УДК: 616.379-008.64-08

ПРЕДИАБЕТ ВА ИЛК АНИҚЛАНГАН 2-ТУР ҚАНДЛИ ДИАБЕТДА ТУРМУШ ТАРЗИ МОДИФИКАЦИЯСИ ВА МЕТФОРМИННИНГ HOMA-IR ГА ТАЪСИРИ

Тожиева Хуснида Носировна
CAMU халқаро тиббиёт университети,
«Эндокринология» мутахассислиги бўйича
2-босқич клиник ординатори,
Фарғона ш., Ўзбекистон Республикаси
Илмий раҳбар: Иброхимова Нигора Расуловна
https://doi.org/10.5281/zenodo.22996781

Аннотация. Мақолада замонавий илмий адабиётлар асосида предиабет ва илк аниқланган 2-тур қандли диабетда инсулинорезистентликнинг аҳамияти, уни HOMA-IR индекси ёрдамида баҳолаш имкониятлари ҳамда турмуш тарзини ўзгартириш ва метформин терапиясининг инсулин сезувчанлигига таъсири таҳлил қилинган. Диабетнинг олдини олиш бўйича йирик рандомизацияланган тадқиқотлар (DPP, DPS, Da Qing), 2-тур қандли диабет ремиссияси бўйича DiRECT тадқиқоти натижалари ва метформиннинг таъсир механизмлари ёритилган.

Калит сўзлар: предиабет, 2-тур қандли диабет, инсулинорезистентлик, HOMA-IR, турмуш тарзи модификацияси, метформин, жисмоний фаоллик, тана вазнини камайтириш.

Аннотация. В статье на основе современной научной литературы проанализированы роль инсулинорезистентности при предиабете и впервые выявленном сахарном диабете 2 типа, возможности её оценки с помощью индекса HOMA-IR, а также влияние модификации образа жизни и терапии метформином на чувствительность к инсулину. Освещены результаты крупных рандомизированных исследований по профилактике диабета (DPP, DPS, Da Qing), исследования DiRECT по ремиссии сахарного диабета 2 типа и механизмы действия метформина.

Ключевые слова: предиабет, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, HOMA-IR, модификация образа жизни, метформин, физическая активность, снижение массы тела.

Abstract. Based on current scientific literature, this article reviews the role of insulin resistance in prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes, its assessment using the HOMA-IR index, and the effects of lifestyle modification and metformin therapy on insulin sensitivity. The results of major randomized diabetes prevention trials (DPP, DPS, Da Qing), the DiRECT trial on type 2 diabetes remission and the mechanisms of action of metformin are discussed.

Keywords: prediabetes, type 2 diabetes, insulin resistance, HOMA-IR, lifestyle modification, metformin, physical activity, weight loss.

Кириш

Қандли диабет XXI асрнинг энг долзарб тиббий-ижтимоий муаммоларидан бири ҳисобланади. Халқаро диабет федерацияси (IDF) маълумотларига кўра, 2021 йилда дунёда 20–79 ёшдаги 537 миллион киши қандли диабет билан яшаган ва бу кўрсаткич 2045 йилга бориб 783 миллионга етиши кутилмоқда; бундан ташқари, 541 миллион катта ёшдаги одамда глюкозага толерантлик бузилиши аниқланган [1]. Предиабет диабет ривожланишининг юқори хавфли ҳолати бўлиб, унинг ҳар йили маълум қисми 2-тур қандли диабетга ўтади [2]. Предиабет ва 2-тур қандли диабет патогенезида инсулинорезистентлик ва β-ҳужайралар дисфункцияси етакчи ўрин тутади [3]. Шу сабабли инсулинорезистентликни эрта аниқлаш ва уни камайтиришга қаратилган чоралар диабетнинг олдини олиш ва унинг кечишини яхшилашда муҳим аҳамиятга эга.

Тадқиқот мақсади

Замонавий илмий адабиётлар таҳлили асосида предиабет ва илк аниқланган 2-тур қандли диабетда турмуш тарзини ўзгартириш ва метформин терапиясининг инсулинорезистентлик (HOMA-IR) кўрсаткичларига таъсири ҳақидаги маълумотларни тизимлаштириш.

