



# Инновации в управлении сахарным диабетом 2 типа: сочетание технического прогресса и персонализированного подхода

*В связи с неуклонным ростом числа пациентов с сахарным диабетом поиск оптимальных подходов к его лечению остается актуальной задачей медицинского сообщества. В рамках симпозиума, посвященного инновациям в управлении сахарным диабетом 2 типа, ведущие российские эксперты в области эндокринологии обсудили современные клинические рекомендации по профилактике и лечению заболевания, в том числе при высоком сердечно-сосудистом риске. Особый акцент был сделан на применении сахароснижающих препаратов с органопротективными эффектами.*



Д.м.н., профессор  
Ю.Ш. Халимов

Открывая симпозиум, Юрий Шавкатович ХАЛИМОВ, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г.Ф. Ланга Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, главный эндокринолог Комитета по здравоохранению пра-

## Глобальные подходы и индивидуальные цели в терапии сахарного диабета 2 типа: от научных данных к клинической эффективности

вительства Санкт-Петербурга, отметил эпидемические темпы роста заболеваемости сахарным диабетом (СД). Согласно данным экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), в настоящее время у 1637 млн имеют место различные нарушения углеводного обмена. Таким образом, трое из десяти взрослых страдают СД. Если в 2021 г. увеличение количества больных к 2045 г. ожидалось в пределах 51% (700 млн), то в 2023 г. – уже в пределах 69% (783 млн)<sup>1</sup>. В 2021 г. зафиксировано 6,7 млн смертельных исходов, связанных с СД. Более того, установлено, что каждую минуту в мире умирает 13 больных СД<sup>2</sup>. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что СД является глобальной проблемой,

требующей усилий мирового научного сообщества. Известно, что СД сопряжен с развитием коморбидных состояний, ухудшающих прогноз и увеличивающих риск полипрагмазии. Таким образом, возрастание заболеваемости СД неизбежно приводит к повышению встречаемости ассоциированной с диабетом патологии. Коморбидная патология ухудшает течение СД 2 типа, последний отрицательно влияет на сопутствующую патологию<sup>2</sup>. Сахарный диабет 2 типа – общепризнанный фактор риска развития различных сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек (ХБП). У пациентов с СД 2 типа нередко отмечается сочетание сердечно-сосудистой и почечной дисфункции, так называемый кардиоренальный синдром.

<sup>1</sup> IDF. Diabetes Atlas, 2021, 10<sup>th</sup> ed. // <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.

<sup>2</sup> Brainin M., Sliwa K. WSO and WHF joint position statement on population-wide prevention strategies. Lancet. 2020; 396 (10250): 533–534.



V (XXX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии»

Сочетание сердечной недостаточности и ХБП связано с самым высоким риском смерти от сердечно-сосудистых и всех причин<sup>3</sup>.

Для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа помимо углеводного обмена необходимо контролировать такие факторы риска, как индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление (АД), уровень триглицеридов<sup>4</sup>. Необходимость контроля массы тела при СД особо подчеркивается в рекомендациях Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) 2024 г. Эксперты ADA помимо ИМТ предлагают оценивать окружность талии, соотношение талии к бедрам и талии к росту. В качестве терапии ожирения при СД указаны агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) семаглутид и двойной агонист рецепторов глюкозозависимого инсулилотропного полипептида (ГИП) и ГПП-1 тирзепатид<sup>5</sup>.

В рекомендациях ADA 2024 г. четко определены цели лечения СД 2 типа. Так, у большинства пациентов надо стремиться к достижению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7% без значительной гипогликемии.

По словам профессора, не менее важно время нахождения в целевом диапазоне, в оценке которого помогает суточное мониторирование гликемии. Как известно, время нахождения в целевом диапазоне должно составлять более 70%. Для уязвимых, так называемых хрупких пациентов с высоким риском развития гипогликемий это время может быть снижено до 50%.

