

Сравнительный анализ эффективности препаратов для лечения ранних нарушений углеводного обмена (предиабета)

А.М. Мкртумян[✉]

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В современных реалиях фармакологическая коррекция ранних нарушений углеводного обмена выступает основным методом профилактики развития сахарного диабета 2-го типа. Принимая во внимание ведущую роль инсулинорезистентности в развитии предиабета, можно предположить, что препараты, напрямую воздействующие на инсулиновый рецептор, представляют собой средства патогенетической терапии ранних нарушений углеводного обмена, в частности нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ). Таким препаратом является Субетта® – представитель класса биологических лекарственных препаратов, созданных на основе градуальной технологии. Учитывая отсутствие в настоящее время прямых сравнительных исследований влияния метформина и препарата Субетта® на риск развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с предиабетом, методом скорректированного непрямого сравнения результатов двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования выполнен анализ эффективности и безопасности Субетта® у пациентов с НТГ с результатами ряда исследований метформина, аналогичных по критериям включения и эффективности. Полученные результаты свидетельствуют о большей эффективности препарата Субетта® в терапии НТГ, а метформина – в лечении нарушенной гликемии натощак, что обусловлено различиями в механизмах действия рассматриваемых препаратов, используемых в лечении предиабета.

Ключевые слова: предиабет, ранние нарушения углеводного обмена, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, Субетта®, метформин

Для цитирования: Мкртумян А.М. Сравнительный анализ эффективности препаратов для лечения ранних нарушений углеводного обмена (предиабета). Терапевтический архив. 2024;96(4):419–428. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202709

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Comparative analysis of the drugs efficacy for carbohydrate metabolism early disorders (prediabetes) treatment: A review

Ashot M. Mkrtyunyan[✉]

Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

In the contemporary reality pharmacological correction of the early carbohydrate metabolism disorders is the main method for the type 2 diabetes prevention. Taking into account the main role of insulin resistance in the prediabetes development it can be supposed that pharmacological agents directly activating the insulin receptor are the pathogenic-base therapy for prediabetes treatment. Such kind of this pathogenic therapy is Subetta® – a representative of the class of biological drugs created using the based graduated technology. Due to the absent of the direct comparative trials of Subetta® versus metformin in the efficacy of the type 2 diabetes prevention in prediabetes patients, was performed an analysis of the effectiveness of these two drugs using the adjusted indirect comparison method of the results of the randomized double-blind placebo-controlled clinical trial of Subetta® efficacy and safety in impaired glucose tolerance patients with the results of several metformin studies similar in inclusion and efficacy criteria. The results indicate greater Subetta® efficacy in the treatment of glucose intolerance and metformin's – in the impaired fasting glucose treatment, which can be explained by the differences in the action mechanisms of these two drugs for prediabetes treatment.

Keywords: prediabetes, carbohydrate metabolism early disorders, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, Subetta®, metformin

For citation: Mkrtyunyan AM. Comparative analysis of the drugs efficacy for carbohydrate metabolism early disorders (prediabetes) treatment: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(4):419–428. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202709

В Российской Федерации распространенность предиабета составляет 19,3%. При наличии ожирения данный показатель увеличивается до 33,1% [1].

Предиабет в большинстве случаев выступает в роли начального этапа развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2). По данным авторов, СД 2 развивается у 25% пациентов с предиабетом в течение 3–5 лет. На протяжении жизни пре-

диабет трансформируется в СД 2 примерно у 70% пациентов [2, 3]. При этом риск трансформации предиабета в диабет выше при показателях гликемии, близких к диагностическим для СД. У лиц с сочетанием значений глюкозы плазмы натощак (ГПН) 6,1–6,9 ммоль/л и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 6,0–6,4% кумулятивная частота развития СД 2 в течение 5 лет может составлять 100% [4].

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Мкртумян Ашот Мусаелович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии и диабетологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», рук. научного отд. эндокринных и метаболических нарушений ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», засл. врач РФ. E-mail: vagrashot@mail.ru

[✉]Ashot M. Mkrtyunyan. E-mail: vagrashot@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1316-5245

Тем не менее у части пациентов ранние нарушения углеводного обмена (РНУО) могут не конвертироваться в СД, но являться при этом полноценным самостоятельным фактором кардиоваскулярного риска (КВР) на всех этапах сердечно-сосудистого континуума [5]. Риск ишемической болезни сердца у пациентов с предиабетом выше в 2 раза, а риск ишемического инсульта увеличен более чем в 2 раза по сравнению с таковым у лиц с нормогликемией [6–9]. Результаты метаанализа 53 проспективных когортных исследований (общее число участников – 1 611 399, медиана наблюдения – 9,5 года) продемонстрировали, что риски смерти от всех причин и суммарный КВР у лиц с предиабетом достоверно выше по сравнению с таковыми у больных с нормогликемией [9]. Среди предиабетических состояний *нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) имеет менее благоприятное прогностическое значение по сравнению с нарушенной гликемией натощак (НГН)*. Результаты программы DECODE, обобщающей данные 13 европейских когортных исследований с участием более 25 тыс. человек с СД 2 и РНУО (медиана наблюдения – 7,3 года), продемонстрировали повышенную смертность у пациентов с НТГ, в то время как корреляция между изменением уровня ГПН и смертностью отсутствовала [10].

Пусковыми звеньями патогенеза РНУО являются *инсулинорезистентность (ИР)*, возникающая на фоне эпигенетических модификаций, и развивающаяся вследствие этого *компенсаторная гиперинсулинемия*. Последняя постепенно приводит к уменьшению числа инсулиновых рецепторов на клетках-мишенях, что клинически может выражаться в развитии предиабета (НТГ). В дальнейшем β -клетки теряют способность реагировать на повышение уровня глюкозы в крови, а их количество начинает уменьшаться: возникает относительный дефицит инсулина. На данном этапе развивается клиническая картина СД 2. По мере прогрессирования заболевания снижается утилизация глюкозы в тканях, интенсифицируются процессы глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, что является причиной стойкой гипергликемии, требующей медикаментозной коррекции [11].

Вероятность и скорость конверсии РНУО в СД 2 зависят от сочетания ряда факторов: наследственной предрасположенности к СД 2, образа жизни, социального статуса, наличия у пациента кардиометаболических рисков.

Оптимальная стратегия профилактики развития СД 2 и коррекции КВР предиабета включает активное выявление групп риска, модификацию образа жизни и медикаментозную терапию [12, 13].

