

**ВЛАСЕНКО
Марина Владимировна**

доктор медицинских наук,
профессор, заведующая
кафедрой эндокринологии
Винницкого национального
медицинского университета
имени Н. И. Пирогова

Предиабет: доказательная база метформина для профилактики СД 2-го типа

Резюме

В статье проведен обзор результатов наибольших клинических исследований по профилактике сахарного диабета 2-го типа. Данные проведенных исследований убедительно доказывают, что изменение образа жизни, сфокусированное на здоровом питании и физической активности, а также различные фармакологические методы лечения способствуют профилактике развития сахарного диабета 2-го типа.

Основываясь на полученных в исследованиях данных, Американская диабетическая ассоциация (ADA) рекомендовала назначать метформин всем пациентам с предиабетом и уровнем гликозилированного гемоглобина $>5,7\%$, в особенности с индексом массы тела ≥ 35 кг/м², в возрасте моложе 60 лет. Таким образом, изменение образа жизни в сочетании с соблюдением низкокалорийной диеты, физическая нагрузка не менее 150 минут в неделю, снижение массы тела на 7% и применение метформина – первичная стратегия профилактики сахарного диабета.

В Украине в 2019 г. в инструкции по медицинскому применению препарата Глюкофаж XR будет зарегистрировано показание: профилактика сахарного диабета у пациентов с высоким риском развития сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: предиабет, первичная профилактика сахарного диабета, метформин

Сахарный диабет (СД) – один из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), занимающий третье место в мире среди основных причин смертности. Глобальная эпидемия СД является, прежде всего, следствием избыточной массы тела/ожирения и малоподвижного образа жизни.

Начиная с 2013 года Американская ассоциация клинических эндокринологов и Американский колледж эндокринологов ААСЕ/АСЕ позиционируют приоритет профилактического подхода в управлении СД 2-го типа: первичной (профилактика возникновения СД), вторичной (ранняя диагностика и своевременное выявление заболевания) и третичной профилактики (предотвращение осложнений СД) [1].

Рандомизированные клинические исследования продемонстрировали, что изменение образа жизни и применение лекарственных препаратов приводят к снижению риска развития СД 2-го типа (рис. 1) [2].

Новаторское исследование Da Qing [3] стало первым широкомасштабным профилактическим исследованием для проверки эффективности модификации образа жизни. В исследовании сравнивали эффекты изменения питания, физических упражнений или того и другого у взрослых с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), по сравнению с контрольной группой, в которой вмешательства не проводили. Через 6 лет заболеваемость СД во всех интервенционных группах снизилась на 31–46%.

• Клинические исследования изменения образа жизни при предиабете **A**

Исследование	Вид	Количество, длительность	Критерии отбора	Методы лечения	Изменение риска (%)
Malm01	РКИ	181, 5 лет	НТГ, впервые выявленный СД	Диета, ФН	-63
Da Qing2	РКИ	577, 6 лет	НТГ	Диета с/без ФН	-31 до -46
Finnish DPS3	РКИ	522, 3.2 года	НТГ	Диета, ФН	-58
DPP4	РКИ	3234, 2.8 года	НТГ/НГН	Интенсивное вмешательство	-58
Kosaka5	РКИ	458, 4 года	НТГ	Интенсивное вмешательство	-67

РКИ, рандомизированное клиническое исследование; НТГ, нарушение толерантности к глюкозе; НГН, нарушение гликемии натощак; ФН – физическая нагрузка
 1. Erikson KF et al. *Diabetologia* 1991;34:871-8; 2. Pan XR et al. *Diab Care* 1997;20:537-4453-759; 3. Tuomilehto J et al. *N Engl J Med* 2001;44:1343-50; 4. DPP Research Group. *N Engl J Med* 2002;346:393-403; 5. Kosaka K et al. *Diab Res Clin Pract* 2005;67:152-62

