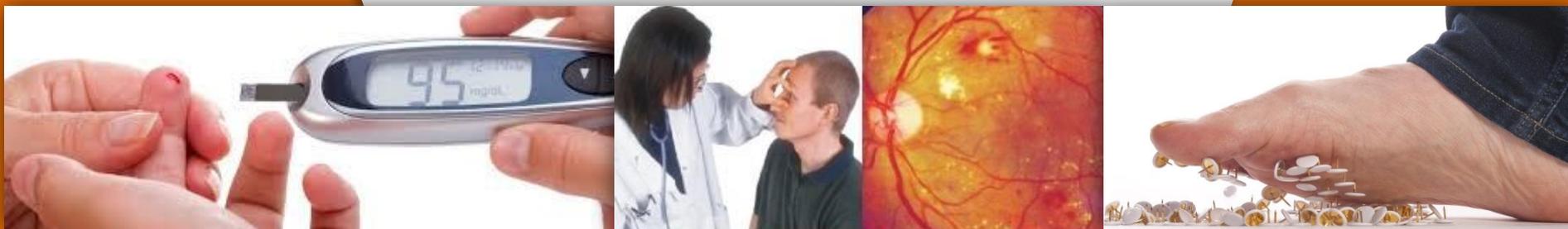


ПРЕДИАБЕТ

ВРЕМЯ ДЕЙСТВОВАТЬ

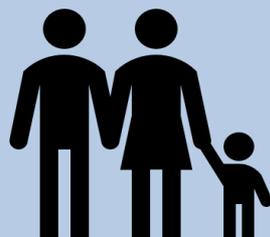


Раскрытие информации

- 1. Предоставленная презентация проводится при финансовой поддержке Merck**
- 2. Информация, предоставляемая лектором не обязательно отражает мнение, идеи и взгляды Merck**

"БОЛЕЗНЬ ЛЕГЧЕ ПРЕДУПРЕДИТЬ ЧЕМ ЕЕ ЛЕЧИТЬ"

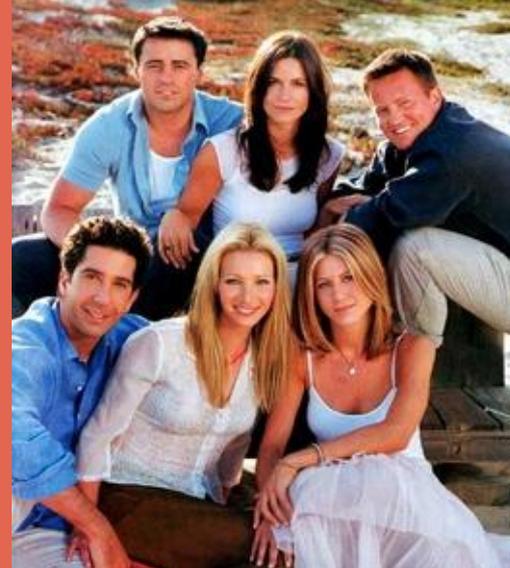
- Гиппократ



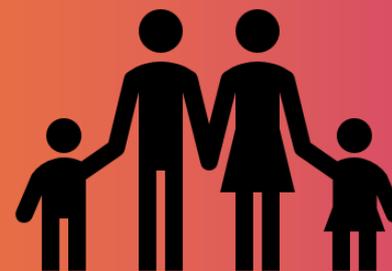
[Эта фотография](#), автор: неизвестен, лицензия: [CC BY-NC-ND](#).



"Будущее
принадлежит
медицине
профилактической"



ПИРОГОВ Н.И.



[Эта фотография](#), автор: неизвестен,
лицензия: [CC BY-SA](#).

Medicine

Then and Now

Во всем мире ~~по данным ВОЗ на конец 2018 г.~~ **процднырм воз на 425 млн. пациентов с СД**

- В РК насчитывается около **320** тысяч человек (в 2004 году насчитывалось 110 тысяч пациентов)



- В СКО около **15** тысяч человек

- Во всем мире в настоящее время насчитывается **7** млрд. человек



- В РФ насчитывается около **6** млн. пациентов

- Количество пациентов с СД неуклонно растет и к 2030 году ожидается **511** млн. человек

- Ежегодно от причин так или иначе связанных с СД погибают около **5** млн. человек

КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИАБЕТОМ

-??????????

Что такое – Предиабет?



- ✓ Предиабет занимает промежуточное положение по значениям гликемии между нормальными показателями и сахарным диабетом 2 типа.^{1,2}
- ✓ Предиабет характеризуется нарушением гликемии натощак (НГН) и/или нарушением толерантности к глюкозе (НТГ).¹
- ✓ Пациенты с предиабетом имеют повышенный риск развития в будущем сахарного диабета 2 типа.^{1,2,3}

Параметры	Норма	Предиабет	СД 2 типа
Глюкоза плазмы натощак (ГПН)	< 6,1	6,1 - 7,0	≥ 7,0
Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ)	< 7,8	7,8 - 11,1	≥ 11,1
Гликированный гемоглобин (HbA1c)	< 5,7	5,7 - 6,4	≥ 6,5

Определение предиабета



По МКБ-10 такому состоянию соответствуют номера:



- R73.0 – отклонения результатов нормы теста на толерантность к глюкозе
- R 73.9 – глипергликемия неясного генеза

Определение предиабета



По МКБ-11 такому состоянию соответствуют номера:

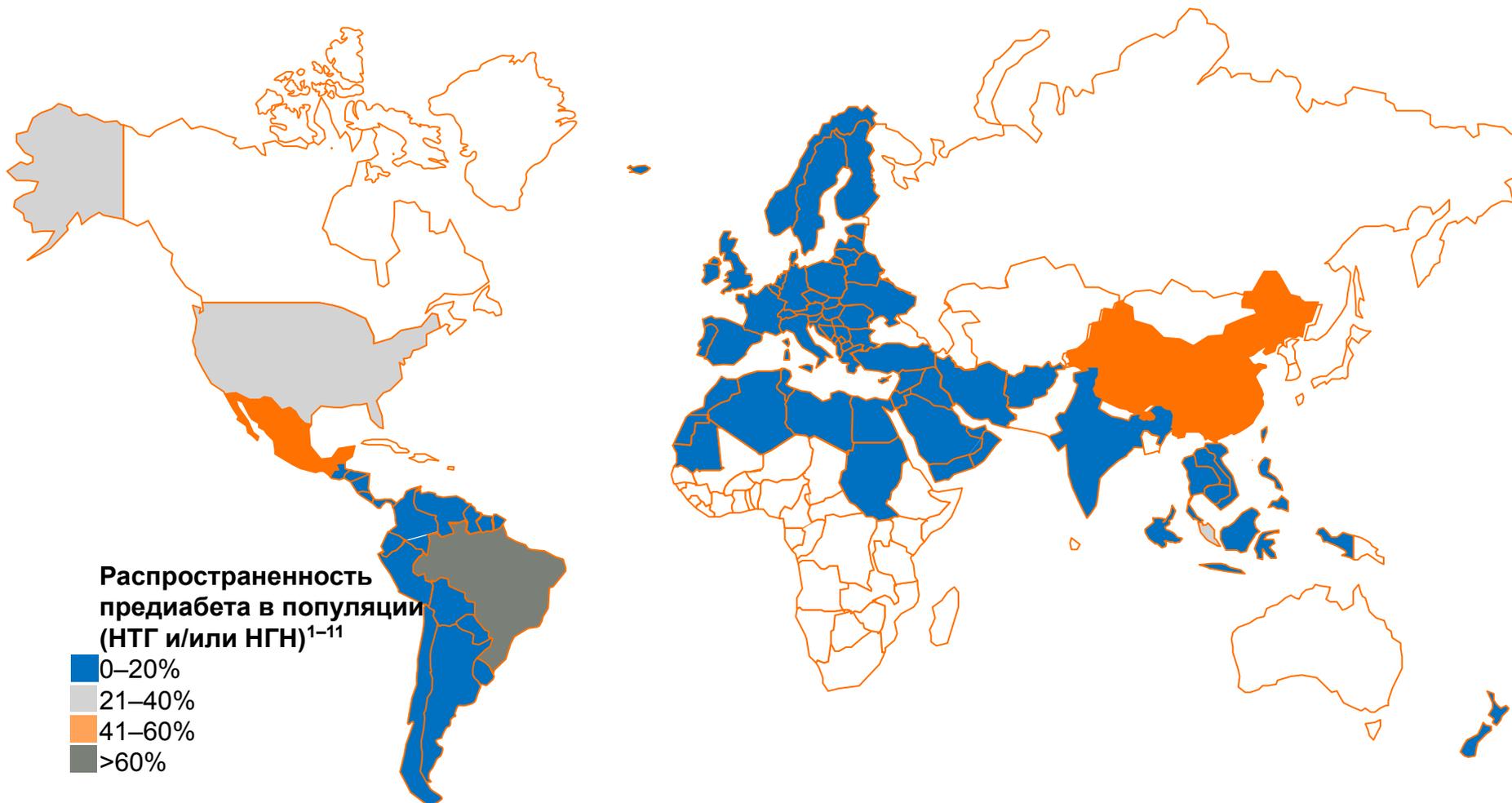


- **5A40.0** — Нарушение гликемии натощак;
- **5A40.1**– Нарушение толерантности к глюкозе

Патофизиология предиабета



Распространённость предиабета в мире^{1–11}



НТГ, нарушение толерантности к глюкозе; НГН, нарушение гликемии натощак

1. Nascimento de Matos L, et al. *Sao Paulo Mec* 2011;129(5):300–308; 2. Colagiuri S. *Med Clin N Am* 2011;95:299–307; 3. Xu Y, et al. *JAMA* 2013;310(9):948–958; 4. Anjana RM, et al. *Diabetologia* 2011;54(12):3022–3027; 5. Soewondo P et al. *Med J Indones* 2011;20:283–294; 6. Mustafa N, et al. *Diabetes Care* 2011;34:1362–1364; 7. Guerrero-Romero F, et al. *Metab Syndr Relat Disord* 2008;6(1):15–23; 8. Zvarova K, et al. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2013;33(1):8–12; 9. Coppell KJ, et al. *NZ Med J* 2013;126(1370):23–42; 10. Satmann I, et al. *Eur J Endocrinol* 2013;28:169–180; 11. Rhee MK, et al. *Diabetes Care* 2010;33:49–54

Клиническое значение предиабета



У лиц с предиабетом высокий риск развития СД 2^{1,2}

Каждый год у 11% людей с предиабетом развивается СД 2 типа³

Предиабет часто ассоциируется с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и приводит к микрососудистым изменениям:

Факторы риска ССЗ

- Избыточная масса тела⁴
- Дислипидемия⁴
- Артериальная гипертензия⁴
- Метаболический синдром⁴
- Системное воспаление⁴
- Окислительный стресс⁴

Микрососудистые изменения

- Ретинопатия⁵
- Нефропатия⁶
- Нейропатия⁷

НТГ, нарушение толерантности к глюкозе; НГН, нарушение гликемии натощак

1. ADA. *Diabetes Care* 2015;38:S1–S93; 2. Nathan DM, et al. *Diabetes Care* 2007;30(3):753–759; 3. Bergman M. *Endocrine* 2013;44(3):623–633; 4. Bergman M. Treatments of prediabetes. *Louvain Med* 2012;131(3):104–113; 5. Cheng YJ, et al. *Diabetes Care* 2009;32(11):2027–2032; 6. Garg V, et al. *Clin Exp Nephrol* 2015;19(5):895–900; 7. Ziegler D, et al. *Diabetes Care* 2008;31:464–469

Необходимость вмешательства



- Микро- и макрососудистые изменения, развивающиеся на этапе предиабета, ассоциируются с увеличением риска развития ССЗ уже на этапе выявления СД 2 типа ¹.
- У большинства пациентов с предиабетом развивается СД 2 типа в последующие годы².
- Рандомизированные клинические исследования продемонстрировали, что изменение образа жизни и применение лекарственных препаратов приводят к снижению риска развития сахарного диабета 2 типа¹.

