



Профилактика сахарного диабета 2 типа: мечта или реальность?

По материалам III Украинского обучающего курса EASD



14-16 апреля в г. Одессе состоялся III Украинский обучающий курс Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), о котором мы уже писали в апрельском номере нашей газеты. Сегодня предлагаем читателям ознакомиться с информацией, которую представила профессор отделения клинической терапии, сахарного диабета (СД) и метаболических заболеваний Афинского университета (Греция) Мина Митракоу (Asimina Mitrakou) в лекции «Предупреждение СД 2 типа: мечта или реальность?».

Сегодня продолжается стремительное увеличение заболеваемости СД, масштабы которой уже давно приобрели характер эпидемии. По оценкам экспертов Международной диабетической федерации (IDF), в 2010 г. в мире насчитывалось около 285 млн больных СД, при этом распространенность данной патологии в развивающихся странах превышает соответствующие показатели в государствах с высоким уровнем жизни. Сегодня в большинстве стран Европы распространенность СД среди взрослого населения превышает 10%, и одной из наиболее серьезных проблем является то, что у значительного количества таких больных заболевание на протяжении длительного времени остается не диагностированным.

Помимо высокой распространенности СД, как диагностированного, так и невыявленного, еще у достаточно большой части взрослого населения (около 15%) имеет место предиабет. Сегодня в понятие предиабета включают два состояния: нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенную гликемию натощак (НГН). Частота конверсии НТГ в СД 2 типа по данным M.I. Harris (1996) варьирует в пределах 1,5-7,5% в год.

Известно, что СД 2 типа опасен, в первую очередь, своими хроническими осложнениями, особенно сердечно-сосудистыми. Но врачам следует знать, что не только у больных СД 2 типа, но даже и у лиц с НТГ отмечается повышенный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 1).

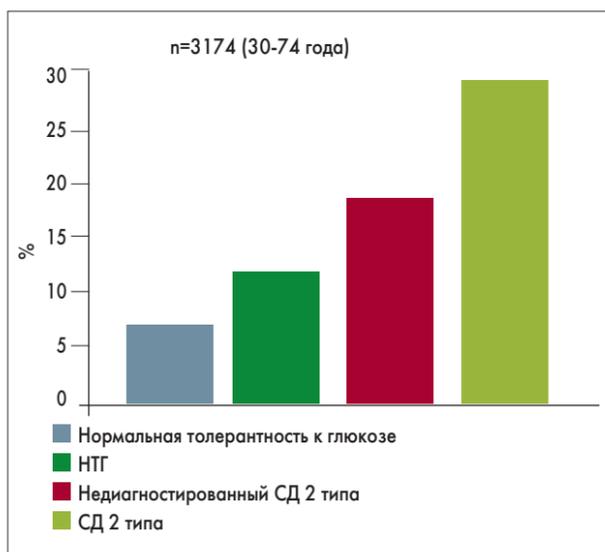


Рис. 1. Кардиоваскулярная смертность больных СД 2 типа и лиц с НТГ (S.H. Saydah и соавт., 2001).

Согласно критериям ВОЗ, диагноз СД ставят, если уровень глюкозы натощак ≥ 7 ммоль/л и/или уровень гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой $\geq 11,1$ ммоль/л. У асимптомных пациентов необходимо наличие двукратного выявления повышения гликемии натощак.

НТГ может быть диагностирована у лиц с гликемией натощак < 7 ммоль/л при показателях уровня гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л.

О НГН свидетельствуют данные уровня гликемии натощак $\geq 6,1$ и < 7 ммоль/л при показателях уровня гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой $< 7,8$ ммоль/л.

Недавно к критериям диагностики СД 2 типа Американской диабетической ассоциацией (ADA) были добавлены данные уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$. В свою очередь показатель HbA_{1c} в пределах 5,7-6,4% указывает на наличие предиабета.

