

# Важность контроля гликемии у больных с ранними формами нарушения углеводного обмена в целях профилактики сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистой патологии

И.И. Кочергина✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия  
✉kii7@yandex.ru**Аннотация**

В статье представлены данные о распространенности сахарного диабета (СД) и предиабета; о высокой сочетаемости СД и сердечно-сосудистой патологии; о высокой смертности среди больных СД и ишемической болезнью сердца при наличии как острых, так и хронических сердечно-сосудистых осложнений; о важной роли глюкозо- и липотоксичности в прогрессировании нарушений углеводного обмена от стадии предиабета до СД 2-го типа, о роли гипергликемии в развитии инсулинорезистентности, атеросклероза, гипертензии, патологии печени, почек, эндотелиальной дисфункции, о роли гипер- и гипогликемий в развитии острых сосудистых осложнений – инфаркта миокарда, инсульта, гангрены нижних конечностей; о защитной роли адипонектина – предиктора СД 2-го типа, о важности контроля гликемии для своевременного выявления ранних нарушений углеводного обмена – нарушения толерантности к глюкозе и нарушения гликемии натощак; о роли метформина в профилактике прогрессирования предиабета до СД 2-го типа и кардиальной патологии, о глюко- и кардиопротективной роли современных сахароснижающих препаратов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак, контроль гликемии, сердечно-сосудистые осложнения.

**Для цитирования:** Кочергина И.И. Важность контроля гликемии у больных с ранними формами нарушения углеводного обмена в целях профилактики сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистой патологии. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (12): 57–62. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200191

## Review

## The importance of glycemic control in patients with early forms of carbohydrate metabolism disorders in order to prevent type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology

Irina I. Kochergina✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
✉kii7@yandex.ru**Abstract**

The article presents data on the prevalence of diabetes and prediabetes; the high compatibility of diabetes mellitus and cardiovascular pathology; high mortality among patients with diabetes mellitus and coronary heart disease, in the presence of both acute and chronic cardiovascular complications; on the important role of glucose- and lipotoxicity in the progression of carbohydrate metabolism from prediabetes to type 2 diabetes mellitus, the role of hyperglycemia in the development of insulin resistance, atherosclerosis, hypertension, liver, kidney, endothelial dysfunction, the role of hyper- and hypoglycemia in the development of acute vascular complications – myocardial infarction, stroke, gangrene of the lower extremities; on the protective role of adiponectin – a predictor of type 2 diabetes mellitus, on the importance of glycemic control for the timely detection of early disorders of carbohydrate metabolism – impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose; on the role of metformin in the prevention of progression of prediabetes to type 2 diabetes and cardiac pathology; on the gluco- and cardioprotective role of modern sugar-lowering drugs.

**Key words:** diabetes mellitus, early carbohydrate metabolic disorders, glycemic control, cardiovascular complications.

**For citation:** Kochergina I.I. The importance of glycemic control in patients with early forms of carbohydrate metabolism disorders in order to prevent type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (12): 57–62. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200191

Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных заболеваний в мире, его быстрый рост назвали неинфекционной эпидемией. В настоящее время число больных СД на Земле превысило 425 млн человек, причем оно непрерывно увеличивается [1], составляя 6–7%. Кроме того, примерно 1/2 от этого числа людей не знают о своем заболевании и не получают медицинской помощи. По прогнозам Международной диабетической федерации к 2045 г. число больных СД превысит 629 млн человек [1].

СД опасен развитием кардиальной патологии и достаточно высокой смертностью. Ежегодно от СД и его осложнений в мире погибают 5 млн человек. Смертность от СД и его осложнений суммарно превышает смертность от рака желудка, рака молочной железы, ВИЧ-инфекции, туберкулеза и малярии. Каждые 6 с умирает 1 больной СД и связанными с ним заболеваниями [2]. Поэтому крайне важно выявлять заболевание как можно раньше и лечить его максимально эффективно, чтобы предотвратить или отсрочить развитие острых сердечно-сосудистых осложнений и снизить смертность.

Как известно, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) стоят на 1-м месте как по заболеваемости населения Земли, так и по причинам смерти. Так, заболеваемость ССЗ в Российской Федерации по данным Росстата составила в 2017 г. 35 461 800 человек, что в 3,5 раза выше заболеваемости СД, в том числе ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда (ИМ) составляли 7 763 700 человек, cerebrovascularные болезни – 7 078 200 человек [3–5]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. от ССЗ умерли 17,9 млн человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире. 85% этих смертей произошло в результате ИМ и инсульта [3].

В РФ, как и в других странах, наблюдается рост заболеваемости СД и ССЗ. Так, по данным Федерального регистра сахарного диабета, на окончание 2018 г. в РФ состояли на диспансерном учете в лечебных учреждениях 4 584 575 человек, что составляет 3,1% населения; из них 92% – пациенты с СД 2-го типа, 6% – пациенты с СД 1-го типа, 2% – пациенты с другими типами СД. Однако истинная распространенность СД в нашей стране значительно выше.