• Клинические исследования применения метформина при предиабете **B**

Исследование	Вид	Количество участников, длительность	Критерии отбора	Дозировка	Сравнение	Изменение риска (%)
DPP1	РКИ	3234, 2.8 года	НТГ/НГН	2x850 мг	Плацебо+сИОЖ	-31
DPPOS2,3	РКИ, открытое, продленный период наблюдения	2766, 10.7 года	НТГ/НГН	2x850 мг	Плацебо+иИОЖ	-18
IDPP4	РКИ	531, 2.5 года	НТГ	2x500 мг	Плацебо+сИОЖ	-26
Wenying5	КИ	321, 3 года	НТГ	3x250 мг	Плацебо+сИОЖ	-77
Li6	РКИ, двойное слепое	70, 1 год	НТГ	3x250 мг	Плацебо	-66
lqbalHydrie7	РКИ	317, 1.5 года	НТГ	3x250 мг	сИОЖ	-77
CANOE8	РКИ, двойное слепое	207, 3.9 года	НТГ	2x250 мг + роосиглитазон	Плацебо+сИОЖ	-66

1. DPP Research Group. *N Engl J Med* 2002;346:393-403; 2. DPP Research Group. *Lancet* 2009;374:1677-1686; 3. DPPOS. *Lancet Diabetes Endocrinol*, published online September 14, 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00291-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00291-0); 4. Ramachandran A, et al. *Diabetologia* 2006;49:289-297; 5. Wenying Y, et al. *Chin J Endocrinol Metab* 2001;17:131-134; 6. Li CL, et al. *Diabet Med* 1999;16:477-481; 7. lqbal Hydrie MZ, et al. *J Nutr Metab* 2012;867604; 8. Zinman B, et al. *Lancet* 2010;376:103-111;

Рис. 1. Факторы, приводящие к снижению риска развития сахарного диабета 2-го типа: А – изменение образа жизни; Б – медикаментозная профилактика

В финском исследовании по профилактике диабета (DPS) [4] изучали влияние модификации образа жизни у взрослых мужчин с избыточной массой тела и НТГ. Участники были рандомизированы либо в группу, которая получала постоянное индивидуальное консультирование, направленное на снижение массы тела, диетические изменения и увеличение физической активности, либо в контрольную группу, получающую общие рекомендации по питанию и упражнениям, но без индивидуального консультирования.

Через 4 года в группе вмешательства риск СД был снижен на 58 %, а также улучшились все параметры метаболического синдрома.

The Diabetes Prevention Program (DPP), пожалуй, является одним из масштабных клинических исследований, посвященных первичной профилактике СД 2-го типа (рис. 2) [5]. Исследование продолжительностью 2,8 лет было проведено в 27 центрах США с участием более 3 000 пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ).

В одной из групп проводилось интенсивное изменение образа жизни, которое состояло из 16 индивидуальных учебных занятий со специалистом и последующих ежемесячных индивидуальных или групповых занятий. Цель занятий – снижение массы тела на 7 %, соблюдение низкокалорийной диеты

с ограничением жиров и умеренные физические нагрузки – 150 мин в неделю.

В ходе исследования установили, что интенсивное изменение образа жизни позволяет снизить риск развития СД на 58 %, по сравнению с группой плацебо. Снижение веса на каждый 1 кг у пациентов с НТГ приводит к прогрессивному снижению риска развития СД на 16 %, а снижение веса на 5–10 % способствует снижению риска ангиопатий и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, мероприятия по

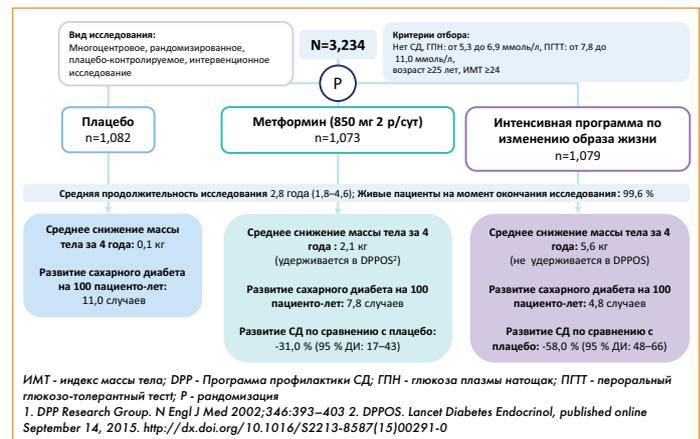


Рис. 2. Краткий обзор программы профилактики сахарного диабета (The Diabetes Prevention Program – DPP)