Тактика выявления групп риска РНУО

Первичной профилактикой СД 2 является активное выявление групп риска развития РНУО на их субклиническом этапе, т.е. выявление контингента с ИР. *К признакам, позволяющим предположить наличие у пациента ИР, относятся:* возраст старше 45 лет; избыточная масса тела или ожирение (индекс массы тела – ИМТ > 25 кг/м²); семейный анамнез СД; НТГ или НГН в анамнезе; гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе; дислипидемия (холестерин липопротеидов высокой плотности < 0,9 ммоль/л и/или уровень триглицеридов > 2,82 ммоль/л); артериальная гипертензия (артериальное давление > 140/90 мм рт. ст. или медикаментозно скорректированная артериальная гипертензия); наличие других кардиоваскулярных заболеваний в анамнезе; привычно низкая физическая активность; синдром поликистозных яичников (для женщин); эректильная дисфункция (для мужчин).

Факторы риска развития СД систематизированы в предложенном Финской диабетической ассоциацией *опроснике FINDRISC* [14] (для его использования в России имеется валидированная русскоязычная версия) [15], позволяющем оценить 10-летний риск развития СД на основе балльного анализа имеющихся у пациента факторов риска. С помощью подобных опросников врач первичного звена может выявлять пациентов с возможными РНУО для дальнейшего диагностического поиска.

Принципы коррекции РНУО: от модификации образа жизни до фармакотерапии Роль немедикаментозных методов коррекции РНУО в профилактике СД 2

Положительное влияние модификации образа жизни на снижение риска трансформации РНУО в СД подтверждено результатами нескольких масштабных рандомизированных клинических исследований (РКИ). В британском исследовании DPP (*Diabetes Prevention Programme*) показано, что у пациентов из группы интенсивного изменения образа жизни, которым поставили цель снизить массу тела на 7% от исходной в течение первых 6 мес, а также рекомендовали физические нагрузки не менее 150 мин в неделю, риск развития СД 2 через 3 года снизился на 58% по сравнению с контрольной группой [7, 16, 17].

Результаты финского исследования влияния профилактики СД путем модификации образа жизни Finnish DPS (Finnish Diabetes Prevention Study) подтвердили возможность снижения риска развития СД 2 более чем на 50% за 3 года при соблюдении участниками следующих условий: снижение массы тела не менее чем на 5% от исходной; поддержание умеренной физической активности в объеме не менее 30 мин в день; количество потребляемых жиров не более 30% от суточной калорийности пищи (при этом доля потребления насыщенных жиров – не более 10% калорийности); потребление пищевых волокон не менее 15 г/1000 ккал [18, 19].

Долгосрочное наблюдение за пациентами с НТГ, проведенное в рамках китайского многоцентрового исследования влияния образа жизни на заболеваемость СД и смертность от него – Программы профилактики СД 2 Da Qing, продемонстрировало, что при соблюдении пациентами рекомендаций по изменению образа жизни риск развития СД снижался на 39% на протяжении всего 30-летнего периода [20, 21].

Модификация образа жизни – сложное мероприятие, требующее настойчивости от врача и дисциплины от пациента. В условиях реальной клинической практики одновременное соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни в полном объеме чаще всего не осуществимо. Соответственно, большинству пациентов с предиабетом в целях предотвращения развития СД 2 показана медикаментозная терапия.

Медикаментозная терапия РНУО и профилактика развития СД 2

Для профилактики трансформации РНУО в СД 2 согласно зарегистрированным показаниям могут быть использованы 3 препарата: метформин, акарбоза, Субетта® [22, 23].

В рамках off label применения для снижения ИР в качестве инсулинорезистентизаторов в ряде случаев применяют препараты класса тиазолидиндионов (ТЗД) – глитазонов [13, 24]. Тем не менее ряд данных, касающихся профиля безопасности ТЗД, в частности повышение КВР на фоне применения росиглитазона [25], гепатотоксичность трог-

литазона, который по данной причине отозван с международного фармацевтического рынка в начале 2000-х годов [26–29], показывают, что препараты приведенной группы являются не самым оптимальным решением проблемы ИР исходя из соотношения польза/риск.

Метформин

Метформин – единственный представитель класса бигуанидов, который показан при предиабете в том случае, если изменение образа жизни не позволило достичь адекватного уровня гликемии. При СД 2 метформин является приоритетным препаратом терапии 1-й линии у большинства пациентов. В дальнейшем он может быть использован как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими средствами, в том числе с инсулином¹ [30].

Основными механизмами антигипергликемического действия метформина являются уменьшение продукции глюкозы печенью, стимуляция утилизации глюкозы мышечной и жировой тканями за счет опосредованного повышения чувствительности клеток к инсулину (через активацию инсулинстимулированного фосфорилирования тирозинкиназы в инсулиновых рецепторах) и задержка всасывания глюкозы в кишечнике¹ [13, 23]. Метформин также способствует увеличению количества инсулиновых рецепторов на мембранах клеток-мишеней [31].

Эффективность метформина в качестве средства медикаментозной терапии предиабета и профилактики развития СД 2 подтверждена в ряде клинических исследований. Например, по результатам упомянутого британского исследования DPP трехлетний прием метформина пациентами с РНУО снижал риск развития СД 2 на 31% [7]. При этом профилактический эффект приема препарата отмечен в рамках длительного (в течение 10 и 15 лет) периода наблюдения, продемонстрировавшего снижение риска развития СД 2 на 18% по сравнению с плацебо [16, 17].

Среди пациентов с РНУО можно выделить группы с ожидаемо более высокой эффективностью метформина как средства профилактики развития СД 2. К ним относятся лица моложе 60 лет, пациенты с ИМТ > 35 кг/м², женщины с гестационным СД в анамнезе, а также пациенты с уровнем ГПН 6,1–6,9 ммоль/л или HbA_{1c} 6,0–6,4% [7, 13, 32, 33].

Несмотря на доказанную эффективность, терапия метформином у больных предиабетом и диабетом имеет свои ограничения и недостатки. Применение метформина лимитировано у пациентов с нарушением функции почек: препарат противопоказан при хронической болезни почек (ХБП), начиная со стадии СЗБ (при скорости клубочковой фильтрации – СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²). Соответственно, на фоне терапии метформином необходим регулярный мониторинг функции почек: СКФ оценивают исходно перед назначением препарата, далее в процессе лечения не реже 1 раза в год, а у пациентов с СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² (3А-стадия ХБП) – каждые 6 мес. Данные по применению метформина для профилактики СД 2 у пациентов с СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² (3Б-стадия ХБП) противоречивы.