Материал ва усуллар

PubMed, Google Scholar, Cochrane Library ва eLibrary маълумотлар базаларида чоп этилган рандомизацияланган клиник тадқиқотлар, мета-таҳлиллар, шарҳ мақолалар ҳамда Америка диабет ассоциацияси (ADA) ва Россия эндокринологлар ассоциациясининг клиник тавсиялари таҳлил қилинди. Қидирув "prediabetes", "newly diagnosed type 2 diabetes", "insulin resistance", "HOMA-IR", "lifestyle intervention", "metformin" калит сўзлари бўйича олиб борилди.

Натижалар ва муҳокама

1. Предиабет ва унинг ташхисий мезонлари. Предиабет гликемиянинг нормадан юқори, лекин қандли диабет мезонларига етмаган ҳолати бўлиб, у наҳорги гликемия бузилиши, глюкозага толерантлик бузилиши ёки HbA1c даражасининг ошиши кўринишида намоён бўлади [4]. ADA мезонлари 1-жадвалда келтирилган. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти ва Россия эндокринологлар ассоциацияси тавсияларида наҳорги гликемия бузилишининг пастки чегараси 6,1 ммоль/л этиб белгиланган [5]. Tabák ва ҳаммуаллифларининг шарҳига кўра, предиабети бўлган шахсларнинг катта қисми вақт ўтиши билан 2-тур қандли диабетга ўтади, предиабетнинг ўзи эса микро- ва макроваскуляр асоратлар хавфининг ошиши билан боғлиқ [2].

1-жадвал. ADA бўйича предиабет ва қандли диабетнинг ташхисий мезонлари [4]

Кўрсаткич	Предиабет	Қандли диабет
Наҳорги плазма глюкозаси	5,6–6,9 ммоль/л	≥7,0 ммоль/л
ОГТТ да 2 соатдан кейинги глюкоза	7,8–11,0 ммоль/л	≥11,1 ммоль/л
HbA1c	5,7–6,4%	≥6,5%

Манба: ADA Standards of Care in Diabetes – 2025 маълумотлари асосида тузилган.

2. Инсулинорезистентликнинг патогенетик аҳамияти. DeFronzo 2-тур қандли диабет патогенезини «даҳшатли саккизлик» концепцияси доирасида тавсифлаб, гипергликемия ривожланишида мушак, жигар ва ёғ тўқимасидаги инсулинорезистентлик, β-ҳужайралар дисфункцияси, инкретин таъсирининг сусайиши ва бошқа омилларнинг ўзаро таъсирини кўрсатган [3]. Инсулинорезистентлик одатда гипергликемиядан анча олдин пайдо бўлади ва компенсатор гиперинсулинемия ҳисобига маълум вақт нормогликемия сақланиб туради. β-ҳужайралар бу юкламага бардош бера олмаган пайтда предиабет, кейинчалик эса диабет ривожланади. UKPDS маълумотларига кўра, 2-тур қандли диабет ташхиси қўйилган пайтда β-ҳужайралар функцияси тахминан 50% га пасайган бўлади [6]. Бу маълумотлар предиабет ва диабетнинг илк босқичини инсулинорезистентликни камайтиришга қаратилган аралашувлар учун энг мақбул давр эканлигини кўрсатади.

3. HOMA-IR индекси ва унинг клиник аҳамияти. Гомеостатик модель (HOMA) 1985 йилда Matthews ва ҳаммуаллифлари томонидан наҳорги глюкоза ва инсулин концентрацияси асосида инсулинорезистентлик ва β-ҳужайралар функциясини баҳолаш усули сифатида таклиф этилган [7]. HOMA-IR индекси қуйидаги формула бўйича ҳисобланади: HOMA-IR = наҳорги инсулин (мкЕд/мл) × наҳорги глюкоза (ммоль/л) / 22,5. Усулнинг афзалликлари — соддалиги, фақат битта қон намунаси талаб этилиши ва кенг кўламли тадқиқотларда қўллаш мумкинлиги. Wallace ва ҳаммуаллифлари HOMA моделидан тўғри фойдаланиш тамойилларини таҳлил қилиб, унинг популяция ва гуруҳ даражасидаги тадқиқотлар ҳамда динамик кузатув учун яроқли эканлигини, аммо алоҳида беморда натижаларни талқин қилишда эҳтиёткорлик зарурлигини таъкидлаган [8]. HOMA-IR нинг ягона умумқабул қилинган чегаравий қиймати мавжуд эмас; кўпчилик тадқиқотларда 2,5–2,7 дан юқори қийматлар инсулинорезистентлик белгиси сифатида қабул қилинади, бироқ бу кўрсаткич популяция, ёш ва инсулин аниқлаш усулига боғлиқ. Бундан ташқари, экзоген инсулин ёки инсулин секрециясини кучайтирувчи препаратлар қабул қилаётган беморларда HOMA-IR нинг ахборот қиймати пасаяди [8].