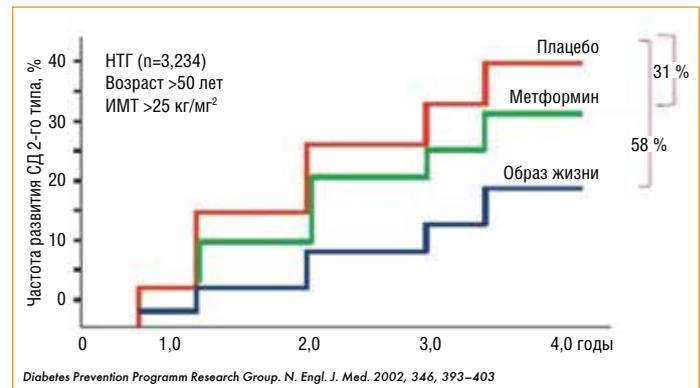


Рис. 3. Эффективность разных видов профилактики сахарного диабета 2-го типа

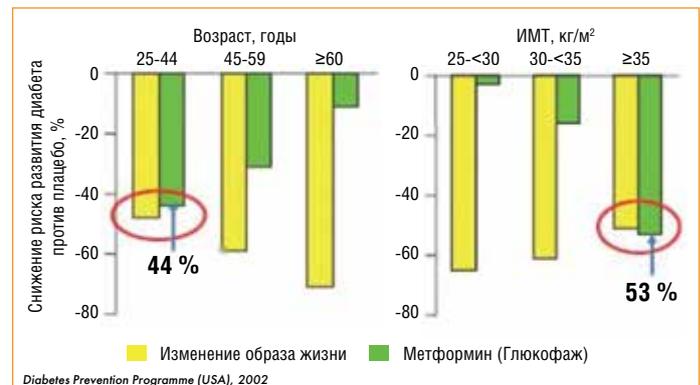


Рис. 4. Снижение риска диабета в зависимости от возраста и индекса массы тела

изменению образа жизни, которые проводились в исследовании, сложно применить в реальной клинической практике, поэтому большинство участников снова набирали вес. Системы здравоохранения, особенно в развивающихся странах, могут иметь ограниченные экономические и технические ресурсы.

Вторая группа участников исследования DPP принимала оригинальный препарат метформина Глюкофаж в дозе 850 мг 2 раза в день, без изменения образа жизни. В этой группе риск развития СД снизился на 31 %, по сравнению с группой плацебо.

При анализе подгрупп, входивших в исследование, оказалось, что наиболее эффективно метформин снижал риск развития СД у лиц в возрасте до 45 лет, а также у лиц с выраженным ожирением (ИМТ ≥ 35 кг/м²). В этих группах риск развития СД 2-го типа снижался на 44–53 % даже без изменения привычного образа жизни (рис. 4).

В результате исследования DPP были сделаны следующие выводы:

- Метформин оказался менее эффективен, чем интенсивное изменение образа жизни.
- Интенсивное изменение образа жизни главным образом сводилось к снижению массы тела >7 %, строгой низко-



Рис. 5. Обзор результатов исследования DPP Outcomes Study

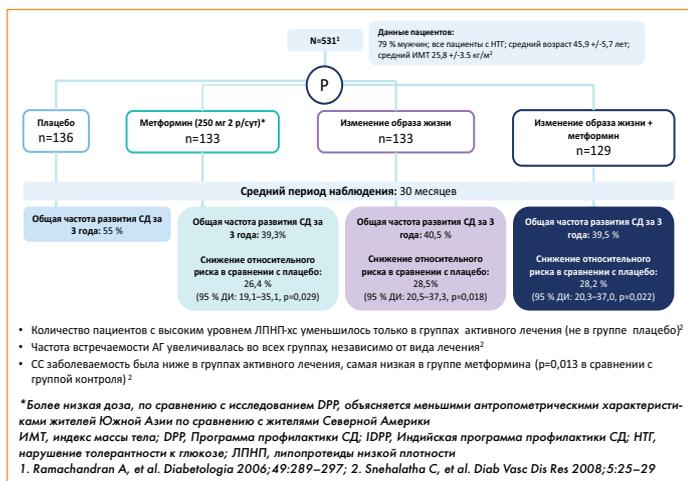


Рис. 7. Индийская программа профилактики СД 2-го типа (IDPP)

калорийной диете с ограничением жиров и умеренным физическим нагрузкам 150 минут в неделю.

