

Мамедов М.Н., Друк И.В., Кашталап В.В.,
Веселовская Н.Г., Ахундова Х.Р., Нагоева З.М.

Предиабет: диагностика, лечение и профилактика

Москва

2024

Предиабет:

**диагностика,
лечение
профилактика**



Москва

2024

УДК 616

ББК 53.0/57.8

Рецензенты:

Мкртумян А.М., д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, руководитель научного отдела эндокринных и метаболических нарушений ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, заслуженный врач России.

Киселева Т.П., д-р мед. наук, профессор, главный эндокринолог МЗ РФ в Уральском федеральном округе, Член исполкома Российской ассоциации эндокринологов, председатель РОО «Свердловская ассоциация эндокринологов», член профильной комиссии МЗ РФ по специальности «эндокринология», профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ

Арабидзе Г.Г., д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой терапии и подростковой медицины терапевтического факультета ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

Монография утверждена на заседании Ученого Совета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России 20.06.2024

Мамедов М.Н., Друк И.В., Кашталап В.В., Веселовская Н.Г., Ахундова Х.Р., Нагоева З.М. *Предиабет: диагностика, лечение и профилактика.* М.: Кардиопрогресс, 2024. 186 с. ISBN 978-5-6040456-2-6

В монографии представлены международные и российские данные о выявлении и лечении ранних нарушений углеводного обмена в системе первичного здравоохранения. Приводится определение, эпидемиология, патогенез, связь с различными соматическими заболеваниями, критерии диагностики, лечебные и профилактические мероприятия для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Рассматриваются вопросы диспансеризации и диспансерном наблюдении пациентов с предиабетом. В приложении показаны алгоритмы стратификации и лечения лиц с различными видами предиабета.

Книга предназначена для терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, неврологов, эндокринологов, семейных врачей и клинических ординаторов.

©Авторы

© Фонд «Кардиопрогресс»

Содержание

Сведения об авторах	5
Список сокращений	6
Введение	9
Общие сведения	11
Определение и классификация.....	11
Предиабет в зарубежных рекомендациях.....	12
Глобальная распространенность предиабета во взрослых популяциях	13
Патогенез и клинические проявления предиабета	18
«Диабетический континуум»: от факторов риска к диабет-ассоциированным осложнениям.....	18
Клинические проявления предиабета	21
Риск развития ССЗ и связь с другими соматическими заболеваниями	26
Связь ранних нарушений углеводного обмена с другими факторами риска ХНИЗ.....	26
Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и и предиабет.....	46
Фибрилляция предсердий и предиабет.....	55
Предиабет и ХСН.....	57
НАЖБП и предиабет.....	59
Диагностика и скрининг предиабета	81
Диагностические критерии.....	81
Методы диагностики.....	85
Скрининг нарушений углеводного обмена.....	93
Лечение предиабета	100
Немедикаментозное лечение.....	100
Медикаментозная терапия предиабета.....	118
Лечение предиабета: современное состояние проблемы.....	135
Профилактика нарушений углеводного обмена	157
Подходы к прогнозированию риска развития предиабета.....	157
Общие принципы профилактики и лечение ожирения и избыточной массы тела.....	160
Диспансеризация и диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом: актуальные рекомендации	176
Заключение	182

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мамедов Мехман Ниязи оглы, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Друк Инна Викторовна, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Кашталап Василий Васильевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом клинической кардиологии НИИ КПССЗ, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Веселовская Надежда Григорьевна, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая кардиологическим отделением №2 КГБУЗ АККД.

Ахундова Хумра Рамизовна, младший научный сотрудник лаборатории изучения и коррекции пищевого поведения «ФГБУ НМИЦ ТМП» Минздрава России; ассистент кафедры терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России.

Нагоева Залина Муратовна, преподаватель кафедры госпитальной терапии и последипломного образования лечебного факультета медицинского института ФГБОУ ВО «МГТУ» Минобрнауки России.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 1,5-АГ — 1,5-ангидроглюцитол
- ACE — Acarbose Cardiovascular Evaluation
- DASH — диетический подход к борьбе с гипертонией
- DPP — программа профилактики диабета
- DPS — Финское исследование профилактики диабета
- HbA1c – гликированный гемоглобин
- MACE — большие нежелательные (неблагоприятные) сердечно-сосудистые события
- АГ — артериальная гипертензия
- АД — артериальное давление
- АДА — Американская диабетическая ассоциация
- АлАТ — аланинаминотрансфераза
- АпоВ — аполипопротеин В
- АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
- АрГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
- АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания
- БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина
- ВИИТ — высокоинтенсивные интервальные тренировки
- ВЖТ — висцеральная жировая ткань
- ВКМ — внеклеточный матрикс
- ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
- ВСС — внезапная сердечная смерть
- ГА — гликированный альбумин
- ГПН — глюкоза в плазме крови натощак
- ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1
- ГХ — газовая хроматография
- ДАД — диастолическое артериальное давление
- ДИ — доверительный интервал
- ДКМ — диабетическая кардиомиопатия
- ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4
- ДР — диабетическая ретинопатия
- ЕОК — Европейское общество кардиологов
- ЖХ — жидкостная хроматография
- ИАП-1 — ингибитор активатора плазминогена-1

ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
ИМТ — индекс массы тела
ИОЖ — изменение образа жизни
ИР — инсулинорезистентность
иНГЛТ2 — ингибитор натрийглюкозного котранспортера 2 типа
КАН — кардиальная автономная нейропатия
КПГ — конечные продукты гликирования
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
МРТ — магнитно-резонансная томография
МТ — масса тела
МДФ — Международная диабетическая федерация
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ — неалкогольный стеатогепатит
НГЛТ2 — натрийглюкозный котранспортер 2 типа
НГН — нарушение гликемии натощак
НМГ — непрерывный мониторинг глюкозы
НТГ — нарушение толерантности к глюкозе
НТСИ — непрерывные тренировки средней интенсивности
НУО — нарушение углеводного обмена
НФА — недостаточная физическая активность
ОИМ — острый инфаркт миокарда
ОКС — острый коронарный синдром
ОР — относительный риск
ОТ — окружность талии
ОХС — общий холестерин
ОШ — отношение шансов
ПАД — пульсовое артериальное давление
ПКМ — предсердная кардиомиопатия
ПТТГ — пероральный тест толерантности к глюкозе
РАЭ — Российская ассоциация эндокринологов
РКИ — рандомизированное клиническое исследование
САД — систолическое артериальное давление
СД2 — сахарный диабет 2 типа

СЖК — свободные жирные кислоты
СН — сердечная недостаточность
СРБ — С-реактивный белок
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
США — Соединенные Штаты Америки
ТГ — триглицериды
ТЗД — тиазолидиндионы
ТПОМ — тяжелое поражение органов-мишеней
ФА — физическая активность
ФП — фибрилляция предсердия
ФР — факторы риска
ХБП — хроническая болезнь почек
ХМ — хиломикроны
ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания
ХС — холестерин
ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
ЧБНЛ — число больных, которых необходимо лечить
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС — число сердечных сокращений

ВВЕДЕНИЕ

В начале XXI века метаболические нарушения выступают доминирующим фактором риска (ФР) в развитии целого ряда хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Эта тенденция носит глобальный характер, и по прогнозу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в ближайшие десятилетия будет сохраняться и усиливаться. Таким образом, уже сейчас первичная профилактика метаболических нарушений является одним из важнейших направлений снижения заболеваемости и смертности от ХНИЗ.

В течение последних 50 лет эксперты все более пристальное внимание обращают на проблему предиабета – промежуточного состояния между нормогликемией и сахарным диабетом 2 типа (СД2). Проведенные крупномасштабные исследования свидетельствуют о том, что распространенность ранних нарушений углеводного обмена в 2 раза больше в сравнении с распространенностью СД. Конверсия предиабета в СД зависит от множества факторов и происходит не у всех больных. В случае негативного сценария предиабет прогрессирует в СД в среднем в течение ближайших 5 лет. Потенциально комплексные меры могут вызвать обратный регресс нарушений углеводного обмена – от предиабета до нормогликемии.

Однако предиабет необходимо рассматривать в более широком клиническом смысле. Известны ассоциации предиабета как с возникновением других ХНИЗ, так и с неблагоприятным прогнозом ХНИЗ. Другими словами, в частности, существуют доказательства, что не только СД2, но и предиабет является независимым ФР ССЗ. Международные рекомендации по ведению пациентов с СД и ИБС включают раздел по предиабету, что подчеркивает значимость этого клинического состояния по мнению экспертов. В реальной клинической практике предиабет зачастую не выявляется и не корректируется должным образом. Если к эндокринологу пациенты обращаются поздно, — как правило, с наличием симптомов и признаков СД, нередко уже с наличием диабетических осложнений, то, обращаясь к кардиологу или терапевту, врачу общей практики с симптомами заболеваний сердечно-сосудистой системы, пациенты могут не получить рекомендаций по скринингу и профилактике нарушений углеводного обмена или не акцентировать на них внимание, из-за бессимптомности предиабета и недостаточной информированности по этой проблеме.