В рекомендациях ADA 2024 г. отмечена важность применения современных технологий, включая

На сегодняшний день к сахароснижающим болезням-модифицирующим препаратам относятся пиоглитазон, агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы НГЛТ-2 (глифлозины). Эти препараты влияют на факторы риска, обладают органопротективными свойствами и, как следствие, улучшают клинические исходы у пациентов с СД 2 типа

искусственный интеллект, телемедицину, цифровые технологии для обучения пациентов и проведения самоконтроля. Сделан акцент на внедрении активного скрининга лиц с заболеваниями периферических артерий и СД 2 типа, а также на своевременном выявлении и лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Кроме того, в обновленных стандартах ADA у пациентов с СД 2 типа и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в качестве фармакотерапии предложены ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) и/или агонисты рецептора ГПП-1, обладающие доказанными кардионефропротективными свойствами.

В рекомендациях ADA 2024 г. также приведены критерии для скрининга предиабета и СД 2 типа. К таковым отнесены избыточная масса тела или ожирение (ИМТ – 25 кг/м<sup>2</sup>) в сочетании с одним или несколькими факторами из приведенных ниже:

- ✓ отягощенная наследственность в отношении СД;
- ✓ наличие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе;
- ✓ наличие артериальной гипертензии;
- ✓ повышенный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности;

- ✓ синдром поликистозных яичников;
- ✓ гиподинамия;
- ✓ клинические состояния, связанные с резистентностью к инсулину;
- ✓ наличие предиабета;
- ✓ наличие гестационного СД в анамнезе.

На сегодняшний день к сахароснижающим болезням-модифицирующим препаратам относятся пиоглитазон, агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы НГЛТ-2 (глифлозины). Эти препараты влияют на факторы риска, обладают органопротективными свойствами и, как следствие, улучшают клинические исходы у пациентов с СД 2 типа.

Установлено, что агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы НГЛТ-2 способствуют не только достижению нормогликемии, но и снижению массы тела и АД. При этом их отличают низкий риск гипогликемий и хорошая переносимость<sup>6</sup>.

Далее профессор Ю.Ш. Халимов отметил, что современная концепция лечения СД 2 типа включает оптимизацию управления гликемией и факторами риска, в том числе массой тела. Снижение жировой массы способствует стойкой компенсации углеводного и липидного обмена, контролю АД и снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП.

<sup>3</sup> Birkeland K.I., Bodegard J., Eriksson J.W., et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: a large multinational cohort study. *Diabetes Obes. Metab.* 2020; 22 (9): 1607–1618.

<sup>4</sup> Sattar N., Presslie C., Rutter M.K., McGuire D.K. Cardiovascular and kidney risks in individuals with type 2 diabetes: contemporary understanding with greater emphasis on excess adiposity. *Diabetes Care.* 2024; 47 (4): 531–543.

<sup>5</sup> American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care.* 2024; 47 (Suppl. 1): S20–S42.

<sup>6</sup> Tsapas A., Avgerinos I., Karagiannis T., et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173 (4): 278–286.



В рекомендациях Европейского сообщества кардиологов 2023 г. подчеркивается необходимость скрининга на СД 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза. Пациентам с СД 2 типа показан скрининг на сердечно-сосудистую и почечную патологию. При СД 2 типа и повышенном сердечно-сосудистом риске эксперты рекомендуют отдавать предпочтение сахароснижающим препаратам с доказанным благоприятным эффектом на сердечно-сосудистую систему. По мнению европейских экспертов, независимо от уровня HbA1c и текущей сахароснижающей терапии при наличии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний показаны ингибиторы НГЛТ-2 или агонисты рецепторов ГПП-1 с доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами<sup>7</sup>.

Таким образом, выбор терапии СД 2 типа зависит от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний, степени кардиоренального риска.

Согласно рекомендациям ADA 2024 г., у пациентов с СД 2 типа и высоким кардиоренальным риском в качестве препаратов выбора следует применять агонисты рецепторов ГПП-1 или ингибиторы НГЛТ-2. В отсутствие достижения целей гликемического контроля на фоне терапии одним из приведенных выше классов препаратов назначают комбинацию агониста рецептора ГПП-1 и ингибитора НГЛТ-2. У больных с сердечной недостаточностью или ХБП препаратами выбора считаются ингибиторы НГЛТ-2<sup>5</sup>.

По словам профессора Ю.Ш. Халимова, метформин по-прежнему считается препаратом первого выбора у больных СД 2 типа с низким и умеренным риском развития

атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (менее 10% по шкале SCORE2-Diabetes). Метформин можно назначать и при высоком или очень высоком риске развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, но в комбинации с другими классами сахароснижающих препаратов, такими как ингибиторы НГЛТ-2 или агонисты рецепторов ГПП-1. У пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием предпочтение отдается ингибиторам НГЛТ-2 и агонистам рецепторов ГПП-1 с доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами.

