

Современные аспекты превентивной терапии сахарного диабета 2-го типа

В.В. САЛУХОВ, Б.В. РОМАШЕВСКИЙ

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации: 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович – д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Ромашевский Борис Владимирович – к.м.н., старший преподаватель 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»; e-mail: borisrom1966@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обзорная статья посвящена основным направлениям профилактики СД2, который остается одной из главных причин смертности и инвалидизации в большинстве стран мира. Профилактика СД2 типа требует модифицирующего влияния на патологические процессы, приводящие к диабету, с целью замедления, прекращения или обратного развития нарушений функции β -клеток и резистентности тканей к инсулину. При отсутствии клинического эффекта от немедикаментозных методов профилактики целесообразно использовать лекарственные препараты, уменьшающие инсулинорезистентность и дисфункцию β -клеток. Приведены результаты многочисленных исследований, указывающих, что бигуаниды, ингибиторы α -глюкозидаз, орлистат, тиазолидиндионы в различной степени снижают риск развития СД2. Метформин имеет самую большую доказательную базу, а его пролонгированная форма – зарегистрированное показание в РФ в качестве лекарственной терапии пациентов с предиабетом. Для других лекарственных средств необходимо учитывать стоимость, побочные эффекты и долговременную эффективность. Рассматриваются вопросы о возможности персонализации лечебно-профилактических мероприятий на основе алгоритмов, включающих фенотипические, генетические и микробиомные особенности пациентов с предиабетом.

Ключевые слова: профилактика, сахарный диабет 2-го типа, предиабет, метформин, генотип, фенотип, микробиота

Для цитирования: Салухов В.В., Ромашевский Б.В. Современные аспекты превентивной терапии сахарного диабета 2-го типа. Медицинский совет. 2019; 4: 6-13. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-6-13>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern aspects for preventive therapy of type 2 diabetes mellitus

Vladimir V. SALUKHOV, Boris V. ROMASHEVSKY

Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defence of the Russian Federation: 194044, Russia, Saint-Petersburg, 6, Akademika Lebedev Street

Author credentials:

Salukhov Vladimir Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med.), Head of the 1st Department and Clinic (for Therapy of Continuing Medical Education), Federal State Budget Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after SM Kirov», e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Romashevsky Boris Vladimirovich – Cand. of Sci. (Med.), Senior Lecturer of the 1st Department and Clinic (for Therapy of Continuing Medical Education) Federal State Budget Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after SM Kirov», e-mail: borisrom1966@mail.ru

ABSTRACT

Review article is devoted to the main directions of prevention of diabetes, which remains one of the main causes of death and disability in most countries of the world. Prevention of 2 type diabetes requires a modifying effect on the pathological processes leading to diabetes in order to slow down, stop or reverse the development of β -cell dysfunction and insulin resistance of the tissues. In the absence of a clinical effect from non-drug methods of prevention, it is advisable to use drugs that reduce insulin resistance and dysfunction of β -cells. The results of research indicate that biguanides, α -glucosidase inhibitors, orlistat, thiazolidinediones reduce the risk of developing T2D to varying degrees. Metformin has the largest evidence base, and its prolonged form is a registered indication in the Russian Federation as a drug therapy for patients with prediabetes. For other drugs we need to consider cost, side effects and long-term efficacy. The questions about the possibility of personalization of treatment-and-prophylactic measures based on algorithms, including phenotypic, genetic and microbiome features of patients with prediabetes, are discussed now.

Keywords: prevention, 2 type diabetes, prediabetes, metformin, genotype, phenotype, microbiota

For citing: Salukhov V.V., Romashevsky B.V. Modern aspects for preventive therapy of type 2 diabetes mellitus. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 4: 6-13. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-6-13>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) остается одной из главных причин смертности и инвалидизации населения экономически развитых стран мира. Широкое внедрение в клиническую практику новых методов диагностики и лечения СД все еще не позволяет кардинально решить проблемы хронических осложнений диабета и ассоциированных с атеросклерозом сердечно-сосудистых заболеваний [1]. В связи с этим профилактика СД2 является наиболее эффективной и экономически обоснованной стратегией снижения смертности от микро- и макрососудистых осложнений [2]. Это позволяет не только увеличить продолжительность жизни пациентов, но и реально снизить финансовые расходы на оказание всех видов медицинской помощи [3].

Различают медикаментозные и немедикаментозные методы профилактики СД2. Последние основываются на изменении образа жизни (ИОЖ) пациентов и модификации факторов риска диабета, но, как показывает опыт стран Западной Европы и США, приверженность пациентов к этому методу коррекции остается крайне низкой даже в условиях внедрения образовательных программ для пациентов и их психологической поддержки [4]. К основным причинам низкой эффективности ИОЖ следует отнести: отсутствие у больных достаточной мотивации и неспособность пациентов к пожизненному соблюдению здорового образа жизни [5]. Кроме того, немедикаментозные интервенции по профилактике СД2, реализованные в исследовательских программах, могут быть чрезмерно трудоемкими и дорогостоящими для реальной практики. Немаловажным является и тот факт, что в большинстве стран мира отсутствуют структурированные государственные программы, направленные на профилактику СД2 [6].

