

**КРАВЧУН****Нонна Александровна**

доктор медицинских наук,
профессор, Заслуженный
врач Украины, заместитель
директора по научной работе,
заведующая отделением
фармакотерапии эндокринных
заболеваний ГУ «Институт
проблем эндокринной
патологии имени В. Я. Данилевского
НАМН Украины»

Алгоритм терапии пациентов с предиабетом, немедикаментозные и медикаментозные методы

Резюме

Результаты ряда исследований показали возможность профилактики СД 2-го типа у пациентов с предиабетом при помощи модификации образа жизни (диета и/или физические нагрузки) и фармакотерапии. Огромную роль оказывает немедикаментозная терапия у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена – предиабетом. К немедикаментозным методам относится изменение образа жизни. Это является одной из самых сложных задач для пациента – отказ от устойчивых пищевых привычек, соблюдение низкокалорийной диеты, повышение физической активности и поддержка оптимальной массы тела с помощью адекватной физической нагрузки всегда происходит трудно. В клинической практике программа изменения образа жизни воспринимается как трудновыполнимая задача, и только у 30 % лиц с предиабетом может считаться успешным методом лечения, что связано с низкой приверженностью пациентов к немедикаментозным методам лечения. Поэтому оптимальным для достижения лечебного эффекта является сочетание немедикаментозных и медикаментозных методов терапии.

Одним из наиболее эффективных терапевтических средств для профилактики и предотвращения конверсии предиабета в сахарный диабет 2-го типа является метформин.

Терапевтические эффекты метформина – это результат воздействия препарата на чувствительность к инсулину на уровне печени, мышечной и жировой тканей. Хотя преобладающим является влияние метформина на гепатическую продукцию глюкозы, именно комбинация эффектов препарата на уровне всех этих тканей в целом обеспечивает его благоприятный фармакологический профиль.

Медикаментозное лечение является обоснованным выбором как дополнение к диете и физическим нагрузкам у пациентов без достаточного клинического ответа на изменение образа жизни. Польза от терапии должна быть сопоставима с безопасностью и переносимостью лечебного воздействия.

Ключевые слова: предиабет, сахарный диабет 2-го типа, метформин

Сахарный диабет (СД) является одной из приоритетных проблем медицинской науки и здравоохранения практически всех стран мира. Связано это с высоким риском осложнений и смертности при СД. Развитию СД 2-го типа предшествуют ранние нарушения углеводного обмена – предиабет, к которому относятся нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), нарушенная гликемия натощак (НГН) и сочетание НТГ и НГН. Предиабет отражает естественное прогрессирование от нормогликемии к СД 2-го типа и является патологическим состоянием, которое предрасполагает к развитию СД 2-го типа и

характеризуется промежуточными показателями гликемии, превышающими норму, но недостаточно высокими для установления диагноза диабета.

В ряде исследований была показана возможность профилактики СД 2-го типа у пациентов с предиабетом при помощи модификации образа жизни (диета и/или физические нагрузки) и фармакотерапии [1, 2].

Изменение образа жизни является одним из самых сложных для пациента, так как изменить устойчивые пищевые привычки всегда трудно. Пациент с предиабетом должен соблюдать

классическую для пациентов с СД диету. Данная диета подразумевает выбор низкокалорийных медленно перевариваемых продуктов с высоким содержанием клетчатки (не менее 15 г/1000 ккал). Например, овощи, отруби, водоросли, льняное семя и др. Необходимо ограничить прием насыщенных жиров, рафинированных и быстроусвояемых углеводов (изделия из белой муки, выпечка, кондитерские изделия, фруктовые соки и некоторые фрукты, мед в большом количестве).

При этом пациентам нужно обязательно предложить альтернативные продукты, из которых углеводы всасываются медленно: хлеб из цельнозерновой или другой муки, гречневую крупу, овсянку, перловку, фасоль, нешлифованный рис, макаронные изделия с добавлением овощной муки и т. п. Лучше выбирать фрукты с большим содержанием клетчатки – грейпфруты, киви, груши, зеленые яблоки и т. д. На сегодняшний день доступно много изделий, в том числе со сладким вкусом (разнообразные фитнес-батончики, которые могут быть низкокалорийными и/или с высоким содержанием белка, печенье с использованием цельнозерновой муки, конфеты со стевией, сорбитом, ксилитом). В скромных количествах они могут стать заменой обычных конфет и примирить пациента с отказом от привычных сладостей [3].

Снижение избыточной массы тела является приоритетной задачей при профилактике нарушений углеводного обмена. Во всех руководствах рекомендуются контроль массы тела, постепенное ее снижение (от 0,5 до 1 кг в неделю). В целом снижение исходной массы тела человека на 5–7 % за год может быть признано хорошим результатом [4].