Как показали широкомасштабные российские эпидемиологические исследования (NATION), реальное число больных составляет 9–10 млн человек, или примерно 6% населения страны, так как выявляемость СД 2-го типа не превышает 54% [1], причем основной прирост больных СД происходит в основном за счет увеличения числа больных СД 2-го типа в старших возрастных группах населения.

В настоящее время доказано наличие генетической предрасположенности к развитию СД 2-го типа, однако до сих пор не найдены гены, ответственные за его развитие, и специфические маркеры. В семьях, где есть больные СД 2-го типа, болезнь обычно наблюдается в каждом поколении у мужчин и женщин и имеет доминантный путь наследования. Предрасположенность к СД закладывается еще до рождения, в период внутриутробного развития. Так, дети с низкой массой тела при рождении – менее 2500 г («синдром маленьких детей») или дети с избыточной массой тела при рождении – более 4500 г имеют в 7 раз больший риск развития СД и ИБС к 50–60 годам, чем дети с нормальной массой тела при рождении [2].

Подавляющее большинство больных СД 2-го типа (примерно 80%) имеют избыточную массу тела или ожирение. Различают 3 типа жировой ткани: белая, бежевая и бурая. Абсолютно здоровой жировой тканью считается бурая. Белая жировая ткань выполняет много важных функций, однако если происходит эктопия жира в поджелудочную железу, мышцы или печень, то это очень опасно. Под влиянием изменения образа жизни (ИОЖ) может запускаться процесс перехода белой жировой ткани в бежевую, т.е. процесс коричневения. В белой жировой ткани синтезируется гормон адипонектин, который участвует в регуляции уровня глюкозы и расщепления жирных кислот. Ученые считают, что развитие СД 2-го типа может быть связано с нарушением регуляции секреции этого гормона. Полагают, что адипонектин выполняет защитную функцию против гипергликемии, инсулинорезистентности и атеросклероза, регулирует чувствительность к инсулину и гомеостаз глюкозы. Чем выше уровень адипонектина в крови, тем ниже риск развития СД 2-го типа, ИБС и ИМ, так как адипонектин противодействует накоплению жиров в стенках артерий и уменьшает вероятность образования тромбов. В настоящее время адипонектин является одним из наиболее достоверных биохимических предикторов СД 2-го типа [2].

Жировая ткань вырабатывает огромное количество биологически активных веществ, в том числе свободные жирные кислоты, которые отрицательно влияют на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, вырабатывающие инсулин, и на углеводный обмен. Отрицательное влияние липидов на организм человека называется липотоксичностью.

Углеводный обмен регулируется в организме человека с высочайшей точностью. Уровень глюкозы у здорового человека колеблется в пределах 3,3–5,5 ммоль/л. При повышении гликемии до 5,6 ммоль/л, т.е. на стадии самых ранних нарушений углеводного обмена или предиабета, наблюдается снижение секреции инсулина, а при достижении сахара крови 6,4 ммоль/л секреция инсулина полностью прекращается. Такое влияние гипергликемии на организм называется глюкозотоксичностью [2]. Глюкозо- и липотоксичность ведут к развитию СД 2-го типа. Человек может длительное время находиться в состоянии глюкозотоксичности, не подзревая о наличии заболевания. В этот период  $\beta$ -клетки перестают различать глюкозу и реагировать на ее повышение адекватным повышением секреции инсулина. Под влиянием даже небольшой гипергликемии происходит не только нарушение функции  $\beta$ -клеток, но и их гибель. Ко времени появления первых клинических симптомов СД 2-го типа количество  $\beta$ -клеток уменьшено на 40–60%.

В настоящее время в мире более 500 млн человек имеют нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или предиабет, который предшествует развитию СД 2-го типа [6, 7].

Различают два варианта раннего нарушения углеводного обмена: НТГ и нарушение гликемии натощак (НГН). При НТГ сахар крови натощак в пределах нормы, а через 2 ч после еды больше 7,8, но меньше 11,1 ммоль/л, т.е. уже не норма, но еще не диабет. При НГН – обратная ситуация: сахар крови натощак в капиллярной крови больше 5,5, но меньше 6,1 ммоль/л (в венозной – больше 6,1, но меньше 6,9 ммоль/л), а через 2 ч после еды меньше 7,8 ммоль/л, как у здорового человека. Диагноз СД ставится, если гликемия натощак больше 6,1 ммоль/л в капиллярной крови или больше 7,0 ммоль/л в венозной крови, а через 2 ч после еды или при случайном измерении больше 11,1 ммоль/л [1].