Систематизация знаний по диагностике, лечению и профилактике предиабета является важным этапом обучения врачей терапевтического профиля. Ранее в

отечественной литературе были опубликованы методические рекомендации по предиабету. Настоящее издание составлено на основе анализа зарубежных и отечественных исследований, основных положений существующих клинических рекомендаций. Подробно проанализированы патогенез предиабета, диабетический континуум, клинические проявления и ассоциация с другими соматическими заболеваниями, диагностические критерии, скрининг, методы лечения и профилактики предиабета. Обсуждены спорные и недостаточно изученные вопросы. Освещены рекомендации по диспансеризации и диспансерному наблюдению пациентов с предиабетом. В приложении представлены алгоритмы — схемы поэтапной диагностики и лечения предиабета.

Монография предназначена для терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, неврологов, эндокринологов, врачей общей практики/семейных врачей и клинических ординаторов.

Авторский коллектив выражает благодарность за отзывы и обратную связь.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Предиабет — состояние, предшествующее развитию сахарного диабета 2 типа (СД 2), при котором показатель гликемии уже превышает актуальный уровень верхней границы нормы, но не достигает значения, позволяющего верифицировать СД2 [1].

Концепция предиабета возникла в конце 1970-х годов в результате улучшения представлений о естественной истории возникновения диабета. Этот термин использовался для обозначения самой ранней стадии нарушений углеводного обмена, характеризующейся уровнями глюкозы в плазме, которые были промежуточными между нормальной толерантностью к глюкозе и СД. В 1979 году National Diabetes Data Group использовала термин «предиабет» для обозначения нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), определяемой с помощью перорального теста на толерантность к глюкозе через 2 часа после нагрузки глюкозой. Определение НТГ было принято ВОЗ. Впоследствии ВОЗ в 1998 году ввела дополнительную категорию нарушенной гликемии натощак (НГН), которая была основана на значениях уровня глюкозы в плазме крови натощак (ГПН). В 2011 году ВОЗ одобрила использование для диагностики нарушения углеводного обмена (НУО) гемоглобина А1С (гликированный гемоглобин, HbA1C). Таким образом, в настоящее время предиабет выявляется путем лабораторного измерения уровня глюкозы в крови натощак, гликозилированного гемоглобина (HbA1C) или уровня глюкозы в крови после 2-часовой нагрузки глюкозой (пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ)).

К предиабету относятся два вида нарушений углеводного обмена – НГН и НТГ [2]. Клинически предиабет может быть классифицирован на изолированную форму (изолированное НГН или изолированное НТГ) и на комбинированную форму (НГН плюс НТГ). НГН и НТГ имеют различия в патогенезе, оказывают различное влияние на прогноз пациентов. По-прежнему, предиабет относится к промежуточной стадии дисгликемии на пути от нормогликемии к СД. По крайней мере, у части пациентов предиабет в той или иной форме, действительно, является начальной стадией НУО, прогрессирующих до развития СД 2. По данным популяционного Роттердамского исследования доля таких пациентов в возрасте 45 лет может составлять 75 % [3].

Хотя, сам термин «предиабет» используется, прежде всего, для идентификации лиц, подверженных риску развития СД в будущем, но предиабет также связан со значимым бременем других кардиометаболических ФР и неблагоприятными исходами. В настоящее

время также совершенно очевидна клиническая и прогностическая гетерогенность предиабета, что поддерживает горячие дискуссии, которые касаются не только диагностических критериев, подходов к профилактике и лечению, но и принципиального вопроса выделения этой категории НУО.

ПРЕДИАБЕТ В ЗАРУБЕЖНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Европейское общество кардиологов (ЕОК) совместно с Европейской ассоциацией по изучению диабета в различные годы рассматривали предиабет в рамках рекомендаций по ведению пациентов с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Однако в 2023 году в отличие от аналогичных документов предыдущих лет предиабет не вошел в европейские рекомендации по изучению СД и ССЗ [4, 5]. По мнению европейских специалистов, это объясняется отсутствием четких доказательств роли предиабета как независимого ФР ССЗ и других осложнений, другими словами, клиническая значимость предиабета оказалась спорным вопросом. Возможно, европейские эксперты рассматривают риск развития осложнений предиабета из ракурса потенциального риска развития макро и микрососудистых осложнений СД. В обновленных рекомендациях по стратификации сердечно-сосудистого риска, скринингу, диагностике и лечению ССЗ у больных СД лица без ССЗ, но с предиабетом не всегда относятся к категории повышенного риск ССЗ, требуя оценки риска ССЗ в соответствии с общепопуляционным подходом.

В обновленных европейских рекомендациях оценка 10-летнего риска фатальных и не смертельных ССЗ (инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт) проводится по новой специальной шкале (SCORE2-Diabetes) для пациентов с диабетом без ССЗ или тяжелым поражением органов-мишеней (ТПОМ). С учетом высокой распространенности невыявленного СД у пациентов с ССЗ и повышенного риска осложнений эксперты рекомендуют проведение систематического скрининга на предмет выявления СД у всех лиц с ССЗ. Возможно, подобный скрининг в группе риска выявит не только СД, но и ранние НУО [6].