Среди нежелательных явлений (НЯ), связанных с приемом метформина, наиболее часто отмечаются тошнота,

рвота, диарея, боли в животе (менее выражены при использовании лекарственной формы замедленного высвобождения). Кроме того, следует помнить о возможности возникновения дефицита витамина В₁₂ на фоне длительного приема метформина, что приводит к развитию В₁₂-дефицитной анемии и периферической нейропатии¹ [34].

Акарбоза

Акарбоза (представитель класса ингибиторов α-глюкозидаз) как средство профилактики развития СД 2 показана пациентам с НТГ в комбинации с диетой и физическими упражнениями. В качестве средства лечения СД 2 акарбоза может быть назначена в комплексе с диетотерапией (в виде монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин)² [35].

Механизм действия акарбозы реализуется через ингибирование кишечных α-глюкозидаз, расщепляющих полисахариды. В результате происходят дозозависимая задержка расщепления сложных углеводов и замедление всасывания глюкозы в кишечнике, что снижает уровень постпрандиальной гликемии/постпрандиальной глюкозы (ППГ). Вследствие более сбалансированного всасывания глюкозы из кишечника средняя концентрация и ее суточные колебания в крови уменьшаются².

Эффективность акарбозы как средства фармакотерапии предиабета и профилактики развития СД 2 продемонстрирована в исследовании STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus). По его результатам применение акарбозы у лиц с НТГ снижало риск развития СД 2 на 35% за 3,3 года [36].

Среди ограничений лечения акарбозой – НЯ, возникающие на фоне ее приема: метеоризм, диарея, боли в животе².

Важным моментом является то, что 26 марта 2021 г. в России государственная регистрация на препарат Глюкобай® (являвшийся единственным препаратом акарбозы на российском рынке) отменена на основании обращения владельца регистрационного удостоверения препарата компании Bayer, в связи с чем акарбоза в настоящее время для жителей РФ не доступна.

Соответственно, вопрос об эффективном контроле над ИР у пациентов с предиабетом остается открытым. Метформин не решает данную проблему в полном объеме, т.к. его влияние на захват глюкозы мышечной и жировой тканями незначительно. В настоящее время ТЗД могут быть использованы в качестве средства профилактики развития СД 2 только в рамках off label применения, что влечет за собой ряд юридических сложностей. Отсутствующая на российском рынке акарбоза не влияет на ИР.

Субетта®

Принципиально другим по своему механизму действия лекарственным средством для коррекции ИР является биологический препарат Субетта®, который оказывает комплексное влияние на основные звенья патогенеза РНУО и СД 2, повышает чувствительность тканей к инсулину и нормализует функциональную активность эндотелия сосудов.

¹Форметин® (метформин). Инструкция по медицинскому применению от 24.10.2023. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d85341f5-4ec9-43fa-91f8-72ecfc490416. Ссылка активна на 25.02.2024 [Formetin® (metformin). Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu ot 24.10.2023. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d85341f5-4ec9-43fa-91f8-72ecfc490416. Accessed: 25.02.2024 (in Russian)].

²Глюкобай®. Инструкция по медицинскому применению препарата от 16.11.2020. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/glucobay__196. Ссылка активна на 25.02.2024 [Gliukobai®. Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata ot 16.11.2020. Available at: https://www.vidal.ru/drugs/glucobay__196. Accessed: 25.02.2024 (in Russian)].

Таблица 1. Сравнительная характеристика основных механизмов действия препарата Субетта®, метформина, акарбозы и ТЗД**Table 1. Comparative characteristics of the main mechanisms of action of Subetta®, metformin, acarbose and thiazolidinediones**

Препарат	Субстрат действия (основной)	Механизм действия
Субетта®	Инсулиновый рецептор	↑ активности инсулинового рецептора => ↑ чувствительности инсулинзависимых тканей к инсулину
Метформин	Гликогенсинтаза	Активация гликогенсинтазы => ↑ синтеза гликогена, ↓ печеночного глюконеогенеза, ↓ гликогенолиза
	Мембранные переносчики глюкозы	Активация и повышение транспортной емкости мембранных переносчиков глюкозы => ↑ транспорта глюкозы через клеточные мембраны
Акарбоза	Кишечные α-глюкозидазы	Ингибирование кишечных α-глюкозидаз => задержка расщепления сложных углеводов и замедление всасывания глюкозы в кишечнике
ТЗД	PPARγ рецепторы (PPARγ-R)	Активация PPARγ-R => модуляция транскрипции генов, чувствительных к инсулину => ↑ расхода инсулинзависимой глюкозы и ↓ выброса глюкозы из печени

Примечание. PPARs рецепторы – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами.

Механизм действия препарата Субетта®

Субетта® – биологический лекарственный препарат, созданный на основе аффинно очищенных антител к С-концевому фрагменту β-субъединицы рецептора инсулина и к эндотелиальной NO-синтазе³.

Подвергнутые градуальной технологии [37] аффинно очищенные антитела к С-концевому фрагменту β-субъединицы рецептора инсулина модифицируют (переводят в адаптивный режим работы) активность процессов фосфорилирования β-субъединиц инсулинового рецептора, что повышает чувствительность соматических клеток к инсулину и усиливает инсулинзависимый метаболизм глюкозы, обеспечивая, соответственно, гипогликемическое действие препарата³.

Подвергнутые градуальной технологии аффинно очищенные антитела к эндотелиальной NO-синтазе регулируют процессы синтеза оксида азота клетками эндотелия сосудов, что выражается в эндотелиопротективном эффекте, снижении реактивности сосудов, уменьшении явлений вазоспазма и улучшении микроциркуляции³.

Кроме того, за счет повышения чувствительности жировой ткани к инсулину Субетта® способствует продукции адипонектина³ [38] – гормона, регулирующего энергетический гомеостаз и обладающего рядом протективных эффектов (антипролиферативным, кардиопротективным, противовоспалительным, антиатерогенным и др.) [39–41].

