ЗАСТОСУВАННЯ МЕТФОРМІНУ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ В ОСІБ ІЗ ПРЕДІАБЕТОМ

Переклала й адаптувала
канд. мед. наук Лариса Стрільчук

Термін «предіабет», який замінив собою поняття «пограничний діабет» (borderline diabetes), характеризує патологічний стан з аномально високими рівнями глюкози крові, котрі, однак, не досягають порогових значень для встановлення діагнозу цукрового діабету (ЦД) (Sherwood Z., 2018). Згідно з даними Центру контролю та профілактики хвороб (2020), 13% усіх дорослих у США мають ЦД, а 34,5% відповідають критеріям предіабету. Проте лікарська увага до питання предіабету дотепер залишається недостатньою: медичні працівники повідомили про наявність предіабету лише 13,5% осіб із цим патологічним станом (Centers for Disease Control and Prevention, 2020).

За розрахунками P.H. Evans і співавт. (2017), приблизно в третини осіб із предіабетом протягом 6 років розвинеться ЦД 2 типу, тому цей стан потребує своєчасного виявлення та профілактично-лікувальних заходів. Окрім переходу в клінічно виражений ЦД, предіабету притаманна також вища ймовірність розвитку нейро- та ретинопатії, ніж у осіб із нормальним рівнем глюкози, та вищий на 21% ризик розвитку інсульту (DPP, 2017; Sumner C.J. et al., 2003; Lee M. et al., 2012).

ЧИННИКИ РИЗИКУ, КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ТА СКРИНІНГ

Найпотужнішими чинниками ризику предіабету є надлишкова маса тіла й ожиріння, іншими – похилий вік, сімейний анамнез предіабету та ЦД, анамнез гестаційного діабету й синдрому полікістозних яєчників, певні особливості харчування та способу життя (Zheng Y. et al., 2018; Rubin K.H. et al., 2017).

Критеріями предіабету та ЦД виступають патологічні зміни рівня глюкози плазми крові натще, глюкозотолерантного тесту та глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) (табл. 1).

Доказова база щодо оптимальної періодичності скринінгових тестів для дорослих із нормальним вихідним рівнем глюкози обмежена, але когортні дослідження свідчать, що раціональним підходом є скринінг раз на 3 роки (Takahashi O. et al., 2010; Kahn R. et al., 2010; Herman W.H. et al., 2015).

Американська робоча група з питань профілактики (USPSTF) пропонує проводити скринінг предіабету та ЦД 2 типу в дорослих віком 35-70 років із надлишковою масою тіла чи ожирінням, а в разі виявлення предіабету – рекомендувати ефективні профілактичні втручання (Curry S.J. et al., 2018). Американська діабетологічна асоціація радить проводити скринінг предіабету/діабету асимптоматичним дорослим з індексом маси тіла (ІМТ) ≥25 кг/м^2 у поєднанні з одним чи більше з таких чинників ризику, як наявність родича першого ступеня із ЦД, приналежність до расової/етнічної групи високого ризику, анамнез серцево-судинних захворювань, артеріальна гіпертензія,

ТАБЛИЦЯ 1. Діагностичні критерії предіабету за версіями різних фахових організацій (Sherwood Z., 2018)

Діагностичний критерій	Всесвітня організація охорони здоров'я	Американська діабетологічна асоціація (ADA)	Національний інститут здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE)
HbA_{1c}	Не рекомендовано для встановлення діагнозу	5,7-6,4%	6,0-6,4%
2-годинний тест толерантності до глюкози	7,8-11,0 ммоль/л	7,8-11,0 ммоль/л	7,8-11,0 ммоль/л
Глюкоза плазми натще	6,1-6,9 ммоль/л	5,6-6,9 ммоль/л	6,1-6,9 ммоль/л

рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності <0,90 ммоль/л та/або тригліцеридів >2,82 ммоль/л, синдром полікістозних яєчників, низький рівень фізичної активності й інші клінічні стани, що асоціюються з інсулінорезистентністю (ожиріння тяжкого ступеня, acanthosis nigricans). Особи зі встановленим раніше предіабетом, порушеною толерантністю до глюкози чи підвищеним рівнем глюкози натще мають проходити обстеження щороку, жінки з гестаційним діабетом – щонайменше раз на 3 роки протягом усього життя. Для інших категорій людей обстеження має розпочинатися у віці 35 років. Якщо результат є нормальним, тестування слід повторювати щонайменше раз на 3 роки (ADA, 2022). Дещо іншого погляду дотримується Американська асоціація клінічної ендокринології, яка рекомендує проводити скринінг усім дорослим віком понад 45 років і всім особам із чинниками ризику незалежно від віку (Handelsman Y. et al., 2015).