В основе развития СД 2 типа лежат два ключевых механизма — инсулинорезистентность и нарушение инсулинсекретирующей функции β -клеток поджелудочной железы. Уже достаточно давно было установлено, что в ответ на нарастание инсулинорезистентности, которая является широко распространенным патологическим состоянием, β -клетки усиливают продукцию инсулина, что позволяет поддерживать состояние нормогликемии, при этом у значительного количества пациентов с инсулинорезистентностью СД 2 типа не развивается, поскольку их β -клетки в состоянии компенсировать инсулинорезистентность. В тех же случаях, когда отмечается не только инсулинорезистентность, но и нарушение функции β -клеток, развивается сначала предиабет, а затем и СД 2 типа. Дальнейшее течение последнего характеризуется еще большим усугублением нарушений углеводного обмена, поскольку инсулинорезистентность со временем не уменьшается, а функция β -клеток прогрессивно снижается вследствие глюкозо-, липотоксичности и ряда других факторов, что сопровождается все большим нарастанием показателей гликемии.

В патогенезе СД 2 типа помимо инсулинорезистентности и уменьшения секреции инсулина задействованы и другие механизмы. Установлено, что у больных СД 2 типа после перорального приема глюкозы не только отмечается сниженный по сравнению со здоровыми пациентами инсулиновый ответ, но и отсутствует уменьшение секреции глюкагона в ответ на прием глюкозы или даже отмечается повышение секреции. В норме после приема пищи или перорального приема глюкозы уровень этого контринсулярного гормона снижается.

У лиц с НТГ после перорального приема глюкозы отмечается отсроченный и несколько сниженный инсулиновый ответ, однако этот спад менее выражен, чем при СД 2 типа. Уровень глюкагона в ответ на прием глюкозы у таких пациентов снижается, однако в меньшей степени, чем у здоровых лиц (A. Mitrakou и соавт., 1992).

Кроме того, у больных СД 2 типа отмечается недостаточное подавление эндогенной продукции глюкозы в печени в ответ на прием пищи по сравнению с лицами с нормальной толерантностью к глюкозе, что также вносит определенный вклад в развитие гипергликемии (D. Kelley и соавт., 1994).

Профилактика СД 2 типа должна быть, в первую очередь, направлена на лиц с предиабетом, а также на людей с повышенным риском развития этого заболевания.

В настоящее время установлены следующие факторы риска развития СД 2 типа:

- наследственная предрасположенность (наличие близких кровных родственников с СД 2 типа);
- расовая/этническая принадлежность (у жителей США европеоидной расы распространенность СД 2 типа составляет в среднем 7,2%, негроидной — 11%, у индейцев пима — 35%);
- низкая масса тела при рождении;
- ожирение (у лиц с гиноидным типом ожирения риск меньше, чем у лиц с андронидным/абдоминальным типом, что объясняется отличиями в метаболической активности жировой ткани разной локализации);
- метаболический синдром.

На такие факторы, как наследственность, раса или возраст, повлиять нельзя, в то же время ожирение — важнейший предотвратимый/корректируемый фактор риска СД 2 типа. Доказано, что снижение массы тела способствует повышению чувствительности периферических тканей к инсулину и уменьшает выраженность нарушений углеводного обмена.

Как уже было отмечено, пациенты с предиабетом являются основной целевой группой для применения мер по профилактике СД 2 типа. Однако для выявления предиабета, как и СД 2 типа на ранних стадиях, необходимо активно проводить скрининг, поскольку эти патологические состояния протекают бессимптомно. Регулярный скрининг необходимо осуществлять в таких группах населения:

- пациентов в возрасте 45 лет и старше, особенно с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м² и больше;

при нормальных показателях гликемии повторные исследования проводят с 3-летним интервалом;