Лечение предиабета: изменение образа жизни



- Клинические исследования изменения образа жизни при предиабете

Исследование	Вид	Количество, длительность	Критерии отбора	Методы лечения	Изменение риска (%)
Malmö ¹	РКИ	181, 5 лет	НТГ, впервые выявленный СД	Диета, ФН	-63
Da Qing ²	РКИ	577, 6 лет	НТГ	Диета с/без ФН	-31 до -46
Finnish DPS ³	РКИ	522, 3.2 года	НТГ	Диета, ФН	-58
DPP ⁴	РКИ	3234, 2.8 года	НТГ/НГН	Интенсивное вмешательство	-58
Kosaka ⁵	РКИ	458, 4 года	НТГ	Интенсивное вмешательство	-67

РКИ, рандомизированное клиническое исследование; НТГ, нарушение толерантности к глюкозе; НГН, нарушение гликемии натощак; ФН – физическая нагрузка

1. Erikson KF et al. Diabetologia 1991;34:891-8; 2. Pan XR et al. Diab Care 1997;20:537-4453-759; 3. Tuomilehto J et al. N Engl J Med 2001;44:1343-50; 4. DPP Research Group. N Engl J Med 2002;346:393-403; 5. Kosaka K et al. Diab Res Clin Pract 2005;67:152-62

Возможность изменения образа жизни в повседневной практике



- **Успешное изменение образа жизни эффективно в отношении снижения прогрессирования НТГ в сахарный диабет 2 типа¹.**
- **Интенсивное изменение образа жизни в рамках исследования DPP (Программа по профилактике сахарного диабета) состояло из 16-ти индивидуальных учебных занятий со специалистом (с учетом индивидуальных особенностей) и последующих ежемесячных индивидуальных или групповых занятий. Цель занятий – снижение массы тела на $\geq 7\%$, соблюдение низкокалорийной диеты с ограничением жиров и умеренные физические нагрузки - ≥ 150 минут в неделю.²**
- **Мероприятия по изменению образа жизни, которые проводились в исследовании сложно применить в реальной клинической практике¹.**
- **Системы здравоохранения, особенно в развивающихся странах, могут иметь ограниченные экономические и технические ресурсы³.**
- **Большинство участников клинических исследований в последующем снова набирали вес^{2, 4}.**

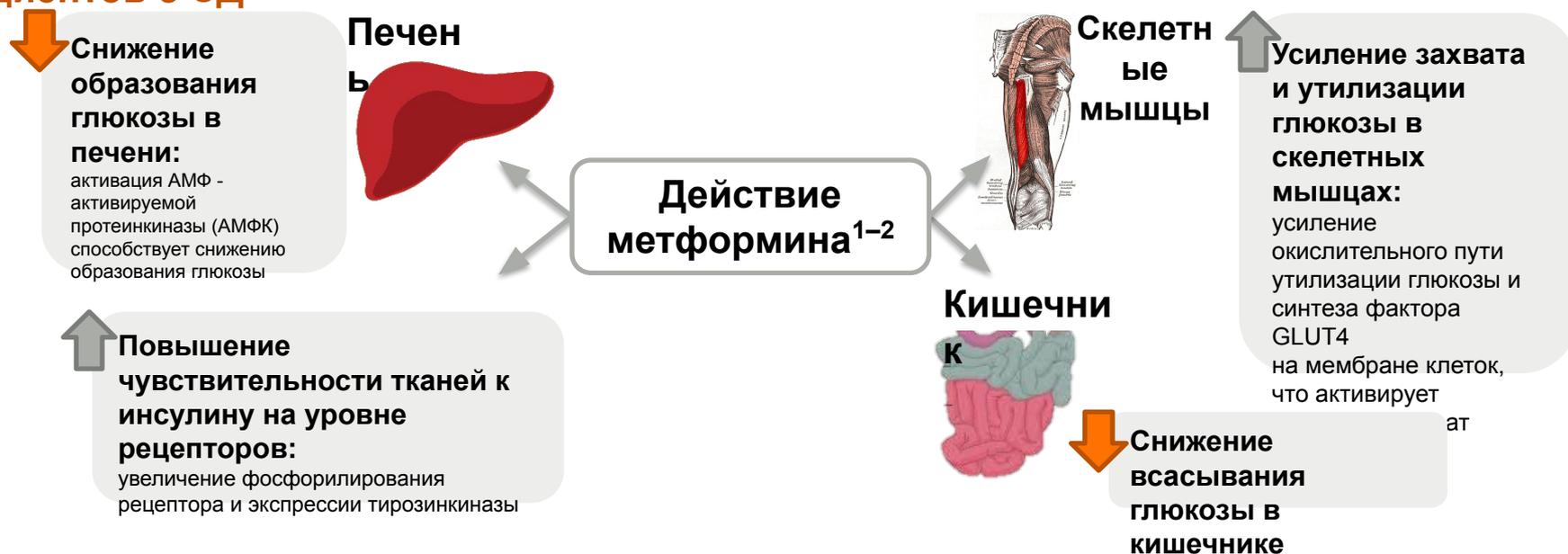
НТГ, нарушение толерантности к глюкозе; НГН, нарушение гликемии натощак

Механизм действия метформина

Метформин – представитель класса бигуанидов, снижающий тощаковый и постпрандиальный уровень глюкозы (ППГ) в плазме.¹

Метформин контролирует уровень гликемии, усиливая действие инсулина в печени и скелетных мышцах²

Метформин является одним из очень немногих эффективных сахароснижающих препаратов, снижающих сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с СД³



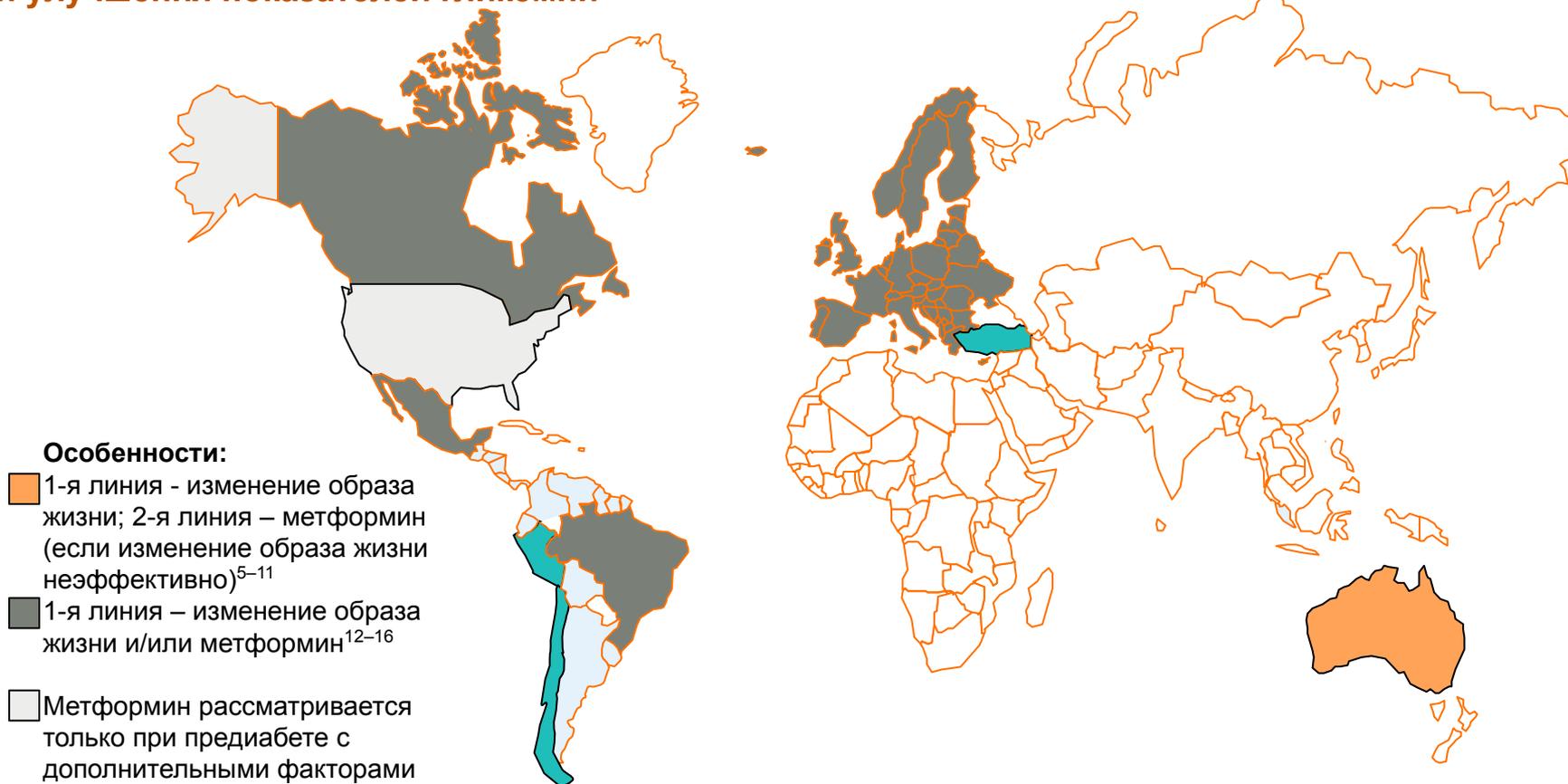
АМФ, аденозинмонофосфат; АМФК, АМФ-активируемая протеинкиназа; ППГ, постпрандиальная глюкоза

1. Violett B, et al. *Clin Sci* 2012;122:253–270; 2. Giannarelli R, et al. *Diabetes Metab* 2003;29(4 Pt 2):6S28–6S35; 3. UKPDS. *Lancet* 1998;12(352):854–865

Метформин для лечения предиабета: алгоритмы терапии



Международные алгоритмы терапии рекомендуют применять метформин при неэффективности мероприятий по изменению образа жизни в отношении снижения массы тела и улучшения показателей гликемии¹⁻⁴



1. ADA. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl. 1):S31–S32; 2. Alberti KG, et al. *Diabetic Med* 2007;24:451–463; 3. EMRO. EMRO Technical Publications Series 32. Accessed from: <http://applications.emro.who.int/dsaf/dsa664.pdf>; 4. Rosenzweig JL, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(10):3671–3689; 5. Twigg SM, et al. *Med J Aust* 2007;186:461–5; 6. Guzman JR. *Ac Farmacéutica* 2011; 7. Ministerio de Salud. *Serie Guías Clínicas Minsal* 2010; 8. Malaysian Endocrine Metabolic Society. 2009; 9. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. *Guía Clínica Práctica en Diabetes Mellitus* 2012;10(Suppl1); 10. Sociedad Peruana de Endocrinología. *Congreso Internacional en Prediabetes y Síndrome Metabólico* 2012; 11. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu* 2013; 12. CDA. Accessed from: <http://www.diabetes.ca/files/cpg2008/cpg-2008.pdf>; 13. European Society of Cardiology. Available from: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/escguidelines/Pages/diabetes.aspx>; 14. Instituto Mexicano del Seguro Social. *Evidencias y Recomendaciones* 2009 (Extract); 15. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Guía Práctica Clínica en el SNS* 2008. 16. Sociedade Brasileira de Diabetes. *Posicionamento Oficial SBD* n°3 2011.