ОПИТУВАЛЬНИК FINDRISC

Популярним методом для визначення ризику ЦД 2 типу є опитувальник FINDRISC, запропонований Фінською діабетологічною асоціацією.

Сумарний ризик розвитку ЦД протягом найближчих 10 років при оцінці менш як 7 балів є низьким і становить 1/100 випадків, при оцінці 7-11 балів – незначно підвищеним (1/25 випадків), при оцінці 12-14 балів – помірним (1/6 випадків), при оцінці 15-20 балів – високим (1/3 випадків), при оцінці більш як 20 балів – дуже високим (1/2 випадків).

ПРОФІЛАКТИЧНІ ЗАХОДИ

Для профілактики або відтермінування переходу предіабету в діабет ефективними є модифікація способу життя (зміна раціону та/або збільшення фізичної активності) й застосування метформіну пролонгованої дії (Jonas D. et al., 2021). Метааналіз згаданої вище робочої групи USPSTF (2021) виявив, що застосування метформіну асоціювалося зі зменшенням імовірності розвитку діабету (узагальнене відношення ризиків 0,73; 95% довірчий інтервал 0,64-0,83). Додатковою перевагою виявилося на 2 кг вираженіше зменшення маси тіла, ніж на тлі плацебо. У дослідженні DPP метформін продемонстрував також достовірно вираженіше підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності порівняно з плацебо (Ratner R. et al., 2005).

ТАБЛИЦЯ 2. Опитувальник FINDRISC (Bohme P. et al., 2020)

Характеристика	Оцінка
Вік	До 45 років – 0 балів, 45-54 роки – 2 бали, 55-64 роки – 3 бали, понад 64 роки – 4 бали
ІМТ	До 25 кг/м^2 – 0 балів, 25-30 кг/м^2 – 1 бал, понад 30 кг/м^2 – 2 бали
Окружність талії, виміряна нижче ребер (зазвичай на рівні пупка)	Чоловіки: <94 см – 0 балів, 94-102 см – 3 бали, >102 см – 4 бали Жінки: <80 см – 0 балів, 80-88 см – 3 бали, >88 см – 4 бали
Чи входить у ваш звичний день щонайменше 30 хвилин фізичної активності на роботі та/або під час відпочинку?	Так – 0 балів, ні – 2 бали
Як часто ви їсте овочі, фрукти або ягоди?	Щодня – 0 балів, не щодня – 1 бал
Чи ви колись приймали антигіпертензивні препарати на регулярній основі?	Ні – 0 балів, так – 2 бали
Чи виявляли у вас колись високий рівень глюкози (при медичному обстеженні, під час хвороби або вагітності)?	Ні – 0 балів, так – 5 балів
Чи було діагностовано цукровий діабет 1 або 2 типу в когось із ваших родичів?	Ні – 0 балів, так (у дідуся/бабусі, дядька/тітки, двоюрідного брата/сестри, але не в батьків, брата/сестри чи дітей) – 3 бали, так (у батьків, брата/сестри чи дітей) – 5 балів

ПЕРЕВІРЕНИЙ ЗАХИСТ ПРИ ЦД 2*

Метформіну

500 мг

850 мг

1000 мг

BIOEQUIV

БІОЕКВІВАЛЕНТНИЙ ОРИГІНАЛЬНОМУ МЕТФОРМІНУ

МЕТАФОРА®

Склад: 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг, 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 850 мг; 1 таблетка містить метформіну гідрохлорид 1000 мг. ***Показання.*** Цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. Максимальна рекомендована доза становить 3000 мг на добу, розподілена на 3 прийоми. ***Протипоказання.*** Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно. ***Побічні реакції.*** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