Возвращаясь к теме избыточной массы тела, докладчик отметил, что в современных руководствах предложено несколько вариантов терапии, ранжированных по эффективности в отношении контроля гликемии и массы тела. Приоритетными считаются препараты с корригирующим влиянием. В ряде случаев наиболее эффективным методом лечения ожирения у лиц с СД 2 типа является бариатрия. К ее преимуществам относят высокую частоту ремиссии диабета, устранение большинства признаков метаболического синдрома, положительное влияние на течение НАЖБП, синдром обструктивного апноэ во сне и качество жизни.

В соответствии с современными стандартами, метаболическую хирургию в качестве управления массой тела и гликемией рассматривают у пациентов с СД 2 типа и ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>. После операции пациенты должны получать долгосрочную медицинскую и поведенческую поддержку, у них необходимо проводить мониторинг микроэлементного, нутритивного и метаболического статуса. Перенесших бариатрическое вмешательство должна наблюдать

мультидисциплинарная команда врачей, обеспечивающих своевременный мониторинг состояния.

По словам докладчика, в последнее десятилетие представления о возможностях ингибиторов НГЛТ-2 существенно расширились – от контроля уровня глюкозы до мультиорганной протекции. Как следствие, увеличился перечень медицинских показаний к их применению.

На сегодняшний день исследования клинической эффективности и уникальных органопротективных свойств глифлозинов продолжают.

Эффективность канаглифлозина доказана у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа. Так, в указанной популяции канаглифлозин, по данным биопсии печени, снижал гистологические проявления НАЖБП через пять лет лечения. У 675 пациентов отмечено снижение степени стеатоза, у 33% – лобулярного воспаления, у 33% пациентов – стадии фиброза печеночной ткани<sup>8</sup>.

По другим данным, при НАЖБП метформин в качестве дополнения к основной терапии снижал повышенный уровень аминотрансфераз. В ряде публикаций высказывается предположение, что метформин способен уменьшать риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, блокируя некоторые сигнальные пути, которые приводят к прогрессированию НАЖБП.

Завершая выступление, профессор Ю.Ш. Халимов подчеркнул необходимость междисциплинарного подхода к ведению пациентов с СД 2 типа и широкого использования в клинической практике современных сахароснижающих препаратов с органопротективными свойствами. Это позволит повысить эффективность лечения и, как следствие, улучшить общий прогноз.

<sup>7</sup> Marx N., Federici M., Schütt K., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2023; 44 (39): 4043–4140.

<sup>8</sup> Akuta N., Kawamura Y., Fujiyama S., et al. Favorable impact of long-term SGLT2 inhibitor for NAFLD complicated by diabetes mellitus: a 5-year follow-up study. Hepatol. Commun. 2022; 6 (9): 2286–2297.



V (XXX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии»

**Плейотропные эффекты сахароснижающей терапии – за пределами метаболических нарушений**

**П**лейотропным эффектам сахароснижающей терапии посвятила свой доклад Людмила Александровна СУПЛОТОВА, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный внештатный эндокринолог Тюменской области. Она отметила, что в современных клинических рекомендациях отражены новые направления в лечении СД 2 типа. Лечение должно быть болезнью-модифицирующим. Необходимо придерживаться многофакторного воздействия – помимо адекватного контроля углеводного обмена стремиться достигать целевых показателей АД и липидного обмена. Для этого следует использовать препараты, влияющие на факторы сердечно-сосудистого риска, а также модифицировать образ жизни больных. У пациентов с высоким риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний или уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической сердечной недостаточностью, ХБП вид сахароснижающей терапии может существенно влиять на индивидуальный прогноз. Включение в схему лечения агонистов рецепторов ГПП-1 или ингибиторов НГЛТ-2 с подтвержденными преимуществами при этих состояниях является болезнью-модифицирующим подходом<sup>9</sup>. Известно, что СД 2 типа относится к факторам риска развития сердечно-сосудистых осложнений, включая ишемический инсульт. Риск последнего у больных СД 2 типа

на 76% выше, чем в общей популяции. При этом ежегодно он увеличивается в 2,3 раза. У тех, кто страдает диабетом более десяти лет, таковой повышается в три раза. У лиц с нарушениями углеводного обмена риск смерти от инсульта в 2,9 раза выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена.