С другой стороны, эти же исследования показали устойчивый рост частоты использования медикаментозных средств для вторичной профилактики СД2 и сердечно-сосудистых событий, что сопровождается снижением показателей сердечно-сосудистой смертности в этой популяции больных.

Медикаментозные методы профилактики СД используются, как правило, у пациентов с предиабетом. Под термином «предиабет» понимают нарушения углеводного обмена (нарушенную гликемию натощак или нарушенную толерантность к глюкозе), которые не позволяют поставить диагноз СД, однако ассоциированы с негативными последствиями для здоровья [7]. По данным IDF на 2017 г., распространенность нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) в мире составила 7,3% (352,1 млн человек), по прогнозам, к 2040 г. данная цифра увеличится до 8,5% (587 млн человек) [8]. В Российской Федерации по результатам исследования NATION распространенность предиабета составляет около 20 млн человек (19,26% случаев) [9]. Помимо этого, данные NATION указывают на то, что значительное число случаев СД2 (около 54%) в России не диагностировано, и можно предположить, что, в соответствии с мировой статистикой, у большинства пациентов на момент постановки диагноза уже имеются поздние осложнения СД2 [10]. Все это диктует необходи-

мость активного внедрения в клиническую практику программ по профилактике СД2 в РФ, в том числе с использованием лекарственных препаратов.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ СД2

Известно, что у пациентов с СД2 инсулинопения формируется по мере прогрессирования инсулинорезистентности (ИР). Проспективные исследования показали, что секреция и функциональная активность инсулина нарушаются задолго до развития явного СД2. Установлено, что и ИР, и ухудшение эндогенной продукции инсулина развиваются в течение нескольких лет [11]. Эти процессы лежат в основе патогенеза предиабета и СД2, а также рассматриваются как причина постепенного ухудшения течения заболевания на более поздних стадиях.

Прогрессирование патологического процесса от нормальной толерантности к глюкозе в СД длится многие годы и содержит промежуточные стадии: НТГ и/или нарушение гликемии натощак (НГН). Для оценки механизмов, лежащих в основе профилактики СД2, необходимо понимать взаимосвязь между клиническим прогрессированием заболевания и изменениями соотношения между секрецией инсулина и потребностью в нем.

В проспективном исследовании T.A. Buchanan et al. [12] с участием женщин с диагностированным гестационным диабетом установлено, что нарушенная гликемия натощак проявлялась в том случае, когда секреция инсулина снижалась с 50 до 10–20%. Эта же закономерность отмечена и для гипергликемии через 2 часа по данным ОГТТ. Аналогичные данные получены в исследовании других авторов: снижение на 70–75% активности β -клеток сопровождалось незначительным повышением гликемии через 2 часа после приема глюкозы (с 5,6 до 8,6 ммоль/л) [13, 14]. Вместе с тем ухудшение функционирования β -клеток еще на 20–25% приводило к гипергликемии через 2 часа после приема глюкозы до 23 ммоль/л.

Важную роль в патогенезе предиабета и СД отводится различным вариантам фенотипа человека. Ретроспективный анализ пациентов в течение 18 лет до дебюта СД2 выявил четкую корреляцию ИР и дисфункции β -клеток с диагностическими критериями диабета: натощаковой или 2-часовой постприандиальной гликемии (ППГ) при проведении перорального теста с 75 г глюкозы (ОГТТ) [15]. Более выраженное снижение индекса чувствительности к инсулину (ISI) наблюдалось у пациентов, у которых диабет был диагностирован по результатам 2-часовой ППГ во время ОГТТ, по сравнению с больными, у которых СД был установлен на основании только повышенной гликемии натощак. Напротив, функция β -клеток была значительно снижена у пациентов с диабетом, диагностированным по данным натощаковой гликемии, но оставалась стабильной у лиц, диагноз у которых был верифицирован на основании изолированного повышения 2-часовой ППГ во время ОГТТ [16]. Кроме того, существует ряд фенотипических изменений в степени и месте резистентности к инсулину у пациентов с предиабетом.

Так, у некоторых пациентов резистентность к инсулину проявляется как в мышцах, так и в печени, у других проявляется изолированная инсулинорезистентность при сохранении относительной чувствительности к инсулину в другом органе [17]. Эти данные свидетельствуют о том, что дисгликемия реализуется в разнообразных фенотипах, а детальное метаболическое фенотипирование с измерением степени инсулинорезистентности (например, с использованием ISI) и секреции инсулина (с использованием инсулиногенного индекса) позволит улучшить идентификацию пациентов с предиабетом и диабетическими фенотипами в больших когортах населения.

Таким образом, результаты этих исследований показали, что на начальных стадиях диабета ухудшение функции β -клеток приводит к незначительному повышению гликемии. Клинически значимая гипергликемия возникает на более поздних стадиях прогрессирования СД и свидетельствует о серьезных нарушениях функции β -клеток. В то же время именно на ранних стадиях заболевания, когда большая часть β -клеток функционально активна, эффект от медикаментозных методов профилактики будет максимальным.

