивать частоту переломов у женщин. Нельзя не учитывать экономический фактор, поскольку проведение подобной превентивной терапии одному пациенту с предиабетом обходится в 2000 долларов США в год [29]. В связи с этим эксперты считают, что вопрос о длительном и безопасном использовании ПССП этой группы остается открытым, а в индивидуальном порядке должен решаться в пользу пациентов с более высоким риском развития СД 2 типа.

Гиполипидемическая и антигипертензивная терапия

Для окончательного решения вопроса о целесообразности гиполипидемической терапии у пациентов с предиабетом необходимо проведение ряда дополнительных многоцентровых контролируемых научных исследований. Однако принято считать, что у пациентов с предиабетом необходимо добиваться тех же целевых показателей липидного состава крови и АД, что и у больных СД 2 типа [24]. В то же время рекомендации Американской диабетической ассоциации (ADA), касающиеся лечения дислипидемии у больных СД, в основном соответствуют рекомендациям экспертной

комиссии Национальной образовательной программы США по холестерину (National Cholesterol Education Program — NCEP). По мнению этих двух авторитетных организаций (Табл. 3), лечение дислипидемий у больных СД следует осуществлять в соответствии с принципами их лечения у больных ИБС [30, 31].

Существуют также рекомендации, предложенные в «Руководстве по первичной профилактике ССЗ и СД 2 типа», у пациентов с метаболическим синдромом, разработанные Обществом эндокринологов в 2008 г. По мнению экспертов, необходимо у всех пациентов, относящихся к группе риска развития метаболических нарушений проводить оценку абсолютного 10-летнего риска развития ИБС или ССЗ и после этого решать вопрос о необходимости назначения фармакотерапии. Для оценки абсолютного риска существуют Фрамингемская шкала и PROCAM для оценки риска развития ИБС и Европейский алгоритм SCORE для оценки риска смерти от ССЗ. По итогам оценки абсолютный риск делится на высокий (риск развития острого коронарного синдрома в течение 10 лет более 20%), умеренно высокий (10–20%) и умеренный (менее 10%). Исходя из этого разработаны цели терапии: у пациентов с высоким риском целевой уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) < 2,6 ммоль/л, или 100 мг/дл (у пациентов с очень высоким риском < 70 мг/дл), у пациентов с умеренно высоким и умеренным риском целевой уровень ЛПНП < 3,4 ммоль/л, или 130 мг/дл [32].

По мнению Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association — АНА), соблюдение строгой диеты позволяет снизить уровень ХС ЛПНП на 0,4–0,65 ммоль/л (15–25 мг/дл) [13]. В связи с этим медикаментозная терапия препаратами из группы статинов может быть назначена одновременно с лечебной диетой больным СД 2 типа, у которых уровень ХС ЛПНП превышает необходимые значения на 0,65 ммоль/л (25 мг/дл) и более. Некоторое уменьшение уровня ХС ЛПНП (до 10–15%) у больных СД типа 2 достигается с помощью оптимального контроля гликемии.

Не менее важной задачей лечения пациентов с предиабетом, по мнению ADA, является коррекция уровня ХС ЛПВП. Оптимальным считается уровень ХС ЛПВП > 1,02 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и > 1,28 ммоль/л (50 мг/дл) у женщин. Снижение массы тела, прекращение курения и повышение физической активности способствуют повышению уровня ХС ЛПВП. Связь между содержанием ХС ЛПВП и контролем гликемии отсутствует или является низкой.

Уменьшение уровня ТГ — третья по значимости задача лечения дислипидемии у пациентов с нарушенным углеводным обменом. Цель лечения состоит в достижении концентрации ТГ < 1,7 ммоль/л (150 мг/дл). Первым шагом в коррекции уровня ТГ у больных СД 2 типа следует считать контроль гликемии; однако уровни ТГ часто остаются повышенными, несмотря на уменьшение уровня глюкозы крови. Снижению уровня ТГ способствуют уменьшение массы тела и потребление

алкоголя. В отсутствие достаточного эффекта рекомендована терапия препаратом из группы фибратов.