4. Предиабетда турмуш тарзи модификацияси. Турмуш тарзини ўзгартиришнинг диабет ривожланишининг олдини олишдаги самарадорлиги бир нечта йирик рандомизацияланган тадқиқотларда исботланган (2-жадвал). Хитойдаги Da Qing тадқиқотида глюкозага толерантлик бузилиши бўлган шахсларда парҳез, жисмоний машқлар ёки уларнинг бирикмаси 6 йил давомида диабет ривожланиш хавфини назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада камайтирган [9]. Финляндиянинг Диабет профилактикаси тадқиқотида (DPS) интенсив турмуш тарзи дастури диабет ривожланиш хавфини 58% га камайтирган [10].

АҚШда ўтказилган Diabetes Prevention Program (DPP) тадқиқотида предиабети бўлган 3234 нафар иштирокчи уч гуруҳга ажратилган: интенсив турмуш тарзи модификацияси (тана вазнини камида 7% га камайтириш ва ҳафтасига камида 150 дақиқа ўртача интенсивликдаги жисмоний фаоллик), метформин (кунига 2 марта 850 мг) ва плацебо. Ўртача 2,8 йиллик кузатувда турмуш тарзи модификацияси диабет ривожланиш хавфини 58% га, метформин эса 31% га камайтирган [11]. DPP нинг давоми бўлган DPPOS тадқиқотида 15 йиллик кузатувдан кейин ҳам диабет ривожланиш частотаси турмуш тарзи гуруҳида 27% га, метформин гуруҳида 18% га паст бўлиб қолган [12].

DPP тадқиқотининг қўшимча таҳлилида Kitabchi ва ҳаммуаллифлари иккала аралашув ҳам инсулин сезувчанлигини яхшилаганини, бироқ турмуш тарзи модификациясининг бу борадаги таъсири кучлироқ бўлганини ва инсулин сезувчанлигининг яхшиланиши ҳамда β-ҳужайралар функциясининг сақланиши диабет ривожланиш хавфининг камайиши билан боғлиқ эканлигини кўрсатган [13]. Тана вазнини камайтириш ва мунтазам жисмоний фаоллик скелет мушакларида глюкоза ўзлаштирилишини кучайтиради, висцерал ва жигардаги ёғ миқдорини камайтиради ва шу орқали инсулинорезистентликни пасайтиради [14].

2-жадвал. Предиабетда диабетнинг олдини олиш бўйича асосий рандомизацияланган тадқиқотлар

Тадқиқот	Аралашув	Кузатув муддати	Диабет хавфининг камайиши
Da Qing (Хитой) [9]	Парҳез ва/ёки жисмоний машқлар	6 йил	Сезиларли камайиш (барча фаол гуруҳларда)
DPS (Финляндия) [10]	Интенсив турмуш тарзи модификацияси	Ўртача 3,2 йил	58%
DPP (АҚШ) [11]	Турмуш тарзи модификацияси	Ўртача 2,8 йил	58%
DPP (АҚШ) [11]	Метформин 850 мг × 2 марта	Ўртача 2,8 йил	31%
DPPOS [12]	Турмуш тарзи / метформин	15 йил	27% / 18%

Манба: [9–12] маълумотлари асосида муаллиф томонидан тузилган.