На сегодняшний день установлено, что при повышении уровня HbA1c на 1% риск развития первого ишемического инсульта увеличивается на 24%<sup>10</sup>. При этом риск развития ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) возрастает уже на стадии предиабета<sup>11</sup>. «Именно поэтому вопросы терапии и профилактики инсульта чрезвычайно актуальны для практикующих врачей», – подчеркнула выступающая.

В отечественных клинических рекомендациях по лечению и профилактике ишемического инсульта и ТИА у взрослых указано, что необходимым условием является профилактика и лечение СД. Уровень глюкозы в крови корректируется с помощью изменения образа жизни и назначения индивидуализированной фармакотерапии, в том числе направленной на контроль факторов риска развития сочетанной сердечно-сосудистой патологии<sup>12</sup>.

Канаглифлозин – единственный препарат из класса глифлозинов, ассоциированный со снижением риска госпитализаций больных с инсультом.



*Д.м.н., профессор  
Л.А. Суплотова*

Влияние ингибиторов НГЛТ-2 на риск развития инсульта у больных СД 2 типа оценивалось в рамках исследования CREDENCE и программы CANVAS. На фоне применения канаглифлозина риск инсульта снижался на 23% в исследовании CREDENCE и на 13% в программе CANVAS<sup>13</sup>. В 2021 г. были опубликованы результаты метаанализа пяти рандомизированных клинических исследований (EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, CREDENCE и VERTIS CV), в которых оценивался эффект ингибиторов НГЛТ-2 на риск развития инсульта и его подтип. Показано, что ингибиторы НГЛТ-2 нейтральны в отношении риска развития инсульта и его подтипа. Однако они потенциально снижали риск наступления геморрагического инсульта. Так, в исследовании CANVAS канаглифлозин сокращал риск геморрагического инсульта на 57%<sup>14</sup>. Хорошо изучен нейропротективный потенциал глифлозинов, в частности канаглифлозина<sup>15</sup>.

<sup>9</sup> Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации, 2022.

<sup>10</sup> Mitsios J.P., Ekinci E.I., Mitsios G.P., et al. Relationship between glycosylated hemoglobin and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. J. Am. Heart Assoc. 2018; 7 (11): e007858.

<sup>11</sup> Pan Y., Chen W., Wang Y. Prediabetes and outcome of ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2019; 28 (3): 683–692.

<sup>12</sup> Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации, 2021.

<sup>13</sup> Zhou Z., Jardine M.J., Li Q., et al. Effect of SGLT2 inhibitors on stroke and atrial fibrillation in diabetic kidney disease: results from the CREDENCE trial and meta-analysis. Stroke. 2021; 52 (5): 1545–1556.

<sup>14</sup> Tsai W.H., Chuang S.M., Liu S.C., et al. Effects of SGLT2 inhibitors on stroke and its subtypes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Sci. Rep. 2021; 11 (1): 15364.

<sup>15</sup> Кокин А.С., Суплотова Л.А. Нейропротекторный потенциал глифлозинов. Сахарный диабет. 2023; 26 (6): 596–602.



Установлено, что канаглифлозин может блокировать НГЛТ-2, а также НГЛТ-1 и ацетилхолинэстеразу. Важно, что снижение количества ацетилхолина рассматривается как механизм развития нейродегенеративных процессов, который активизируется после перенесенного инсульта. Кроме того, канаглифлозин уменьшает активность мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR), инфламмосомы, увеличивает активность мозгового нейтрофического фактора, что способствует снижению концентрации интерлейкинов 1 и 6, а также фактора некроза опухоли  $\alpha$ .

«На уровне головного мозга преимущественно представлены НГЛТ-1, поэтому роль НГЛТ-2 незначительна», – пояснила профессор Л.А. Суплотова. НГЛТ-1 участвуют в транспорте глюкозы и натрия, кальция, высвобождении нейротрансмиттеров и ишемическом повреждении нейронов. Ингибирование НГЛТ-1 оказывает нейропротективное и антиишемическое воздействие.