- Приверженность пациентов (особенно длительная) к мероприятиям по интенсивному изменению образа жизни низкая. В социальной среде реализация данного метода крайне сложна.
- По сравнению со стандартным изменением образа жизни (более легко реализуемым) метформин оказался более эффективным.

В дальнейшем исследование DPP было продлено (DPPOS), оно длится до настоящего времени. Цель DPPOS [6] – оценка в долгосрочной перспективе вмешательств, инициированных в DPP, по профилактике СД, оценка микрососудистых и нейропатических исходов, факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 5).

По результатам I фазы исследования DPPOS (2002–2008 гг.) риск развития СД в группе изменения образа жизни снижался на 34 %, в группе терапии метформином – на 18 % по сравнению с пациентами из группы плацебо. Это подтверждает результаты исследования DPP и демонстрирует ухудшение показателей в группе изменения образа жизни из-за снижения приверженности пациентов указанной интервенции с течением времени (рис. 6).

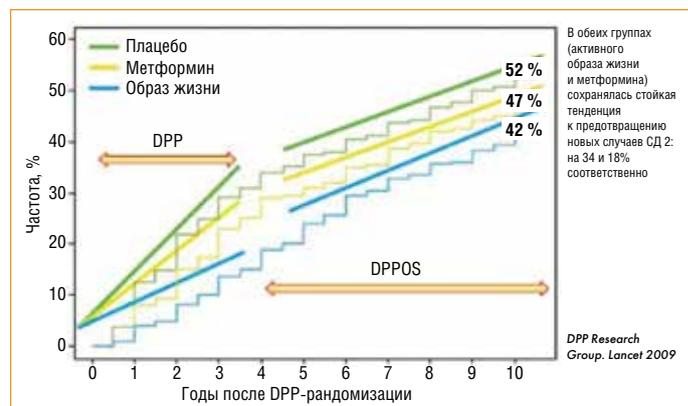


Рис. 6. Результаты наблюдения Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS) в течение 10 лет

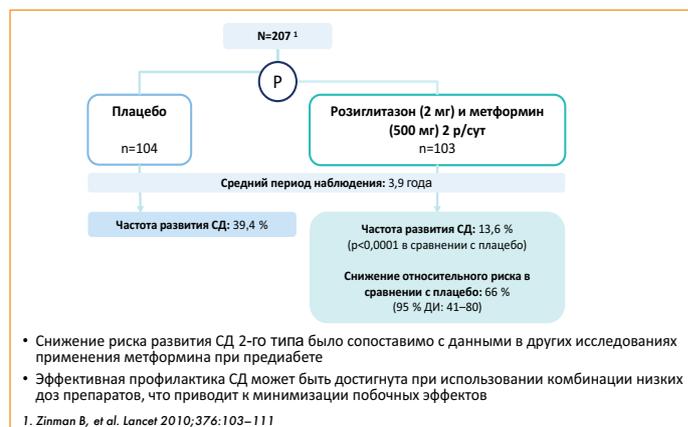


Рис. 8. Канадское двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке нормогликемии (CANOE)

- Показано значительное снижение риска прогрессирования предиабета (главным образом НТГ) в сахарный диабет у населения следующих стран:
 - США (исследования DPP¹, DPPOS^{2,3})
 - Индия (исследование IDPP)⁴
 - Китай^{5,6}
 - Пакистан⁷
 - Канада (исследование CANOE, в комбинации с розиглитазоном)⁸
- Исследования DPP и DPPOS: эффективность и безопасность препарата Глюкофаж® при предиабете (15-лет наблюдения)^{1-3,9}

