



Возводя мосты между исследованиями и реальной клинической практикой – на пути достижения гликемических целей

В настоящее время выявление и ведение пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа остаются одной из наиболее актуальных задач в клинической практике. В своем докладе д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Ирина Юрьевна ДЕМИДОВА рассказала о важности раннего выявления не только СД 2 типа, но и предиабета, а также о необходимости и путях замедления конверсии предиабета в СД 2 типа.

Согласно данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), в 2021 г. число больных с диагностированным сахарным диабетом (СД) 2 типа достигло 536,6 млн, а с предиабетом – 860 млн¹. Проводимые исследования по скринингу и диагностике нарушений углеводного обмена указывают на то, что реальная распространенность указанных заболеваний как минимум в два раза выше зарегистрированной. Следовательно, примерно у половины больных сахарный диабет не диагностирован, и они не получают необходимого лечения. Важнейшей задачей здравоохранения является ранняя диагностика не только СД 2 типа, но и предиабета (нарушенной гликемии натощак (НГН) и нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ)). Лечение выявленного на ранних стадиях СД 2 типа позволяет не только легко достичь целевых значений гликемии, но и предупредить или замедлить развитие его осложнений. Комплексная терапия предиабета препятствует его конверсии в СД 2 типа, а скрининг осложнений на самых

ранних стадиях нарушения углеводного обмена с последующими регулярным мониторингом и своевременным лечением способен снизить скорость их прогрессирования. СД 2 типа и предиабет обычно протекают бессимптомно, поэтому для их своевременной диагностики необходим скрининг – определение глюкозы венозной плазмы натощак (ГВПН). Содержание глюкозы именно в венозной плазме наиболее точно отражает истинную гликемию, то есть максимально соответствует реальной. При таком исследовании риск искусственного занижения результата вследствие гликолиза форменными элементами крови снижается. Точность измерения всегда зависит от качества преаналитической подготовки образца крови, которая предусматривает использование ингибиторов гликолиза, помещение пробирки в лед, центрифугирование и отделение плазмы от форменных элементов не позднее 30 минут после забора крови. При задержке проведения анализа уровень глюкозы в крови вследствие гликолиза ежечасно снижается, при этом чем

выше исходная гликемия, тем значительнее снижение. Так, за три часа в образцах цельной венозной крови с исходным уровнем глюкозы более 6,0 ммоль/л он снижается на 33,6%, менее 6,0 ммоль/л – на 19,6%². В качестве вероятной причины «ускользания» лиц, нуждающихся в дальнейшей диагностике состояния углеводного обмена, можно предположить нарушение в преаналитической подготовке образцов крови. Для подтверждения этой гипотезы мы провели повторный скрининг нарушений углеводного обмена с соблюдением всех правил преаналитической подготовки образцов крови у 1136 человек, недавно (менее шести месяцев) прошедших профилактический медицинский осмотр (ПМО) и считавшихся условно здоровыми³. У 22,4% уровень ГВПН оказался $\geq 6,1$ ммоль/л⁴. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1999 г. и Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД 2023 г.⁵, такие лица нуждаются в обязательной диагностике состояния углеводного обмена. При уровне ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л показано

¹ Sun H., Saedi P., Karuranga S., et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022; 183: 109119.

² Zhao X.Y., Huang J.S., Gong M.J. The influence of placement time of blood samples on the accuracy of blood glucose measurement. *Health.* 2018; 10: 1090–1094.

³ Боева В.В. Скрининг, диагностика и лечение ранних нарушений углеводного обмена. автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2022.

⁴ Демидова И.Ю., Боева В.В., Завьялов А.Н. Отдаленные результаты медикаментозной коррекции предиабета. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2020; 9 (1): 27–34.

⁵ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. *Сахарный диабет.* 2023; 26 (2S): 1–231.



Конгресс эндокринологов Сибирского федерального округа «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии»

проведение перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ), при уровне ГВПН $\geq 7,0$ ммоль/л – повторного исследования. Уже на этом этапе обследования у 14,5% лиц был выявлен СД 2 типа.

Необходимо отметить, что в 2003 г. Американская диабетическая ассоциация снизила значение ГВПН, при котором следует проводить ПТТГ с 75 г глюкозы, до $\geq 5,6$ ммоль/л. С 2006 г. эксперты IDF, несмотря на то что критерии ВОЗ 1999 г. остались прежними, в качестве компромисса рекомендовали проводить ПТТГ всем лицам с метаболическим синдромом (МС), у которых уровень ГВПН $\geq 5,6$ ммоль/л. В руководстве IDF 2006 г. подчеркивается, что данный диагностический тест проводится с целью уточнения категории нарушения углеводного обмена, а не для подтверждения наличия МС⁶.