Таким образом, нейропротективный эффект канаглифлозина обусловлен ингибированием НГЛТ-1 в головном мозге. Блокада НГЛТ-1 также обеспечивает противовоспалительный эффект, уменьшение очага повреждения, оксидативного стресса, передачи сигналов mTOR и влияния на макрофаги.

Далее профессор Л.А. Суплотова отметила, что метформин наравне с канаглифлозином способен снижать риска развития инсульта. Поэтому комбинация метформина и канаглифлозина представляется перспективной у пациентов с СД 2 типа.

Метформин – препарат, широко применяемый в реальной клинической практике. В современных алгоритмах лечения он указан как препарат первой линии не только при СД 2 типа, но и при предиабете. При необходимости интенсификации лечения метформин можно комбинировать с сахароснижающими препаратами любого класса.

На сегодняшний день метформин рассматривается в рамках болезнь-модифицирующего подхода как препарат, снижающий риск нарушения мозгового кровообращения.

Так, назначение метформина в качестве терапии первой линии позволило снизить риск последующих сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2 типа. В исследовании приняли участие 31 384 человека. Конечной точкой исследования стала частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт (ишемический и геморрагический) и инфаркт миокарда. У применявших метформин в отличие от не получавших такой терапии было отмечено снижение риска госпитализаций в связи с инсультом и острым инфарктом миокарда. Был сделан вывод, что приверженность пациентов терапии метформином обеспечивает дополнительную защиту от сердечно-сосудистых заболеваний<sup>16</sup>.

Согласно метаанализу результатов 21 исследования с участием 1 392 809 пациентов с СД 2 типа, монотерапия метформином оказалась эффективной в снижении риска инсульта как в рандомизированных клинических исследова-

ниях, так и в когортных. Использование метформина уменьшало риск развития инсульта на 34% по сравнению с отсутствием препарата в схеме лечения<sup>17</sup>.

Как отметила профессор Л.А. Суплотова, существенный вклад в инвалидизацию пациентов после инсульта вносят когнитивные нарушения, в ряде случаев переходящие в деменцию. Когнитивные нарушения – распространенная медико-социальная проблема, ассоциированная с дополнительными медицинскими расходами, значительным снижением качества жизни пациентов и их близких. Доказано, что у пациентов с СД 2 типа через три – шесть месяцев после ишемического инсульта когнитивные функции снижаются в большей степени, чем у лиц без СД 2 типа<sup>18</sup>.

У пациентов с СД, предиабетом и метаболическим синдромом также повышен риск прогрессирования умеренных когнитивных нарушений в деменцию<sup>19</sup>.

Таким образом, СД является фактором риска ускоренного снижения когнитивных функций, что требует применения профилактических мер.

Установлено, что длительное применение метформина у лиц с СД 2 типа в возрасте 55 лет и старше ассоциировалось со снижением риска развития когнитивных нарушений. Так, отношение шансов развития когнитивных нарушений в течение четырех лет наблюдения уменьшилось на 51%. Применение метформина в течение шести и более лет ассоциировалось со снижением риска развития когнитивных нарушений на 73%<sup>20</sup>.

<sup>16</sup> Yu S.F., Hong C.T., Chen W.T., et al. Metformin adherence and the risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2023; 14: 20406223231163115.

<sup>17</sup> Paridari P., Jabermoradi S., Gholamzadeh R., et al. Can metformin use reduce the risk of stroke in diabetic patients? A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Syndr.* 2023; 17 (2): 102721.

<sup>18</sup> Mosenzo O., Cheng A.Y., Rabinstein A.A., Sacco S. Diabetes and stroke: what are the connections? *J. Stroke.* 2023; 25 (1): 26–38.

<sup>19</sup> Pal K., Mukadam N., Petersen I., Cooper C. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2018; 53 (11): 1149–1160.

<sup>20</sup> Ng T.P., Feng L., Yap K.B., et al. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J. Alzheimers Dis.* 2014; 41 (1): 61–68.