Учитывая особенности патогенеза СД2, когда повышение гликемии обусловлено нарушением способности β -клеток к гиперпродукции инсулина в ответ на ИР, профилактика заболевания должна быть направлена на стабилизацию функции β -клеток и поддержание нормогликемии. Определение основных фенотипов ИР и (или) дисфункции β -клеток может быть важной составляющей для принятия терапевтических решений.

В последнее время широко обсуждается концепция о влиянии кишечного микробиома на метаболические процессы в организме человека (табл. 1), включая его потенциальную роль в развитии метаболического синдрома и СД2 [18]. Одним из важнейших свойств кишечной микрофлоры является ее эндогенная метаболическая функция, которая делает возможным переваривание некоторых компонентов пищи, в частности растительных полисахаридов [19, 20]. В ряде экспериментальных работ на мышах, а также в исследованиях с участием людей было

показано, что состав микрофлоры кишечника в случае ожирения и при нормальной массе тела существенно различается [21, 22]. В то же время трансплантация фекальной микрофлоры от лиц с нормальной массой тела больным метаболическим синдромом вела к достоверному увеличению чувствительности к инсулину в сочетании с увеличением разнообразия кишечной микрофлоры, в том числе к заметному увеличению содержания бактериальных штаммов, продуцирующих бутират, аминокислоты, короткоцепочечные жирные кислоты, витамины. Эти метаболиты являются активными мессенджерами и могут оказывать существенное влияние на иммунную систему, факторы воспаления, глюконеогенез в кишечнике, чувствительность тканей к инсулину [22].

Таким образом, нарушения в составе кишечной микрофлоры могут рассматриваться в качестве ранних диагностических маркеров развития СД2 у лиц из группы высокого риска. Необходимо дальнейшее изучение прогностической значимости количественных изменений микроорганизмов и степени микробного разнообразия, а также выявления патогенетических изменений состава микрофлоры кишечника у пациентов с предиабетом.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ СД2

Результаты клинических исследований, посвященных профилактике СД, позволяют выделить основные методы по снижению риска развития СД2: интенсивная модификация образа жизни, применение метформина (снижение продукции глюкозы печенью и повышение чувствительности к инсулину в печени), использование пиоглитазона (уменьшение ИР и прямой протекторный эффект на β -клетки), применение акарбозы (снижение всасываемости углеводов в кишечнике) (табл. 2). Отдельно следует акцентировать внимание на препаратах, используемых для лечения ожирения (орлистат, сибутрамин, лираглутид), и их эффективности в целях профилактики СД2 у пациентов с метаболическим синдромом. Указанные интервенции способствуют снижению числа новых случа-

● **Таблица 1.** Вариабельность показателей микробиоты кишечника у пациентов с предиабетом и СД2

● **Table 1.** Variability of intestinal microbiota indicators in patients with prediabetes and type 2 diabetes

Заболевания	Особенности дисбактериоза кишечника	Клинические проявления
Предиабет	Преобладание бактерий, способных увеличивать биосинтез и транспорт аминокислот с разветвленной цепью, включая <i>Prevotella copri</i> и <i>Bacteroides vulgatus</i> Снижение бактерий, продуцирующих бутират (<i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Eubacterium eligens</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Firmicutes</i> , класс <i>Clostridia</i> , <i>Verrucomicrobiae</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i>)	Микробиота кишечника у пациентов с предиабетом приводит к увеличению концентрации аминокислот с разветвленной цепью, что является фактором высокого риска развития СД2 Дефицит бактерий, продуцирующих бутират, является потенциальным маркером предиабета, а нормальные показатели микробного числа этих бактерий имеют протекторную роль в развитии инсулинорезистентности и СД2
СД2	Увеличение колоний условно-патогенных бактерий, связанных с инфекциями вне желудочно-кишечного тракта, включая <i>Bacteroides caccae</i> , <i>Clostridium hathewayi</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Clostridium symbiosum</i> , <i>Eggerthella lenta</i> и <i>Escherichia coli</i>	Увеличение колоний условно-патогенных бактерий способствует возникновению окислительного стресса в желудочно-кишечном тракте, что приводит к возникновению системного воспаления, прогрессированию инсулинорезистентности и, как следствие, к развитию микро-, макрососудистых осложнений диабета

ев СД в течение 3–6 лет лечения, однако установлено, что одни методы действительно влияют на патогенез развития СД2, тогда как другие преимущественно замедляют прогрессирование патологического процесса [1].