Обращает внимание тот факт, что в обновленных рекомендациях ЕОК справедливо упоминается существование двух подходов к оценке пороговой точки для определения повышенного уровня глюкозы в крови натощак: 6,1 ммоль/л – по рекомендациям ВОЗ [7], 5,6 ммоль/л – по рекомендациям Американской диабетической ассоциации (АДА) [8]. В сравнении с рекомендациями ЕОК 2019 г. впервые предлагается схема диагностики

диабета и предиабета с указанием уровня глюкозы крови 5,6-6,9 ммоль/л как соответствующего диагнозу предиабет. Таким образом, ЕОК впервые обозначило свою позицию в поддержку классификационных критериев АДА. Следует обратить внимание, что согласно актуальным рекомендациям ВОЗ и Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), предиабету соответствует диапазон гликемии натощак 6,1-6,9 ммоль/л [9].

ГЛОБАЛЬНАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПРЕДИАБЕТА ВО ВЗРОСЛЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

Исчерпывающие глобальные данные о распространенности предиабета отсутствуют. За последние 30 лет в разных странах в рамках крупных эпидемиологических исследований изучалась распространенность предиабета в популяциях с учетом этнических, возрастных и половых особенностей.

Согласно оценке Международной диабетической федерации (МДФ) от 2017 года, 352 млн взрослых (7,3%) могут быть классифицированы как страдающие предиабетом [10]. Спустя два года МДФ оценила глобальную распространенность НТГ в 7,5% как среди мужчин, так и среди женщин [11]. Последняя оценка свидетельствует о том, что примерно 374 млн взрослых в возрасте 18–99 лет имеют предиабет. Из них около половины (48,1%) моложе 50 лет и около одной трети (28,3%) — в возрастной группе 20–39 лет [11]. Подавляющее большинство людей с предиабетом (72,2%) проживают в странах с низким и средним уровнем дохода. Так, в регионах Северной Америки и Карибского бассейна была самая высокая распространенность НТГ (13,8%), а в европейском регионе — самая низкая распространенность (5,1%) [11,12]. Однако, приведенные данные за 2019 год не включают данные о НГН. Таким образом, МДФ не учитывается значительную часть лиц с предиабетом [13]. Кроме того, во многих странах мира оценка распространенности предиабета не проводилась.

Анализ распространенности предиабета находится в прямой зависимости от метода диагностики. В исследованиях, проведенных в Китае с использованием всех трех гликемических тестов (HbA1C, гликемия натощак или тест толерантности к глюкозе), выявлена распространенность предиабета от 36% (109) до 50,1% [14]. В США последние национальные данные по проекту NHANES (2015–2016 гг.) свидетельствуют, что распространенность предиабета среди взрослого населения США в возрасте 20 лет и старше существенно варьировала в зависимости от используемого определения: от 4,3% (HbA1C) до 43,5% (НГН). Если использовалась комбинация трех критериев, то

распространенность предиабета составляла 2,5 %. Если для определения предиабета использовалось любое из трех определений, распространенность составляла 51,3% (любой из критериев был удовлетворен). Таким образом, в настоящее время существует проблематичный разрыв между тем, как предиабет определяется в клинической практике и тем, как его распространенность оценивается в эпидемиологических исследованиях.

Демографические различия в распространенности предиабета

Возраст и индекс массы тела (ИМТ) являются двумя наиболее сильными ФР предиабета. Существующие данные демонстрируют сильное возраст-ассоциированное увеличение случаев предиабета. Согласно анализу NHANES 2011–2012 гг., распространенность предиабета составила 28,2% у взрослых в возрасте 20–44 лет и 49,5% у взрослых ≥ 65 лет [15].

Распространенность предиабета значительно выше у людей с ожирением по сравнению со взрослыми с нормальным весом. Более 80% людей с предиабетом, о которых они сообщают сами, имеют избыточный вес или страдают ожирением [16].

Расовые различия в распространенности предиабета аналогичны тем, которые наблюдаются при СД. В США распространенность предиабета выше среди чернокожих и латиноамериканцев неиспаноязычного происхождения, чем среди участников неиспаноязычного азиатского происхождения [15]. Хотя распространенность предиабета среди азиатов ниже, чем у их белых сверстников, у них был значительно более низкий ИМТ [15]. Более высокая распространенность предиабета и более высокий риск неблагоприятных кардиометаболических исходов в точках отсечения ИМТ у азиатов и американцев азиатского происхождения имеют различия, поэтому существуют рекомендации использовать более низкие точки отсечения ИМТ в этой группе населения [17].