- лиц моложе 45 лет с ИМТ ≥ 25 кг/м² и наличием дополнительных факторов риска:
 - гиподинамии;
 - СД у родственников первой линии;
 - этнической/расовой принадлежности (у представителей негроидной или монголоидной расы, американских индейцев, жителей островов Тихого океана);
 - гестационного СД в анамнезе или рождения ребенка с массой тела ≥ 4 кг;
 - артериальной гипертензии ($\geq 140/90$ мм рт. ст.);
 - дислипидемии (холестерин липопротеидов высокой плотности $< 0,9$ ммоль/л и/или триглицериды $> 2,82$ ммоль/л);
 - синдрома поликистозных яичников или других состояний, ассоциированных с инсулинорезистентностью (например, acanthosis nigricans);
 - НТГ или НГН по данным предыдущего тестирования;
 - сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе.

Предложенные до настоящего времени методы профилактики СД 2 типа можно разделить на две большие группы — немедикаментозные и фармакологические. К первой относятся снижение массы тела, физические упражнения, диетотерапия и отказ от курения. Из медикаментозных методов эффективными с точки зрения профилактики СД 2 типа являются метформин, тиазолидиндионы (пиоглитазон), акарбоза и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Во второй половине прошлого столетия были проведены несколько исследований, посвященных оценке различных методов профилактики СД 2 типа. Неэффективными в этом отношении оказались толбутамид (Feldman и соавт., 1973), хлорпропамид (Stowers и соавт., 1973) и фенформин (Jarret и соавт., 1977). В то же время диета и физические упражнения (Pan и соавт., 1997), а также гастропластика (Long и соавт., 1994) продемонстрировали свою эффективность в предупреждении развития СД 2 типа у лиц из групп риска.

Испытания, посвященные данной проблеме, и поиск новых средств профилактики продолжают и сейчас, поскольку проблема СД 2 типа усугубляется. В 2001 г. были представлены результаты исследования DPS, проведенного в Финляндии с участием 522 пациентов старше 25 лет с НТГ. Средний возраст участников составил 55 лет, средний ИМТ — 31 кг/м². Пациенты были разделены на две группы, одной из которых давали стандартные рекомендации по модификации образа жизни, а во второй мероприятия по модификации образа жизни были более интенсивными (повторные индивидуальные консультации диетолога, физические тренировки и др.). Снижение массы тела через 1 и 3 года составило 4,5 и 3,5 кг в группе интенсивного вмешательства и 1,0 и 0,9 кг в контрольной группе соответственно. Заболеваемость СД 2 типа в контрольной группе за 4 года составила 23%, в то время как в группе интенсивной модификации образа жизни только 11%. Таким образом, уменьшение относительного риска развития СД 2 типа в группе интенсивного вмешательства составило 58% по сравнению с контрольной группой.

Позже авторы DPS доложили о результатах длительного наблюдения за пациентами после окончания исследования, согласно которым у лиц из группы интенсивной модификации образа жизни даже спустя несколько лет после завершения клинического испытания, а следовательно, и прекращения соответствующих вмешательств, риск развития СД 2 типа был хоть и незначительно, но статистически достоверно ниже по сравнению с лицами из контрольной группы.

В 2002 г. были опубликованы результаты американской программы DPP, в которой приняли участие 3234 пациента с НТГ. Средний возраст больных составил 51 год, средний ИМТ — 34 кг/м². Участники исследования были разделены на три группы, одна из которых принимала плацебо в комбинации со стандартными рекомендациями по модификации образа жизни, вторая — метформин с модификацией образа жизни, в третьей проводились интенсивные мероприятия по модификации образа жизни. За 4 года относительное снижение риска