В разных странах существуют разные диагностические критерии предиабета. Так, Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association – ADA), 2017 г., считает критерием предиабета уровень венозной глюкозы плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л, Международная диабетическая федерация (International Diabetes Federation – IDF), 2017 г., Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ), 2017–2018 гг., Diabetes Canada (Канадская ассоциация диабета), NICE (Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи, Великобритания), 2018 г., – 6,1–6,9 ммоль/л [7–10].

В РФ так же, как и в других странах, много людей с предиабетом. Так, по данным исследования NATION, среди лиц в возрасте 20–79 лет при оценке по уровню гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) 5,7–6,4% распространенность предиабета составляет 19,3%, а при оценке по критериям НГН – гликемия венозной плазмы натощак – 6,1–6,9 ммоль/л, может возрасти до 28,1–54,8% [10].

Для диагностики предиабета в РФ применяются исследование гликемии натощак и пероральный тест на толерантность к глюкозе, однако РАЭ пока не включает  $HbA_{1c}$  в качестве самостоятельного критерия диагностики предиабета. Разные страны относятся по-разному к включению  $HbA_{1c}$  в критерии диагностики предиабета. Так, по данным ADA, NICE, Diabetes Canada,  $HbA_{1c}$  входит в перечень тестов для выявления предиабета, однако с разным диагностическим диапазоном: 5,7–6,4% (ADA) и 6,0–6,4% (NICE, Diabetes Canada). IDF и РАЭ пока не рассматривают  $HbA_{1c}$  в качестве самостоятельного критерия диагностики предиабета.

Диагноз предиабета, согласно действующим в РФ рекомендациям, выставляется только на основании выявления НГН или НТГ.

Патогенез СД 2-го типа очень сложен. В настоящее время установлено уже 11 различных нарушений, каждое из которых по отдельности и в сочетании может привести к развитию СД 2-го типа. Эти нарушения имеются в разных органах и системах: в  $\alpha$ - и  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, мышцах, жировой ткани, печени, почках, головном мозге. Кроме того, имеются инкретиновые дефекты и другие нарушения [2].

В результате, СД 2-го типа является неуклонно прогрессирующим заболеванием от предиабета до СД 2-го типа и сердечно-сосудистых осложнений, при котором постепенно нарастает снижение секреции инсулина, имеются снижение чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентность), оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, гиперглюкагонемия и повышенная продукция глюкозы печенью, что приводит к хронической гипергликемии и способствует развитию микро- и макрососудистых осложнений, которые наблюдаются уже на самых ранних стадиях нарушения углеводного обмена – на стадии предиабета.

В настоящее время в мире накоплены достоверные данные о том, что предиабет значительно повышает риск развития кардиальной патологии на всех этапах сердечно-сосудистого континуума – от эндотелиальной дисфункции до сердечной недостаточности (СН).

Чаще всего СД 2-го типа является частью метаболического синдрома, в состав которого входят: абдоминальное (висцеральное) ожирение, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушение системы гемостаза (гиперкоагуляция), гиперурикемия, хроническое субклиническое воспаление.

Самые опасные последствия СД – его системные сосудистые осложнения. Причиной развития диабетических осложнений является хроническая гипергликемия, что было убедительно доказано на огромной когорте больных (1441 пациент) в ходе ширококомпабного 20-летнего исследования при СД 1-го типа – Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [11] и 25-летнего исследования при СД 2-го типа – United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [12].

С другой стороны, в этих же исследованиях было показано, что интенсивная сахароснижающая терапия и тщательный контроль гликемии приводят к существенному снижению частоты и риска развития хронических осложнений диабета. Данные DCCT продемонстрировали возможность снижения риска развития ретинопатии, нефропатии и нейропатии при условиях хорошей компенсации СД в среднем на 50%, а снижение HbA<sub>1c</sub> на 0,9% в исследовании UKPDS привело к снижению микрососудистых осложнений при СД 2-го типа на 35%, фатального ИМ – на 18%, смертности по причине диабета – на 25%.

Печальная статистика последних лет говорит о том, что в настоящее время СД занимает 3-е место среди причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Основными причинами инвалидизации и смертности больных СД являются рано развивающиеся и быстро прогрессирующие сосудистые осложнения, которые наблюдаются уже на стадии предиабета. Это и эндотелиальная дисфункция, которая лежит в основе многих ССЗ и ассоциируется с их неблагоприятным прогнозом, и нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка, и выраженность коронарного атеросклероза [13–18].

Активный скрининг пациентов на СД перед коронарным шунтированием позволяет дополнительно выявить около 9% пациентов с СД 2-го типа и 10% – с предиабетом [15].

Распространенность ИБС у больных СД в 2–4 раза выше, риск развития острого ИМ – в 6–10 раз, мозговых инсультов – в 4–7 раз выше, а выживаемость больных после острых сосудистых катастроф в 2–3 раза ниже, чем у пациентов без диабета [14, 15]. У пациентов с предиабетом частота и выраженность кардиальной патологии была сопоставима с пациентами с СД 2-го типа, а не со здоровыми людьми.