Эффективность метформина при предиабете: краткий обзор



Показано значительное снижение риска прогрессирования предиабета (главным образом НТГ) в сахарный диабет у населения следующих стран:

США (исследования DPP¹, DPPOS^{2,3})

Индия (исследование IDDP)⁴

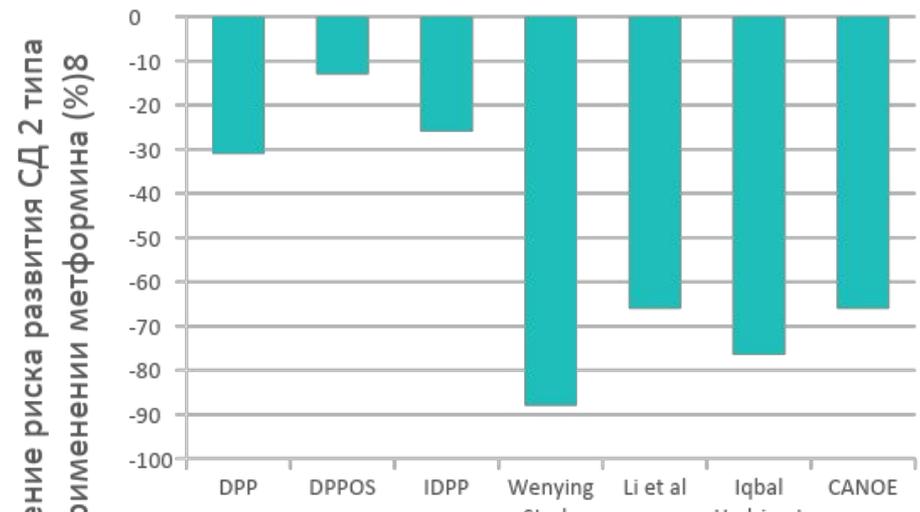
Китай^{5,6}

Пакистан⁷

Канада (исследование CANOE, в комбинации с росиглитазоном)⁸

Исследования DPP и DPPOS: эффективность и безопасность препарата Глюкофаж® при предиабете (15-лет наблюдения)^{1-3,9}

Данные клинических исследований о влиянии метформина на риск развития сахарного диабета



DPP, Программа по профилактике СД; DPPOS, Продленная программа по профилактике СД; IDPP, Индийская программа по профилактике СД; НТГ нарушения толерантности к глюкозе

1. DPP Research Group. *N Engl J Med* 2002;346:393–403; 2. DPP Research Group. *Lancet* 2009;374:1677–1686; 3. DPPOS. *Lancet Diabetes Endocrinol*, published online September 14, 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00291-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00291-0) 4. Ramachandran A, et al. *Diabetologia* 2006;49:289–297; 5. Wenying Y, et al. *Chin J Endocrinol Metab* 2001;17:131–134; 6. Li CL, et al. *Diabet Med* 1999;16:477–481; 7. Iqbal Hydrie MZ, et al. *J Nutr Metab* 2012;867604; 8. Zinman B, et al. *Lancet* 2010;376:103–111; 9. Hostalek U, et al. *Drugs* 2015;75:1071–1094

Лечение предиабета: Фармацевтическая продукция



- Клинические исследования применения метформина при предиабете

Исследование	Вид	Количество участников, длительность	Критерии отбора	Дозировка	Сравнение	Изменение риска (%)
DPP ¹	РКИ	3234, 2.8 года	НТГ/НГН	2x850мг	Плацебо+сИОЖ	-31
DPPOS ^{2,3}	РКИ, открытое, продленный период наблюдения	2766, 10.7 года	НТГ/НГН	2x850мг	Плацебо+иИОЖ	-18
IDPP ⁴	РКИ	531, 2.5 года	НТГ	2x500мг	Плацебо+сИОЖ	-26
Wenying ⁵	КИ	321, 3 года	НТГ	3x250мг	Плацебо+сИОЖ	-77
Li ⁶	РКИ, двойное слепое	70, 1 год	НТГ	3x250мг	Плацебо	-66
Iqbal Hydrie ⁷	РКИ	317, 1.5 года	НТГ	3x250мг	сИОЖ	-77
CANOE ⁸	РКИ, двойное слепое	207, 3.9 года	НТГ	2x250мг+ росиглитазон	Плацебо+сИОЖ	-66

1. D
onli

Endocrinol Metab 2001;17:131–134; 6. Li CL, et al. *Diabet Med* 1999;16:477–481; 7. Iqbal Hydrie MZ, et al. *J Nutr Metab* 2012;867604; 8. Zinman B, et al. *Lancet* 2010;376:103–111;

зантности к
ed
J

Исследования DPP и DPPOS: эффективность и безопасность препарата Глюкофаж® при предиабете (15-лет наблюдения)^{1-3,9}

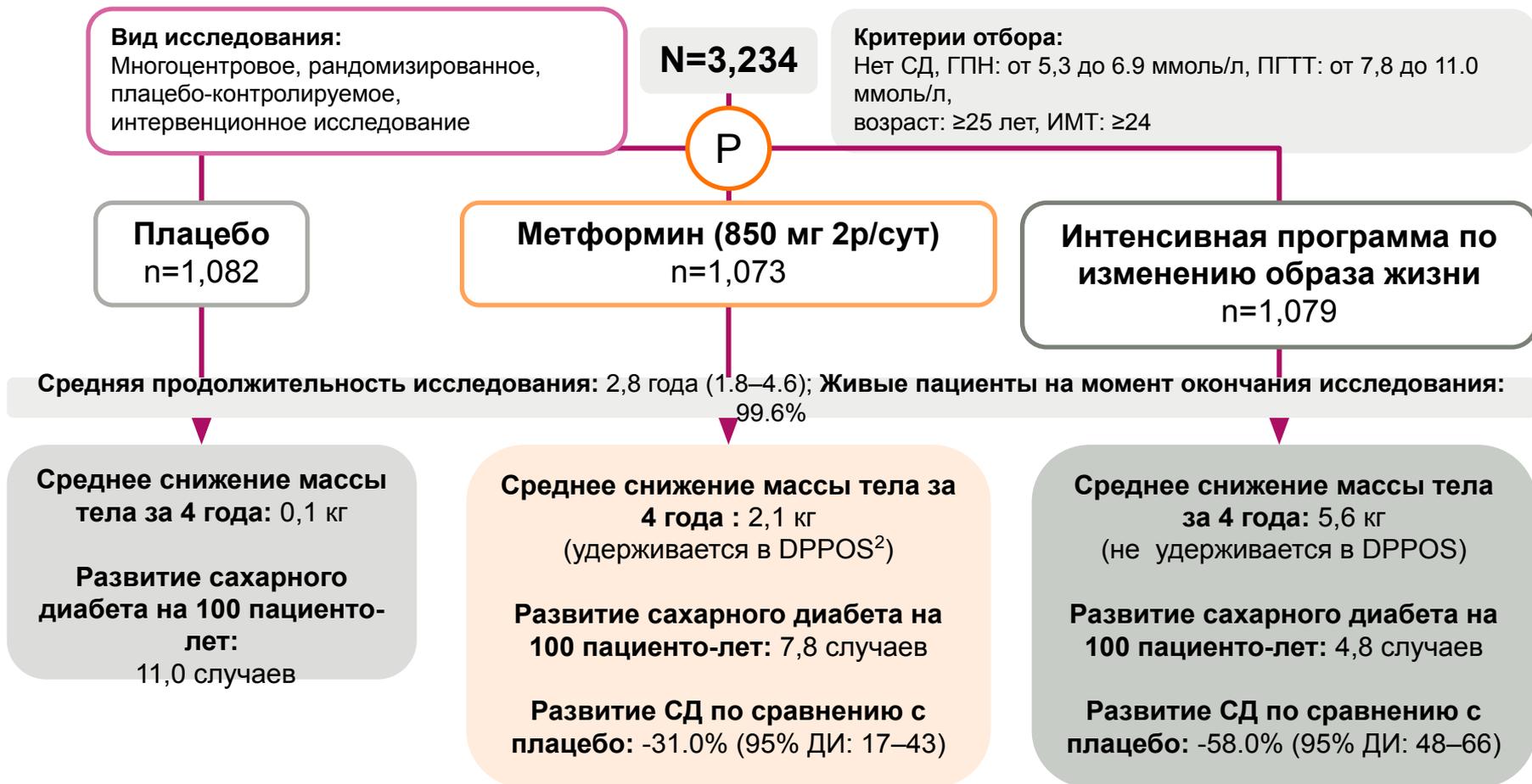
DPP 1996-2002:

Предупреждение развития сахарного диабета 2 типа у лиц с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ)

DPPOS 2002-2013:

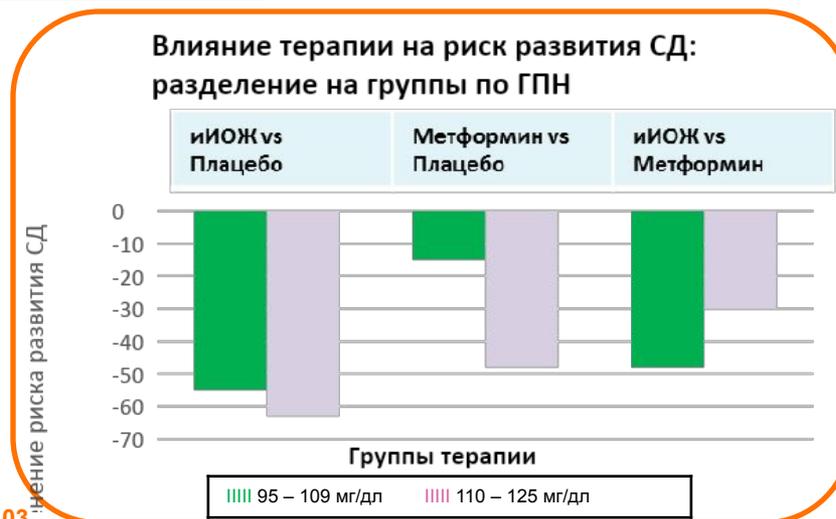
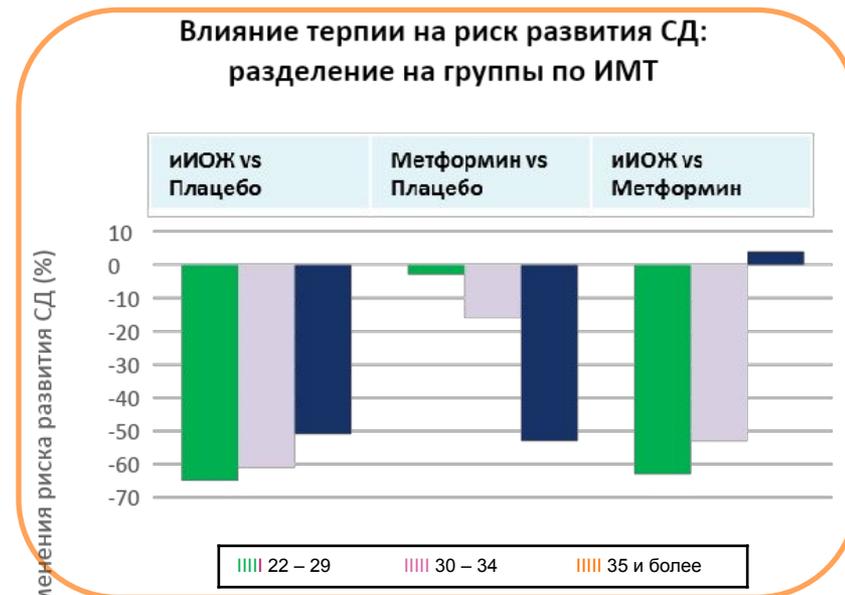
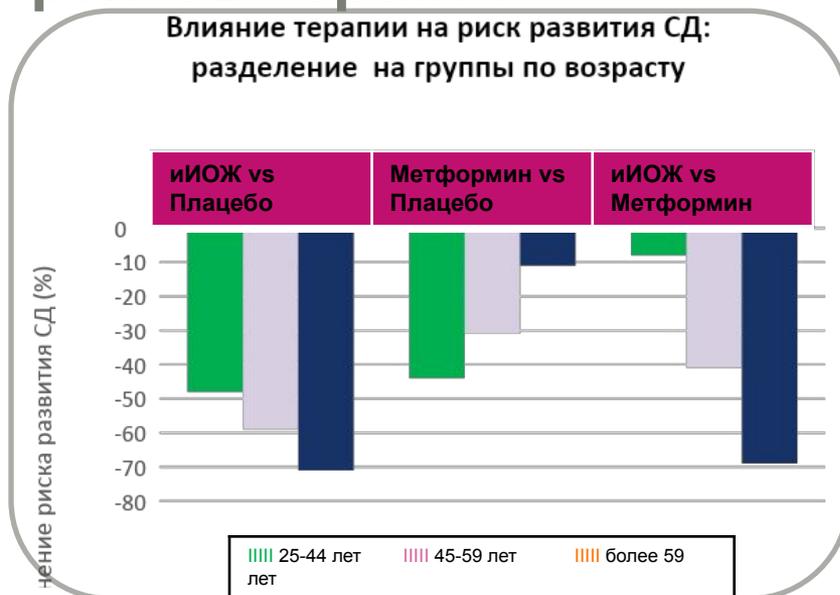
Предупреждение осложнений СД: нефропатия, ретинопатия, поражение нервной и сердечно-сосудистой системы.

Программа профилактики СД (DPP): краткий обзор¹



ИМТ, индекс массы тела; DPP, Программа профилактики СД; ГПН, глюкоза плазмы натощак; ПГТТ, пероральный глюкозо-толерантный тест; Р, рандомизация

DPP: стратификация по возрасту, ГПН и ИМТ и сравнительный анализ эффектов терапии¹



ИМТ, индекс массы тела; ГПН, глюкоза плазмы натощак
 DPP, программа профилактики СД;
 иИОЖ, интенсивное изменение образа жизни

Исследование DPP.