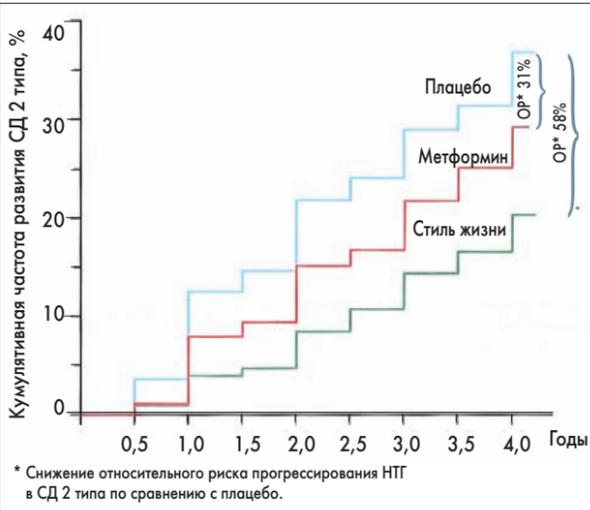


Рис. 2. Эффективность немедикаментозных методов и метформина в профилактике СД 2 типа по данным исследования DPP

развития СД 2 типа в группах интенсивной модификации образа жизни и приема метформина по сравнению с группой плацебо составило 58 и 31% (рис. 2). Таким образом, интенсивные немедикаментозные мероприятия превзошли по эффективности не только плацебо, но и метформин.

В многоцентровом исследовании STOP-NIDDM 1429 пациентов с НТГ принимали плацебо или акарбозу. Средний возраст участников составил 55 лет, средний ИМТ — 31 кг/м². За 3-летний период наблюдения СД 2 типа развился у 32% больных в группе акарбозы и у 42% в группе плацебо, т. е. снижение относительного риска составило 24,8%. Кроме того, прием акарбозы на 29,5% повышал вероятность конверсии НТГ в нормальную толерантность к глюкозе.

В испытании XENDOS, результаты которого были представлены в 2002 г., принимали участие 3304 человека с ожирением, из которых у 21% имела место НТГ, а у остальных толерантность к глюкозе была нормальной. Средний возраст составил 43 года, ИМТ — 37 кг/м². Пациенты были разделены на две группы, одна из которых в течение 4 лет принимала плацебо в комбинации с модификацией образа жизни, вторая — орлистат с модификацией образа жизни. К концу периода наблюдения среднее снижение массы тела в группе плацебо составило 4,1 кг, в группе орлистата — 6,9 кг, частота развития СД 2 типа — 9 и 6,2% соответственно, т. е. уменьшения относительного риска достигли 37%. Также в группе орлистата было отмечено достоверное снижение уровня артериального давления по сравнению с группой плацебо.

Исследование TRIPOD продемонстрировало существенное и статистически достоверное уменьшение относительного риска развития СД 2 типа у женщин с гестационным СД в анамнезе при применении троглитазона — в среднем на 56% по сравнению с плацебо за 30-месячный период наблюдения. Троглитазон уже достаточно давно не применяется в клинической практике в связи с неблагоприятным профилем безопасности (гепатотоксичностью), но изучение эффективности тиазолидиндионов в предупреждении развития СД 2 типа было продолжено в исследованиях с другими препаратами этого класса.

Так, в исследовании CANOE, завершившемся в 2010 г., 207 пациентов с НТГ были разделены

на группы плацебо и комбинированной медикаментозной профилактики розиглитазоном 2 мг и метформином 500 мг. Снижение относительного риска развития СД 2 типа в основной группе составило 66% по сравнению с группой плацебо. К сожалению, розиглитазон также был отозван с фармацевтического рынка в связи с неблагоприятным кардиоваскулярным профилем безопасности.

В этом году были представлены результаты испытания ACT NOW с участием 441 пациента с НТГ, в котором изучали профилактическую эффективность еще одного представителя класса тиазолидиндионов — пиоглитазона, применяемого в настоящее время в клинической практике. Прием данного препарата обеспечил относительное снижение риска развития СД 2 типа на 72% по сравнению с плацебо за 4-летний период наблюдения.