DPP, Программа по профилактике СД; DPPOS, Продленная программа по профилактике СД; IDPP, Индийская программа по профилактике СД; НТГ нарушение толерантности к глюкозе
 1. DPP Research Group. *N Engl J Med* 2002;346:393-403; 2. DPP Research Group. *Lancet* 2009;374:1677-1686; 3. DPPOS. *Lancet Diabetes Endocrinol*, published online September 14, 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00291-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00291-0) 4. Ramachandran A, et al. *Diabetologia* 2006;49:289-297; 5. Wenyung Y, et al. *Chin J Endocrinol Metab* 2001;17:131-134; 6. Li CL, et al. *Diabet Med* 1999;16:477-481; 7. Iqbal Hydrie MZ, et al. *J Nutr Metab* 2012;867604; 8. Zimman B, et al. *Lancet* 2010;376:103-111; 9. Hostalek U, et al. *Drugs* 2015;75:1071-1094

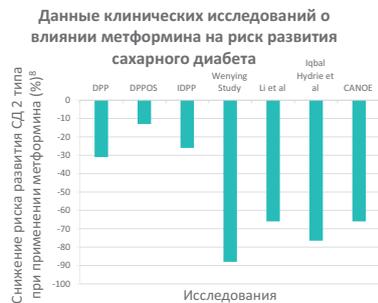


Рис. 9. Данные клинических исследований о влиянии метформина на риск развития сахарного диабета

Во II фазе исследования DPPOS (2008 – последний отчет за январь 2014 г.) риск развития СД снижался на 27 % в группе изменения образа жизни и на 18 % в группе терапии метформином, по сравнению с пациентами из группы плацебо. Это также свидетельствует о снижении приверженности пациентов комплексу мероприятий, направленных на изменение образа жизни, с течением времени, и, в то же время, демонстрирует стабильное снижение риска развития СД в группе терапии метформином.

В Индийской программе профилактики СД 2-го типа (IDPP) [7] исследователи были сосредоточены на разработке практических методов модификации образа жизни и дали важную информацию о потенциальных вариациях, основанных на этнических характеристиках как в патофизиологии СД, так и в ответах на модификацию образа жизни и фармакологические вмешательства (рис. 7).

Участники были рандомизированы на группы простого образа жизни с диетическими изменениями и увеличением физической нагрузки, терапии метформином в низкой дозе (500 мг/сут), сочетания модификации образа жизни и метформина и контроля (отсутствие вмешательства). Через 3 года риск развития СД снизился на 28,5; 26,4 и 28,2 % в группе модификации образа жизни, терапии метформином и группах комбинации соответственно. Оба вмешательства также оказали положительное влияние на уровень холестерина липопротеинов низкой плотности.

В исследовании CANOE (канадское исследование по оценке нормогликемии) выявили, что комбинированная терапия розиглитазоном и метформином уменьшала относительный риск СД на 66 % в течение 3,9 лет терапии (рис. 8).

В совокупности проведенные исследования убедительно доказывают, что изменение образа жизни, сфокусированное на здоровом питании и физической активности, а также различные фармакологические методы лечения способствуют профилактике развития СД 2-го типа (рис. 9).

Основываясь на полученных в исследованиях данных, Американская диабетическая ассоциация (ADA) рекомендо-

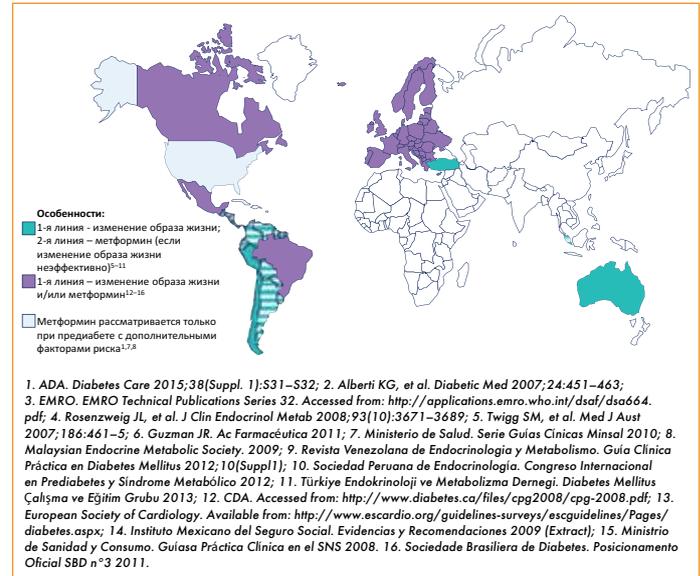


Рис. 10. Алгоритмы использования метформина для лечения предиабета

вала назначать метформин всем пациентам с предиабетом (НГН и НГТ) и уровнем HbA1c >5,7 %, особенно имеющим ИМТ ≥ 35 кг/м², в возрасте моложе 60 лет (рис. 10) [8].