Резюме:

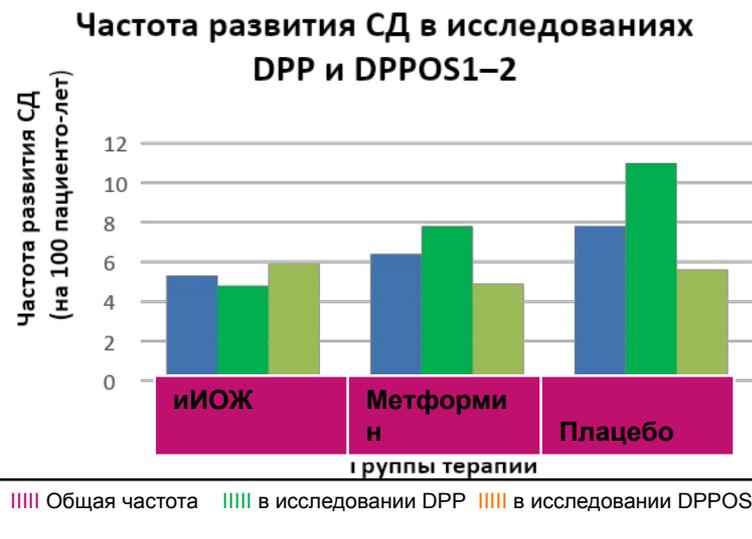


- Согласно данным DPP, метформин был менее эффективен, чем интенсивное изменение образа жизни.¹
- Интенсивное изменение образа жизни главным образом сводилось к снижению массы тела >7%, строгой низкокалорийной диете с ограничением жиров и умеренным физическим нагрузкам 150 минут в неделю.¹
 - Приверженность (особенно длительная) к мероприятиям по интенсивному изменению образа жизни низкая. В социальной среде реализация данного метода крайне сложна.
- По сравнению со стандартным изменением образа жизни (более легко реализуемым) метформин был более эффективен.¹

Исследование DPP Outcomes Study (DPPOS): обзор результатов^{1,2}



- 2766 участников DPP
- n=910, интенсивное изменение образа жизни (DPP);
n=924, метформин (Глюкофаж®);
n=932, плацебо¹
- Приём плацебо был прекращён; приём метформина в дозе 850 мг 2 р/сутки был продолжен



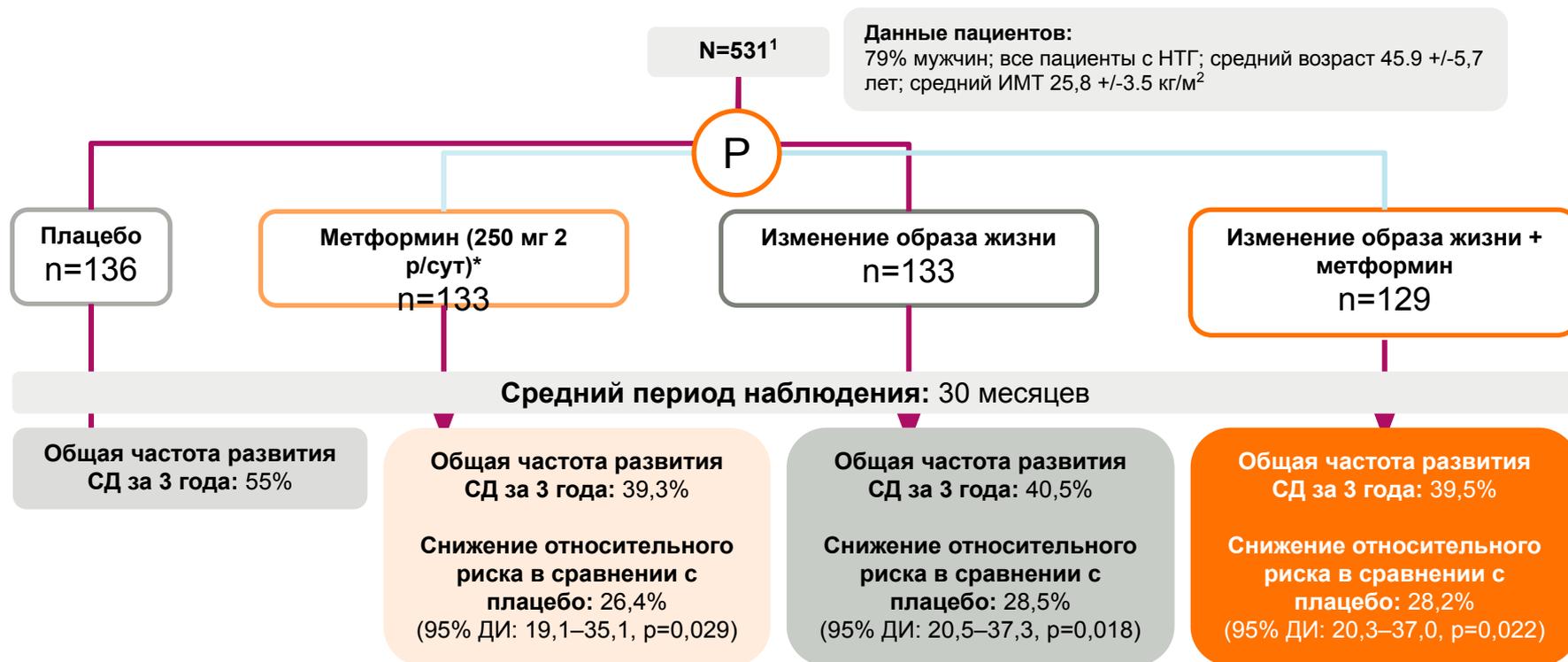
В течение 10-ти лет после рандомизации в DPP у участников группы изменения образа жизни наблюдалось вначале снижение массы тела, затем увеличение. У группы метформина снижение массы тела могло удерживаться.

Частота развития СД в последующие годы составила 5,9 на 100 пациенто-лет (5,1–6,8) в группе изменения образа жизни, 4,9 (4,2–5,7) в группе метформина и 5,6 (4,8–6,5) в группе плацебо.

Улучшение функции β -клеток и чувствительности тканей к инсулину ассоциировалось с реверсией к нормальным показателям толерантности к глюкозе ($p < 0.0001$). Отмечалась обратная зависимость риска развития СД с улучшением функции β -клеток и чувствительности тканей к инсулину.²

ИОЖ, интенсивное изменение образа жизни; DPP, Программа профилактики СД; DPPOS, Исследование исходов программы профилактики СД

Индийская программа профилактики СД (IDPP)^{1,2}



Количество пациентов с высоким уровнем ЛПНП-хс уменьшились только в группах активного лечения (не в группе плацебо)²

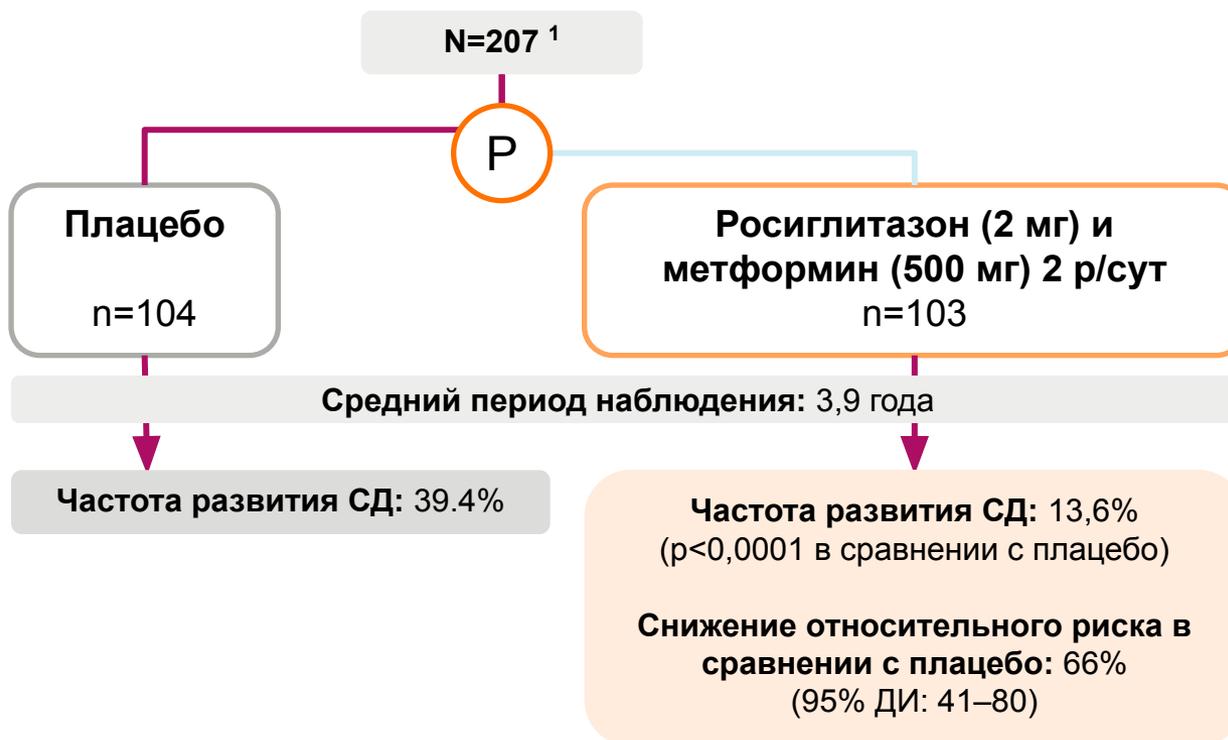
Частота встречаемости АГ увеличивалась во всех группах, независимо от вида лечения²

СС заболеваемость была ниже в группах активного лечения, самая низкая в группе метформина (p=0,013 в сравнении с группой контроля)²

*Более низкая доза, по сравнению с исследованием DPP, объясняется меньшими антропометрическими характеристикам жителей Южной Азии по сравнению с жителями Северной Америки

ИМТ, индекс массы тела; DPP, Программа профилактики СД; IDPP, Индийская программа профилактики СД; НТГ, нарушение толерантности к глюкозе; ЛПНП, липопротеиды низкой плотности

Исследование CANOE: двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование¹



Снижение риска развития СД² было сопоставимо с данными в других исследованиях применения метформина при предиабете

Эффективная профилактика СД может быть достигнута при использовании комбинации низких доз препаратов, что приводит к минимизации побочных эффектов

В 70% случаев повышение уровня глюкозы выявляют терапевты



Кто чаще всего выявляет
повышение уровня глюкозы?

70%

Терапевты

15%

Эндокринологи

7%

Кардиологи

6%

Неврологи

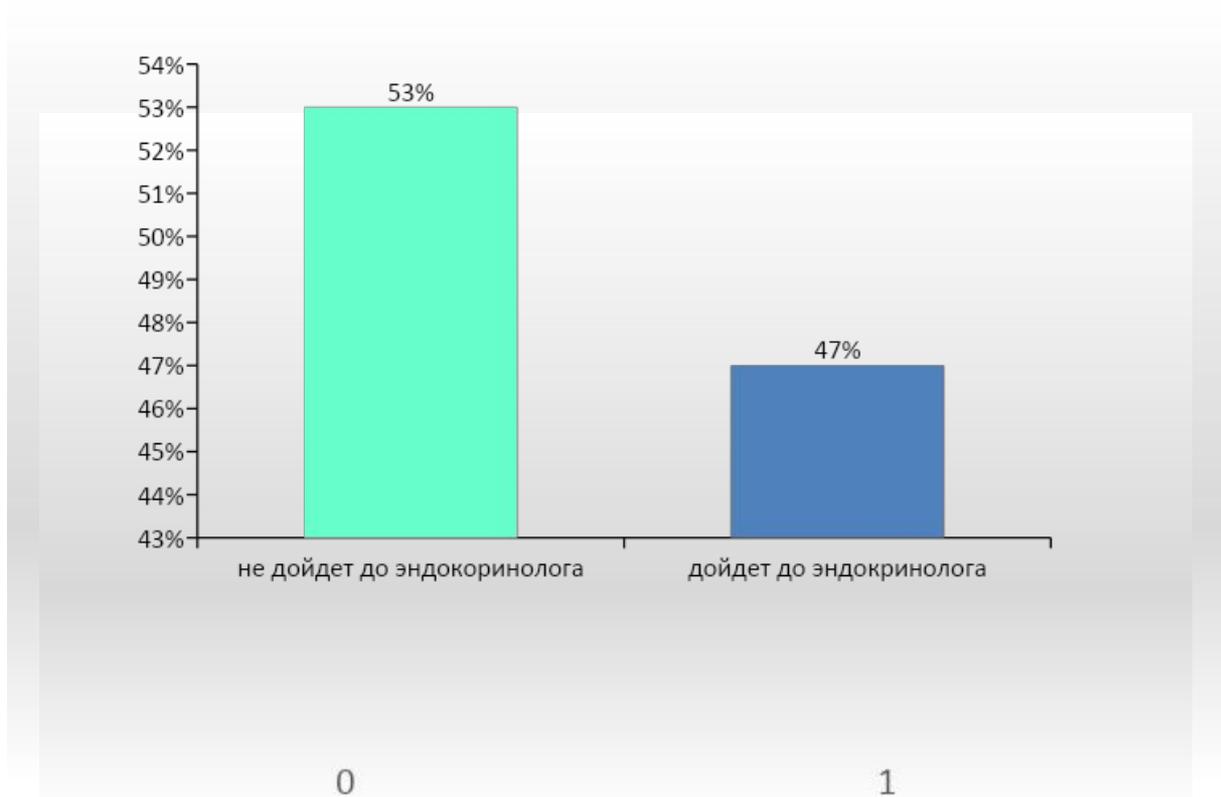
2%

Другие

Менее половины пациентов доходит до эндокринолога



Сколько пациентов, которых терапевт направляет за лечением к эндокринологу, доходит до специалиста?