Во время как тиазолидиндионы и метформин оказались достаточно эффективными средствами медикаментозной профилактики СД 2 типа, нателглинид — один из представителей класса меглитинидов (несульфонилмочевинных секретагогов) — в многоцентровом исследовании NAVIGATOR (2010) с участием 9306 пациентов с НТГ не продемонстрировал способности предупреждать развитие СД 2 типа, несмотря на то что на фоне его применения улучшалась функция β -клеток поджелудочной железы.

В последнее время появляется все больше данных в пользу того, что блокада ренин-ангиотензиновой системы с помощью сартанов и ингибиторов АПФ может снижать риск развития СД 2 типа.

В исследовании ALLHAT было установлено, что риск развития СД 2 типа при применении ингибитора АПФ лизиноприла достоверно ниже по сравнению с терапией диуретиком хлорталидоном (на 43,2% в течение 4 лет).

В уже упомянутом клиническом испытании NAVIGATOR, в котором принимали участие пациенты с НТГ, применение валсартана статистически достоверно снизило риск развития СД 2 типа по сравнению с группой плацебо (на 14%).

В масштабном многоцентровом исследовании DREAM в целях профилактики СД 2 типа у лиц с НТГ и НГН применяли рамиприл. В группе пациентов, принимавших этот ингибитор АПФ, была отмечена тенденция к уменьшению риска развития СД 2 типа (на 9% по сравнению с группой плацебо) и достоверное повышение вероятности конверсии НТГ и НГН в нормогликемию не менее чем на 2 года (на 16% по сравнению с плацебо).

В исследовании ASCOT-BPLA риск развития СД 2 типа был значительно ниже при применении комбинации амлодипина/периндоприла по сравнению с терапией ателололом/бендрофлуметиазидом (ОР 0,7; 95% ДИ 0,63–0,78).

Таким образом, ингибиторы АПФ и сартаны позволяют снизить риск развития СД 2 типа по сравнению с плацебо или другими антигипертензивными средствами, особенно у пациентов с НТГ/НГН и артериальной гипертензией (АГ). Однако для того, чтобы рекомендовать эти препараты для профилактики СД 2 типа, необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований, в которых частота его развития будет первичной конечной точкой. В то же время у больных



АГ и предиабетом и/или ожирением ингибиторы АПФ и сартаны, несомненно, должны быть препаратами первого выбора.

? Какие же методы профилактики СД 2 типа сегодня можно рекомендовать лицам из групп риска?

ADA в своем руководстве по ведению пациентов с СД 2 типа (2011) для профилактики этого заболевания рекомендует следующее:

- пациентов с НТГ (уровень доказательности А), НГН (Е) или уровнем HbA_{1c} 5,7–6,4% (Е) необходимо вовлекать в эффективные программы постоянной поддержки в целях снижения массы тела на 7% и увеличения физической активности, как минимум, до 150 мин/нед умеренной физической нагрузки, такой, как ходьба;
- метформин в качестве средства профилактики СД 2 типа может быть рекомендован лицам с очень высоким риском развития заболевания, например при наличии нескольких факторов риска, особенно в тех случаях, когда отмечается прогрессирование гипергликемии (HbA_{1c} ≥ 6%), несмотря на мероприятия по изменению образа жизни (В);
- мониторинг развития СД у пациентов с предиабетом должен проводиться ежегодно (уровень доказательности Е).

! Следует отметить, что физические упражнения эффективны в отношении профилактики СД 2 типа даже без снижения массы тела.

Лицам из групп риска развития СД 2 типа могут быть рекомендованы как анаэробные, так и силовые нагрузки. Аэробные занятия следует проводить не менее 3 р/нед — 150 мин/нед при нагрузках умеренной интенсивности или 90 мин/нед при интенсивных нагрузках. Если пациент предпочитает анаэробные упражнения, их также необходимо выполнять не реже 3 р/нед. Они должны быть направлены на все большие группы мышц. Следует постепенно увеличивать нагрузку, доведя ее до трех подходов по 8–10 повторений каждого упражнения.