МЕТАФОРА®-SR

Склад: 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 1000 мг; **Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії. ***Показання.*** Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів з надмірною масою тіла та з порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ) та/або з порушеною глікемією натще (ПГН), та/або з підвищеним рівнем HbA1C. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, особливо у хворих з надмірною масою тіла, коли лише дієтотерапія та фізичні навантаження не забезпечують адекватний глікемічний контроль. ***Протипоказання.*** • Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу; • будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); • діабетична прекома;
• ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); • гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; • захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби): декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; • печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. ***Термін придатності.*** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

ЦД - цукровий діабет
*** American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes, 2021**

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ
МЕТАФОРА® - SR - РП МОЗ України №UA/18616/01/01 від 16.03.2021.
МЕТАФОРА® - РП МОЗ України №UA/18164/01/01, №UA/18164/01/02, №UA/18164/01/03 від 26.06.2020.
Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

В обсерваційному неінтервенційному дослідженні U. Hostalek і Z. Zilahi (2020) взяли участь 686 осіб із предіабетом, яким було призначено метформін пролонгованої дії. Через 12 тижнів середній рівень глюкози плазми крові учасників знизився на 0,55 ммоль/л і в 43% уже не досягав порогового значення, рекомендованого Американською діабетологічною асоціацією для діагностики предіабету.

Загалом високоякісна доказова база свідчить на користь призначення пролонгованого метформіну для профілактики діабету. Стандарти медичної допомоги при діабеті, адаптовані для лікарів первинної ланки, які цьогоріч видала Американська діабетологічна асоціація, також указують, що терапію метформіном із метою профілактики ЦД 2 типу слід розглянути в дорослих із предіабетом, особливо віком 25-59 років, з ІМТ ≥35 кг/м^2, глюкозою плазми натще 6,1 ммоль/л і рівнем HbA_{1c} ≥6,0%, а також у жінок з анамнезом гестаційного діабету (ADA, 2022). У цих групах пацієнтів переваги метформіну чітко переважають над ризиками його застосування, тому лікарям потрібно врахувати всі побажання та переконання пацієнта й розглянути доцільність призначення цього препарату на додачу до інтенсивної модифікації способу життя (Moin T. et al., 2019).

Наразі ми очікуємо результатів досліджень VA-IMPACT, присвяченого кардіоваскулярним наслідкам застосування метформіну пролонгованої дії при діабеті, та GLINT, покликаного з'ясувати здатність пролонгованого метформіну запобігати серцево-судинним захворюванням і прогресуванню недіабетичної гіперглікемії до ЦД. Орієнтовний час публікації звітів цих досліджень – середина-кінець 2024 р. (clinicaltrials.gov, isrctn.com).

ВИСНОВКИ

Предіабет являє собою підвищений рівень глікемії, який, однак, є недостатнім для встановлення діагнозу ЦД. Основна небезпека предіабету – це перехід у повноцінний діабет, тому при виявленні цього патологічного стану необхідно своєчасно розпочати належні профілактичні заходи. Ці заходи включають модифікацію способу життя (зміну харчування, підвищення рівня фізичної активності) та фармакотерапію (метформін пролонгованої дії).

Якщо за допомогою нефармакологічних методів досягти нормоглікемії не вдалося, пацієнтам із предіабетом доцільно призначати пролонгований метформін. Оскільки цей препарат добре переноситься, є безпечним і відносно недорогим, його призначення має більше переваг, аніж недоліків, і з медичного, і з фармакоекономічного погляду. Особливо доцільним є призначення метформіну пролонгованої дії особам із предіабетом віком до 60 років, з ожирінням високого ступеня та жінкам з анамнезом гестаційного діабету. Пролонгований метформін призначають у дозі 500 або 1000 мг/добу, а за потреби підвищують дозу на 500 мг на тиждень до максимальної дози 2000 мг/добу (Stoica R. et al., 2020).