Тенденции распространенности предиабета

Даже принимая во внимание отсутствие единого подхода к диагностике, за последние три десятилетия в США распространенность предиабета возросла [18–20] во всех этнических подгруппах и во всех категориях предиабета [18, 21]. Данные из других частей мира, также свидетельствуют о растущей распространенности [22, 23]. По прогнозам МДФ к 2045 году число взрослых с НТГ составит 548 млн, что соответствует 8,4% взрослого населения мира [24].

Глобальная эпидемия ожирения и растущая глобальная распространенность предиабета вызывают серьезную обеспокоенность, основанную на современном взгляде

на клиническое значение последнего, что подробно обсуждается в следующих главах монографии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barbarash O.L., Voivode M.I., Galstyan G.R., etc. Prediabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnosis and prevention of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular complications. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(4):83–91. Russian (Барбараш О.Л., Воевода М.И., Галстян Г.Р. и др. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(4):83–91). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-83-91
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом ; Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М., 2023. DOI: 10.14341/DM13042
3. Ligthart S, van Herpt TT, Leening MJ, et al. A. Lifetime risk of developing impaired glucose metabolism and eventual progression from prediabetes to type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Jan;4(1):44-51. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00362-9
4. Marx N, Federici M, Schütt K et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart*. 2023. 44 (39): 4043-4140. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad192
5. Cosentino F, Grant P, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2020. (41): 255-323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
6. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration, SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe, *Eur Heart J*. 2023. 44 (28): 2544–2556. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad260
7. World Health Organization. *Classification of Diabetes Mellitus 2019*. Geneva, Switzerland, 1–36.
8. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes care*. 2021. 44 Supplement 1: S15-S33.

9. Holt RIG, DeVries JH Hess-Fischl A. et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*. 2021. 44(11): 2589-2625. DOI: 10.2337/dci21-004
10. International diabetes federation IDA. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2017.
11. Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Prediabetes and What It Means: The Epidemiological Evidence. *Annu Rev Public Health*. 2021 1;42:59-77. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-090419-102644
12. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019; 157:107843.
13. Shen J, Kondal D, Rubinstein A, et al. A multiethnic study of pre-diabetes and diabetes in LMIC. *Glob. Heart*. 2016; 1(1):61–70
14. Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA*. 2016; 310(9):948–59.
15. Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988–2012. *JAMA*. 2015; 314(10):1021–29.
16. Liu C, Foti K, Grams ME, et al. Trends in self-reported prediabetes and metformin use in the USA: NHANES 2005–2014. *J. Gen. Intern. Med.* 2020; 35(1):95–101.
17. Hsu WC, Araneta MRG, Kanaya AM, et al. BMI cut points to identify at-risk Asian Americans for type 2 diabetes screening. *Diabetes Care*. 2015;38(1):150–58.
18. Bullard KM, Saydah SH, Imperatore G, et al. Secular changes in U.S. prediabetes prevalence defined by hemoglobin A1c and fasting plasma glucose: National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999–2010. *Diabetes Care*. 2013; 36:2286–93.
19. Menke A, Casagrande S, Cowie CC. Prevalence of diabetes in adolescents aged 12 to 19 years in the United States, 2005–2014. *JAMA*. 2016; 316(3):344–45.
20. Selvin E, Parrinello CM, Sacks DB, Coresh J. Trends in prevalence and control of diabetes in the United States, 1988–1994 and 1999–2010. *Ann. Intern. Med.* 2014; 160(8):517.
21. Caspersen CJ, Thomas GD, Beckles GLA, Bullard KM. Secular changes in prediabetes indicators among older-adult Americans, 1999–2010. *Am. J. Prev. Med.* 2015; 48(3):253–63.
22. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health

examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants. *Lancet*. 2011;378(9785):31–40.

23. NCD Risk Factor Collab. (NCD-RisC). Effects of diabetes definition on global surveillance of diabetes prevalence and diagnosis: a pooled analysis of 96 population-based studies with 331,288 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(8):624–37.

24. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019; 157:107843.

ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРЕДИАБЕТА

«ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КОНТИНУУМ»: ОТ ФАКТОРОВ РИСКА К ДИАБЕТ-АССОЦИИРОВАННЫМ ОСЛОЖНЕНИЯМ

Рассматривая предиабет как состояние, которое может предшествовать развитию СД 2, можно предполагать общность их патогенеза. По современным представлениям патофизиология СД 2 многофакторна, сложна и крайне вариабельна, что определяет клиническое разнообразие заболевания. В общих чертах развитие диабета можно представить следующим образом. В патогенезе СД основную роль играют 2 классических механизма, — инсулинорезистентность (ИР) и дисфункция островкового аппарата поджелудочной железы (нарушение секреции инсулина и гиперсекреция глюкагона). Ожирение – ключевой АН СД 2. Ожирение связано с повышенной концентрацией циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК), высокий уровень которых является одним из механизмов формирования резистентности к инсулину и дисфункции островковых клеток поджелудочной железы. Этот феномен получил название липотоксичность. На этапе предиабета основным механизмом метаболических нарушений рассматривается тканевая ИР, которая сопровождается компенсаторным повышенным синтезом эндогенного инсулина, то есть гиперинсулинемией. Организм на начальных этапах НУО компенсирует ИР органов мишеней: уровень глюкозы натощак может находиться в пределах нормы или ближе к верхней границе нормы. Однако после приема пищи гипергликемия сохраняется несколько часов, что связано с нарушением (замедлением) усвоения углеводов тканями. Вследствие снижения чувствительности гепатоцитов к инсулину (ИР печени) и эффектов избыточной секреции глюкагона дисфункциональными альфа-клетками поджелудочной железы формируется гипергликемия натощак за счет избыточного образования глюкозы в печени. На момент дебюта СД 2 тканевая ИР близка к максимальной (рис. 1). В целом, на этапе конверсии предиабета в СД 2 эти механизмы сохраняют за собой роль доминирующих. Одновременное воздействие высокого уровня глюкозы (глюкотоксичность) после манифестации НУО (предиабет) и токсический эффект СЖК приводят к формированию феномена глюколипотоксичности. Считается, что ИР нарастает на ранних стадиях НУО (предиабет) вплоть до развития СД 2, который характеризуется максимально выраженной ИР. При сохранении максимально низкой чувствительности к инсулину снижение эндогенной продукции инсулина на фоне избыточной секреции глюкагона способствует

дальнейшему увеличению постпрандиальной гипергликемии, увеличению гликемии натощак вплоть до явной декомпенсации углеводного обмена с развитием СД 2. В патогенезе СД 2 участвуют и другие периферические и центральные механизмы: повышенная почечная реабсорбция глюкозы, нарушение эффектов и/или секреции инкретинов, нарушения функционирования оси микробиом-кишечник-мозг, нарушения центральной регуляции гликемии и пищевого поведения. Эти звенья патогенеза не только включены в формирование ИР и дисфункции островковых клеток, но и имеют самостоятельное значение. Патофизиология СД может различаться от пациента к пациенту различными комбинациями множества патогенетических факторов. Более того, открываются все новые механизмы развития заболевания, которые, по современным представлениям, ответственны за формирование клинического разнообразия СД 2 и различий ответа на те или иные лекарственные вмешательства [1].

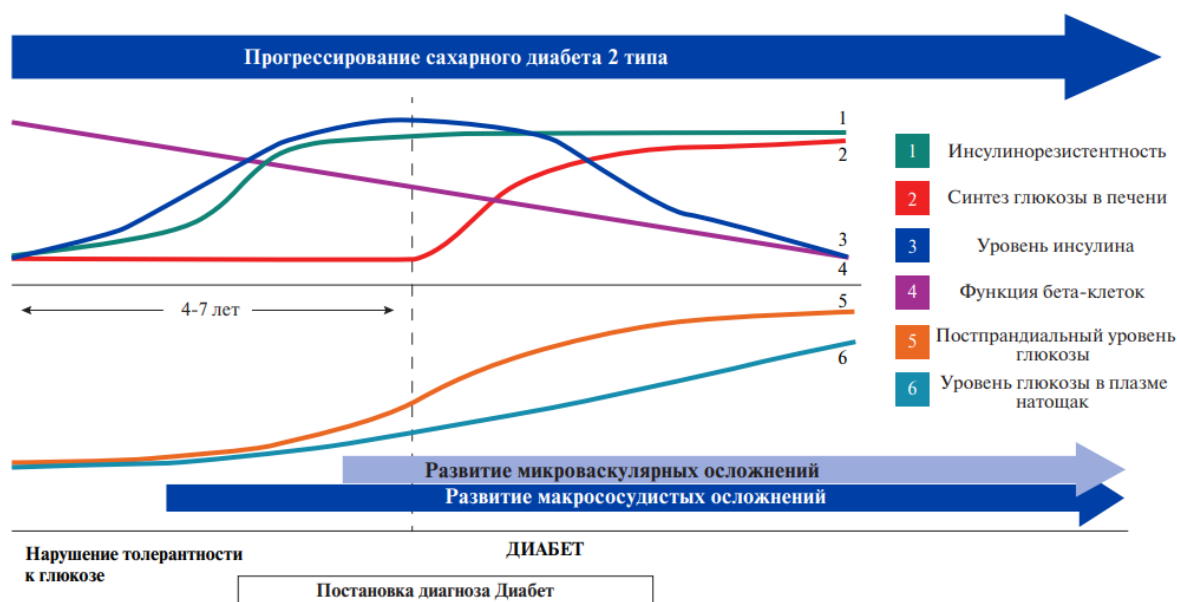


Рис. 1. Континуум СД 2 (адаптировано из [2])

Следует отметить, что, хотя в плане развития осложнений между предиабетом и СД также существуют различия, они не настолько кардинальные, как полагалось ранее. Эти изменения в понимании патофизиологии НУО, по-новому высвечивают проблему предиабета. Накапливаются факты о том, что атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), как и классические диабетические микрососудистые осложнения, по крайней мере, у части пациентов развиваются достаточно рано, – на стадии предиабета.