Таким образом, изменение образа жизни с низкокалорийным питанием, физические нагрузки не менее 150 минут в неделю, снижение массы тела на 7 % и применение метформина – первичная стратегия профилактики СД.

В Украине в 2019 г. в инструкции по медицинскому применению препарата «Глюкофаж XR» будет зарегистрировано показание: профилактика СД у пациентов с высоким риском развития СД 2-го типа.

Дополнительная информация. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 / A. J.Garber [et al.] // *J. Endocr.Pract.* – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 327-336.
- Therapeut Clin Risk Managem* / K. C. Portero McLellan [et al.]. – 2014. – № 10. – P. 173-188.
- Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study / X. R. Pan, G. W. Li, Y. H. Hu [et al.] // *Diabetes Care.* – 1997. – Vol. 20. – P. 537-544.
- Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance / J. Tuomilehto, J. Lindstrom, J. G. Eriksson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1343-1350.
- DPP Research Group // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 393-403.
- DPPOS. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Published online September 14, 2015.
- Update and Next Steps for Real-World Translation of Interventions for Type 2 Diabetes Prevention: Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum / W. T. Cefalu, J. B. Buse, J. Tuomilehto, G. A. Fleming [et al.] // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol. 39 (7). – P. 1186-1201.
- Standards of Medical Care in Diabetes – 2018 // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41 (Supplement 1). – P. S1-S2.

Резюме

Предіабет: доказова база метформіну для профілактики ЦД 2-го типу

М. В. Власенко

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

У статті проведено огляд результатів найбільших клінічних досліджень щодо профілактики цукрового діабету 2-го типу. Дані проведених досліджень переконливо свідчать, що модифікація способу життя – дотримання здорового харчування та фізичної активності, а також різні фармакологічні методи лікування сприяють профілактиці розвитку цукрового діабету 2-го типу. Ґрунтуючись на даних численних досліджень Американська діабетична асоціація (ADA) рекомендувала призначати метформін усім пацієнтам з предіабетом і рівнем глікозильованого гемоглобіну $>5,7\%$, особливо тим, що мають індекс маси тіла ≥ 35 кг/м², віком до 60 років. Таким чином, зміна способу життя у поєднанні з дотриманням низькокалорійної дієти, фізичне навантаження не менше 150 хвилин на тиждень, зниження маси тіла на 7% і застосування метформіну – первинна стратегія профілактики цукрового діабету.

В Україні у 2019 р. в інструкції з медичного застосування препарату Глюкофаж XR буде зареєстровано показання: профілактика цукрового діабету у пацієнтів з високим ризиком розвитку цукрового діабету 2-го типу.

Ключові слова: предіабет, первинна профілактика цукрового діабету, метформін

Summary

Prediabetes: the evidence base of metformin for the prevention of type 2 diabetes

M. V. Vlasenko

Vinnitsa National Medical University named after N. I. Pirogov, Vinnitsa, Ukraine

The article reviews the results of the largest clinical studies on the prevention of type 2 diabetes. Research findings convincingly prove that lifestyle changes focused on healthy nutrition and physical activity, and also various pharmacological methods of treatment contribute to the prevention of type 2 diabetes.

Based on research data, the American Diabetes Association (ADA) recommended the administration of metformin to all patients with prediabetes and glycosylated hemoglobin levels $> 5.7\%$, especially to those with a body mass index ≥ 35 kg/m² under the age of 60 years. Thus, lifestyle changes in combination with a low-calorie diet, physical activity of at least 150 minutes a week, weight loss by 7% and the use of metformin are the primary strategy for the prevention of diabetes.

In Ukraine, in 2019, an indication for prevention of diabetes in patients with a high risk of developing type 2 diabetes will be included into the instructions for medical use of the drug Glucofage XR.

Keywords: prediabetes, primary diabetes mellitus prevention, metformin