V (XXX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии»

В связи со сказанным ранее интегрес могут представлять результаты проспективного обсервационного исследования австралийских ученых. В исследовании приняли участие 1037 пациентов в возрасте от 70 до 90 лет. Средняя длительность наблюдения составляла 12 лет. Пациенты с СД 2 типа были распределены на группы лечения метформином и без метформина. В контрольную группу вошли лица без СД 2 типа. Когнитивные возможности участников исследования оценивались по показателям общего состояния и состояния исполнительных функций. Скорость снижения когнитивных функций в группе метформина была достоверно ниже, чем в группе, не получавшей такого лечения<sup>21</sup>. При этом у пациентов с СД 2 типа, которые применяли метформин, темпы снижения когнитивных функций оказались аналогичными таковым у лиц без нарушений углеводного обмена. В исследовании также была проанализирована динамика перехода когнитивных расстройств в деменцию. У пациентов с СД 2 типа применение метформина

было связано с меньшей частотой развития деменции. Влияние метформина на когнитивные функции прежде всего объясняется его способностью предотвращать гиперинсулинемию, которая способствует образованию β-амилоид-бляшек в головном мозге и болезни Альцгеймера, а также снижать образование конечных продуктов гликирования, степень воспаления и окислительного стресса. Известно, что эффект лечения напрямую связан с приверженностью ему. По словам докладчика, пролонгированная форма метформина (Глюкофаж® Лонг) характеризуется хорошей переносимостью и удобством применения (один раз в сутки), что способствует повышению приверженности пациентов с СД 2 типа терапии. Доказано, что перевод с метформина немедленного высвобождения на метформин пролонгированного высвобождения повышал приверженность лечению в 81% случаев<sup>22</sup>. В исследовании в условиях реальной клинической практики,

проведенном под руководством А.С. Аметова, также была продемонстрирована высокая приверженность лечению при приеме метформина пролонгированного действия (Глюкофаж® Лонг) – 96,5% пациентов<sup>23</sup>. Важным преимуществом метформина пролонгированного высвобождения является снижение гликемии и частоты нежелательных явлений. Так, метформин пролонгированного высвобождения (Глюкофаж® Лонг) при приеме один раз в день оказался на 30% эффективнее в уменьшении уровня HbA1c, чем метформин быстрого высвобождения, назначаемый в несколько приемов<sup>24</sup>. В заключение профессор Л.А. Суплотова отметила, что применение у пациентов с СД 2 типа препаратов с выраженными сахароснижающим и плейотропным эффектами, таких как канаглифлозин и метформин, позволяет не только достигать контроля гликемии, но и снижать риск развития острых нарушений мозгового кровообращения и прогрессирования когнитивных нарушений.

**Клинические рекомендации по лечению и профилактике сахарного диабета 2 типа: чего мы ждем в 2024 г.**

Как отметил Алексей Вадимович ЗИЛОВ, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, уровень глюкозы в плазме крови остается золотым стандартом для под-

тверждения диагноза СД 2 типа. В свою очередь HbA1c остается не только одним из критериев скрининга дисгликемии, но и интегративным параметром эффективности сахароснижающей терапии. Согласно современным данным, СД 2 типа – заболевание, в основе развития которого лежит как резистентность



К.м.н. А.В. Зилов

<sup>21</sup> Samaras K., Makkar S., John D., Crawford J.D. Metformin use is associated with slowed cognitive decline and reduced incident dementia in older adults with type 2 diabetes: the Sydney memory and ageing study. *Diabetes Care*. 2020; 43 (11): 2691–2701.

<sup>22</sup> Donnelly L.A., Morris A.D., Pearson E.R. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study. *Diabetes Obes. Metab.* 2009; 11 (4): 338–342.

<sup>23</sup> Аметов А.С., Барыкина И.Н., Бондарь И.А. и др. Приверженность пациентов терапии метформином пролонгированного действия (Глюкофаж® Лонг) в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017; 4: 52–63.

<sup>24</sup> Derosa G., D'Angelo A., Romano D., Maffioli P. Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Drug Des. Devel. Ther.* 2017; 11: 1481–1488.



к инсулину, так и нарушение его секреции. Синдром инсулинорезистентности сопровождается хроническим вялотекущим воспалением, приводящим к поражению всех органов и систем. При присоединении к инсулинорезистентности хронической гипергликемии патологические процессы в организме усиливаются, повышается риск развития микро- и макрососудистых осложнений.

В связи с вышеизложенным первоочередными задачами системы здравоохранения являются своевременная диагностика и коррекция нарушений углеводного обмена, до развития клинического или лабораторного СД 2 типа и необратимых изменений в организме.