Среди наблюдаемых нами условно здоровых лиц, прошедших ПМО, сочетание МС и ГВПН $\geq 5,6$ ммоль/л оказалось значительным (24,6%), в связи с чем общее количество нуждавшихся в обязательной диагностике состояния углеводного обмена возросло до 46,8%. После диагностических мероприятий у 39,5% были подтверждены различные нарушения углеводного обмена: у 10,7% – СД 2 типа, у 28,8% – предиабет.

Таким образом, еще одна важная причина «ускользания» лиц, нуждающихся в дальнейшей диагностике состояния углеводного обмена, – несоблюдение рекомендаций IDF 2006 г. по обязательному проведению ПТТГ всем лицам с метаболическим синдромом и уровнем ГВПН $\geq 5,6$ ммоль/л.

Сравнение частоты обнаружения нарушений углеводного обмена после проведения ПТТГ в зависимости от исходного уровня ГВПН (5,6–6,1 или 6,1–6,9 ммоль/л) не выявило статистических различий между группами – 37,5 vs 31,8% соответственно. Однако при исходном уровне ГВПН 6,1–6,9 ммоль/л СД 2 типа был выявлен в 9,2% случаев, 5,6–6,1 ммоль/л – в 0%.

Все больные СД 2 типа были направлены к эндокринологу по месту жительства для назначения сахароснижающей терапии и лечения выявленных осложнений.

Основную группу наблюдения составили пациенты с предиабетом. С целью предупреждения конверсии начальных нарушений углеводного обмена в СД 2 типа были рекомендованы изменение образа жизни и прием метформина перед сном в дозе, обеспечивающей достижение гликемии натощак $\leq 5,5$ ммоль/л, – 250–1000 мг. В течение трех лет пациенты с предиабетом активно наблюдались и ежегодно обследовались на предмет реклассификации состояния углеводного обмена.

За три года изменения образа жизни и приема метформина у 60,0% пациентов с НГН была достигнута нормогликемия. Однако, несмотря на проводимое лечение, частота конверсии НГН в СД 2 типа среди них составила 3,3%.

Важной задачей нашего исследования стала оценка особенностей конверсии нарушений углеводного обмена внутри этой группы в зависимости от исходной ГВПН – 5,6–6,0 или 6,1–6,9 ммоль/л. Так, в группе НГН с исходным значением ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л число достигших нормогликемии за три года наблюдения составило 70,6%, тогда как в группе с исходным значением ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л – 46,2%. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности медикаментозной терапии самых ранних стадий нарушения углеводного обмена при исходном уровне ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л и, как следствие, о необходимости их своевременного выявления.

В группе НТГ за три года наблюдения и лечения также отмечалась отчетливая положительная динамика в отношении достижения нормогликемии. Так, к концу третьего года число лиц с нормогликемией достигло 44,3%. Однако

в группе НТГ по сравнению с группой НГН зафиксирован значимый прирост случаев конверсии в СД 2 типа – 3,3 vs 14,8% ($p < 0,012$), что подтверждает факт более глубоких нарушений функции β -клеток при НТГ и, соответственно, целесообразность выявления таких нарушений как можно раньше.

Лица с отсутствием нарушений углеводного обмена по результатам ПТТГ также находились под нашим наблюдением.

Как и было ожидаемо, в группе с нормогликемией отмечалась обратная тенденция – ежегодный прирост числа случаев нарушения углеводного обмена. Так, через три года популяция с нормогликемией сократилась на 21,2%. У 8,7% была диагностирована НГН, у 9,7% – НТГ, у 1,3% – СД 2 типа. Отрицательную динамику удалось выявить исключительно благодаря активному наблюдению за лицами, включенными в исследование. Полученные результаты убедительно доказывают важность обязательного соблюдения рекомендаций по диагностике СД 2 типа, а именно: ежегодного ретеста ГВПН и оценки нарушений углеводного обмена с помощью ПТТГ всем, у кого в анамнезе был зафиксирован уровень ГВПН 5,6–6,9 ммоль/л. По окончании трехлетнего периода активного наблюдения всем участвовавшим в исследовании были рекомендованы изменение образа жизни (правильное питание, физическая активность), прием метформина и наблюдение у терапевта по месту жительства с ежегодным контролем показателей ГПВН.

Через десять лет по окончании периода активного наблюдения, то есть через 13 лет от начала исследования, мы обследовали ранее наблюдаемых лиц.

Большинство (73,9%) практически сразу самостоятельно прекратили назначенную терапию и более не обследовались. Лишь 26,1% пациентов в течение десяти

⁶ The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2006 // http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf.