В экспериментальных исследованиях показано, что Субетта® активирует рецептор инсулина через влияние на его β-субъединицы, повышает соотношение фосфорилированных форм β-субъединиц инсулинового рецептора к нефосфорилированным формам при *in vitro* внесении препарата в среду как без инсулина (в 3 раза относительно фоновых значений; $p < 0,001$), так и с добавлением инсулина (в 2 раза относительно показателей инсулина; $p < 0,001$), усиливая способность гормона стимулировать фосфорилирование остатков тирозина во внутриклеточном домене

β-субъединицы рецептора [42], что особенно актуально для пациентов с предиабетом, т.к. секреция инсулина у них еще сохранена.

Субетта® существенно повышает чувствительность тканей к инсулину, стимулируя перенос глюкозы в миоциты посредством ее основного транспортера GLUT-4. Комбинация препарата Субетта® и инсулина *in vitro* на 47,5% ($p < 0,001$) увеличила инсулинзависимый захват глюкозы миоцитами, в то время как плацебо существенно не влияло на данный показатель [43]. Инкубация препарата Субетта® со зрелыми адипоцитами человека в среде, не содержащей инсулин, приводила к значимому повышению продукции клетками адипонектина (в 3–5 раз по сравнению с контролями; $p = 0,001$), важнейшим эффектом которого является снижение глюко- и липогенеза в печени [38].

Сравнительная характеристика основных механизмов действия препарата Субетта®, метформина, акарбозы и ТЗД представлена в табл. 1.

Клиническая эффективность препарата Субетта®

В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ с участием пациентов 18–70 лет с НТГ продемонстрировано, что 12-недельный курс терапии препаратом Субетта® приводил к снижению уровня ППГ (по данным перорального глюкозотолерантного теста – ПГТТ) на 2,05 ммоль/л ($p < 0,0001$), при этом состояние нормогликемии (ППГ < 7,8 ммоль/л) достигнуто у 65,2% пациентов. Число НЯ в обеих группах значимо не различалось. Таким образом, применение препарата Субетта® снижало риск развития СД 2, продлевая период нормогликемии у пациентов с НТГ [44].

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ в параллельных группах по изучению эффективности и безопасности применения препарата Субетта® у пациентов с СД 2, у которых отсутствовал оптимальный гликемический контроль ($HbA_{1c} > 7,0\%$) на фоне комбинированной терапии метформина и инсулина, показали, что применение препарата Субетта® в комбинации с метформинотерапией приводило к значимому снижению уровня HbA_{1c} по сравнению с группой, получавшей метформинотерапию в сочетании с плацебо [45].

³Субетта®. Инструкция по медицинскому применению препарата от 09.06.2022 ЛП-Н(000028)-(РГ-РУ). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1c2e38fc-4204-4e5b-9839-48f134266015. Ссылка активна на 25.02.2024 [Subetta®. Инструкция по медицинскому применению препарата от 09.06.2022 ЛП-Н(000028)-(РГ-РУ). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1c2e38fc-4204-4e5b-9839-48f134266015. Accessed: 25.02.2024 (in Russian)].

рванной гипогликемической терапии (базальный инсулин + метформин и/или препарат сульфонилмочевины), продемонстрировали, что добавление препарата Субетта® к базовой терапии приводит к значимой оптимизации гликемического контроля через 12 нед применения без интенсификации инсулинотерапии [45].

В другом исследовании с участием пациентов с СД 2 изучали динамику состояния микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма с помощью лазерной доплеровской флоуметрии и лазерной флуоресцентной спектроскопии на фоне монотерапии метформином или в его комбинации с препаратом Субетта®. Через 3 мес от начала сочетанной терапии метформином и препаратом Субетта® отмечено улучшение состояния микроциркуляторно-тканевой системы, в то время как монотерапия метформином не приводила к улучшению показателей микроциркуляции и тканевого метаболизма [46].

Таким образом, препарат Субетта® можно применять как для лечения РНУО и профилактики конверсии предиабета в СД, так и для коррекции проявлений СД 2 в составе комплексной терапии³ [44, 45].

Оценка эффективности терапии РНУО

Эффективность терапии РНУО оценивают по динамике показателей ГПН каждые 6 мес и/или 1 раз в год по показателям ПГГТ или по уровню HbA_{1c}. Длительность проведения фармакотерапии определяют индивидуально. Для решения вопроса об отмене медикаментозной терапии при достижении нормализации показателей углеводного обмена следует ориентироваться на динамику массы тела и целевые значения ИМТ [13].

Сравнительная эффективность метформина и других гипогликемических препаратов как средств профилактики СД 2

Эффективность различных сахароснижающих препаратов как средств профилактики развития СД 2 у лиц с РНУО оценена в ряде клинических исследований. В частности, в метаанализе Z. Sheng и соавт. (2019 г.), включавшем 32 плацебо-контролируемых РКИ изучения эффективности различных препаратов в качестве средств профилактики развития СД 2 у лиц с предиабетом (общее число участников – 43 669 человек), подтверждено снижение риска развития СД 2 на фоне применения метформина, а при приеме метформина в сочетании с изменением образа жизни – на 27 и 38% соответственно [47]. При использовании препаратов других групп (агонистов рецепторов глюконоподобного пептида-1, орлистата, ТЗД – глитазонов, акарбозы) также отмечено достоверное снижение риска развития СД 2. В частности, акарбоза продемонстрировала снижение риска развития СД 2 на 25% у пациентов с НТГ по сравнению с плацебо [36]. Препараты сульфонилмочевины, витамин D, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и статины не снижали риск развития СД 2 у данной категории пациентов.

В других исследованиях изучали сравнительную эффективность ряда сахароснижающих препаратов относительно их влияния на риск развития СД 2 у пациентов с предиабетом. Например, в метаанализе K. Madsen и соавт. (2019 г.), включавшем 20 РКИ с общим числом участников 6774 человека с предиабетом (сроки наблюдения – от года до 5 лет), в качестве основных показателей исходов оценивали заболеваемость СД 2, серьезные НЯ (СНЯ), качество жизни, связанное со здоровьем, и социально-экономические аспекты исследуемых методов терапии [48]. В 3 РКИ сравнивали метформин с акарбозой: частота развития

СД 2 составила 12/147 против 7/148 соответственно (относительный риск – ОР 1,72, 95% доверительный интервал – ДИ 0,72–4,14; $p=0,22$; 295 участников; 3 исследования; доказательства низкого качества); частота развития СНЯ составила 1/51 против 2/50 (101 участник; 1 исследование; доказательства очень низкого качества).