Известно, что уровень глюкозы в крови выше физиологической нормы, но ниже пороговых значений, диагностически значимых для установления СД 2 типа, существенно увеличивает риск диагностики СД 2 типа в ближайшем будущем. В соответствии с клиническими рекомендациями ADA, нарушенная гликемия натощак диагностируется с уровня глюкозы в плазме крови 5,6 ммоль/л и более. В критериях IDF начальные нарушения углеводного обмена также рассматриваются начиная со значений глюкозы 5,6 ммоль/л. Уровень глюкозы от 5,6 до 6,0 ммоль/л считается промежуточной тощаковой гипергликемией, при которой риск развития СД 2 типа хотя и меньше, чем при показателях от 6,1 до 6,9 ммоль/л, но все-таки повышен.

В исследованиях показано, что риск развития СД 2 типа возрастает с увеличением уровня HbA1c. Метаанализ результатов 16 исследований с участием 44 203 пациентов продемонстрировал, что риск развития СД 2 типа в пятилетний период стремительно увеличивался при уровне HbA1c от 5,0 до 6,5%. Наиболее высок он был при уровне HbA1c от 6,0 до 6,5%. У таких больных он развивался в 20 раз чаще, чем у лиц с уровнем HbA1c менее 5,0%. При значениях HbA1c от 5,0 до 5,5% риск развития СД 2 типа оказался в два раза выше, чем при уровне не менее 5,0%<sup>25</sup>.

Для выявления распространенности ранних нарушений углеводного обмена было проведено достаточно большое количество исследований. Так, согласно результатам российского эпидемиологического исследования NATION, предиабет был диагностирован у 19,3% пациентов в возрасте от 20 до 79 лет<sup>26</sup>.

В другом недавно проведенном исследовании отечественных ученых были проанализированы распространенность предиабета и частота назначения медикаментозной терапии пациентам с предиабетом. Установлено, что у 7,4% лиц в возрасте от 40 до 65 лет с ранее не выявленными нарушениями углеводного обмена имел место предиабет<sup>27</sup>.

Как отметил А.В. Зилов, алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД 2023 г. включают раздел, в котором отражены критерии диагностики предиабета. В качестве теста для выявления лиц с повышенным

риском развития СД рекомендовано использовать опросник FINDRISC, включающий восемь вопросов.

Перед началом скрининга на СД 2 типа необходимо определить наличие факторов риска, таких как избыточная масса тела, увеличенная окружность талии, отсутствие занятий спортом, наличие артериальной гипертензии и анамнеза родства в отношении СД 2 типа.

Скрининг с целью выявления ранних нарушений углеводного обмена должны проходить все лица старше 45 лет, а также пациенты любого возраста с избыточной массой тела (ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>) и одним из факторов риска. При отрицательном результате скрининг проводится один раз в три года. Лицам с предиабетом показан ежегодный скрининг<sup>28</sup>.

На сегодняшний день первичная профилактика СД 2 типа включает немедикаментозные и медикаментозные методы. К немедикаментозным методам прежде всего относят изменение образа жизни: снижение массы тела на 7%, соблюдение низкокалорийной диеты и повышение физической активности. В качестве первой линии медикаментозной профилактики СД 2 типа используется метформин.

В многочисленных исследованиях продемонстрирована высокая эффективность метформина в снижении риска развития СД 2 типа. Так, у пациентов с предиабетом добавление к рекомендациям по изменению образа жизни рекомендаций по приему метформина в дозе 850 мг два раза в день способствовало существенному

<sup>25</sup> Zhang X., Gregg E.W., Williamson D.F., et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010; 33 (7): 1665–1673.

<sup>26</sup> Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016; 19 (2): 104–112.

<sup>27</sup> Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Шепель Р.Н. и др. Анализ распространенности предиабета и реальная клиническая практика назначения медикаментозной терапии пациентам с предиабетом. *Профилактическая медицина*. 2022; 25 (12): 96–105.

<sup>28</sup> Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. М., 2022.



V (XXX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии»

снижению риска развития СД 2 типа<sup>29</sup>.