5. Илк аниқланган 2-тур қандли диабетда турмуш тарзи модификацияси. Taylor «икки цикл» гипотезасини илгари суриб, 2-тур қандли диабет жигар ва ошқозон ости безида ёғ тўпланиши билан боғлиқ эканлигини ва касалликнинг эрта босқичида тана вазнини сезиларли камайтириш орқали уни қайтариш мумкинлигини асослаган [15]. Бу гипотеза DiRECT тадқиқотида клиник жиҳатдан тасдиқланган: сўнгги 6 йил ичида ташхис қўйилган 2-тур қандли диабетли беморларда бирламчи тиббий ёрдам доирасида ўтказилган вазнни бошқариш дастури 12 ойдан кейин иштирокчиларнинг 46% ида диабет ремиссиясига олиб келган, 15 кг ва ундан кўп вазн йўқотганларнинг эса 86% ида ремиссияга эришилган [16]. Шу билан бирга, Look AHEAD тадқиқотида узоқ

давом этган диабетли беморларда интенсив турмуш тарзи аралашуви юрак-қон томир ҳодисаларини камайтирмаган [17]; бу эса аралашувни касалликнинг имкон қадар эрта босқичида бошлаш муҳимлигини кўрсатади.

6. Метформиннинг таъсир механизмлари. Метформин бигуанидлар гуруҳига мансуб бўлиб, 2-тур қандли диабетни даволашда биринчи қатор препарати ҳисобланади [4, 5]. Rena ва ҳаммуаллифлари метформиннинг асосий таъсири жигарда глюконеогенезни камайтириш орқали жигардан глюкоза чиқарилишини пасайтириш эканлигини кўрсатган [18]. Бу таъсир митохондрия нафас занжирининг I комплексини ингибициялаш, ҳужайрадаги энергия ҳолатининг ўзгариши ва AMP-фаоллашувчи протеинкиназа (AMPK) фаоллашуви билан боғлиқ. Бундан ташқари, метформин ичакда глюкоза метаболизмига, GLP-1 секрециясига ва ичак микробиотасига таъсир кўрсатади [18]. Метформин инсулин секрециясини кучайтирмагани сабабли монотерапияда гипогликемия чақирмайди ва тана вазнининг ошишига олиб келмайди, аксинча, унинг бироз камайишига ёрдам беради.

7. Метформиннинг клиник самарадорлиги. DPP тадқиқотида метформин ёшроқ ва тана вазни индекси юқорироқ бўлган иштирокчиларда самаралироқ бўлган [11]. Шу асосда ADA тавсияларида метформинни предиабетда, айниқса тана вазни индекси ≥35 кг/м², ёши 60 дан кичик ва анамнезида гестацион диабет бўлган шахсларда қўллаш кўриб чиқилиши тавсия этилади [19]. Илк аниқланган 2-тур қандли диабетда метформин турмуш тарзи модификацияси билан биргаликда асосий даволаш усули ҳисобланади. UKPDS 34 тадқиқотида ортиқча тана вазнига эга 2-тур қандли диабетли беморларда метформин билан даволаш диабет билан боғлиқ асоратлар ва умумий ўлим хавфининг камайиши билан боғлиқ бўлган [20]. Метформиннинг асосий ножўя таъсирлари ошқозон-ичак бузилишлари бўлиб, уларни дозани аста-секин ошириш орқали камайтириш мумкин. Aroda ва ҳаммуаллифлари метформинни узоқ муддат қабул қилиш B12 витамини танқислиги хавфини оширишини кўрсатган, шу сабабли вақти-вақти билан B12 даражасини назорат қилиш тавсия этилади [21].

8. Турмуш тарзи ва метформин: биргаликдаги ёндашув. Адабиётлар таҳлили турмуш тарзи модификацияси ва метформин инсулинорезистентликка турли механизмлар орқали таъсир қилишини кўрсатади: турмуш тарзини ўзгартириш асосан периферик (мушак) ва жигар инсулин сезувчанлигини тана вазнини камайтириш ва жисмоний фаоллик ҳисобига яхшиласа, метформин асосан жигар даражасида таъсир кўрсатади [13, 18]. Шу сабабли илк аниқланган 2-тур қандли диабетда уларни биргаликда қўллаш патогенетик жиҳатдан асосланган. HOMA-IR индекси эса бу аралашувларнинг инсулинорезистентликка таъсирини динамикада баҳолашнинг оддий ва қулай усули бўлиб, клиник амалиётда даволаш самарадорлигини назорат қилиш учун қўлланилиши мумкин [7, 8].