Проект клинических рекомендаций разработан экспертами Российской ассоциации эндокринологов.

В феврале 2015 г. состоялось первое заседание экспертной комиссии под председательством профессора А.С. Аметова, и по итогам заседания было принято решение о создании проекта российских клинических рекомендаций по профилактике СД типа 2.

В июне 2016 г. состоялось второе заседание рабочей группы, в ходе которого была согласована основная концепция рекомендаций.

1 марта 2017 г. проект клинических рекомендаций был обнародован на III Всероссийском конгрессе эндокринологов в Москве.

Алгоритм терапии предиабета метформином



Переносимость метформина при предиабете



В ходе исследования DPP НЯ со стороны ЖКТ чаще регистрировались в группе метформина в сравнении с плацебо, но были незначительно выражены и непродолжительны

Нежелательные явления	Плацебо	Метформин	Изменение образа жизни
Желудочно-кишечные (количество событий/100 пациенто-лет)*	30,7	77,8†	12,9†
Костно-мышечные (количество событий/100 пациенто-лет)‡	21,1	20,0	24,1†
Госпитализации			
Участники с одной и более госпитализацией (% от количества участников)	16,1	15,9	15,6
Частота (количество госпитализаций/100 пациенто-лет)	7,9	8,4	8,0
Средняя продолжительность (дни)	3	3	3
Смертность (количество/100 пациенто-лет)	0,16	0,20	0,10

Таблица модифицирована группой исследователей DPP. *N Engl J Med* 2002;346(6):393–403

- НЯ со стороны ЖКТ: диарея, метеоризм, тошнота и рвота; † $p < 0,0167$ по сравнению с плацебо; ‡У большинства участников - костно-мышечные НЯ в виде миалгии, артрита или артралгии.
- НЯ – нежелательные явления

**Была доказана эффективность и безопасность
Метформина для взрослых пациентов, у которых
изменение образа жизни не приводило к
достаточному антигипергликемическому эффекту при
предиабете¹**

**Применение метформина на стадии предиабета
приведет к снижению СС риска и риска развития
микрососудистых осложнений²**

**Чем более выражена инсулинорезистентность и/или
дисфункция β -клеток, тем более высока вероятность
развития СД³**

**Улучшение данных показателей лежит в основе предупреждения
развития СД**

Другие препараты для лечения предиабета

- Клинические исследования тиазолидиндионов при предиабете**

Исследование	Вид	Количество участников, продолжительность	Критерии отбора	Препарат	Доза	Сравнение	Изменение риска (%)
CANOE ¹	РКИ, ДСИ	207 3,9 года	НТГ	Росиглитазон	2x2мг + метформин	Плацебо + сИОЖ	-66
DREAM ²	РКИ	5269 3 года	НТГ/НГН	Росиглитазон	8мг	Плацебо + сИОЖ	-60
TRIPOD ³	РКИ, ДСИ	266 2,5 года	ГСД в анамнезе	Троглитазон	400мг	Плацебо	-55
Act NOW ⁴	РКИ, ДСИ	602 2,4 года	НТГ	Пиоглитазон	45мг	Плацебо + сИОЖ	-72
IDPP-2 ⁵	РКИ, ДСИ	407 5 лет	НТГ	Пиоглитазон	30мг	Плацебо + сИОЖ	---

РКИ, рандомизированное клиническое исследование; ДСИ, двойное слепое исследование; НТГ, нарушение толерантности к глюкозе; НГН, нарушение гликемии натощак; ГСД, гестационный СД; сИОЖ, стандартное изменение образа жизни

Другие препараты для лечения предиабета

Исследование	Вид	Количество участников, продолжительность	Критери и отбора	Препарат	Доза	Сравнение	Изменение риска (%)
STOP NIDDM ¹	РКИ, ДСИ	1429 3.3 года	НТГ/НГН	Акарбоза	3x100мг	Плацебо	-25
Kawamori ²	РКИ, ДСИ	1780 1 год	НТГ	Воглибоза	3x0.2мг	Плацебо+сИОЖ	-41
XENDOS ³	РКИ, ДСИ	3305 4 года	НТГ/ожирение	Орлистат	3x120мг	Плацебо+сИОЖ	-37
SEQUEL ⁴	РКИ, ДСИ	475 2 года	НТГ/НГН /МС	Фентермин, топирамат	7.5-15мг 46-92мг	Плацебо+сИОЖ	-71 до -79
BLOOM /BLOSSOM ⁵	РКИ, ДСИ	6136 1 год	ИНГН/*ГГ	Лоркасерин	2x10мг	Плацебо+сИОЖ	-36 (ГГ)
NAVIGATOR ⁶	РКИ, ДСИ	9306 5 лет	НТГ	Натеглинид	3x60мг	Плацебо+сИОЖ	+7

РКИ, рандомизированное клиническое исследование; ДСИ, двойное слепое исследование; НГН, нарушение гликемии натощак; НТГ, нарушение толерантности к глюкозе; МС, метаболический синдром; сИОЖ, стандартное изменение образа жизни; *ГГ 5,7-6,4%

Переносимость лекарственных препаратов



Польза от терапии должна быть сопоставима с безопасностью и переносимостью лечебного воздействия ¹.

Известные неблагоприятные реакции:²

Метформин: тошнота, рвота, диарея

Пиоглитазон: набор веса, задержка жидкости, переломы костей, рак мочевого пузыря?, панкреатит?

аГПП-1 рецепторов: тошнота, панкреатит?

Ингибиторы α -глюкозидазы: желудочно-кишечные расстройства, метеоризм

Международные рекомендации acino по предиабету

Ассоциация	Год	Рекомендации
ADA ¹	2013	Пациенты с НТГ, НГН или HbA1c в пределах 5,7 - 6,4%, должны быть направлены на современные эффективные профилактические программы... Назначение метформина при данных показателях следует особенно рекомендовать при ИМТ > 35кг/м ² , возрасте менее 60 лет или при гестационном сахарном диабете в анамнезе.
ADS/ ADEA ²	2007	...Для профилактики сахарного диабета, люди с предиабетом, с избыточной массой тела или ожирением, нуждаются в коррекции образа жизни. Медикаментозное лечение также может быть рекомендовано, но при условии неэффективности изменения образа жизни в течение 6 месяцев.
CDA ³	2008	Интенсивное изменение образа жизни... может привести к снижению риска развития СД2 у пациентов с НТГ на 60%. Развитие СД2 при предиабете также может быть предотвращено медикаментозным лечением: метформин (снижает риск на ≈ 30%), акарбоза (снижает риск на ≈ 30%) и тиазолидиндионы (снижают риск на ≈ 60%).
ESC/ EASD ⁴	2006	Людям с высоким риском СД2 должна быть разработана индивидуальная программа изменения образа жизни, и, при необходимости, назначено медикаментозное лечение, уменьшающее риск развития диабета, или задерживающее его появление. Данные мероприятия также снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний. У людей с НТГ, развитие СД2 может быть отсрочено с помощью определённых препаратов (таких как метформин, акарбоза, росиглитазон).
IDF ⁵	2006	..когда изменение образа жизни не приводит к желаемому снижению массы тела, и/или улучшению толерантности к глюкозе, лечащим врачом должна быть рассмотрена возможность назначения метформина в дозе 250 – 850 мг 2 р/сут (в зависимости от переносимости) для профилактики СД 2. Акарбоза также может быть рекомендована в случае переносимости препарата ... Препаратом следующего ряда для пациентов с ожирением является орлистат.

- **Изменение образа жизни с низкокалорийным питанием, физические нагрузки не менее 150 минут в неделю и снижение массы тела на 5-7% - первичная стратегия профилактики СД¹.**
- **Изменение образа жизни со снижением массы тела может быть трудно осуществимым мероприятием в повседневной практике².**
- **Медикаментозное лечение является обоснованным выбором, как дополнение к диете и физическим нагрузкам, у пациентов без достаточного клинического ответа на изменение образа жизни^{2,3}.**
- **Польза от терапии должна быть сопоставима с безопасностью и переносимостью лечебного воздействия⁴.**

Предиабет: лечить или не лечить?



Лечить!



В ноябре 2018 в Казахстане одобрено показание к применению Глюкофажа® XR:



- Снижение риска и профилактика сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с избыточным весом, с нарушением толерантности к глюкозе и/или нарушенной гликемией натощак и/или повышенным уровнем гликированного гемоглобина, у которых: высокий риск развития сахарного диабета 2 типа;
- Лечение сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов, особенно у пациентов с избыточным весом, когда диетотерапия и физические нагрузки не приводят к надлежащему гликемическому контролю.

Глюкофажа® XR

Единственный оригинальный метформин, Показан для пациентов с предиабетом.



ГЛЮКОФАЖ XR – ЕДИНСТВЕННЫЙ МЕТФОРМИН В КАЗАХСТАНЕ, ОДОБРЕННЫЙ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СД 2-ГО ТИПА

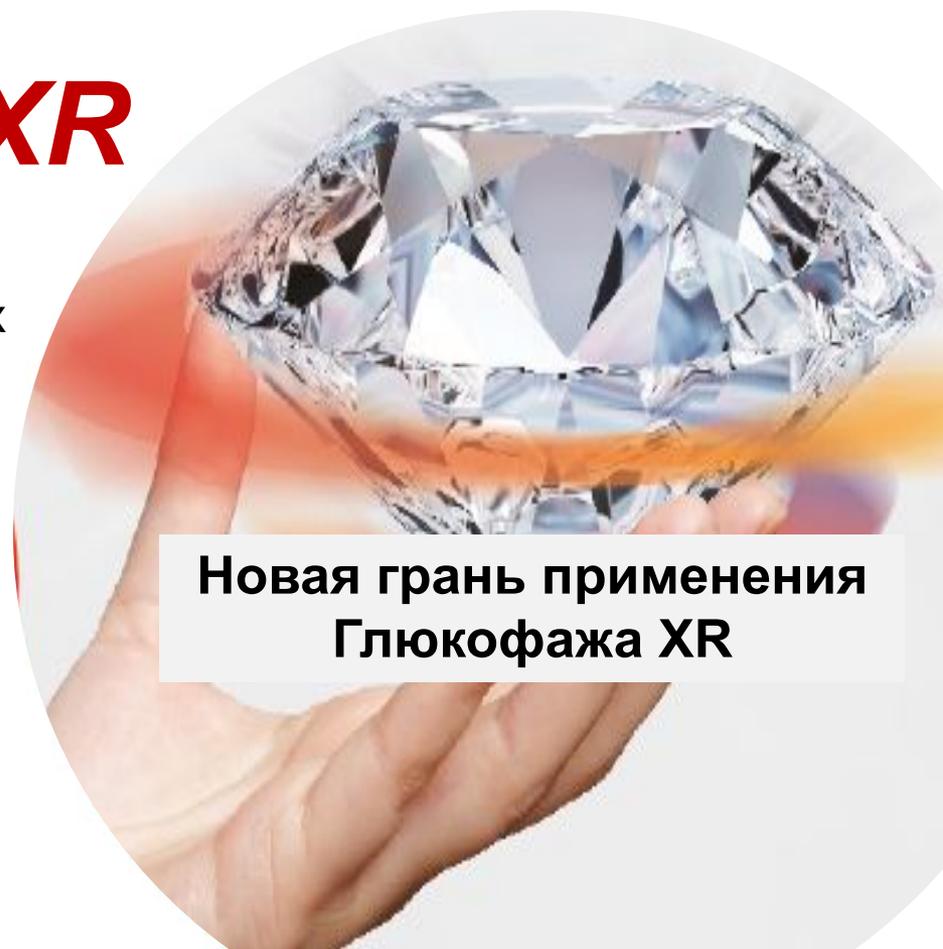


у пациентов с предиабетом
с дополнительными факторами
риска развития СД 2-го типа