Еще в 3 РКИ, вошедших в данный метаанализ, сравнивали метформин с ТЗД: частота развития СД 2 составила 9/161 против 9/159 соответственно (ОР 0,99, 95% ДИ 0,41–2,40; $p=0,98$; 320 участников; 3 исследования; доказательства низкого качества). Частота развития СНЯ составила 3/45 против 0/41 соответственно (86 участников; 1 исследование; доказательства очень низкого качества).

В следующих 3 представленных в метаанализе РКИ сравнивали метформин в сочетании с интенсивной диетой и физическими упражнениями с идентичной интенсивной диетой и физическими упражнениями: частота развития СД 2 составила 48/166 против 53/166 (ОР 0,55, 95% ДИ 0,10–2,92; $p=0,49$; 332 участника; 2 исследования; доказательства очень низкого качества).

Результаты приведенного метаанализа свидетельствуют о том, что в отношении риска развития СД 2 у лиц с РНУО метформин не имеет достоверных преимуществ перед акарбозой и ТЗД. Метформин по сравнению с плацебо или диетой и физическими упражнениями снижает риск развития СД 2 у пациентов с предиабетом (доказательства среднего качества). Однако данных о достоверных преимуществах метформина перед интенсивной диетой и физическими упражнениями в отношении снижения риска развития СД 2 не получено (доказательства среднего качества) [48]. Аналогичным образом комбинация метформина, интенсивной диеты и физических упражнений по сравнению с интенсивной диетой и физическими упражнениями без метформина не показала достоверных преимуществ в отношении риска развития СД 2 (доказательства очень низкого качества) [48].

Сравнительный анализ эффективности препарата Субетта® и метформина у пациентов с предиабетом (РНУО)

Учитывая отсутствие в настоящее время прямых сравнительных исследований влияния метформина и препарата Субетта® на риск развития СД 2 у пациентов с РНУО, методом скорректированного непрямого сравнения результатов двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ выполнен анализ эффективности и безопасности препарата Субетта® у пациентов с НТГ [44] с результатами ряда исследований метформина, аналогичных по критериям включения и эффективности.

В исследовании препарата Субетта® у пациентов с НТГ ($n=202$) в качестве первичной конечной точки оценивали динамику уровня 2-часовой глюкозы плазмы (по результатам ПГГТ) от исходного через 12 нед терапии, в качестве вторичных конечных точек – долю (%) пациентов с 2-часовой глюкозой плазмы $<7,8$ ммоль/л через 12 нед терапии, динамику уровня ГПН от исходного через 12 нед терапии, а также динамику уровня HbA_{1c} от исходного через 12 нед терапии [44].

В рамках трехлетнего британского исследования DPP оценивали 3234 индивидуума с высоким риском развития СД 2 (имевших предиабет), получавших плацебо или метформин 850 мг 2 раза в сутки, или программу модификации образа жизни, направленную на снижение массы тела на 7% от исходной (включая 150 мин умеренной физической активности ежедневно) [7]. В качестве первичной

Таблица 2. Сравнение исследования SU-006 с исследованием DPP
Table 2. Comparison of SU-006 study with the DPP study

Критерий	Группа	Число субъектов, n	Начальное значение, M±SD	Конечное значение, M±SD	Внутригрупповое изменение и ДИ (начало-конец, M±SD)	Межгрупповое сравнение конечных значений (Субетта* – метформин, M±SE)	Межгрупповое сравнение изменений начало-конец (Субетта* – метформин, M±SE)
Изменение от исходной 2-часовой глюкозы плазмы (ПГТТ) через 12 нед лечения, ммоль/л	Субетта* (12 нед)	101	9,28±0,88	7,28±2,07	1,99±2,21 [1,55–2,42]	-0,92±0,2, t=-4,42, p<0,05	1,19±0,22, t=5,32, p<0,05
	Метформин (~24 нед)	1073	9±0,94	8,2±0,94 (оценка)	0,8±1,33 [0,72–0,87] (оценка)		
Изменение от исходного ГПН через 12 нед лечения, ммоль/л	Субетта* (12 нед)	101	5,83±0,62	6,01±1,17	-0,18±1,25 [-0,43–0,07]	0,3±0,12, t=2,56, p<0,05	-0,38±0,13, t=3,01, p<0,05
	Метформин (~24 нед)	1073	5,9±0,47	5,71±0,47 (оценка)	0,2±0,66 [0,16–0,24] (оценка)		
Изменение от исходного HbA _{1c} через 12 нед лечения, %	Субетта* (12 нед)	101	5,97±0,19	5,76±0,43	0,2±0,42 [0,12–0,29]	-0,1±0,05, t=-2,02, p<0,05	0,15±0,047, t=3,19, p<0,05
	Метформин (~24 нед)	1073	5,91±0,5	5,86±0,5 (оценка)	0,05±0,71 [0,007–0,09] (оценка)		
Число событий (доля)							
Доля пациентов с 2-часовой глюкозой плазмы <7,8	Субетта* (12 нед)	92	Н.п.	60 (65,2%)	Н.п.	ОШ 3,47 [2,18–5,62], p<0,005 (тест Фишера), разница рисков 30,2%	Н.п.
	Метформин (~24 нед)	1073	Н.п.	376 (35%) (оценка)	Н.п.		

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: Н.п. – неприменимо, M±SD – среднее арифметическое ± стандартное отклонение (standard deviation), M±SE – среднее арифметическое ± стандартная ошибка (standard error).

конечной точки фиксировали частоту развития СД, диагностированного по результатам ПГТТ (>11,0 ммоль/л), или уровня ГПН (>7,0 ммоль/л), оцениваемых каждые 6 мес. Кроме того, оценивали динамику значений 2-часовой глюкозы (ПГТТ), уровней ГПН и HbA_{1c}, долю (%) пациентов с 2-часовой глюкозой <7,8 ммоль/л (по результатам ПГТТ); **табл. 2.**

При проведении межгруппового сравнения изучаемых показателей установлено, что эффективность препарата Субетта* в снижении уровня 2-часовой глюкозы (по результатам ПГТТ) и снижении уровня HbA_{1c} достоверно превышает таковую метформина. Рассчитанный на основании отношения шансов – ОШ (по доле пациентов, достигших через 12 нед лечения значений 2-часовой глюкозы <7,8 ммоль/л) риск развития диабета у пациентов с РНУО на фоне применения препарата Субетта* был в 3,47 раза ниже по сравнению с таковым на фоне приема метформина (ОШ 3,47, ДИ 2,18–5,62; p<0,005, разница рисков 30,2%); **см. табл. 2.**