Опубликованы результаты нескольких крупных исследований, проведенные в 80-90-х годах прошлого века, которые свидетельствуют о том, что предиабет (в частности, НТГ), является независимым ФР АССЗ.

В этой связи важно отметить, что в последние годы благодаря эффективному гликемическому контролю частота микрососудистых осложнений СД 2 значительно уменьшились, однако АССЗ по-прежнему играют главную роль в формировании негативного прогноза [3]. Соответственно, поиск эффективных ранних профилактических вмешательств на предиабетической стадии НУО для предупреждения АССЗ, представляется крайне актуальной задачей. Закономерно возникает вопрос и о необходимости пересмотра самих критериев НУО и понятия «нормальный уровень глюкозы крови». Дискуссия на эту тему не первый год продолжается в мировой научной медицинской литературе. Некоторые наиболее остро обсуждаемые вопросы скрининга, диагностики НУО представлены в следующих главах монографии.

Безусловно, НУО (предиабет, СД) — коварный клинический феномен, не позволяющий бездействовать. Однако мы наблюдаем, что в последних европейских рекомендациях по СД и ССЗ предиабет недостаточно освещен. Эксперты аргументируют это тем, что данные о роли предиабета в развитии ССЗ с точки зрения доказательной базы неубедительны. Мы предприняли попытку обобщить существующие на сегодняшний день наиболее значимые, обоснованные данные, касающиеся предиабета. Бесспорно, в этом направлении необходимы дальнейшие исследования, и, прежде всего, важны исследования в российской популяции.

Современные представления о патогенезе НУО, данные клинических исследований позволяют заключить, что конверсию предиабета в СД можно предотвратить. На начальных стадиях развития СД 2 реализация современных принципов терапии (комплекс немедикаментозных и медикаментозных вмешательств, ранняя безопасная комбинированная лекарственная терапия, персонализация выбора фармакотерапии, индивидуализация целевых уровней гликемии, активная тактика терапии ожирения) может привести к ремиссии заболевания. При длительно протекающем СД 2 эффективные вмешательства могут обеспечить сохранение удовлетворительного качества жизни и увеличение продолжительности жизни за счет профилактики АССЗ. Безусловно, ранние многокомпонентные вмешательства (на стадии предиабета или первых лет манифестации СД 2), обеспечивающие контроль гликемии, липидов, артериального давления (АД) и массы тела, способствуют наиболее значимым позитивным результатам.

Хроническая гиперликемия и связанные с ней множественные патогенетические факторы ответственны за развитие системных последствий (хронические диабетические осложнения) и формирование ассоциаций с другими соматическими заболеваниями [3]. Во всей совокупности именно сочетанная и коморбидная патология при СД, возможно, в большей степени определяет прогноз пациентов, нежели синдром хронической гипергликемии как таковой. Тем не менее, достижение и удержание целевого уровня гликемии сохраняет самостоятельное значение в плане профилактики АССЗ.

Риск диабета или регрессии к нормальной толерантности к глюкозе

Более 15 лет назад метаанализ когортных исследований показал, что абсолютная ежегодная заболеваемость СД 2 среди лиц с НГН и НТГ составляет 5–10% [4]. В метаанализе 2010 года предиабетическое состояние, определенное по уровню HbA1c (6,0–6,5%), было связано с более высоким относительным риском СД 2 по сравнению с HbA1c <5%, при этом 5-летняя кумулятивная заболеваемость СД колебалась от 25 до 50 % [5].

Крупный метаанализ 2018 года (103 проспективных когортных исследования с периодом наблюдения до 24 лет) выявил относительный риск развития диабета 4,32-5,47 для НГН, 3,61 для НТГ, 6,90 для сочетания НГН и НТГ, 5,55 для уровня HbA1C >5,7% и 10,10 для уровня HbA1C >6,0% [6]. Независимо от клинического определения, предиабет идентифицирует людей с высоким риском развития СД, хотя абсолютный и относительный риск варьируют в зависимости от используемых диагностических методов и критериев, о чем пойдет речь в дальнейшем.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРЕДИАБЕТА

Известно, что при уровне HbA1c <8% классические симптомы диабета могут отсутствовать. Предиабет в большинстве случаев не имеет специфических клинических проявлений. Однако микрососудистые осложнения, связанные с гипергликемией, включая ретинопатию, нейропатию и нефропатию, часто присутствуют у лиц с предиабетом, формируя клиническую картину болезни. Существует множество исследований, изучающих ассоциации между предиабетом и хроническими «диабетическими» осложнениями [7].