В 75–80% случаев причиной смерти больных СД 2-го типа являются ССЗ: из них ~60% приходится на кардиоваскулярные и ~10% – на цереброваскулярные поражения [15, 19].

По данным Фремингемского исследования, включавшего наблюдение 5209 человек в течение 20 лет, ежегодная смертность от ССЗ составляла для мужчин и женщин без СД 8,5 и 3,6 на 1 тыс. человек, а при наличии СД увеличивалась в 2–5 раз – до 17,4 и 17,0 соответственно [20].

Частота ИМ в РФ очень высока. По данным Национального медицинского исследовательского центра кардиологии ИМ ежегодно диагностируется более чем у 150 тыс. человек. РФ занимает 1-е место в мире по числу ИМ.

Наиболее опасными осложнениями после перенесенного ИМ являются нарушения ритма (различные формы желудочковых аритмий наблюдались у 74–95% пациентов) и постепенное развитие СН, которая наблюдалась у 27–60% пациентов [21, 22].

Приведенные исследования показывают, что предиабет является состоянием, негативно влияющим на все этапы сердечно-сосудистого континуума, начиная с эндотелиальной дисфункции и заканчивая СН. Поэтому, учитывая высокую распространенность предиабета, необходимо актив-

ное участие не только эндокринологов, но и кардиологов, и терапевтов в его выявлении с целью своевременной профилактики развития связанных с ним ССЗ и СД 2-го типа.

СД 2-го типа начинается как нарушение углеводного обмена, а заканчивается как ССЗ. Основной причиной смерти пациентов с СД 2-го типа являются острые сердечно-сосудистые катастрофы, от которых умирают 8 из 10 пациентов. Причинами столь высокой смертности больных СД 2-го типа от острых сердечно-сосудистых катастроф является сочетание как факторов риска, которые характерны для общей популяции, – артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия, малоподвижный образ жизни, гиперкоагуляция, курение, злоупотребление алкоголем, так и факторов риска, присущих СД, – гипергликемия, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гипергликокемия, а также микроальбуминурия и протеинурия при наличии диабетической нефропатии. При этом следует отметить, что заболеваемость и смертность от ИБС у больных СД 2-го типа превышает ожидаемые уровни при простом суммировании рисков, указывая на непосредственное влияние гипергликемии на атеросклеротический процесс. Диабет и сердечно-сосудистая патология – это две стороны одной медали [23]. Не случайно Американская кардиологическая ассоциация ставит знак равенства между этими заболеваниями [24].

Особенностью клинического развития СД 2-го типа является длительное бессимптомное течение заболевания, что создает иллюзию мнимого благополучия. Длительное время пациенты не подозревают о своем заболевании, пока на первый план не выйдут тяжелые осложнения СД: нарушения зрения, ИМ, инсульт, нарушение функции почек, трофические язвы, гангрена нижних конечностей.

Длительное «немое» течение диабета приводит к тому, что диагноз СД 2-го типа, по данным международных исследований, опаздывает на 10–15 лет, а в момент регистрации диагноза, по данным UKPDS, более 50% пациентов уже имеют различные осложнения. Поражение крупных и средних сосудов (макроангиопатии): артериальная гипертензия – 39%; ИБС, ишемическая болезнь головного мозга, инсульт – 25–30%; инфаркт – 8%; поражение сосудов ног, диабетическая стопа – 25%; поражение мелких сосудов (микроангиопатии): ретинопатия, снижение зрения – 55%; нефропатия, снижение функции почек, микроальбуминурия – 30%; протеинурия – 5–10%; поражение нервов – нейропатия – 15%.

Диабетические осложнения возникают только тогда, когда СД не компенсирован и сахар крови длительное время остается повышенным. Раз возникнув, диабетические осложнения постепенно прогрессируют, существенно снижают качество жизни и сокращают ее продолжительность.

Наиболее частым сосудистым осложнением СД является ИБС, которая развивается у 70–80% больных СД 2-го типа и у 40% больных СД 1-го типа. Течение ИБС у больных СД и предиабетом имеет ряд особенностей [23–25]. Так, например, она практически одинаково часто развивается у мужчин и женщин, в то время как у больных без диабета ИБС чаще развивается у мужчин. На фоне СД в связи с наличием автономной нейропатии сердца значительно чаще, чем в популяции, встречаются безболевые формы ИБС, которые труднее диагностируются и чаще дают осложнения. Безболевые ИМ, характерные для больных СД, чаще сопровождаются нарушениями ритма и внезапной смертью. Желудочковые нарушения ритма могут стать причиной внезапной смерти у больных СД 2-го типа даже при хорошем гликемическом контроле. Например, при проведении крупного исследования ACCORD в 2008 г. [26] на фоне интенсивной терапии СД 2-го типа и достижения хороших показателей гликемии было зарегистрировано существенное увеличение смертности от кардиоваскулярных осложнений – на 22%, в связи с чем исследование было остановлено.