В то же время сравнение влияния препарата Субетта* и метформина на уровень ГПН, исходя из сопоставления ди-

намики уровней ГПН исходно и через 12 нед терапии, свидетельствует в пользу большей эффективности метформина в отношении данного параметра. Конечные значения уровня ГПН в группе метформина ниже по сравнению с группой препарата Субетта* (снижение дельты значений ГПН отмечено в группе метформина, но не в группе препарата Субетта*); **см. табл. 2.**

В метаанализе K. Madsen и соавт. (2019 г.), включавшем 20 РКИ с общим числом участников 6774 человека с предиабетом (сроки наблюдения – от года до 5 лет), оценивали влияние различных препаратов на риск развития СД 2 [48]. Метформин изучали в 9 РКИ: в 3 – сравнение метформина с акарбозой; в 3 – сравнение метформина с ТЗД; в 3 – сравнение метформина с интенсивной диетой и физическими упражнениями. *Результаты метаанализа свидетельствуют об отсутствии достоверных преимуществ метформина по сравнению с акарбозой и ТЗД в отношении риска развития СД 2 у лиц с предиабетом.*

Для сравнения результатов исследования эффективности препарата Субетта* с метформином у пациентов с НТГ [44] сопоставили значения аналогичных конечных то-

Таблица 3. Сравнение исследования SU-006 с метаанализом К. Madsen и соавт. [48]

Table 3. Comparison of SU-006 study with a meta-analysis by K. Madsen и соавт. [48]

Критерий	Группа	Число субъектов, n	Начальное значение, M±SD	Конечное значение, M±SD	Внутригрупповое изменение и ДИ (начало-конец, M±SD)	Межгрупповое сравнение конечных значений (Субетта®-метформин, M±SE)	Межгрупповое сравнение изменений начало-конец (Субетта®-метформин, M±SE)
Изменение от исходного 2-часовой глюкозы плазмы (ПГТТ) через 12 нед лечения, ммоль/л	Субетта® (12 нед)	101	9,28±0,88	7,28±2,07	1,99±2,21 [1,55–2,42]	-0,17±0,27, t=-0,62, p>0,1	-1,79±0,82, t=2,17, p<0,05
	Метформин (<2 лет)	135	Н.п.	7,45±2,07	0,2±4,2 [-1,35–1,75]		
Изменение от исходного ГПН через 12 нед лечения, ммоль/л	Субетта® (12 нед)	101	5,83±0,62	6,01±1,17	-0,18±1,25 [-0,43–0,07]	0,59±0,16, t=3,62, p<0,05	0,43±0,24, t=1,81, p>0,05
	Метформин (<2 лет)	221	Н.п.	5,42±1,7	0,25±1,5 [-0,15–0,65]		
Изменение от исходного HbA _{1c} через 12 нед лечения, %	Субетта® (12 нед)	101	5,97±0,19	5,76±0,43	0,2±0,42 [0,12–0,29]	0,14±0,18, t=0,78, p>0,1	-0,3±0,06, t=-5,28, p<0,05
	Метформин (<2 лет)	96	Н.п.	5,62±1,7	-0,06±0,2 [0,02–0,17]		
Число событий (доля)							
Доля пациентов с 2-часовой глюкозой плазмы <7,8 ммоль/л через 12 нед	Субетта® (12 нед)	92	Н.п.	60 (65,2%)	Н.п.	ОШ 1,4 [0,74–2,63], p>0,05 (тест Фишера), разница рисков 8%	Н.п.
	Метформин (<2 лет)	96	Н.п.	55 [57%] (оценка)	Н.п.		

чек: динамику уровня 2-часовой глюкозы (по результатам ПГТТ), динамику уровня ГПН, динамику уровня HbA_{1c}, долю (%) пациентов с 2-часовой глюкозой <7,8 ммоль/л (ПГТТ); табл. 3.

При проведении межгруппового сравнения изучаемых показателей установлено, что эффективность препарата Субетта® в отношении таких параметров, как снижение уровня 2-часовой глюкозы (по результатам ПГТТ) и снижение уровня HbA_{1c}, превышает таковую метформина. Рассчитанный на основании ОШ (по доле пациентов, достигнувших через 12 нед лечения значений 2-часовой глюкозы <7,8 ммоль/л) риск развития СД 2 у пациентов с предиабетом статистически незначимо ниже в группе Субетта® (ОШ 1,4 [0,74, 2,63]; p>0,05, разница рисков 8%); см. табл. 3.

Снижение значения ГПН в динамике (через 12 нед терапии) наблюдается в группе метформина и отсутствует в группе препарата Субетта® (см. табл. 3).

Обсуждение

В патогенезе РНУО ведущая роль ИР, запускающей каскад метаболических нарушений, приводящих к предиабету и СД 2, не вызывает сомнений. Коррекция ИР, достигаемая немедикаментозными и фармакологическими методами, составляет основу лечения предиабета и профилактики развития СД 2. Применение в клинической практике препаратов, непосредственно влияющих на ИР, является основ-

ным способом, позволяющим предупреждать развитие СД (или отсрочить его дебют) у пациентов с РНУО.

Три препарата, применяемые в настоящее время согласно показаниям в качестве средств профилактики развития СД 2 у пациентов с предиабетом (метформин, Субетта®, акарбоза), принципиально различаются по механизму действия и точкам приложения в патогенезе РНУО.

Основные механизмы действия метформина – снижение глюконеогенеза, уменьшение продукции глюкозы печенью, стимуляция периферической утилизации глюкозы – объясняют преимущественную эффективность препарата в терапии НГН¹ [13, 23], что делает данную нишу применения метформина у пациентов с РНУО основной. Что же касается НТГ, то меньшее воздействие метформина на ИР мышечной и жировой тканей может ограничивать его эффективность у данной категории пациентов.

Акарбоза, являясь ингибитором кишечных α-глюкозидаз, задерживает расщепление полисахаридов в кишечнике, что способствует снижению уровня ППГ². Учитывая отсутствие влияния акарбозы на чувствительность тканей к инсулину и на гиперпродукцию глюкозы печенью, ее механизм предотвращения развития диабета остается не вполне ясным, несмотря на доказанную эффективность препарата как средства профилактики развития СД 2 у лиц с РНУО [36].

Резюмируя возможности метформина и акарбозы как средств профилактики развития диабета, следует отметить, что положительное влияние обоих препаратов на состояние углеводного обмена у пациентов с РНУО обусловлено снижением гликемической нагрузки на инсулин-независимые ткани.