Финское исследование DPS (Diabetes Prevention Study) и американская программа профилактики диабета DPP (Diabetes Prevention Program) подтвердили, что интенсивное вмешательство по модификации образа жизни (снижение калорийности рациона и увеличение физической активности) снижают риск развития СД у лиц НТГ [23]. В исследовании DPS наблюдалось снижение риска развития СД на 58% в группе «интенсивной модификации образа жизни». В этой группе наблюдалось достоверное снижение массы тела по сравнению с группой контроля. В исследовании DPP участвовало 3234 лица с НТГ, которым назначали плацебо, или метформин (850 мг дважды в сутки), или программу по модификации образа жизни (уменьшение массы тела не менее 7% от исходного веса, диетотерапия и рекомендации по увеличению физической активности более 150 минут в неделю). Срок наблюдения составил в среднем 2,8 года. Заболеваемость СД составила 11,0; 7,8 и 4,8 случая на 100 человек в год в группах плацебо, метформина и «модификации образа жизни» соответственно. Применение метформина в исследовании DPP продемонстрировало снижение риска развития СД на 31% у мужчин и на 25% у женщин с НТГ по сравнению с группами плацебо [24–26].

В 2013 г. были опубликованы результаты программы профилактики диабета (DPPOS), которая являлась продолжением исследования DPP и была направлена на оценку влияния интенсивной терапии на отдаленные клинические исходы в течение 5,7 лет [27]. Данные исследовательской группы продемонстрировали, что модификация образа жизни или использование метформина могут предотвратить возникновение СД2 у пациентов с высоким риском его развития. Так, риск развития СД2 снижался на 27% в группе «изменения образа жизни» и на 18% в группе пациентов, находящихся на терапии метформином. Кроме того, установлено, что максимальный эффект от превентивной терапии метформином наблюдался у пациентов с исходно более высокими значениями ГПК (6,1–6,9 ммоль/л), HbA1c (6,0–6,4%) и с гестационным СД в анамнезе, что, несомненно, позволит индивидуализировать показания к приему метформина у лиц с высоким риском развития СД [28]. Не менее важные результаты в упомянутом исследовании были получены при оценке влияния метформина на частоту развития и выраженность атеросклероза коронарных артерий, который оценивался по индексу коронарного кальция [29]. Установлено, что у лиц мужского пола в группе терапии метформином частота и выраженность коронарного атеросклероза были достоверно ниже, чем в группах плацебо и ИОЖ. Следует отметить, что плеiotропный эффект метформина на коронарные сосуды не зависел от возраста, веса, показателей углеводного обмена, гиполипидемической терапии. Кардиопротекторный механизм действия метформина, возможно, связан с его влиянием на

● **Таблица 2.** Патогенетические механизмы действия лекарственных препаратов, используемые для профилактики СД2
 ● **Table 2.** Pathogenetic mechanisms of action of drugs used to prevent T2DM

Лекарственный препарат	Механизм действия
Метформин	↓ Резистентность к инсулину в печени ↔ Резистентность к инсулину в мышечной ткани ↔ Функция β-клеток ↓ Дисбактериоз кишечника ↓ Масса тела ↓ Аппетит
Агонисты рецепторов ГПП-1	↓ Резистентность к инсулину в печени ↓ Резистентность к инсулину в мышечной ткани ↑ Функция β-клеток ↓ Масса тела ↓ Аппетит
Тиазолидиндионы	↓ Резистентность к инсулину в печени ↓ Резистентность к инсулину в мышечной ткани ↑ Функция β-клеток ↑ Масса тела
Ингибиторы α-глюкозидаз	↔ Резистентность к инсулину в печени ↔ Резистентность к инсулину в мышечной ткани ↑ Функция β-клеток ↔ Масса тела
Орлистат	↓ Резистентность к инсулину в печени ↓ Резистентность к инсулину в мышечной ткани ↔ Функция β-клеток ↓ Масса тела ↔ Аппетит

системное воспаление (уменьшение С-реактивного белка и продуктов перекисного окисления липидов), реологические свойства крови (снижение тканевого активатора плазминогена) и функцию эндотелия, а также на показатели липидного обмена (антиатерогенный эффект) [30].

Достаточно интересной представляется новая концепция механизма действия метформина, предполагающая, что его эффективность зависит от типа микробиоты желудочно-кишечного тракта и генетической предрасположенности [31]. В работах, посвященных оценке влияния метформина на кишечный микробиом, установлено, что пациенты с диабетом, пролеченные метформином, имеют «более здоровый» состав кишечной микрофлоры, чем пациенты, получающие другие препараты [32]. В настоящий момент инициирован ряд исследований, целью которых является изучение взаимосвязи между патогенетическими изменениями микрофлоры кишечника и отсутствием эффекта при лечении метформином [33].

Генетическая предрасположенность к вариативности гликемического ответа на метформин продемонстрирована в нескольких когортных исследованиях и метаанализах. В исследовании GoDARTS влияние генетического фактора на эффективность метформина, в зависимости от конечной точки гликемии (абсолютное, пропорциональ-

ное или скорректированное снижение HbA1c или достижение цели HbA1c), наблюдалось у 23–34% больных диабетом [34, 35].

В крупных исследованиях по изучению генома (GWAS) были выделены варианты генов, связанные с положительным гликемическим ответом на лечение метформином. В частности, варианты мутации гена *ataxia telangiectasia* (ATM), наличие гена, кодирующего переносчик глюкозы в печени GLUT2, и гена к рецепторам OCT1 были связаны с лучшим гликемическим ответом на терапию метформином и его превентивными эффектами у пациентов с предиабетом [36].