лет продолжали прием метформина в дозе 500 мг/сут. Среди таковых нормогликемии достигли 83,3%. Кроме того, у получавших метформин случаи развития СД 2 типа отсутствовали. Среди прекративших лечение нормальная толерантность к глюкозе была отмечена лишь у 25,9%, а конверсия предиабета в СД 2 типа – у 38,8%.

Необходимо также отметить, что в группе продолжавших лечение метформином не было зарегистрировано ни одного случая развития острого инфаркта миокарда или нарушения мозгового кровообращения, тогда как среди прекративших лечение таких случаев было 2,3 и 5,8% соответственно.

Таким образом, длительное применение метформина в комплексе с изменением образа жизни доказало свою эффективность и безопасность в нормализации гликемии у лиц с предиабетом.

Согласно современным рекомендациям, метформин является препаратом первой линии терапии СД 2 типа и единственным препаратом с зарегистрированным показанием к применению при предиабете. Механизм действия метформина прежде всего связан с ингибированием печеночного глюконеогенеза, в связи с чем он эффективнее других сахароснижающих препаратов в отношении влияния на базальную гликемию. Этим и объясняются его раннее назначение и длительное использование в отсутствие противопоказаний.

К дополнительным положительным эффектам метформина при СД 2 типа и предиабете следует отнести улучшение липидного профиля, функционального состояния печени при жировом неалкогольном стеатогепатите

и снижение активности ингибитора активатора плазминогена 1.

Начало XXI в. ознаменовалось появлением новых групп эффективных и безопасных сахароснижающих препаратов, которые, вероятно, тоже способны предотвратить развитие СД 2 типа или замедлить время его дебюта. Вполне возможно, что в будущем перечень рекомендованных препаратов для профилактики СД 2 типа расширится.

В настоящее время в лечении СД 2 типа с успехом используются препараты, действие которых базируется на эффектах инкретинов, – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4).

Агонисты рецепторов ГПП-1 и ГИП хорошо зарекомендовали себя не только как высокоэффективные и безопасные препараты для лечения СД 2 типа, но и как средства для лечения ожирения. Их применение у лиц с ожирением может позволить избежать развития СД 2 типа или значительно замедлить конверсию нарушений углеводного обмена в СД 2 типа.

Ингибиторы ДПП-4 также продемонстрировали эффективность при СД 2 типа, особенно на ранних этапах заболевания, при высоком риске развития гипогликемии и в пожилом возрасте при наличии сопутствующих заболеваний. Содержание ДПП-4, инактивирующей действие ГПП-1, резко повышено при МС, ожирении и СД 2 типа. При назначении препаратов, ингибирующих действие ДПП-4, уровень и время экспозиции собственного ГПП-1 возрастают за счет замедления скорости его инактивации. У больных СД

2 типа, получающих ингибиторы ДПП-4, улучшается секреция инсулина и снижается гликемия без риска возникновения гипогликемии. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании эффективности монотерапии ситаглиптином у больных СД 2 типа за 24 недели исходный уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) 7,8% снизился на 0,7%, а количество достигших уровня HbA1c < 7,0% составило 22,4%⁷. Помимо сахароснижающей эффективности и безопасности ситаглиптин продемонстрировал увеличение индекса НОМА-В, что свидетельствовало об улучшении функции β-клеток⁸. Именно масса и функциональная способность β-клеток определяют прогноз лечения СД 2 типа и темпы конверсии предиабета в СД 2 типа. Кроме того, установлено, что ингибирование ДПП-4 способствует улучшению чувствительности инсулинзависимых тканей к инсулину. ДПП-4 подавляет стимулированное инсулином фосфорилирование протеинкиназы в мышцах и жировой ткани. Это нарушает передачу внутриклеточного сигнала инсулина, запускающего перемещение транспортеров глюкозы к мембране клеток и поступление глюкозы в них. Следовательно, лечение ингибиторами ДПП-4 способствует снижению инсулинорезистентности. Все перечисленные механизмы действия ингибиторов ДПП-4 указывают на реальную перспективу их эффективного использования в лечении предиабета.

В 2016 г. начато клиническое слепое плацебо-контролируемое исследование SiMePreD, в котором изучается влияние ситаглиптина на исход предиабета у лиц, получающих метформин⁹.

⁷ Barzilai N., Guo H., Mahoney E.M., et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27 (5): 1049–1058.

⁸ Pratley R.E., Nauck M., Bailey T., et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet.* 2010; 375 (9724): 1447–1456.

⁹ Naidoo P., Wing J., Rambirith V. Effect of sitagliptin and metformin on prediabetes progression to type 2 diabetes – a randomized, double-blind, double-arm, multicenter clinical trial: protocol for the sitagliptin and metformin in prediabetes (SiMePreD) study. *JMIR Res. Protoc.* 2016; 5 (3): e145.