Субетта®, принципиально отличаясь по механизму действия от метформина и акарбозы, является препаратом, непосредственно влияющим на чувствительность периферических тканей (миоцитов, адипоцитов, гепатоцитов) к инсулину. Модулирующее действие препарата Субетта® на β-субъединицу инсулинового рецептора приводит к повышению его чувствительности к инсулину, что снижает ИР и способствует интенсификации инсулинзависимого метаболизма глюкозы³ [42, 43].

Учитывая ведущую роль ИР в развитии НТГ как I этапа предиабета, а также параллельно развивающееся нарушение ранней фазы секреции инсулина (замедленный постпрандиальный инсулиновый ответ), можно предположить, что препараты, активирующие инсулиновый рецептор напрямую, являются средствами патогенетической терапии РНУО, в частности НТГ.

В проведенном сравнительном анализе влияния препарата Субетта® и метформина на параметры углеводного обмена у пациентов с предиабетом выявлены значимые различия в их действии, что подтверждает предположение о большей эффективности метформина при НГН (преимущественное влияние на ГПН), а Субетта® – при НТГ (преимущественное влияние на ППГ и HbA_{1c}), что в обоих случаях предотвращает развитие СД 2 у пациентов с РНУО, замедляя конверсию предиабета в диабет и продлевая состояние нормогликемии [7, 44].

Таким образом, выбирая лечение при предиабете, необходимо принимать во внимание подтип имеющегося у пациента РНУО: при НТГ более патогенетически обуслов-

ленным вариантом является Субетта®, а при НГН – метформин.

Учитывая доказанную взаимосвязь высоких уровней ППГ с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью независимо от показателей ГПН, а также данные о снижении смертности при уменьшении ППГ [10, 49, 50], можно предположить, что Субетта®, нормализуя показатели ППГ и уровень HbA_{1c} у пациентов с предиабетом (НТГ), способствует снижению КВР у данной категории пациентов. Приведенная гипотеза может служить предпосылкой для проведения исследований, оценивающих влияние терапии препаратом Субетта® на риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с предиабетом и СД 2.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»».

Funding source. This study was supported by LLC “NPF Materia Medica Holding”.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the article publication.

Список сокращений

ГПН – глюкоза плазмы натощак
ДИ – доверительный интервал
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
КВР – сердечно-сосудистый риск
НГН – нарушенная гликемия натощак
НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе
НЯ – нежелательное явление
ОР – относительный риск
ОШ – отношение шансов
ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

ППГ – постпрандиальная глюкоза/постпрандиальная гликемия
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
РНУО – раннее нарушение углеводного обмена
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СНЯ – серьезное нежелательное явление
ТЗД – тиазолидинионы (глитазоны)
ХБП – хроническая болезнь почек
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-12 [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104-12 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM2004116-17
2. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279-90. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60283-9
3. Souza CF, Gross JL, Gerchman F, Leitão CB. Pré-diabetes: diagnóstico, avaliação de complicações crônicas e tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56(5):275-84. DOI:10.1590/s0004-27302012000500001
4. Heianza Y, Arase Y, Fujihara K, et al. Screening for pre-diabetes to predict future diabetes using various cut-off points for HbA_{1c} and impaired fasting glucose: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 4 (TOPICS 4). *Diabet Med*. 2012;29(9):e279-85. DOI:10.1111/j.1464-5491.2012.03686.x
5. Mando R, Waheed M, Michel A, et al. Prediabetes as a risk factor for major adverse cardiovascular events. *Ann Med*. 2021;53(1):2090-8. DOI:10.1080/07853890.2021.2000633
6. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes – present and future perspectives. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2019;5:5. DOI:10.1186/s40842-019-0080-0
7. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403. DOI:10.1056/NEJMoa012512
8. Lee CC, Perkins BA, Kayaniyl S, et al. Peripheral Neuropathy and Nerve Dysfunction in Individuals at High Risk for Type 2 Diabetes: The PROMISE Cohort. *Diabetes Care*. 2015;38(5):793-800. DOI:10.2337/dc14-2585