Література

1. *American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. Abridged for Primary Care Providers. Clin. Diabetes. 1 January 2022; 40 (1): 10-38. doi: 10.2337/cd22-as01.*
2. *Böhme P., Luc A., Gillet P., et al. Effectiveness of a type 2 diabetes prevention program combining FINDRISC scoring and telephone-based coaching in the French population of bakery/pastry employees. Eur. J. Clin. Nutr. 2020; 74: 409-418. doi: 10.1038/s41430-019-0472-3.*
3. *Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020. Available at: https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf.*
4. *Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., et al. US Preventive Services Task Force. Behavioral weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA. 2018; 320 (11): 1163-1171.*
5. *Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. Diabet. Med. 2007; 24 (2): 137-44. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02043.x.*
6. *Evans P.H., Greaves C., Winder R., Fearn-Smith J., Campbell J.L. Development of an educational 'toolkit' for health professionals and their patients with prediabetes: the WAKEUP study (Ways of Addressing Knowledge Education and Understanding in Pre-diabetes). Diabet. Med. 2007; 24 (7): 770-7. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02130.x.*
7. *Handelsman Y., Bloomgarden Z.T., Grunberger G., et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan – 2015. Endocr. Pract. 2015; 21 (suppl. 1): 1-87.*
8. *Herman W.H., Ye W., Griffin S.J., et al. Early detection and treatment of type 2 diabetes reduce cardiovascular morbidity and mortality: a simulation of the results of the Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People With Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION-Europe). Diabetes Care. 2015; 38 (8): 1449-1455. doi: 10.2337/dc14-2459.*
9. *Hostalek U., Zilahi Z. Observational study of the efficacy of prolonged-release metformin in people with prediabetes. Curr. Med. Res. Opin. 2020; 36 (3): 397-401. doi: 10.1080/03007995.2019.1700360.*
10. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02915198?term=va-impact&rank=1.*
11. *Available at: https://www.isrctn.com/ISRCTN34875079.*
12. *Jonas D., Crotty K., Yun J.D., et al. Screening for abnormal blood glucose and type 2 diabetes mellitus: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 207. Agency for Healthcare Research and Quality, 2021. AHRQ publication 21-05276-EF-1.*
13. *Kahn R., Alperin P., Eddy D., et al. Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. Lancet. 2010; 375 (9723): 1365-1374. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62162-0.*
14. *Lee M., Saver J.L., Hong K.S., Song S., Chang K.H., Ovbiagele B. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. BMJ. 2012; 344: e3564. doi: 10.1136/bmj.e3564.*
15. *Moin T. Yes: high-quality evidence supports metformin use in persons at high risk. Am. Fam. Physician. 2019 Aug 1; 100 (3): 134-135.*
16. *Ratner R., Goldberg R., Haffner S., et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Program. Diabetes Care. 2005; 28 (4): 888-894. doi: 10.2337/diacare.28.4.888.*
17. *Rubin K.H., Glintborg D., Nybo M., Abrahamsen B., Andersen M. Development and risk factors of type 2 diabetes in a nationwide population of women with polycystic ovary syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2017; 102 (10): 3848-3857. doi: 10.1210/jc.2017-01354.*
18. *Sherwood Z. Prediabetes: definition, diagnostic criteria and management. Journal of Diabetes Nursing. 2018; 22: JDN024.*
19. *Stoica R.A., Simona S., Manfredi R., Suceveanu A., Suceveanu A., Serafinceanu C., Pantea Stoian A. Metformin indications, dosage, adverse reactions, and contraindications. 2020. doi: 10.5772/intechopen.88675.*
20. *Sumner C.J., Sheth S., Griffin J.W., Cornblath D.R., Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. Neurology. 2003; 60 (1): 108-11. doi: 10.1212/wnl.60.1.108.*
21. *Takahashi O., Farmer A.J., Shimbo T., Fukui T., Glasziou P.P. A1C to detect diabetes in healthy adults: when should we recheck? Diabetes Care. 2010; 33 (9): 2016-2017. doi: 10.2337/dc10-0588.*
22. *US Preventive Services Task Force. Screening for Prediabetes and Type 2 Diabetes: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2021; 326 (8): 736-743. doi: 10.1001/jama.2021.12531.*
23. *Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat. Rev. Endocrinol. 2018; 14 (2): 88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151PubMed.*