| Клинические характеристики/риски                           | Категории пациентов | Молодой возраст | Средний возраст | Пожилой возраст          |                                       |   |
|--|---------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|---------------------------------------|---|
|  |                     |                 |                 | функционально незначимые | функционально значимые                |   |
|  |                     |                 |                 |                          | без старческой астении и/или деменции | старческая астения и/или деменция               |
| Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии, % |                     | <6,5            | <7,0            | <7,5                     |                                       |   |
| Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии, % |                     | <7,0            | <7,5            | <8,0                     | <8,0                                  | Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии |

Исследование SAVOR-TIMI показало увеличение числа больных диабетом, нуждающихся в госпитализации по поводу СН на фоне эффективного лечения диабета.

Ученые задумались о безопасности, и прежде всего о кардиобезопасности сахароснижающей терапии.

Одно из проведенных исследований – EMPA-REG OUTCOME – показало положительное влияние препарата класса глифлозинов на снижение показателей общей и сердечно-сосудистой смертности на фоне крайне незначительного влияния на уровень сахара крови – гликемия снизилась всего на 0,3–0,4%.

В связи с этим ученые обратили внимание на негликемические эффекты сахароснижающих препаратов. Эти действия наиболее выражены у таких современных сахароснижающих препаратов, как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) и у метформина.

Таким образом, в настоящее время основными целями в лечении СД в мире стали не только коррекция уровня гликемии и HbA<sub>1c</sub>, но и главное – кардио- и нефропротекция [11, 12, 23, 24]. Лечение нарушений углеводного обмена надо начинать на самых ранних этапах, на стадии предиабета. Было доказано, что для больных диабетом наиболее опасна не норма-, гипер- или гипогликемия как таковые, а вариабельность гликемии, т.е. резкие колебания от максимальных до минимальных значений глюкозы («пики» и «долины») [23], усиливающие оксидативный стресс и дающие толчок к развитию и прогрессированию наиболее опасных кардиоваскулярных осложнений.

Актуальная проблема как эндокринологии, так и кардиологии – выявление группы риска больных СД 2-го типа по развитию фатальных нарушений ритма и внезапной кардиальной смерти. Новые технологии непрерывного мониторинга глюкозы (Continuous Glucose Monitoring System – CGMS) позволили выявлять как периоды гипергликемии, в которых пациенты обычно находятся примерно 13 ч/сут, так и кратковременные эпизоды скрытых гипогликемий и высокую вариабельность гликемии в течение суток, что невозможно было выявить с помощью обычного самоконтроля. Суточное непрерывное мониторирование уровня глюкозы автоматически измеряет гликемию каждые 5 мин, что составляет 288 раз в сутки. Одновременное мониторирование гликемии и электрокардиограммы – глюкокардиомониторирование – дает уникальную возможность исследования влияния разных уровней гликемии на динамику сердечного ритма у больных СД 2-го типа с высоким сердечно-сосудистым риском. Это позволяет на ранних этапах выявлять группу риска по развитию желудочковых нарушений ритма, синдрома приобретенного длинного интервала QT, а также оценивать влияние гипергликемии, гипогликемии и резких колебаний гликемии на вариабельность сердечного ритма и функциональное состояние миокарда с целью разработки методов профилактики развития фатальных аритмий и внезапной кардиальной смерти. Глюкокардиомониторирование, проведенное на кафедре эндокринологии РМАНПО, достоверно показало немедленное изменение ЭКГ в ответ на асимптомные гипогликемии [25].

Опасное влияние гипогликемии на развитие сердечно-сосудистой патологии было достоверно установлено в исследованиях ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) и др. [26–28]. Так, в исследовании ACCORD [26] наблюдалось увеличение смертности на фоне интенсивной терапии СД 2-го типа и снижения HbA<sub>1c</sub><6,5%. В исследовании ADVANCE [27] частота тяжелых гипогликемий в группе интенсивной терапии была почти в 2 раза выше, чем в группе стандартного лечения: 150 против 81. В исследовании VADT [28] наблюдалась более высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений в группе интенсивной терапии по сравнению со стандартной терапией – 29,3 и 25,9% соответственно.

Эти результаты заставили мировое сообщество задуматься, стоит ли так интенсивно лечить СД 2-го типа, если это сопряжено со значительным увеличением смертности.

Таким образом, с одной стороны, результаты DCCT и UKPDS показали, что хорошая компенсация СД и поддержание состояния углеводного обмена ближе к норме сочетаются со статистически значимым снижением как частоты сосудистых осложнений, так и с замедлением их прогрессирования. С другой стороны, как показали исследования ACCORD, ADVANCE, VADT и другие, слишком интенсивная терапия СД 2-го типа может привести к гипогликемиям и повышению смертности больных от кардиальных осложнений.