Глюкофаж XR

Снижение риска и профилактика
сахарного диабета 2 типа у взрослых
пациентов:

- ✓ с избыточным весом,
- ✓ с нарушением толерантности к
глюкозе и/или
- ✓ нарушенной гликемией натощак,
и/или
- ✓ повышенным уровнем
гликированного гемоглобина



**Новая грань применения
Глюкофажа XR**

Сокращённая инструкция по медицинскому применению препарата Глюкофаж XR®*



Международное непатентованное название: Метформин. Лекарственная форма: Таблетки пролонгированного действия 750 мг и 1000 мг Показания к применению: Снижение риска и профилактика сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с избыточным весом, с нарушением толерантности к глюкозе и/или нарушенной гликемией натощак и/или повышенным уровнем гликированного гемоглобина, у которых: - высокий риск развития сахарного диабета 2 типа; - прогрессирует сахарный диабет 2 типа, несмотря на активное изменение образа жизни в течение 3-6 месяцев. Лечение сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов, особенно у пациентов с избыточным весом, когда диетотерапия и физические нагрузки не приводят к надлежащему гликемическому контролю. Глюкофаж® XR может применяться в форме монотерапии, или в сочетании с другими оральными противодиабетическими средствами, или с инсулином. Способ применения и дозы: *Взрослые пациенты с нормальной функцией почек (СКФ \geq 90 мл/мин). Снижение риска развития сахарного диабета* - лечение должно быть начато с дозы 500 мг 1 раз в сутки во время ужина - через 10-15 дней от начала терапии рекомендовано провести оценку уровня гликемии (глюкозотолерантный тест и/или уровень гликемии натощак и/или гликированного гемоглобин должны быть в пределах нормы). Медленное увеличение дозы может способствовать улучшению желудочно-кишечной переносимости. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 4 таблетки (2000 мг) в сутки во время ужина. - рекомендован регулярный мониторинг (каждые 3-6 месяцев) гликемического статуса (оценка глюкозотолерантного теста, гликемии натощак, гликированного гемоглобина). решение о повторной оценке продолжения терапии может быть принято в случае, если пациент успешно модифицировал образ жизни и питания. *Монотерапия и сочетание с другими оральными противодиабетическими средствами. Таблетки пролонгированного действия 750 мг:* Глюкофаж® XR 750 мг предназначен для пациентов, которые уже получали таблетки метформина (длительного или немедленного высвобождения). Доза Глюкофаж® XR 750 мг должна быть эквивалентна суточной дозе таблеток метформина (длительного или немедленного высвобождения), до 1500 мг максимально, следует принимать с вечерним приемом пищи. После 10 - 15 дней лечения рекомендуется проверить при помощи измерения глюкозы в крови, что доза Глюкофаж® XR 750 мг достаточна. *Таблетки пролонгированного действия 1000 мг:* Глюкофаж® XR 1000 мг следует принимать один раз в день с вечерним приемом пищи, при этом максимальная рекомендуемая доза составляет 2 таблетки в день. Глюкофаж® XR 1000 мг предусмотрен для поддерживающей терапии у пациентов, в данное время принимающих либо 1000 мг, либо 2000 мг метформина гидрохлорида. При переходе суточной дозы Глюкофаж® XR должна быть эквивалентна текущей суточной дозе метформина гидрохлорида. Для пациентов, получающих метформин гидрохлорид в дозе более 2000 мг в день, переход на Глюкофаж® XR не рекомендован. Если гликемического контроля не удается достичь при приеме максимальной дозы Глюкофаж® XR в 2000 мг один раз в день, то следует рассматривать режим приема два раза в день, при котором обе дозы принимаются с пищей, во время утреннего и вечернего приема пищи. Если гликемического контроля все же достичь не удается, пациентов можно перевести на стандартные таблетки метформина гидрохлорида с максимальной суточной дозой 3000 мг в день. Побочные действия. Во время начала лечения наиболее частыми нежелательными реакциями являются тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита, которые в большинстве случаев проходят самопроизвольно. *Расстройство нервной системы:* искажение вкусовых ощущений *Желудочно-кишечные расстройства* тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита. Переносимость для желудочно-кишечного тракта можно повысить путем медленного увеличения дозы. Противопоказания: гиперчувствительность к метформину или любым вспомогательным веществам; любой вид метаболического ацидоза (лактатацидоз, диабетический кетоацидоз); диабетическая прекома; тяжелая почечная недостаточность (СКФ $<$ 30 мл/мин); почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина $<$ 60 мл/мин); острые заболевания с потенциалом изменения функции почек, такие как: обезвоживание, тяжелая инфекция, шок. Острое или хроническое заболевание, которое может приводить к гипоксии тканей, такое как: сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок. Печеночная недостаточность, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм. *Лекарственные взаимодействия Нерекомендуемые сочетания Алкоголь* Острая алкогольная интоксикация ассоциирована с повышенным риском кислomолочного ацидоза при острой алкогольной интоксикации, *Иодсодержащие контрастные средства:* Применение метформина необходимо прекратить до или во время проведения исследования с применением йодсодержащих контрастных средств и возобновлять не ранее, чем через 48 часов после исследования и только после того, как функция почек была повторно проанализирована и не было выявлено последующих ухудшений. *Сочетания, требующие мер предосторожности при их применении* Некоторые лекарственные средства, такие как НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2, блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, особенно петлевые, могут повышать риск возникновения лактатацидоза вследствие их потенциального отрицательного влияния на функцию почек. *Лекарственные препараты с присутствующей гипергликемической активностью* Например, глюкокортикоиды (при системном и местном пути введения) и симпатомиметики. Может потребоваться более частый мониторинг уровня глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости следует корректировать дозировку метформина при лечении другим препаратом и при прекращении его приема. При совместном применении метформина с другими лекарственными средствами необходимо соблюдать осторожность, особенно у пациентов с почечной недостаточностью из-за возможного повышения концентрации метформина в плазме. Особые указания *Беременность и лактация* Неконтролируемый диабет во время беременности (диабет при беременности или постоянный) ассоциирован с повышенным риском врожденных пороков и перинатальной смертности. Ограниченное количество данных о применении метформина у беременных женщин не свидетельствует о повышенном риске развития врожденных пороков. Исследования на животных не свидетельствуют о неблагоприятном влиянии на беременность, развитие эмбриона или плода, роды или постнатальное развитие. Когда пациентка планирует забеременеть, и во время беременности, рекомендуется не проводить лечение диабета метформин, а применять инсулин для поддержания уровня глюкозы в крови настолько близким к нормальному, насколько это возможно, чтобы снизить риск пороков развития у плода. Метформин экскретируется в грудное молоко человека. У вскармливаемых грудью новорожденных/младенцев никаких нежелательных явлений не выявлялось. Однако, поскольку имеются лишь ограниченные данные, грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения метформин. Решение о прекращении грудного вскармливания должно приниматься с учетом оценки пользы грудного вскармливания и потенциального риска нежелательного влияния на человека. *Детородная функция* Метформин не влиял на детородную функцию самок и самцов крыс, когда его вводили в дозах до 600 мг/кг/день, что приблизительно втрое больше максимальной рекомендуемой дозы для человека на основании сравнения площади поверхности тела. *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами* Монотерапия метформином не вызывает гипокалиемию и, следовательно, не оказывает действия на способность управлять автомобилем и механизмами. Однако пациентам следует проявлять бдительность в отношении риска гипокалиемию, когда метформин применяется в сочетании с другими противодиабетическими средствами (например, производными сульфонилмочевины, инсулином или меглитинидами). Условия отпуска из аптек: По рецепту Производитель Мерк КГАА, Германия Держатель регистрационного удостоверения Мерк Сероно Лтд, Фелтем, Великобритания Наименование и страна предприятия-упаковщика Мерк Сантэ с.а.с., Франция Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства ТОО «Ацино Каз»

г. Алматы, ул. Бегалина, 136 «А»

Номер телефона: 8 (727) 291 61 51

Адрес электронной почты PV-KAZ@acino.swiss

Кому проводить скрининг нарушений углеводного обмена?



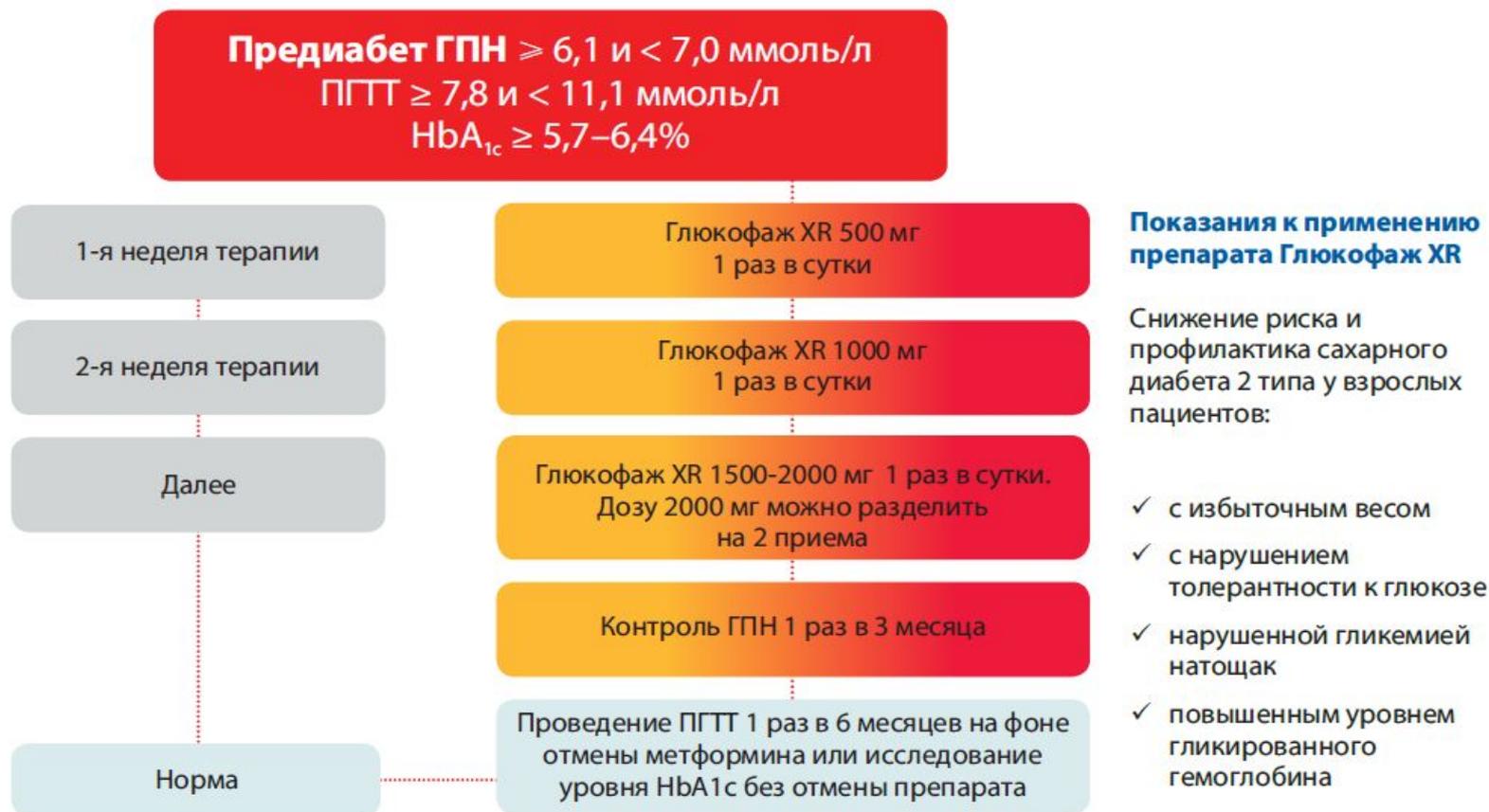
1. Всем пациентам старше 45 лет
2. Пациентам с **избыточной массой тела или ожирением** (ИМТ больше 25 кг/м²), у которых есть один или несколько следующих факторов риска:
 - **НвА1с >5,7%**
 - **Сахарный диабет 2 типа у родственников 1 родства**
 - **Женщины, у которых был диагностирован гестационный диабет**
 - **Кардиоваскулярные события**
 - **Артериальная гипертензия $\geq 140/90$ ммоль/л, либо пациент на гипотензивной терапии**
 - **Уровень ЛПВП < 0,9 ммоль/л или/и уровень триглицеридов >2,82 ммоль/л**
 - **Низкая физическая активность**
 - **Женщины с поликистозом яичников либо другие симптомы, ассоциированные с инсулинорезистентностью (серьезное ожирение)**

Если результаты нормальные, тестирование следует повторять с минимальными интервалами в 3 года, при этом рассматривать возможность более частого тестирования в зависимости от начальных результатов и уровня риска

Алгоритм диагностики предиабета



АЛГОРИТМ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ГЛЮКОФАЖ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИАБЕТОМ



Аметов А.С. Проект клинических рекомендаций. Профилактика развития СД типа 2: роль и место метформина. Эндокринология: новости, мнения, обучение. №1, 2017.