Таким образом, вполне вероятно, что положительный сахароснижающий и превентивный эффект метформина можно частично спрогнозировать у пациентов с определенным генотипом. Однако требуется продолжить дальнейшие исследования по более крупным когортам, включая участников из разных этнических групп и людей с предиабетом, чтобы четко систематизировать показания к назначению метформина в зависимости от генотипа.

В 2016 г. в РФ были внесены и одобрены изменения в инструкцию по применению метформина (Глюкофаж®), позволившие назначать его при предиабете [55], а в июне 2019 г. показание «монотерапия предиабета в случае, если изменение образа жизни не позволило достичь адекватного гликемического контроля» получил метформин пролонгированного высвобождения – препарат Глюкофаж® Лонг [56]. Инновационная система двойного геля GelShield®, использованная при создании Глюкофажа Лонг, обеспечивает дозированное высвобождение метформина в течение суток. Это позволяет назначать данный метформин пролонгированного высвобождения один раз в день, в отличие от 2–3-кратного приема быстровысвобождаемого метформина [49]. Проведенные исследования показали его большую безопасность и лучшую приверженность лечению по сравнению с метформином короткого действия [50, 51]. Важно также подчеркнуть, что метформин не вызывает гипогликемию, в том числе при его применении у пациентов с предиабетом [56]. Использование метформина для профилактики СД2 одобрено в международных, а также российских клинических рекомендациях «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [52–54].

Таким образом, первичная профилактика СД2, включающая в том числе применение метформина у лиц с предиабетом, является важной задачей, стоящей не только перед эндокринологами, но и перед врачами общей практики, терапевтами и кардиологами, что позволит в значительной мере снизить заболеваемость СД2 и риск сердечно-сосудистых осложнений.

Вторым по значимости препаратом, используемым для профилактики СД2, является акарбоза – ингибитор альфа-глюкозидаз. Механизм действия ингибиторов альфа-глюкозидаз сводится к конкуренции с полисахаридами за места связывания на соответствующих ферментах желудочно-кишечного тракта. Следствием такой конкуренции является замедление темпов расщепления поли-

сахаридов до моносахаридов и, соответственно, их всасывание в кровь с последующим снижением постпрандиальной гипергликемии.

В исследовании STOP-NIDDM ингибиторы альфа-глюкозидаз использовали с целью изучения возможности их применения для предотвращения трансформации НТГ в СД2 [37]. Поскольку ингибиторы альфа-глюкозидаз не стимулируют секрецию эндогенного инсулина, их влияние на развития СД2 у лиц с НТГ можно объяснить только протективным действием нормогликемии на функцию β -клеток. Кроме того, ингибиторы альфа-глюкозидаз абсолютно безопасны для пациентов даже при профилактическом применении и практически не имеют серьезных нежелательных явлений. Единственным побочным эффектом ингибиторов альфа-глюкозидаз является метеоризм и дискомфорт в желудочно-кишечном тракте, что во многих случаях приводит к отказу от его применения. Так, в исследовании STOP-NIDDM ($n=1429$) более половины больных, прекративших участие в исследовании, испытывали именно этот побочный эффект. Оценивая роль ингибиторов альфа-глюкозидаз в предотвращении развития СД2, следует отметить, что снижение риска возникновения СД2 в группе акарбозы, по сравнению с плацебо, составило 9,1% ($p=0,0001$). Эффект акарбозы наблюдался во всех возрастных группах и не зависел от индекса массы тела и пола пациентов. В недавно завершившемся исследовании ACE (The Acarbose Cardiovascular Evaluation) была проведена оценка эффективности акарбозы в снижении риска развития сердечно-сосудистых событий и СД2 у лиц с НТГ [38]. Установлено, что препарат не показал достоверного снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, но способствовал снижению на 18% ($p=0,005$) риска развития СД2. Показатель NNT (количество больных, которых необходимо пролечить определенным методом для предотвращения одного неблагоприятного исхода) для оценки эффективности акарбозы по профилактике СД2 составлял 41 пациент/год. Следует отметить, что аналогичный показатель эффективности для мероприятий по модификации образа жизни составляет 7 пациентов в год, а для метформина – 32 пациента в год. Таким образом, ингибиторы альфа-глюкозидаз уступают по своей эффективности в отношении вторичной профилактики СД2 немедикаментозным методам лечения и метформину.

В последнее время широко обсуждается возможность использовать для профилактики СД2 препараты из группы тиазолидиндионов. Активируя ядерные PPAR- γ -рецепторы, расположенные в жировой, мышечной ткани и печени, тиазолидиндионы уменьшают инсулинорезистентность, улучшают метаболизм глюкозы и липидов. Существенным эффектом тиазолидиндионов является протекторное действие на β -клетки поджелудочной железы. Классической работой по изучению влияния тиазолидиндионов на частоту развития СД2 у больных с предиабетом стало исследование DREAM, в котором исследуемым препаратом был росиглитазон [39]. В группе росиглитазона частота случаев впервые выявленного СД снизилась на 62% ($p < 0,0001$) по сравнению с контрольной

группой. В то же время проведенный метаанализ 42 исследований показал (S. Nissen), что на фоне терапии росиглитазоном частота инфарктов миокарда увеличилась на 43% ($p = 0,03$) и сердечно-сосудистая смертность выросла на 64% ($p = 0,06$). В связи с этим росиглитазон был отозван во многих странах мира.