Согласно «Рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению артериальной гипертензии», разработанными ВНОК в 2004 г., целевыми уровнями АД при СД являются не превышающие 130/80 мм рт.ст. Пациентам с предиабетом рекомендуется достижение аналогичных целевых показателей АД. При подборе гипотензивной терапии необходимо учитывать, что по данным многочисленных исследований, посвященных роли ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов к ангиотензину II (НОРЕ, PART 2, EUROPA, LIFE и др.), препараты этих групп высокоэффективны в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа [19].

Согласно рекомендациям Общества эндокринологов, лицам старше 40 лет, у которых абсолютный риск развития ССЗ превышает 10% в течение 10 лет, в отсутствие противопоказаний рекомендована антиагрегантная терапия низкими дозами аспирина (75–162 мг/сут) для первичной профилактики ССЗ. Соглашение по специфической рекомендуемой дозе аспирина пока не принято [32].

Ввиду того, что для повышения степени соблюдения пациентами схемы назначенного лечения необходима комплексная терапия у пациентов с предиабетом, включающая использование множества лекарственных препаратов (статины, антигипертензивные препараты, ПССП, ацетилсалициловая кислота), вызывает интерес идея о создании «комплексной таблетки», совмещающей в себе все соответствующие препараты [4].

Популяционный подход

Популяционный подход IDF по профилактике СД 2 типа направлен на пропаганду здорового образа жизни, цель которой — значительное улучшение состояния здоровья большого процента населения [4]. Эффективная первичная профилактика СД — единственный путь к улучшению качества жизни и снижению социально-экономических затрат. Остановить эпидемию распространения СД возможно только благодаря существенным и неотложным изменениям в образе жизни людей [33]. По мнению экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation — IDF), необходимо создать среду, благоприятствующую переходу к здоровому образу жизни и питания и его дальнейшему поддержанию [8]. Согласно принятому согласительному документу, популяционная стратегия IDF требует от правительств всех стран развития и внедрения Национального плана по профилактике СД. Согласно принятому консенсусу, популяционная стратегия IDF требует от правительств всех стран развития и внедрения Национальных Программ по Профилактике сахарного диабета. Национальные программы должны охватывать множество групп,

Таблица 3. Рекомендации Американской диабетологической ассоциации по лечению нарушений липидного обмена у больных сахарным диабетом [31]

ХС ЛПНП < 100 мг/дл (< 2,6 ммоль/л)	Статины
ХС ЛПВП > 40 мг/дл (> 1,02 ммоль/л)	Фибраты (никотиновая кислота)
ТГ < 150 мг/дл (< 1,7 ммоль/л)	Фибраты
Смешанная гиперлипидемия	Высокие дозы статинов или статины + фибраты



включая школьные, сообщества (религиозные и этнические); промышленные (маркетинг, политика инвестирования, разработка продукции) и рабочие группы с целью сохранения здоровья сотрудников на рабочем месте.

Система здравоохранения сама по себе не может осуществить общепопуляционных изменений. Необходимо создание новых стратегических отношений с теми группами, которые, как правило, не ассоциируются со здравоохранением, но деятельность которых может повлиять на здоровье населения. К примеру, пищевая промышленность — ключевой партнер в снижении энергетической ценности пищи и количества содержащихся в ней жиров. Существует необходимость в установленном маркировании пищевых продуктов, поскольку в настоящее время этикетки продуктов не воспринимаются большинством потребителей, а заявленная полезность этих продуктов для здоровья часто вводит в заблуждение. Могут потребоваться важные

законодательные и другие регулирующие механизмы, подобно тем, которые приняты и эффективно проводятся во многих странах с целью профилактики заболеваний, связанных с табакокурением.

Предотвращение ожирения и СД 2 типа как в развитых, так и в развивающихся странах потребует координированных политических и законодательных решений, в которых основное внимание будет уделено состоянию окружающей среды в городах, транспортной инфраструктуре, а также возможности образовательного процесса и двигательной активности на рабочих местах.

Мультидисциплинарный, политически управляемый и координированный подход к здоровью, финансированию, образованию, спорту и сельскому хозяйству, осуществляемый при поддержке правительств всех стран, может внести существенный вклад в устранение причин, ведущих к пандемии СД 2 типа.