Доказательная база метформина

Ключевые этапы,
подтверждающие лидирующую роль препарата в
современной терапии СД 2 типа

1957–1959: Первые клинические испытания препарата.

1959: Регистрация Глюкофажа 500 мг во Франции.

1998: **Результаты UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)** Глюкофаж у пациентов с сахарным диабетом 2 типа снижает риск развития угрожающих жизни макроангиопатий, чего не наблюдается при лечении другими сахароснижающими препаратами.

2001: Введена новая доза Глюкофажа таблетки по 1000мг, позволяющая оптимизировать терапию Глюкофажем с целью обеспечения максимального снижения риска диабетических осложнений.

2002: По данным исследования **Diabetes Prevention Program**, Глюкофаж значительно снижает скорость прогрессирования сахарного диабета 2 типа в группах высокого риска.

2004 Появление Глюкофажа XR

2004 Глюкофаж разрешено применять детям с 10 лет для лечения СД 2 типа у детей

UKPDS до настоящего времени является одним из важных, продолжительных и крупных исследований пациентов с СД 2 типа, которое показало положительное влияние долгосрочной терапии Глюкофажем на клинические результаты.

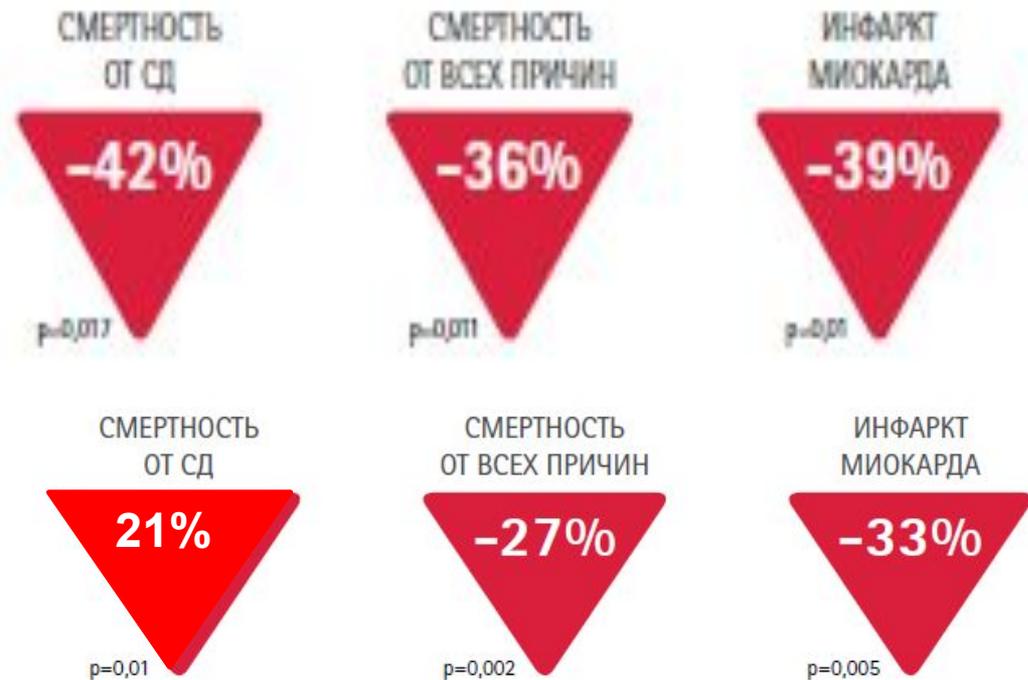
Набор пациентов в UKPDS начался в 1977 и продолжался до 1991 года. 23 исследовательских центра в Великобритании набрали в общей сложности **5102 пациента** (возраст: 25–65 лет) с впервые выявленным СД 2 типа, из которых 4209 были рандомизированы для лечения после 3-месячной терапии диетой (UKPDS Group, 1998).

Глюкофаж был препаратом выбора для пациентов с избыточным весом. Пациенты были разделены на две группы, одни из которых получали диетотерапию, пациенты во второй группе получали интенсивную терапию СС препаратами.

В данной группе пациенты были разделены на подгруппы: одни получали **инсулинотерапию**, вторая часть пациентов получала **ПСМ** (производные сульфонилмочевины) и группа пациентов получала **метформин**.

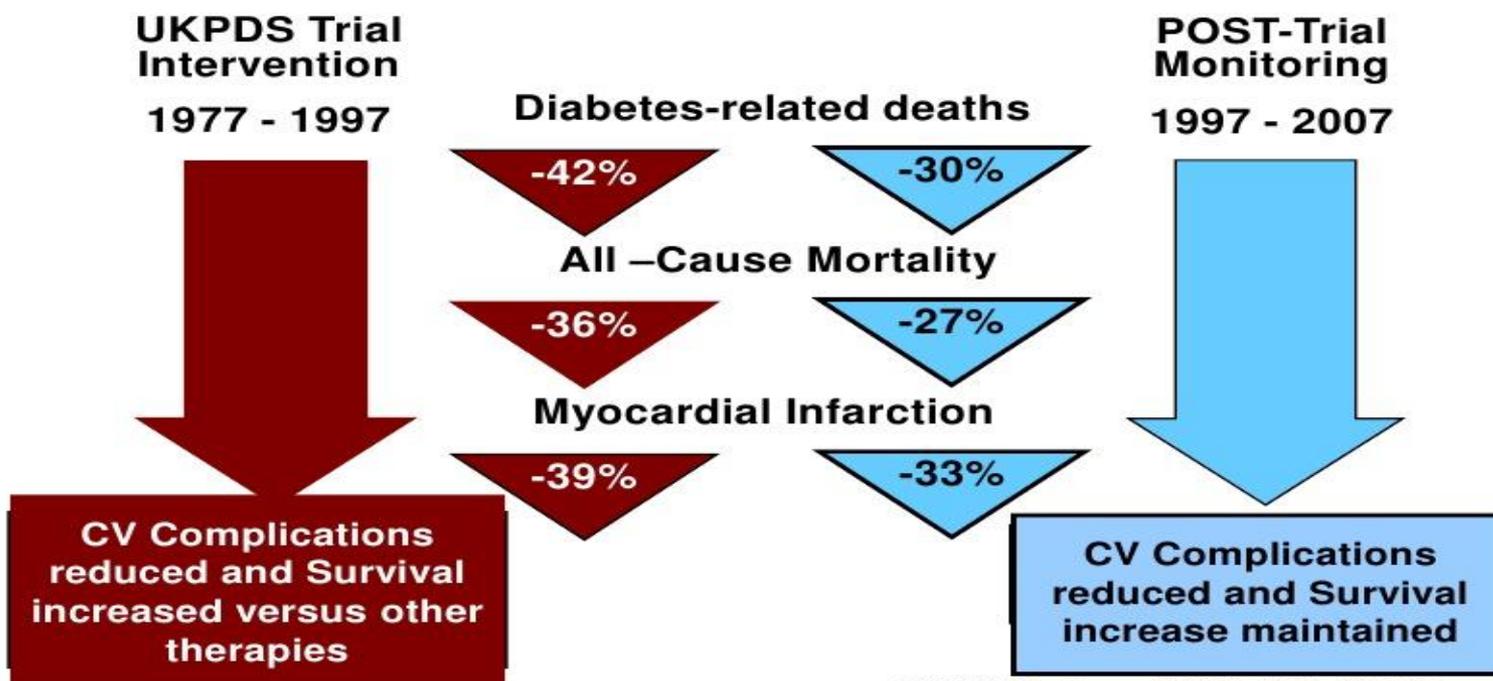
В данном исследовании использовался метформин компании Мерк Глюкофаж.

Результаты исследования пациентов в UKPDS 1977-1997



UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854-865

Lessons from UKPDS: Legacy Effect of Earlier Metformin Therapy



UKPDS 34. Lancet 1998; 352: 854-65

UKPDS 80. NEJM 2008; 359: 1577-89

ПРОГРАММА ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ДИАБЕТА (DPP)



Программа Предупреждения Диабета (**DPP**) была разработана для оценки влияния активного образа жизни и приема Глюкофажа на риск развития сахарного диабета 2 типа у лиц с предиабетическим состоянием (НТГ и НГТ) (DPP2002).

Более **3000 человек** были рандомизированы на группы:

- Одна из которых получала консультации по активизации образа жизни (с запланированной потерей веса около 7%). В программу этой группы входили 150 минут упражнений в неделю и советы персональных тренеров.
- В другой группе была проведена оценка влияния **Глюкофажа в дозе 850 мг 2 раза в сутки при стандартных рекомендациях по образу жизни**,
- Третья группа пациентов получала плацебо и стандартные рекомендации по образу жизни.

Средняя продолжительность наблюдений в DPP составила 2,8 года.

ПРОГРАММА ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ДИАБЕТА (DPP)



Группа пациентов на метформине не меняла привычного образа жизни и соблюдала стандартные рекомендации по диете и физическим нагрузкам.