В связи с этим целью лечения СД является раннее начало и возможно более полная компенсация нарушений углеводного обмена без излишней интенсификации терапии.

В настоящее время согласно рекомендациям ВОЗ, IDF, ADA, Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists – AACE) и РАЭ разработаны Алгоритмы индивидуализированного выбора целей терапии сахарного диабета по HbA<sub>1c</sub> для снижения риска развития микро- и макрососудистых осложнений, 2019 г. (табл. 1, 2) [1].

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (менее 5 лет) цели лечения могут быть менее строгими.

Как видно из табл. 1, в пожилом и старческом возрасте допускается менее строгий контроль гликемии и уровень HbA<sub>1c</sub> до 8–8,5%.

Данным целевым уровням HbA<sub>1c</sub> будут соответствовать целевые значения пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы (см. табл. 2).

Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.

Главные цели лечения СД 2-го типа включают:

1. Достижение хорошего метаболического контроля: устранение симптомов гипергликемии и дислипидемии.
2. Предупреждение острых осложнений: гипогликемий и декомпенсации диабета.
3. Предупреждение развития поздних сосудистых осложнений, кардио- и нефропротекция.

Для успешного лечения СД 2-го типа и коррекции патогенетических нарушений разрабатываются все новые и новые лекарственные препараты. Сейчас их уже 7 классов [1, 2]. Пре-

**Таблица 2. Целевые значения HbA<sub>1c</sub>, пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы**

| HbA <sub>1c</sub> , % | Глюкоза плазмы натощак/перед едой, ммоль/л | Глюкоза плазмы через 2 ч после еды, ммоль/л |
|-----------------------|--|---|
| <6,5                  | <6,5                                       | <8,0  |
| <7,0                  | <7,0                                       | <9,0  |
| <7,5                  | <7,5                                       | <10,0                                       |
| <8,0                  | <8,0                                       | <11,0                                       |
| <8,5                  | <8,5                                       | <12,0                                       |

параты 1-й линии – метформин и тиазолидиндионы – воздействуют на 4 из 11 патогенетических нарушений СД 2-го типа, препараты инкретинового ряда – иДПП-4 и аГПП-1 – с учетом их гликемического и негликемического действия, влияют на 7 из них, а иНГЛТ-2 действуют на уровне почек.

Таким образом, в настоящее время есть целый ряд современных препаратов, с помощью которых можно хорошо управлять СД.

Для предотвращения перехода предиабета в СД 2-го типа исследовались различные методы: ИОЖ, снижение массы тела, физическая активность, лекарственные препараты. Положительный эффект был от ИОЖ и лекарственных препаратов. Снижение массы тела на 5–7% и усиление физической активности давали кратковременный эффект. Из целого ряда лекарственных препаратов (метформин, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы, орлистат, аГПП-1 и тиазолидиндионы) самым эффективным оказался метформин. Это показание внесено в инструкцию по применению метформина [29], в том числе и в РФ, и звучит как «профилактика СД 2-го типа у пациентов с предиабетом с дополнительными факторами риска развития СД 2-го типа, у которых ИОЖ не позволили достичь адекватного гликемического контроля». Рекомендованная при предиабете доза метформина составляет 1000–1700 мг/сут после или во время приема пищи, разделенная на 2 приема.

Эффективность и безопасность метформина в плане профилактики СД 2-го типа были изучены в исследовании DPP (Diabetes Prevention Program) и сейчас продолжают оцениваться уже в течение более чем 15 лет в следующей части этого исследования DPPPOS (Diabetes Prevention Program Outcomes Study), посвященной оценке возможности длительной профилактики СД 2-го типа и сердечно-сосудистых осложнений [30].

Проведенные исследования выявили многочисленные положительные эффекты метформина: уменьшение массы тела у лиц с предиабетом, снижение уровня С-реактивного белка, тканевого активатора плазминогена, продуктов перекисного окисления липидов, улучшение эндотелиальной функции и липидного профиля, снижение систолического артериального давления (особенно у лиц с НТГ и ожирением) и уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка [31–35].

Для успешной диагностики и лечения предиабета и СД необходим регулярный самоконтроль гликемии [36, 37]. Современные российские рекомендации 9-го выпуска 2019 г. [1] рекомендуют усилить самоконтроль и увеличить частоту измерений гликемии как при СД 1-го, так и при СД 2-го типа – не менее 4 раз в сутки, при декомпенсации – несколько раз в сутки, особенно при наличии кардиальных осложнений. При необходимости делают гликемический профиль, который включает измерение глюкозы крови натощак, до и через 2 ч после основных приемов пищи (завтрак, обед, ужин), перед сном и в середине ночи. Контроль гликемии необходим до и после физической нагрузки, при возникновении интеркуррентных заболеваний. Исследователи установили, что умение управлять диабетом и успех лечения на 95% зависит от пациента, так как пациент сам

осуществляет контроль гликемии и сам принимает решение о необходимости коррекции сахароснижающей терапии: изменяет дозу вводимого инсулина или других сахароснижающих препаратов, корригирует количество хлебных единиц в диете и физическую активность.