Литература

1. Alberti K. The clinical implications of impaired glucose tolerance. *Diab Metab* 2002; 19: 708–723.
2. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Available at: http://www.who.int/diabetes/publications/Definitions%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf. Accessed November 5, 2007.
3. Guidelines on Diabetes, Pre-diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Eur Heart J* 2007; 9: 1–74.
4. Alberti K.G.M.M., Zimmet P., Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet Med* 2007; 24: 451–463.
5. Centers for disease control. Number of people with diabetes increases to 24 million. <http://www.cdc.gov/media/pressrel/2008/r080624.htm>. Posted June 24, 2008. Accessed July 21, 2008.
6. Diabetes Association. Diabetes and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2004; 27 (Suppl.1): S5–S10.
7. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas: Prevalence. <http://www.eatlas.idf.org/Prevalence>. Accessed August 1, 2008.
8. Дедов И.И., Чазова Т.Е., Сунцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета. М: Медицина для Вас 2003: 47–51.
9. Valensi P., Schwarz P.E.N., Hall M. et al. Pre-diabetes essential action: a European perspective. *Diabet Metab* 2005; 31: 606–620.
10. Uusitupa M., Lindi V., Louheranta A. et al. for the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Long-Term Improvement in Insulin Sensitivity by Changing Lifestyles of People with Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes* 2003; 52: 2532–2538.
11. Targerson J.S., Hauptman J., Bolrin M.N., Sjostrom L. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155–161.
12. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R. et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486–494.
13. Diabetes Prevention Research Group: Reduction in the evidence of type 2 diabetes with life-style intervention or metformin. *New Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
14. Pan X.R., Li G.W., Hu Yh., et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes care* 1997; 20: 537–544.
15. Vegt F. de, Dekker Jm., Jager A. et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident Type 2 diabetes in a Dutch population: the Hoorn Study. *JAMA* 2001; 285: 2109–2113.
16. Haffner S.M., Mykkanen L., Festa A. et al. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implication for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000; 101: 975–980.
17. The DECODE Study Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397–405.
18. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Parise H. et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112:3066–3072.
19. Pre-diabetes consensus statement. *Endocr Pract* 2008; 14: 935–942.
20. Jean-Louis Chiasson. Prevention of type 2 diabetes: fact or fiction? Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2007: 3147–3158.
21. Valensi P., Eschwege E., Thomas D. et al. Prevalence of unknown diabetes in France: Targeted screening by General Practitioners according to the ANAES Recommendations. First International Congress on «Prediabetes and Metabolic Syndrome». Berlin 2005.
22. Dixon J.B., O'Brien P.E., Playfair J. et al. Adjustable gastric Banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 316–323.
23. McNulty S.J., Ur E., Williams G.; Multicenter Sibutramine Study Group. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care* 2003; 26: 125–131.
24. Garber A.J., Handelsman Y., Einhorn D. et al. Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia — when do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American college of endocrinology and the American association of clinical endocrinologists. *Endocrine practice*. 2008; 14(7): 933–945.
25. Bailey C.J., Turner R.C. Metformin. *New Eng J Med* 1996; 334: 574–579.
26. Ramachandran Ayo, Snehalatha Cyu, Yamuna A. Cost-Effectiveness of the Interventions in the Primary Prevention of Diabetes Among Asian Indians Within-trial results of the Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). *Diabetes Care* 2007; 30: 2548–2552.
27. Nathan D.M., Davidson M.B., deFronzo R.A. et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30: 753–759.
28. DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial *Lancet* 2006; 368: 1096–1105.
29. Davidson M.B. Clinical Implications of the DREAM Study: should prediabetes be treated to prevent diabetes or heart disease. Available at: http://www.natap.org/2007/HIV/022307_01.htm.
30. American Diabetes Association: Position Statement: Management of Dyslipidemia in Adults With Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 83–86.
31. Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
32. Endocrine Society. Primary prevention of Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes in Patients at Metabolic Risk: Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(10): 3671–3689.
33. Schwarz P.E.H. et al. European perspective of Diabetes Prevention. *Hormon Metabol Res* 2008; 40: 511–514.

Поступила 29.06.2009