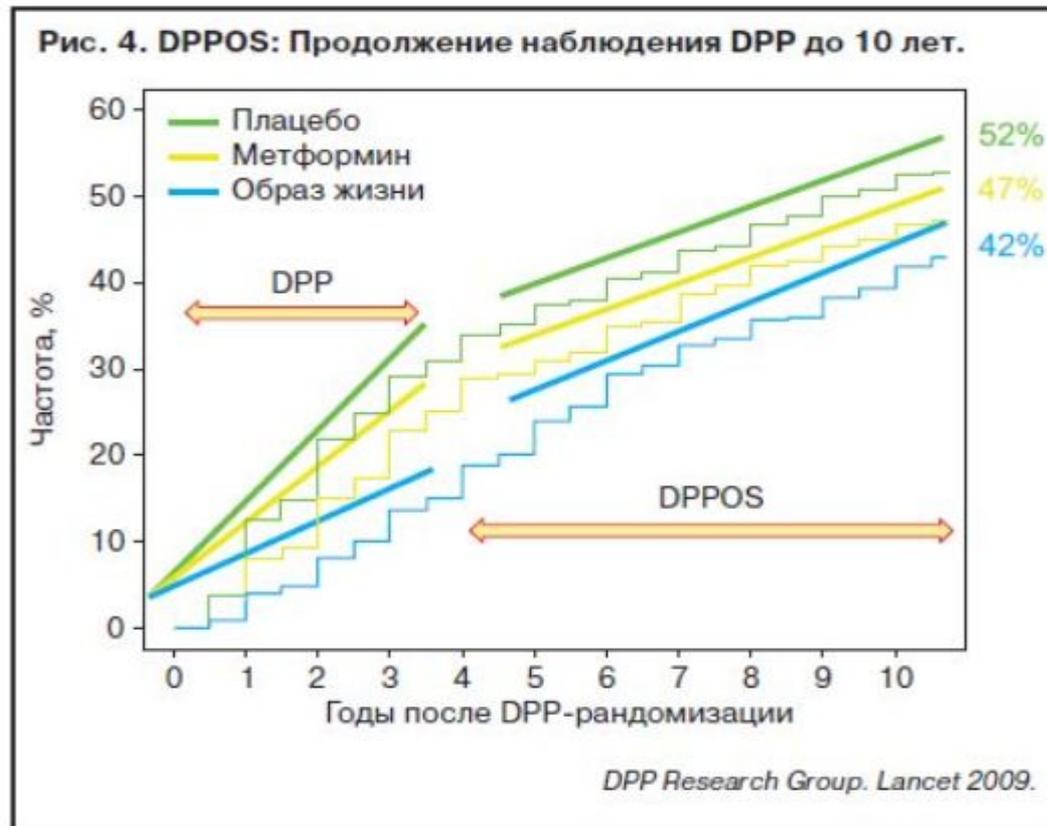
ПРОГРАММА ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ДИАБЕТА (DPP)



Применение метформина оказалось одинаково эффективным (как и изменение образа жизни) у более молодых пациентов в возрасте 25–44 лет и у пациентов с выраженным ожирением (ИМТ>35 кг/м²). В этих случаях эффективность метформина не уступала измененному образу жизни, и риск развития СД 2 снижался на 44–53% соответственно

Наблюдение Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS)

Наблюдение за участниками исследования DPP было продолжено до 10 лет

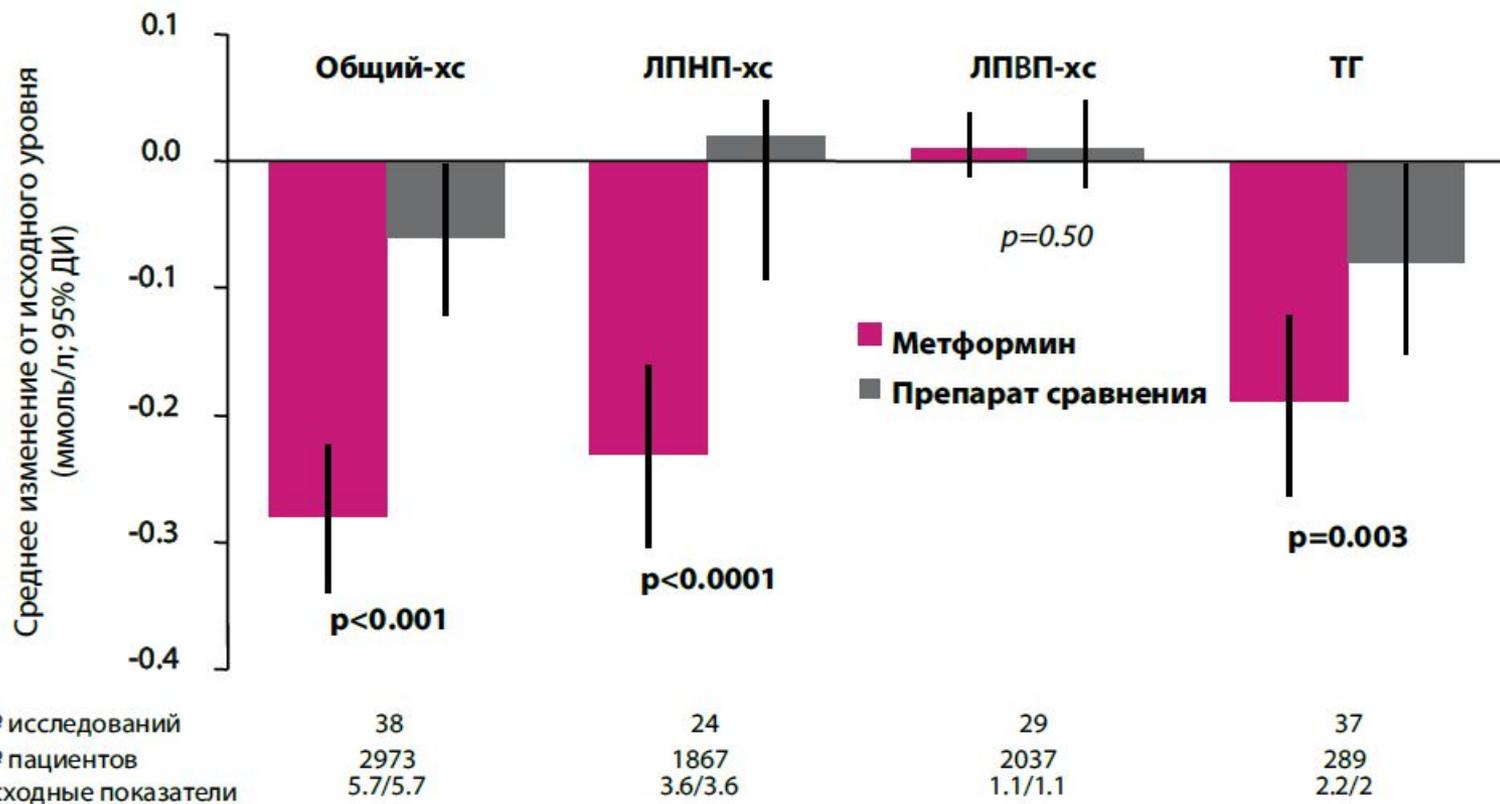


В обеих группах (активного образа жизни и метформина) сохранялась стойкая тенденция к предотвращению новых случаев СД 2: на 34 и 18% соответственно

Во II фазе исследования DPPOS (2008 – последний отчет за январь 2014 г.) риск развития СД снижался на 27% в группе изменения образа жизни и на 18% в группе терапии метформином, что также свидетельствует о снижении приверженности пациентов комплексу мероприятий, направленных на изменение образа жизни, с течением времени и в то же время демонстрирует стабильное снижение риска развития СД в группе терапии метформином. Кроме того, в данном исследовании продемонстрировано достоверно более значимое снижение гликемии натощак и более редкое применение сахароснижающих препаратов в группе терапии метформином.

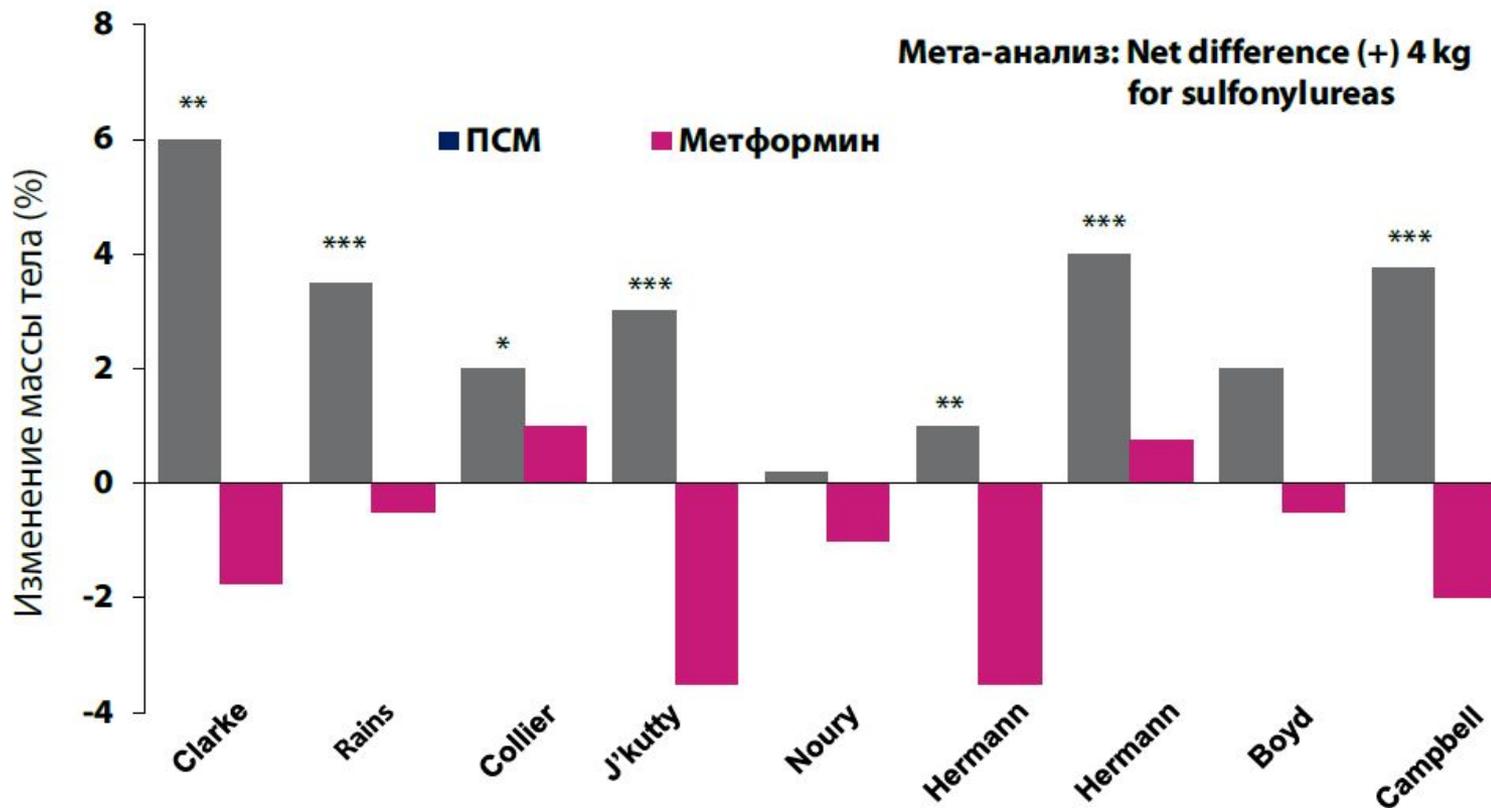
Основываясь на полученных в исследованиях DPP и DPPOS данных, ADA рекомендовала назначать метформин всем пациентам с предиабетом (НГН и НГТ) и уровнем HbA1c > 5,7%, особенно имеющим ИМТ ≥ 35 кг/м², в возрасте моложе 60 лет.

МЕТФОРМИН (ГЛЮКОФАЖ) УЛУЧШАЕТ ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ ДОСТОВЕРНО БОЛЕЕ ВЫРАЖЕННО ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ ПЕРОРАЛЬНЫМИ САХАРОСНИЖАЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ



Wulfele MG et al. J Intern Med 2004;256:1-14

МЕТФОРМИН (ГЛЮКОФАЖ) СПОСОБСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ МАССЫ ТЕЛА НА 4 КГ В СРАВНЕНИИ СПРЕПАРАТОМ СУЛЬФАНИЛМОЧЕВИНЫ.



* $p > 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$



Campbell IW and Howlett HCS. Diabetes Metab Rev 1995;11:557-62

MERCK 

Глюкофаж XR

Учитывая основные побочные эффекты метформина (диспепсии) была разработана форма метформина с пролонгированным высвобождением GelShield, на которую до 2019 зарегистрирован патент. Основу таблетки составляет двухслойная гелевая система, с расположенными в ней частицами метформина. Данная система обеспечивает равномерное и постепенное высвобождение частиц метформина из таблетки Глюкофаж XR на протяжении 24 часов. Благодаря системе Gel Shield общий риск диспепсий снижается на 50%, а риск диареи на 75%. Также Глюкофаж XR может применяться 1 раз в сутки.

Преимущества препарата Глюкофаж XR

1. Глюкофаж XR имеет низкий риск диспепсий
2. Глюкофаж XR применяется 1 раз в сутки
3. Глюкофаж XR также эффективен как обычная форма метформина
4. Низкий риск диспепсий и применение 1 раз в сутки увеличивает приверженность проводимой терапии Глюкофажем XR, что способствует лучшей компенсации СД 2 типа

Инновационная технология производства таблетки Глюкофаж XR

ДВУХСЛОЙНАЯ ГЕЛЕВАЯ СИСТЕМА С РАСПОЛОЖЕННЫМИ В НЕЙ ЧАСТИЦАМИ МЕТФОРМИНА¹.



Частота диспепсий у пациентов, принимающих обычную форму метформина и Глюкофаж XR²