Другой препарат из группы тиазолидиндионов – пиоглитазон также показал эффективность в профилактике СД2. Исследование эффективности пиоглитазона в профилактике СД2 (The Pioglitazone In Prevention Of Diabetes) проводилось с целью оценки функции β -клеток, ИР и риска развития СД у женщин с гестационным диабетом. Участницы исследования получали пиоглитазон в дозе 30 мг/сут в течение первых двух месяцев. При отсутствии побочных явлений дозу пиоглитазона увеличивали до 45 мг/сут, курс лечения составил 3 года. После отмены препарата пациентки находились под наблюдением еще в течение следующих шести месяцев. В конце исследования установлено, что прием пиоглитазона способствует стабилизации функции β -клеток, и этот эффект сохраняется после отмены препарата [40].

В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали влияние пиоглитазона на снижение риска возникновения СД2 у 602 взрослых лиц с НТГ в течение 2,4 года [41]. Ежегодный уровень заболеваемости СД2 составил 2,1% в группе пиоглитазона и 7,6% – в группе плацебо. Улучшение показателей толерантности к глюкозе зарегистрировано в 48% случаев в группе пиоглитазона и у 28% – в группе плацебо ($p < 0,001$). Лечение пиоглитазоном ассоциировалось с достоверным снижением гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и гликированного гемоглобина. В отличие от росиглитазона, в исследовании TOSCA.IT было продемонстрировано, что пиоглитазон на протяжении 5 лет наблюдения не влиял на частоту сердечно-сосудистых исходов у пациентов СД2 [42].

Лекарственная терапия, направленная на снижение расщепления жиров в кишечнике и в связи с этим на уменьшение поступления калорий, также приводит к снижению веса и оказывает превентивный эффект в развитии СД2 у больных с ожирением. Применение орлистата в целях профилактики СД2 было продемонстрировано в исследовании Scandinavian Multicenter Orlistat у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом ($n=309$). Через 8 недель после назначения низкокалорийной диеты участникам был добавлен ингибитор липазы кишечника орлистат. За 36 месяцев частота диабета была на 58% ниже в группе орлистата, по сравнению с плацебо, без различий в секреции и чувствительности тканей к инсулину [43].

В исследовании (XENDOS) проводилась оценка эффективности орлистата по профилактике диабета у 3277 пациентов с ожирением, из которых у 694 больных был установлен диагноз «НТГ» [44]. Пациенты получали орлистат в дозе 120 мг 3 раза в сутки или плацебо в дополнение к модификации образа жизни. После 4-летнего лечения заболеваемость диабетом составила 9,0% в группе плацебо и 6,2% в группе орлистата, что соответ-

ствовало снижению риска на 37,3% ($p=0,0032$). Средняя потеря веса была значительно выше при использовании орлистата (5,8 против 3,0 кг в группе плацебо, $p < 0,001$). Таким образом, результаты XENDOS показали, что применение орлистата способствует более эффективному снижению веса, улучшению липидного обмена, нормализации АД, а у пациентов с НТГ наблюдалась высокая эффективность препарата в профилактике СД2.

Одним из новых направлений в лечении и профилактике СД2 является использование нутригенетических адаптированных диет. Целью нутригенетики является персонализация диетотерапии в соответствии с генетической вариацией [45, 46]. Нутригенетическое тестирование в клинической практике анализирует гены, которые в основном участвуют в метаболизме и переносе питательных веществ, удалении токсинов и защите от оксидативного стресса. В ряде работ было продемонстрировано, что использование стандартной диеты для снижения массы тела, адаптированной к полиморфизмам в 19 генах, участвующих в метаболизме и воспалении, сопровождалось более стойким и продолжительным снижением массы тела и показателей гликемии по сравнению с группой контроля [47].

Таким образом, используя конкретную модель генетической вариации, можно сформировать персональные рекомендации по модификации пищевых продуктов и образа жизни для достижения генетически обоснованных конкретных целей в области питания и физических упражнений [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД2 является прогрессирующим заболеванием, которое развивается в течение нескольких лет в результате постепенного снижения функции β -клеток на фоне хронической инсулинорезистентности. Профилактика СД2 требует модифицирующего влияния на патологические процессы и инсулинорезистентность, приводящие к диабету, с целью замедления, прекращения или обратного развития нарушений функции β -клеток. Тот факт, что снижение компенсаторных возможностей β -клеток приводит к гипергликемии, дает основание начинать профилактику СД с модификации образа жизни, а при отсутствии клинического эффекта – к необходимости использовать лекарственные препараты, уменьшающие ИР и дисфункцию β -клеток.