Однако важно не только снизить массу тела, но и удержать достигнутый результат и постараться продолжить снижение массы тела до оптимальной. «Рикошетный» набор массы тела (при отказе от правильного питания, например, или при уменьшении физической активности) может стать большим разочарованием для пациента и вновь увеличить риск развития СД 2-го типа.

Немаловажную роль в достижении и поддержании оптимальной массы тела играет адекватная физическая активность человека. На первых этапах лечения диета весьма эффективна для снижения массы тела, но при длительном соблюдении низкокалорийной диеты особое значение приобретает физическая активность, которая формирует правильное топографическое распределение жировой клетчатки и увеличивает массу функционирующих мышц. Увеличение физической нагрузки должно подбираться индивидуально, с учетом имеющейся соматической патологии, возраста и начальных физических возможностей конкретного человека. Физические нагрузки должны нарастать постепенно, наиболее предпочтительны аэробные: лечебная гимнастика, ходьба (по возможности быстрая), плавание, аквааэробика, езда на велосипеде, лыжи, танцы, бег. Желательно, чтобы ежедневно было не менее 30–40 мин умеренной физической нагрузки не менее 5 дней в неделю [5].

В таблице 1 представлены основные рекомендации по изменению образа жизни (диета и физическая активность) для лиц с ранними нарушениями углеводного обмена.

В клинической практике программа изменения образа жизни воспринимается как трудновыполнимая задача, и только у 30 % лиц с предиабетом может считаться успешным методом лечения, что связано с низкой приверженностью пациентов к немедикаментозным методам лечения. Кроме того, существенное увеличение физической активности может наталкиваться на ограничения, связанные с пожилым возрастом пациента, сердечно-сосудистыми заболеваниями и болезнями опорно-двигательного аппарата, особенно с деформирующим остеоартрозом крупных суставов. Последняя проблема нередко не только у лиц пожилого возраста, но и у людей среднего возраста, особенно при ожирении.



Рис. 1. Антигипергликемическое действие метформина

Таблица 1. Немедикаментозная терапия лиц с ранними нарушениями углеводного обмена

| Диета (рекомендовано АДА) | Рекомендовано (порции, г/ в день) | Не рекомендовано |
|--|--|--|
| Хлеб, зерновые и прочие крахмалсодержащие продукты | 6–11 порций | Жиры, масла, сладости, включая рафинированные углеводы |
| Овощи | 3–5 порций | Сладкие и спиртные напитки |
| Фрукты | 2–4 порции | |
| Обезжиренное молоко | 2–3 порции | |
| Мясо, заменители мяса и прочие белковые продукты | 100–170 г | |
| Физическая активность | Физические упражнения 30–60 минут 5 дней в неделю (начинать с 5–10 мин в день) Физические нагрузки могут включать: прогулки по кварталу, использование лестницы вместо лифта, работу в саду, танцы, боулинг, езду на велосипеде, плавание | Интенсивность физических упражнений без учета возраста, массы тела, объективных данных соматического состояния, без предварительной физической подготовки утомление выраженное, без предварительной физической подготовки утомление выраженное, проходящее в течение 5–10 мин или выраженное длительно сохраняющееся. АД и пульс, превышающие рекомендуемые пределы с периодом восстановления через 5–10 мин |

Таблица 2. Метформин: молекулярные и метаболические эффекты

| Эффекты | Описание |
|-----------------------------------|--|
| Снижение массы тела | Снижение аппетита и увеличение секреции ГПП-1 |
| Антигипергликемический | Снижение всасывания углеводов (воздействие на постпрандиальную гликемию) Ингибирование глюконеогенеза в печени: ингибирование цикла Кребса и/или окислительного фосфорилирования через активацию АМРК Усиление инсулин-опосредованного транспорта глюкозы в скелетных мышцах: активация экспрессии и перемещения из внутриклеточного пула ГЛЮТ-4 |
| Антилипидемический | Увеличение эстерификации СЖК и ингибирование липолиза в жировой ткани |
| Протекторный в отношении β-клеток | Снижение глюкозо- и липотоксичности: сохранение β-клеточной массы |
| Гепатопротекторный | Снижение печеночной инсулинорезистентности и улучшение липидного профиля |
| Онкопротекторный | Непрямой эффект: через снижение инсулинорезистентности и снижение уровня ИФР-1 Прямой эффект: через АМРК-зависимый и АМРК-независимые клеточные пути |
| Кардиопротекторный | Снижение массы тела и улучшение липидного профиля в течение длительного времени приема препарата Неопределенные серологические или эндотелиальные факторы, такие как ингибитор активатора плазминогена-1 |