В настоящее время вылечить СД невозможно, но им можно хорошо управлять. Успех лечения/управления СД и предиабетом во многом зависит от того, насколько пациент вовлечен в программу терапии, от его знаний о своем заболевании, мотивации, поведения, обучения принципам самоконтроля [23, 36–39].

Таким образом, для профилактики СД 2-го типа и ССЗ очень важной является информированность врачей различных специальностей – эндокринологов, кардиологов, терапевтов, врачей общей практики и других – о ранних формах нарушения углеводного обмена – НТГ и НГН, характерных для предиабета, и о возможности эффективной коррекции этих нарушений с помощью ИОЖ и метформина. Важна также информированность пациентов о необходимости раннего выявления и своевременного лечения предиабета в целях предотвращения его перехода в СД 2-го типа и кардиальную патологию.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares no conflict of interest.

#### Литература/References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. (доп.). М., 2019. [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovo, A.Yu. Maiorova. 9-i vyp. (dop.). Moscow, 2019 (in Russian).]
2. Диабетом можно управлять: вызов привычному образу жизни как надежда наших пациентов. Интервью с А.С. Аметовым. Consilium Medicum. 2017; 19 (10): 118–22. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.10.118-122 [Diabetes can be operated: challenge the habitual way of life as the hope of our patients. Interview with A.S. Ametov. Consilium Medicum. 2017; 19 (10): 118–122. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.10.118-122 (in Russian).]
3. ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания. WHO. www.who.int. 2019. [ВОЗ. Serdechno-sosudistye zabolovaniya. WHO. www.who.int. 2019 (in Russian).]
4. Статистический сборник, 2017 г. www.rosminzdrav.ru [Statisticheskii sbornik, 2017 g. www.rosminzdrav.ru (in Russian).]
5. IDF Diabetes Atlas. 6-th ed. 2013.
6. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. Diabetes Care 2018; 41 (Suppl. 1): S13–S27. DOI: 10.1093/dm/41/1/S13-S27
7. 2017 IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf
8. Ekoe JM, Goldenberg R, Katz P. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Screening for Diabetes in Adults. Can J Diabetes 2018; 42 (Suppl. 1): S16–S19. DOI: 10.1016/j.cjcd.2017.10.00427
9. NICE 2017 Type 2 diabetes: prevention in people at high risk. nice.org.uk/guidance/ph38.
10. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. Совет экспертов: Барбараш О.Л., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Шестакова М.В. и др. Рос. кардиол. журн. 2019; 24 (4): 83–91. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-83-91 [Prediabet kak mezhdistsiplinarnaya problema: opredelenie, riski, podkhody k diagnostike i profilaktike sakharnogo diabeta 2 tipa i serdechno-sosudistyykh oslozhenii. Sovet ekspertov: Barbarash O.L., Voevoda M.I., Galstian G.R., Shestakova M.V. et al. Ros. kardiolog. zhurn. 2019; 24 (4): 83–91. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-83-91 (in Russian).]
11. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977–86.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837–53.
13. Структура сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в РФ за 2004 г. Клин. медицина 2005; 1: 3–8. [Struktura serdechno-sosudistoi zabolvaemosti i smertnosti v RF za 2004 g. Klin. meditsina 2005; 1: 3–8 (in Russian).]

14. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T. Mortality from coronary artery disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
15. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1141–7.
16. Eringa EC, Serne EH, Meijer RI et al. Endothelial dysfunction in (pre)diabetes: Characteristics, causative mechanisms and pathogenic role in type 2 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2013; 14 (1): 39–48. DOI: 10.1007/s11154-013-9239-7.
17. Caballero AE, Arora S, Saouaf R et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48 (9): 1856–62.
18. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В. и др. Предоперационный статус и госпитальные осложнения коронарного шунтирования у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа. *Рос. кардиол. журн.* 2018; 5: 40–8. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-40-48  
[Sumin A.N., Bezdenezhnykh N.A., Bezdenezhnykh A.V. et al. Predoperatsionnyi status i gospital'nye oslozhneniia koronarnogo shuntirovaniia u patsientov s prediabetom i sakharnym diabetom 2 tipa. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2018; 5: 40–8. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-40-48 (in Russian).]
19. Neaton JD, Wentworth DN, Cutler J, Kuller L. Risk factors for death from different types of stroke. Multiple Risk Factor Intervention trial Research Group. *Ann Epidemiol* 1993; 3: 493–99.
20. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Frammingam study. *JAMA* 1979; 241: 2035–8.
21. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и пути по ее снижению. *Кардиология.* 2009; 2: 267–72.  
[Oshchepkova E.V. Smertnost' naseleniia ot serdечно-sosudistykh zabolevaniy v Rossiiskoi Federatsii i puti po ee snizheniiu. *Kardiologiya.* 2009; 2: 267–72 (in Russian).]
22. Бетуганова Л.В., Эльгаров А.А., Байсултанова М.Г. и др. Инфаркт миокарда: частота, половозрастные, профессиональные и клинические особенности. *Кардиосомастика.* 2014; 2: 10–4.  
[Betuganova L.V., Elgarov A.A., Baysultanova M.B. et al. Myocardial infarction: frequency, professional, clinical and sex-related peculiarities, medical rehabilitation. *Cardiosomatics.* 2014; 2: 10–4 (in Russian).]
23. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. Учебное пособие. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.  
[Ametov A.S. Type 2 diabetes. Problems and solutions. Tutorial. 2-e izd, pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (in Russian).]
24. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 464–6.
25. Аметов А.С., Черникова Н.А., Пьяных О.П., Ермакова Е.А. Роль и место глюкокардиомониторирования в оценке кардиологических рисков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В кн.: Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. Уч. пособие. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; с. 821–91.  
[Ametov A.S., Chernikova N.A., P'nyanikh O.P., Ermakova E.A. The role and place of glucocardio-monitoring in assessing cardiologic risks in patients with type 2 diabetes. In the book: Ametov A.S. Type 2 diabetes. Problems and solutions. Tutorial. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2014; s. 821–91 (in Russian).]
26. ACCORD Study Group. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.
27. ADVANCE Collaborative Group Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
28. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *Engl J Med* 2009; 360: 129–39.
29. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Глюкофаж® П N014600/01.  
[Instruktsiia po primeneniiu lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Gliukofazh® P N014600/01 (in Russian).]
30. Goldberg RB, Aroda VR, Bluemke DA 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025483.
31. Goldberg RB, Tempresa MG, Mather KJ et al. Lifestyle and metformin in interventions have a durable effect to lower CRP and tPA levels in the Diabetes Prevention Program except in those who develop diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37 (8): 2253–60. DOI: 10.2337/dc13-2471.
32. Mohan M, Al-Talabany S, McKinnie A et al. Metformin regresses left ventricular hypertrophy in normotensive patients with coronary artery disease without type 2 diabetes mellitus – the met-remodel trial. *Heart* 2018; 104: A6. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-BCS.6.
33. Vitale C, Mercurio G, Cornoldi A et al. Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005; 258 (3): 250–6. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2005.01531.x.
34. Goldberg R, Tempresa M, Otvos J et al. Lifestyle and metformin treatment favorably influence lipoprotein subfraction distribution in the Diabetes Prevention Program. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (10): 3989–98. DOI: 10.1210/jc.2013-1452.
35. Zhou L, Liu H, Wen X et al. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients *J Hypertens* 2017; 35 (1): 18–26. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001119
36. Анциферов М.Б., Котешкова О.М. Управление сахарным диабетом: организация и значение самоконтроля. *Трудный пациент.* 2009; 7 (10).  
[Antsiferov M.B., Koteschkova O.M. Upravlenie sakharnym diabetom: organizatsiia i znachenie samokontrolya. *Trudnyi patsient.* 2009; 7 (10) (in Russian).]
37. Кочергина И.И. Самоконтроль гликемии у больных сахарным диабетом и кардиальной патологией с помощью глюкометра «Контур ТС». *Кардиосомастика.* 2014; 5 (3–4): 14–9.  
[Kochergina I.I. Self-monitoring of blood glucose in patients with diabetes and cardiac pathology with the Meter Contour TS use. *Cardiosomatics.* 2014; 5 (3–4): 14–9 (in Russian).]
38. Dedov I, Shestakova M, Galstyan G et al. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 115: 90–5. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.02.010.
39. Симонова Г. И., Мустафина С. В., Печенкина Е. А. Распространенность метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске. *Бюл. СО РАМН.* 2011; 31 (5): 100–6.  
[Simonova G. I., Mustafina S. V., Pechenkina E. A. Rasprostranennost' metabolicheskogo sindroma v Sibiri: populiatsionnoe issledovanie v g. Novosibirske. *Biul. SO RAMN.* 2011; 31 (5): 100–6 (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Кочергина Ирина Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, сетевая каф. ЮНЕСКО «Биоэтика сахарного диабета». E-mail: kii7@yandex.ru

Irina I. Kochergina – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, UNESCO Bioethics of Diabetes Mellitus. E-mail: kii7@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020