Приведенные результаты показали, что уменьшение массы тела и висцерального жира в организме, снижение ИР обеспечивают оптимальное влияние на патогенез метаболических нарушений, составляющих основу развития СД2 и ССЗ. Кроме того, доказана возможность стабилизации функции β -клеток и сохранения эугликемии на достаточно продолжительное время. В то же время ухудшение функции β -клеток у лиц с риском развития СД2 нельзя считать жестко детерминированным, резистентным к модифицирующим воздействиям процессом, и во многих случаях дисфункцию β -клеток можно существенно замедлить или даже обратить вспять.

- **Рисунок.** Персонализация лечебных мероприятий по профилактике СД2
 ● **Figure.** Personalization of treatment measures to prevent T2DM



Бигуаниды, ингибиторы α -глюкозидаз, орлистат, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), тиазолидиндионы в различной степени снижают риск развития СД2 и ассоциированных с ним ССЗ. Метформин имеет самую большую доказательную базу и продемонстрировал долгосрочную безопасность в качестве лекарственной терапии пациентов с СД2 и предиабетом. Для других лекарственных средств необходимо учитывать стоимость, побочные эффекты и долгосрочную эффективность.

Многочисленные исследования подтвердили, что предиабет является гетерогенным состоянием с разнообразными фенотипами, генотипами и специфическими микро-

биологическими характеристиками кишечника (рис.). Перспективными являются результаты исследований по возможности улучшения гликемии путем персонализации лечебно-профилактических мероприятий на основе алгоритмов, включающих фенотипические, генетические и микробиомные особенности пациентов.

Будущие исследования должны быть направлены на уточнение роли микробиоты кишечника в клинической эффективности лекарственной терапии, выявление геномных и разнообразных фенотипов предиабета и диабета, что позволит значительно улучшить лечебно-профилактические мероприятия у пациентов с высоким риском развития СД2.



Поступила/Received 23.04.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. 2018. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):S1-S4.
2. Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Кадин Д.В. Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: обзор основных стратегий и клинических исследований. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):193-205. doi: 10.14341/DM9570. [Salukhov V.V., Khalimov Yu.Sh., Shustov S.B., Kadin D.V. Decrease of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: review of the common strategies and clinical studies. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):193-205. doi: 10.14341/DM9570.] (In Russ.)
3. William H. Herman. The global agenda for the prevention of type 2 diabetes. *Nutr Rev*. 2017;75(Suppl 1):13-18.
4. Barry E., Roberts S., Oke J., Vijayaraghavan S., Normansell R., Greenhalgh T. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ (Online)*. 2017;356:i6538. doi: 10.1136/bmj.i6538.
5. Albright A.L., Gregg E.W. Preventing type 2 diabetes in communities across the U.S.: the National Diabetes Prevention Program. *Am J Prev Med*. 2013;44:346-351.
6. Cefalu W.T., Buse J.B., Tuomilehto J., et al. Update and next steps for real-world translation of interventions for type 2 diabetes prevention: reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2016;39:1186-1201.
7. Аметов А.С. Проект клинических рекомендаций. Профилактика развития сахарного диабета типа 2: Роль и место метформина. *Эндокринология: Новости, мнения, обучение*. 2017;1:1-9. [Ametov A.S. Draft clinical guidelines. Prevention of Type 2 Diabetes: Role and place of metformin. *Endokrinologia: Novosti, Mnenia, Obucheniye*. 2017;1:1-9.] (In Russ.)
8. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. <http://www.diabetesatlas.org>.