В течение 15 лет пострандомизационного наблюдения установлено, что метформин по сравнению с плацебо сокращал частоту развития СД 2 типа. При этом влияние метформина на развитие СД 2 типа было более выраженным у женщин с гестационным СД в анамнезе. Кроме того, метформин оказался более эффективным в профилактике СД 2 типа у лиц с исходным уровнем HbA1c от 6,0 до 6,4% или глюкозы натощак от 6,1 до 6,9 ммоль/л<sup>30</sup>.

Анализ данных наблюдения за пациентами с ожирением и изолированным нарушением глюкозы натощак, нарушением толерантности к глюкозе, находившихся на немедикаментозном лечении, показал, что через четыре месяца 83% потребовалось добавление метформина в связи с отсутствием улучшения гликемического контроля<sup>31</sup>. На фоне метформина пациентам с предиабетом удалось достичь нормогликемии.

Согласно современным рекомендациям по ведению больных СД 2 типа, при предиабете в качестве профилактики развития СД 2 типа показан метформин, желателно пролонгированного действия (Глюкофаж® Лонг). Стартовая доза этой формы препарата составляет 500–700 мг/сут вечером, в дальнейшем она увеличивается до 1,0–1,5 г/сут. Титрация дозы проводится на основании показателей гликемического контроля каждые 10–15 дней. Если целевой уровень гликемии не достигнут, дозу препарата увеличивают<sup>32</sup>.

Метформин для профилактики СД 2 типа в первую очередь следует использовать у лиц моложе 65 лет, у пациентов с предиабетом и дополнительными факторами риска, в том числе с избыточной массой тела.

Докладчик подчеркнул, что многолетний опыт применения метформина свидетельствует о его возможности корректировать метаболические нарушения, а также состояния, сопровождающиеся инсулинорезистентностью. Метформин эффективен не только в лечении и профилактике СД 2 типа и его сосудистых осложнений, но и в терапии ожирения, метаболического синдрома, синдрома поликистозных яичников, НАЖБП, липодистрофии при ВИЧ, ожирения и нарушения толерантности к глюкозе на фоне приема антипсихотиков и др.

Результаты последних зарубежных исследований подтверждают эффективность и безопасность метформина у беременных для купирования начальных нарушений углеводного обмена, коррекции дисгликемии или гестационного СД.

На основании полученных результатов большинство мировых медицинских сообществ (ACOG, WHO, IDF, PSGO, SID и др.) одобрили возможность применения пролонгированной формы метформина в терапии гестационного СД.

В последние годы происходит расширение показаний для применения метформина при ХБП. Если ранее считалось, что при ХБП необходимо отменить метформин из-за высокого риска

развития побочных эффектов, то сегодня рекомендовано адаптировать дозу препарата согласно показателям скорости клубочковой фильтрации. Метформин противопоказан только при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

По словам А.В. Зилова, несомненным преимуществом метформина является сохранение эффективности при длительном приеме. Так называемый эффект наследия метформина, впервые выявленный в 30-летнем анализе результатов исследования UKPDS, остается практически неизменным в течение 44-летнего периода. Более выраженный эффект наследия метформина предполагает дополнительные защитные механизмы, связанные с ингибированием пути воспаления<sup>33</sup>.

Подводя итог, А.В. Зилов подчеркнул, что в настоящее время широкое распространение получил метформин пролонгированного высвобождения (Глюкофаж® Лонг). Это новый стандарт профилактики и лечения СД 2 типа. Препарат Глюкофаж® Лонг обладает доказанным длительным гипогликемическим эффектом, высоким профилем безопасности, хорошей переносимостью и удобством применения.

Назначение пациентам с нарушениями углеводного обмена современных сахароснижающих оригинальных препаратов с органопротективными свойствами способствует эффективному контролю гликемии, профилактике развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшению долгосрочного прогноза. 🌐

<sup>29</sup> Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (6): 393–403.

<sup>30</sup> Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of metformin on diabetes prevention: identification of subgroups that benefited most in the diabetes prevention program and diabetes prevention program outcomes stud. *Diabetes Care.* 2019; 42 (4): 601–608.

<sup>31</sup> Weber M.B., Ranjani H., Staimez L.R., et al. The Stepwise approach to diabetes prevention: results from the D-CLIP randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2016; 39 (10): 1760–1767.

<sup>32</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Глюкофаж® Лонг 500 мг.

<sup>33</sup> <https://www.rdm.ox.ac.uk/news/44-year-ukpds-legacy-effects-presented-at-easd-2022-meeting>.