Хулоса

1. Инсулинорезистентлик предиабет ва 2-тур қандли диабет патогенезининг асосий бўғини бўлиб, у гипергликемиядан анча олдин пайдо бўлади; шу сабабли предиабет ва диабетнинг илк босқичи профилактик ва даволовчи аралашувлар учун энг мақбул давр ҳисобланади.

2. HOMA-IR индекси наҳорги глюкоза ва инсулин даражаси асосида инсулинорезистентликни баҳолашнинг оддий ва қулай усули бўлиб, динамик кузатув ва гуруҳ даражасидаги тадқиқотлар учун яроқли; бироқ унинг чегаравий қийматлари популяцияга боғлиқ эканлиги ҳисобга олиниши лозим.

3. Турмуш тарзи модификацияси (тана вазнини камида 7% га камайтириш ва ҳафтасига камида 150 дақиқа жисмоний фаоллик) предиабетда диабет ривожланиш хавфини 58% га камайтиради ва инсулин сезувчанлигини метформинга нисбатан кучлироқ яхшилайди; илк аниқланган 2-тур қандли диабетда эса вазнни сезиларли камайтириш ремиссияга олиб келиши мумкин.

4. Метформин асосан жигар даражасида инсулинорезистентликни камайтиради, предиабетда диабет хавфини 31% га пасайтиради ва илк аниқланган 2-тур қандли диабетда турмуш тарзи модификацияси билан биргаликда қўлланилиши патогенетик жиҳатдан асосланган.

Фойдаланилган адабиётлар

1. IDF Diabetes Atlas, 10th edition. – Brussels: International Diabetes Federation, 2021.
2. Tabák A.G., Herder C., Rathmann W., Brunner E.J., Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development // Lancet. – 2012. – Vol. 379, №9833. – P. 2279–2290.
3. DeFronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // Diabetes. – 2009. – Vol. 58, №4. – P. 773–795.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes – 2025 // Diabetes Care. – 2025. – Vol. 48, Suppl. 1.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 11-й выпуск // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, №2S. – С. 1–157.
6. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease // Diabetes. – 1995. – Vol. 44, №11. – P. 1249–1258.
7. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28, №7. – P. 412–419.
8. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and abuse of HOMA modeling // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27, №6. – P. 1487–1495.
9. Pan X.R., Li G.W., Hu Y.H. et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study // Diabetes Care. – 1997. – Vol. 20, №4. – P. 537–544.
10. Tuomilehto J., Lindström J., Eriksson J.G. et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // New England Journal of Medicine. – 2001. – Vol. 344, №18. – P. 1343–1350.

11. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // New England Journal of Medicine. – 2002. – Vol. 346, №6. – P. 393–403.
12. 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 & Endocrinology. – 2015. – Vol. 3, №11. – P. 866–875.
13. Kitabchi A.E., Temprosa M., Knowler W.C. et al. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the Diabetes Prevention Program: effects of lifestyle intervention and metformin // Diabetes. – 2005. – Vol. 54, №8. – P. 2404–2414.
14. Colberg S.R., Sigal R.J., Yardley J.E. et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39, №11. – P. 2065–2079.
15. Taylor R. Type 2 diabetes: etiology and reversibility // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36, №4. – P. 1047–1055.
16. Lean M.E., Leslie W.S., Barnes A.C. et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial // Lancet. – 2018. – Vol. 391, №10120. – P. 541–551.
17. Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes // New England Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 369, №2. – P. 145–154.
18. Rena G., Hardie D.G., Pearson E.R. The mechanisms of action of metformin // Diabetologia. – 2017. – Vol. 60, №9. – P. 1577–1585.
19. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes – 2025 // Diabetes Care. – 2025. – Vol. 48, Suppl. 1.
20. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // Lancet. – 1998. – Vol. 352, №9131. – P. 854–865.
21. Aroda V.R., Edelstein S.L., Goldberg R.B. et al. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2016. – Vol. 101, №4. – P. 1754–1761.