9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-112. doi: 10.14341/DM2004116-17. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104-112. doi: 10.14341/DM2004116-17.] (In Russ.)
10. Сергиенко И.В., Салухов В.В., Бойцов С.А., Шестакова М.В. Кардиологические аспекты сахарного диабета 2-го типа (учебное пособие для медицинских вузов). СПб.: Фолиант, 2018. 64 с. [Sergienko I.V., Salukhov V.V., Boytsov S.A., Shestakova M.V. Cardiological aspects of type 2 diabetes mellitus (textbook for medical schools). St. Petersburg: Foliant, 2018.64 p.] (In Russ.)
11. Taylor J., Cottrell C., Chatterton H. et al. Identifying risk and preventing progression to Type 2 diabetes in vulnerable and disadvantaged adults: a pragmatic review. *Diabet. Med.* 2013;30(1):16-25.
12. Buchanan T.A. How can we prevent type 2 diabetes? *Diabetes*. 2007;56:1502-1507.
13. Albright A.L., Gregg E.W. Preventing type 2 diabetes in communities across the U.S.: the National Diabetes Prevention Program. *Am. J. Prev. Med.* 2013;44:346-351.
14. Lie M.L., Hayes L., Lewis-Barned N.J. et al. Preventing Type 2 diabetes after gestational diabetes: women's experiences and implications for diabetes prevention interventions. *Diabet. Med.* 2013;30(8):986-993.
15. Færch K. et al. Trajectories of cardiometabolic risk factors before diagnosis of three subtypes of type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the longitudinal Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:43-51.
16. Chen D.L. et al. Phenotypic characterization of insulin-resistant and insulin-sensitive obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100:4082-4091.
17. Abdul-Ghani M.A. et al. Strong association between insulin resistance in liver and skeletal muscle in non-diabetic subjects. *Diabet. Med.* 2008;25:1289-1294.
18. Faith J.J. et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*. 2013;341:1237-1439.
19. Levy M. et al. Metabolites: messengers between the microbiota and the immune system. *Genes Dev.* 2016;30:1589-1597.
20. Pedersen H.K. et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature*. 2016;535:376-381.
21. Turnbaugh P.J., Backhed F., Fulton L., Gordon J.I. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2008;3:213-223.
22. Smits L.P., Bouter K.E.C., de Vos W.M., Borody T.J., Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*. 2013;145:946-953.
23. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care*. 2002;25:2165-2171.
24. Backholer K., Peeters A. et al. Diabetes Prevention and Treatment Strategies: are we doing enough? *Diabetes Care*. 2013;36: 2714-2719.
25. Ramachandran A., Snehalatha C. Diabetes Prevention Programs. *Med Clin North Am.* 2011;95(2):353-372.
26. Samocha-Bonet D., Debs S., Greenfield J.R. Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: A Pathophysiological-Based Approach. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2018;1312:10-15.
27. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:866-875.
28. Long-term Effects of Metformin on Diabetes Prevention: Identification of Subgroups That Benefited Most in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Prevention Program Research Group. Diabetes Care*. 2019. doi: org/10.2337/dc18-1970.
29. Goldberg R.B., Arora V.R., Bluemke D.A., et al. Effect of Long-Term Metformin and Lifestyle in the Diabetes Prevention Program and Its Outcome Study on Coronary Artery Calcium. *Circulation*. 2017;136(1):52-64.
30. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых осложнений. Совет экспертов. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(4):83-91. doi:org/10.15829/1560-4071-2019-4-83-91. [Pre-diabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnostics and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(4):83-91http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-83-91.] (In Russ.)
31. Forslund K. et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528:262-266
32. Wu H. et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat. Med.* 2017;23:850-858.
33. Bauer P.V. et al. Metformin alters upper small intestinal microbiota that impact a glucose-SGLT1-sensing glucoregulatory pathway. *Cell Metab.* 2018; 27:101-117.e5.
34. Zhou K. et al. Heritability of variation in glycaemic response to metformin: a genome-wide complex trait analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:481-487.
35. Dujic T. et al. Association of organic cation transporter 1 with intolerance to metformin in type 2 diabetes: a GoDARTS study. *Diabetes*. 2015;64:1786-1793.
36. Florez J.C. The pharmacogenetics of metformin. *Diabetologia*. 2017;60:1648-1655.
37. Chiasson J.L., Gomis R., Hanefeld M. et al. The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1998;21(10):1720-1725.
38. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):877-886.
39. The DREAM Trial Investigators. 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.
40. Anny H., Xiang A., et al. Effect of Pioglitazone on Pancreatic β -Cell Function and Diabetes Risk in Hispanic Women With Prior Gestational Diabetes. *Diabetes*. 2006;55(2):517-522.
41. DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C., Banerji M., Bray G.A., Buchanan T.A., Clement S.C., Henry R.R., Hodis H.N., Kitabchi A.E., et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364:1104-1115.
42. Vaccaro O., Masulli M., Nicolucci A., Bonora E., et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:887-897.
43. Richelsen B., Tonstad S., Rossner S., Toubro S., Niskanen L., Madsbad S., Mustajoki P., Rissanen A. Effect of orlistat on weight regain and cardiovascular risk factors following a very-low-energy diet in abdominally obese patients: a 3-year randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2007;30:27-32.
44. Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., Sjörström 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(1):155-161.
45. Celis-Morales C. et al. Can genetic-based advice help you lose weight? Findings from the Food4Me European randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;105:1204-1213
46. Zeevi D. et al. Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. *Cell*. 2015;163: 1079-1094.
47. Arkadianos I. et al. Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet. *Nutr. J.* 2007;6:9.
48. Gardner C.D. et al. Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: The dietfits randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:667-679.
49. Jabbour S. & Ziring B. Advantages of extended-release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad. Med.* 2011;123:15-23.
50. Blonde L. et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin.* 2004 Apr;20(4):565-72.
51. Donnelly LA et al. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009;11:338-42.
52. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan;42(Suppl 1):29-33. doi: 10.2337/dc19-S003.
53. NICE 2017 Type 2 diabetes: prevention in people at high risk nice.org.uk/guidance/ph3.
54. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. 9th edition. 2019.
55. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Глюкофаж® П N014600/01. [Patient Information Leaflet for Glucophage® P N014600 / 01.] (In Russ.)
56. Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов Глюкофаж® Лонг 500 мг (ЛРС-002098/10) и 750 мг (ЛП-000509). [Patient Information Leaflet for Glucophage® Long 500 mg (LRS-002098/10) and 750 mg (LP-000509).] (In Russ.)