Рекомендации по физическим нагрузкам для лиц пожилого возраста практически такие же, как и для пациентов более молодого возраста. Однако, помимо аэробных и силовых нагрузок, следует особое внимание уделить упражнениям на растяжку, способствующим сохранению и увеличению гибкости, а также направленным на улучшение равновесия и координации движений, поскольку люди пожилого возраста являются группой высокого риска падений и переломов.

Диета является вторым обязательным компонентом модификации образа жизни, направленным на снижение массы тела и профилактику СД 2 типа. Наиболее эффективной в отношении уменьшения массы тела в краткосрочной перспективе является низкоуглеводная диета, однако со временем часть потерянного веса возвращается. Средиземноморская диета обеспечивает более стабильный результат и в долгосрочной перспективе практически не уступает по эффективности низкоуглеводной диете. В то же время низкожировая диета несколько менее эффективна, чем две предыдущие (Shai и соавт., 2008).

Какая бы из перечисленных диет ни была выбрана, в рацион следует включать больше клетчатки (овощей, фруктов) и использовать цельнозерновые продукты вместо продуктов из очищенных злаков. Употребление орехов (в небольшом количестве) оказывает положительное влияние на углеводный обмен.

! Суммируя изложенную выше информацию, следует отметить, что ожирение и гиподинамия являются важнейшими модифицируемыми факторами риска СД 2 типа. Изменение образа жизни, прежде всего повышение физической активности и рациональное питание, а также снижение массы тела остаются на сегодняшний день основными методами профилактики СД 2 типа.

Подготовила **Наталья Мищенко**

3У

ВОПРОСЫ ЭКСПЕРТУ



После лекции участники обучающего курса имели возможность задать вопросы профессору Мине Митракоу:

— В недавнем метаанализе было показано, что статины повышают риск развития СД. Целесообразно ли с учетом этих данных отказаться от назначения их пациентам с повышенным риском СД 2 типа?

— Польза статинов у лиц высокого кардиоваскулярного риска существенно превышает риск развития СД. Поэтому пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или с высоким риском их развития обязательно следует назначать статины, даже если эти лица относятся к группе риска развития СД.

— Разрешено ли у Вас в стране применение метформина для профилактики СД 2 типа?

— В странах ЕС ни один препарат не разрешен для использования непосредственно для профилактики СД. Однако следует подчеркнуть, что лекарственные средства, показавшие эффективность в снижении риска развития СД 2 типа, могут быть препаратами первого выбора при лечении других заболеваний, при которых они показаны, например, ингибиторы АПФ или сартаны при АГ у лиц с предиабетом или ожирением. Что касается метформина, то хотя для него нет других официально зарегистрированных показаний, кроме СД, этот препарат достаточно широко применяют в настоящее время в комплексном лечении метаболического синдрома, в том числе и у лиц без СД, например у женщин с синдромом поликистозных яичников. В этих случаях метформин наряду с другими положительными эффектами оказывает и протекторное действие в отношении развития СД 2 типа.

— Действительно ли отказ от курения является эффективным методом профилактики СД 2 типа?

— Однозначного ответа на этот вопрос нет. Первое, что следует отметить, курение является важным фактором риска СД 2 типа, так как никотин способствует усугублению инсулинорезистентности, негативно влияет на функцию β -клетки и стимулирует их апоптоз. Поэтому разумным будет предположить, что отказ от курения приведет к снижению риска развития СД 2 типа. Но в ряде исследований было показано, что у лиц, недавно бросивших курить, отмечается повышение массы тела и, соответственно, увеличение частоты развития СД 2 типа в первые несколько лет после отказа от курения. Однако это вовсе не означает, что врач не должен рекомендовать пациенту отказ от курения. Просто необходимо уделять более пристальное внимание контролю массы тела у лиц, недавно бросивших курить. Если масса тела существенно не повышается, то отказ от курения обеспечивает снижение риска развития СД 2 типа.