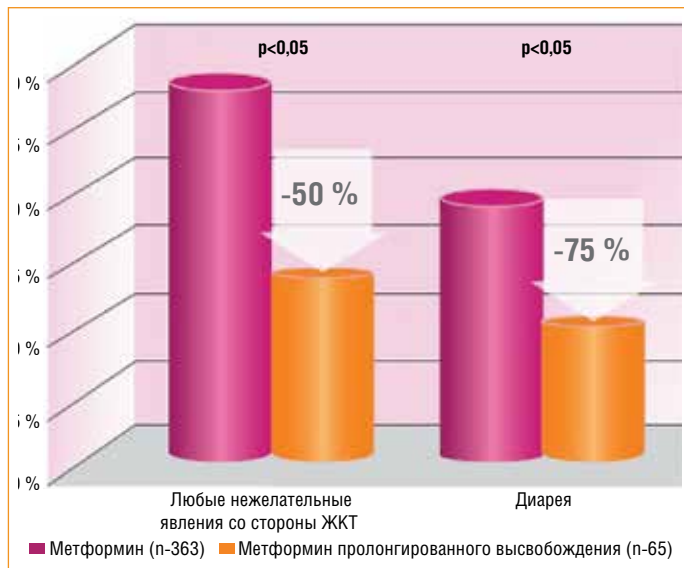


Рис. 2. Частота диспепсий у пациентов, принимающих обычную форму метформина и Глюкофаж XR

В 2011 г. в американских стандартах оказания медицинской помощи пациентам с СД было впервые предложено для профилактики перехода предиабета в манифестную форму СД 2-го типа, помимо нормализации образа жизни, применение метформина при уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) $\geq 6\%$. В следующем году этот порог для назначения метформина было рекомендовано снизить до уровня HbA1c = 5,7%, кроме случаев противопоказаний.

Итак, Американская диабетологическая ассоциация рекомендует назначать метформин всем пациентам с предиабетом (НТГ и НГН), особенно имеющим ИМТ ≥ 3 кг/м², в возрасте

Таблица 3. Алгоритм терапии метформином пролонгированного высвобождения при предиабете

| |
|---|
| 1 неделя |
| Метформин пролонгированного высвобождения 500 мг 1 раз в сутки, во время или после еды |
| 2 неделя |
| Метформин пролонгированного высвобождения 1000 мг 1 раз в сутки, во время или после еды |
| 3 неделя и далее |
| Метформин пролонгированного высвобождения 1000 мг – 2000* мг 1 раз в сутки (максимально эффективная доза в зависимости от массы тела) |

Примечание. * дозу 2000 мг можно разделить на 2 приема.

моложе 60 лет, и женщинам с предшествующим гестационным диабетом [5].

Терапевтические эффекты метформина – это результат воздействия препарата на чувствительность к инсулину на уровне печени, мышечной и жировой тканей (рис. 1). Хотя преобладающим является влияние метформина на гепатическую продукцию глюкозы, именно комбинация эффектов препарата на уровне всех этих тканей в целом обеспечивает его благоприятный фармакологический профиль [6].

Улучшая чувствительность тканей к инсулину и не оказывая прямых эффектов на β-клетки, лечение метформином приводит к закономерному уменьшению гиперинсулинемии, что способствует сохранению функциональной активности β-клеток. Оказывая влияние на всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте, замедляя его скорость, а также снижая аппетит, метформин способствует уменьшению постпрандиальной гликемии, что важно для больных с НТГ.

В клиническом плане также важны другие эффекты метформина (табл. 2).

Благодаря всем указанным эффектам метформина происходит улучшение углеводного обмена без риска гипогликемических состояний, что является несомненным достоинством препарата.

Перед назначением препарата следует убедиться в отсутствии противопоказаний к назначению метформина. Учитывая возможность побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта рекомендуется использовать пролонгированную форму высвобождения (рис. 2).

Лечение метформином иницируют с 500 мг, принимаемых за ужином или на ночь. В дальнейшем дозу препарата увеличивают на 500 мг каждые 1–2 нед. (табл. 3). Во избежание побочных явлений метформина (диарея, метеоризм, абдоминальный дискомфорт, металлический вкус во рту) необходима постепенная титрация дозы препарата и применение пролонгированной формы.

Таким образом, изменение образа жизни с низкокалорийным питанием, физические нагрузки не менее 150 минут в неделю и снижение массы тела на 5–7% – первичная стратегия профилактики СД. Изменение образа жизни со снижением массы тела может быть трудноосуществимым мероприятием в повседневной клинической практике. Медикаментозное лечение является обоснованным выбором как дополнение к диете и физическим нагрузкам у пациентов без достаточного клинического ответа на изменение образа жизни. Польза от терапии

должна быть сопоставима с безопасностью и переносимостью лечебного воздействия.