9. Huang Y, Cai X, Mai W, et al. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;355:i5953. DOI:10.1136/bmj.i5953
10. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe. *Lancet*. 1999;354(9179):617-21.
11. Аметов А.С. Современные аспекты патогенеза сахарного диабета 2 типа: β -клетка, что с тобой? *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2022;11(4):8-20 [Ametov AS. Modern aspects of type 2 diabetes mellitus pathogenesis: β -cell, what's wrong with you? *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2022;11(4):8-20 (in Russian)]. DOI:10.33029/2304-9529-2022-11-4-8-20
12. International diabetes federation: IDF diabetes atlas. 10th edition, 2021. Available at: <https://diabetesatlas.org/data/en>. Accessed: 25.02.2024.
13. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Вып. 11. М. 2023 [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharным диабетом. Pod red. I I Dedova, M V Shestakovo, A Yu Maiorova. Vyp. 11. Moscow. 2023 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13042
14. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26(3):725-31. DOI:10.2337/diacare.26.3.725
15. Мисникова И.В., Древаль А.В., Дзевисашвили Т.Г. Выявление группы риска развития сахарного диабета 2-го типа на основе заполнения опросника FINDRISC. *Альманах клинической медицины*. 2015;(1):46-50 [Misknikova IV, Dreval AV, Dzebisashvili TG. Identification of risk groups for type 2 diabetes mellitus based on findrisc questionnaire. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;(1):46-50 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2015-1-46-50
16. Diabetes Prevention Program Research Group; Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374(9702):1677-86. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61457-4
17. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(11):866-75. DOI:10.1016/S2213-8587(15)00291-0
18. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-50. DOI:10.1056/NEJM200105033441801
19. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006;368(9548):1673-9. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69701-8
20. Li G, Zhang P, Wang J, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(6):474-80. DOI:10.1016/S2213-8587(14)70057-9
21. Gong Q, Zhang P, Wang J, et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):452-61. DOI:10.1016/S2213-8587(19)30093-2
22. Мкртумян А.М., Егшатыан Л.В. Субетта® – новый активатор рецептора инсулина. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(12):12-7 [Mkrtyumyan AM, Egshatyan LV. Subetta – a New Activator of the Insulin Receptor. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(12):12-7 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2019-15-12-12-17
23. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Мкртумян А.М., и др. Вызов современной эндокринологии: поиски комбинированной терапии в условиях инсулинорезистентности (лекция). *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2020;9(1):60-9 [Ametov AS, Demidova TYu, Mkrtyumyan AM, et al. Challenge in modern endocrinology: search for combined treatment on the back of insulin resistance (lecture). *Endocrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2020;9(1):60-9 (in Russian)]. DOI:10.33029/2304-9529-2020-9-1-60-69
24. Stumvoll M, Häring HU. Glitazones: clinical effects and molecular mechanisms. *Ann Med*. 2002;34(3):217-24.
25. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457-71. DOI:10.1056/NEJMoa072761
26. WHO Pharmaceuticals Newsletter. *Pharmaceutical Journal*. 1999;3(4). Available at: <https://www.researchgate.net/publication/316554424>. Accessed: 25.02.2024.
27. Parke-Davis. Letter to Healthcare Professionals. 1998. 28 July. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/316554424>. Accessed: 25.02.2024.
28. Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Холестатический вариант лекарственно-индуцированного поражения печени. *Качественная клиническая практика*. 2020;3:61-74 [Pereverzev AP, Ostroumova OD, Kochetkov AI. Drug-induced liver damage with cholestasis. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;(3):61-74 (in Russian)]. DOI:10.37489/2588-0519-2020-3-61-74
29. Cañas M. Troglitazona retiro del mercado. 2000. Available at: https://www.researchgate.net/publication/316554424_Troglitazona_retiro_del_mercado. Accessed: 25.02.2024.
30. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl. 1):S41-8. DOI:10.2337/dc23-S003
31. Аметов А.С., Прудникова М.А. Метформин пролонгированного высвобождения – новый стандарт лечения сахарного диабета 2 типа. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2015;1:19-26 [Ametov AS, Prudnikova MA. Metformin prolonged release – a new standard for the treatment of type 2 diabetes. *Endocrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2015;1:19-26 (in Russian)].
32. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4774-9. DOI:10.1210/jc.2008-0772
33. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Effects of Metformin on Diabetes Prevention: Identification of Subgroups That Benefited Most in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2019;42(4):601-8. DOI:10.2337/dc18-1970
34. Аметов А.С., Барыкина И.Н., Бондарь И.А., и др. Приверженность пациентов терапии метформином пролонгированного действия (Глюкофаж® Лонг) в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017;4:52-63 [Ametov AS, Barykina IN, Bondar IA, et al. Adherence of patients to the metformin therapy with prolonged action (Glucophage® long) in real clinical practice in the Russian Federation. *Endocrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2017;4:52-63 (in Russian)]. DOI:10.24411/2304-9529-2017-00054
35. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 executive summary. *Endocr Pract*. 2020;26(1):107-39. DOI:10.4158/CS-2019-0472
36. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2072-7. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08905-5
37. Биологические лекарственные препараты, полученные на основе градуальной технологии. Общая фармакопейная статья №ОФС.1.7.0001. Дата введения 01.09.2023. Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-9/biologicheskie-lekarstvennye-preparaty-poluchennye-na-osnove-gradualnoy-tehnologii>. Ссылка активна на 25.02.2024 [Biologicheskie lekarstvennye preparaty, poluchennye na osnove gradualnoi tehnologii. Obshchaia farmakopeinaia stat'ia №OFS.1.7.0001. Data vvedeniia 01.09.2023. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-9/biologicheskie-lekarstvennye-preparaty-poluchennye-na-osnove-gradualnoy-tehnologii>. Accessed: 25.02.2024 (in Russian)].
38. Nicoll J, Gorbunov EA, Tarasov SA, Epstein OI. Subetta treatment increases adiponectin secretion by mature human adipocytes in vitro. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:925874. DOI:10.1155/2013/925874

39. Ouedraogo R, Wu X, Xu SQ, et al. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. *Diabetes*. 2006;55(6):1840-6. DOI:10.2337/db05-1174
40. Goldstein BJ, Scalia RG, Ma XL. Protective vascular and myocardial effects of adiponectin. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6(1):27-35. DOI:10.1038/ncpcardio1398
41. Tao L, Gao E, Jiao X, et al. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress. *Circulation*. 2007;115(11):1408-16. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666941
42. Gorbunov EA, Nicoll J, Kachaeva EV, et al. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor β -subunit alone and in the presence of insulin. *Nutr Diabetes*. 2015;5(7):e169. DOI:10.1038/nutd.2015.20
43. Gorbunov EA, Nicoll J, Myslivets AA, et al. Subetta Enhances Sensitivity of Human Muscle Cells to Insulin. *Bull Exp Biol Med*. 2015;159(4):463-5. DOI:10.1007/s10517-015-2992-8
44. Mkrtyumyan A, Ametov A, Demidova T, et al. A New Approach to Overcome Insulin Resistance in Patients with Impaired Glucose Tolerance: The Results of a Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety of Subetta. *J Clin Med*. 2022;11(5). DOI:10.3390/jcm11051390
45. Мкртумян Ф.М., Воробьев С.В., Волкова А.Р., Ворохобина Н.В. Влияние препарата Субетта на гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Фарматека*. 2020;27(12):38-48 [Mkrtyumyan AM, Vorobyev SV, Volkova AR, Vorokhobina NV. Effects of Subetta® on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Farmateka*. 2020;27(12):38-48 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2020.12.38-48
46. Шинкин М.В., Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М. Использование лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии для оценки состояния микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии препаратом Субетта®. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(12):8-14 [Shinkin MV, Zvenigorodskaya LA, Mkrtyumyan AM. Laser doppler flowmetry and fluorescence spectroscopy use to assess the condition of the microcirculatory bed and tissue metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus on the background of Subetta therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(12):8-14 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2020-16-12-8-14
47. Sheng Z, Cao JY, Pang YC, et al. Effects of Lifestyle Modification and Anti-diabetic Medicine on Prediabetes Progress: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:455. DOI:10.3389/fendo.2019.00455
48. Madsen KS, Chi Y, Metzendorf MI, et al. Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD008558. DOI:10.1002/14651858.CD008558.pub2
49. Bonora E. Postprandial peaks as a risk factor for cardiovascular disease: epidemiological perspectives. *Int J Clin Pract Suppl*. 2002;(129):5-11.
50. Ceriello A, Davidson J, Hanefeld M, et al. Postprandial hyperglycaemia and cardiovascular complications of diabetes: an update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(7):453-6. DOI:10.1016/j.numecd.2006.05.006

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.03.2024



OMNIDOCTOR.RU