Дополнительная информация. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. DPP Research Group // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 393–403.
2. DPPOS. Lancet Diabetes Endocrinol. Published online September 14. – 2015.

Резюме

Алгоритм терапії пацієнтів з предіабетом, немедикаментозні та медикаментозні методи

Н. О. Кравчун

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України, Харків, Україна

Результати низки клінічних досліджень засвідчили можливість профілактики цукрового діабету 2-го типу у пацієнтів з предіабетом за допомогою модифікації способу життя (дієта та/або фізичні навантаження) і фармако-терапії.

Немедикаментозна терапія відіграє величезну роль у осіб з ранніми порушеннями вуглеводного обміну – предіабетом. До немедикаментозних методів належить модифікація способу життя. Це одне із найскладніших завдань для пацієнта – відмова від стійких харчових звичок, дотримання низькокалорійної дієти, підвищення фізичної активності та підтримка оптимальної маси тіла за допомогою адекватного фізичного навантаження відбувається завжди важко. Тому в клінічній практиці програма зміни способу життя сприймається як складне завдання, і тільки у 30% осіб з предіабетом може бути успішним методом лікування, і це пов'язано з низькою прихильністю пацієнтів до немедикаментозних методів лікування. Отже, оптимальним для досягнення лікувального ефекту є поєднання немедикаментозних і медикаментозних методів терапії.

Одним із найефективніших терапевтичних засобів для профілактики і запобігання конверсії предіабету в цукровий діабет 2-го типу є метформін.

Терапевтичні ефекти метформіну – це результат дії препарату на чутливість до інсуліну на рівні печінки, м'язової та жирової тканин. Хоча домінуючим є вплив метформіну на гепатичну продукцію глюкози, саме комбінація ефектів препарату на рівні всіх цих тканин у цілому забезпечує його сприятливий фармакологічний профіль.

Медикаментозне лікування є обґрунтованим вибором як доповнення до дієти та фізичного навантаження у пацієнтів без достатньої клінічної відповіді на зміну способу життя. Користь від терапії повинна бути зівставною з безпечністю і переносимістю лікувальної дії.

Ключові слова: предіабет, цукровий діабет 2-го типу, метформін

3. Забелина В.Д. Предиабет: неотвратим ли переход в сахарный диабет? / В. Д. Забелина // Consilium Medicum. – 2018 – № 20 (1) – С. 46–53.
4. Подачина С. В. Ожирение: новые возможности терапии / С. В. Подачина, А. М. Мкртумян // Эффективная фармакотерапия. – 2013 – № 48 (5) – С. 56–63.
5. Standards of Medical Care in Diabetes – 2018 // Diabetes Care. – 2018. – № 41 (Supplement 1). – S1–S2.
6. Кравчун Н. А. Метформин – первый шаг в лечении сахарного диабета 2 типа / Н. А. Кравчун // Проблеми ендокринної патології. – 2012. – № 1. – С. 94–97.

UA-NP-GLUC-PUB-012019-006

Summary

Algorithm of treatment for patients with prediabetes, non-drug and medical drug methods

N. A. Kravchun

State Institution "Institute of Endocrine Pathology named after V.Ya. Danilevsky of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

The results of a number of studies have shown the possibility of preventing type 2 diabetes in patients with prediabetes by lifestyle modification (diet and / or exercise) and pharmacotherapy. A huge role is played by non-drug therapy in individuals with early disorders of carbohydrate metabolism - prediabetes. Non-pharmacological methods include lifestyle changes. This is one of the most difficult tasks for the patient - giving up stable eating habits, maintaining a low-calorie diet, increasing physical activity and maintaining optimal body weight by means of adequate physical activity is always difficult. In clinical practice, the lifestyle change program is perceived as a difficult task, and can be considered a successful treatment method only in 30% of people with prediabetes, due to the low patient commitment to non-drug methods of treatment. Therefore, the combination of non-drug and drug therapy methods is optimal for achieving a therapeutic effect.

One of the most effective therapeutic agents for prophylaxis and preventing the conversion of prediabetes to type 2 diabetes is metformin.

The therapeutic effects of metformin are the result of the effect of the drug on insulin sensitivity at the level of the liver, muscle and adipose tissue. Although the effect of metformin on hepatic glucose production prevails, it is a combination of the effects of the drug at the level of all these tissues in general that ensures its favorable pharmacological profile.

Medical drug treatment is a reasonable choice as a supplement to the diet and physical activity in patients without a sufficient clinical response to lifestyle changes. The benefits of therapy should be comparable with the safety and tolerability of the therapeutic impact.

Keywords: prediabetes, type 2 diabetes mellitus, metformin