Диабетическая ретинопатия

В исследовании DPP (США), в которое были включены лица с предиабетом (предиабет определялся по уровню глюкозы крови, как НГН или НТГ), у 7,9% участников были признаки диабетической ретинопатии (ДР) [8]. Во французском исследовании ESTEBAN и в исследовании английской национальной когорты, использовавших критерий предиабета, утвержденные ВОЗ, распространенность ДР составила 9,9% и 11% соответственно. В исследованиях, проведенных в Люксембурге и Южной Корее с использованием критерия АДА распространенность предиабета составила 25% и 23,9% соответственно [9]. Согласно исследованию ДЕТЕСТ-2, ассоциация ДР и гипергликемии появляются при уровне глюкозы крови натощак 6,5 ммоль/л [10]. В метаанализе 31 исследования, включавшим более 10 тыс человек с предиабетом, было обнаружено, что распространенность ДР колебалась от 0,3% до 20,9% (медиана — 8,1%). Очевидно, что такой широкий диапазон распространенности предиабета связан с различиями в методах скрининга, классификации ДР, и исследуемых групп населения. В нескольких исследованиях сравнивалась популяция с нормальной толерантностью к глюкозе и популяция с НТГ: был сделан вывод о более низкой распространенности ДР в популяции с нормальной толерантностью (3,0%, IQR 0,3-7,4%), чем при предиабете (6,7%, IQR 1,9-10,1%). Таким образом, согласно этим данным, большая распространенность ДР была обнаружена в предиабетических популяциях. При этом 22 исследования показали среднюю распространенность предиабета по критериям ВОЗ — 9,6% (0,3-18,6%), в то время как 8 исследований, в которых использовались критерии АДА, оценили распространенность в 2,5 % (1,4-8,6 %). В исследованиях, проведенных с использованием мидриатических препаратов, была обнаружена самая высокая медиана распространенности ДР (10,9%, 1,9-20%). Исследования, проведенные без применения мидриатических капель, показали распространенность 6,3% (1,9-14%). Так же, ФР, такие как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия и избыточная масса тела, были выше у пациентов с предиабетом по сравнению с пациентами без НУО [11].

Диабетическая нейропатия

В исследовании NHANES (2009-2014 гг.) от 7,5% до 16% пациентов с предиабетом имели периферическую нейропатию, в зависимости от того, как была определена последняя [12]. Высокая распространенность периферической нейропатии при предиабете показана и в работе Chen X. [13]. Asghar O. и соавторы показали, что распространенность нейропатии с поражением мелких волокон составляла ~ 40% при предиабете, что указывает на раннее формирование патологии нервной системы [14]. Вегетативная

дисфункция с нарушением симпатовагального баланса может сосуществовать с микрососудистыми осложнениями, включая диабетическую нейропатию, или даже предсказывать их последующее развитие [15]. Нейропатия у людей с НТГ, по-видимому, протекает мягче, чем у пациентов с СД, поскольку поражает в основном мелкие, а не крупные нервные волокна. По аналогии с более ранними данными, имеются современные доказательства того, что распространенность диабетической нейропатии увеличивается пропорционально градиенту гликемии — от людей с нормальной гликемией к людям с НГН и НТГ, и далее — к людям с СД. Эти данные свидетельствуют о том, что мелкие немиелинизированные нервные волокна, передающие боль и температуру, а также регулирующие вегетативные функции, поражаются на более ранних стадиях НУО, то есть до того, как клиническое состояние будет расценено в соответствии с актуальными диагностическими критериями, как СД [7].

Диабетическая нефропатия и ХБП

Имеются доказательства корреляции между повышенным риском хронической болезни почек (ХБП), диабетической болезнью почек и предиабетом. Данные NHANES (1999-2006 гг.) показали, что примерно 18% взрослых с предиабетом имеют ту или иную форму ХБП [16]. Последние исследования показывают, что предиабет, определяемый по НТГ или HbA_{1c}, является сильным независимым предиктором ХБП [7].

В целом, патогенез микрососудистых осложнений у людей с нарушениями метаболизма глюкозы до конца еще не объяснен. Неясно, почему некоторые люди с гликемией ниже диагностических критериев СД становятся склонными к “преждевременному” развитию осложнений, обычно наблюдаемых у пациентов с длительным течением СД [7].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ESC/EASD recommendations on diabetes mellitus, prediabetes and cardiovascular diseases. The Working Group on Diabetes Mellitus, Prediabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC, EOC) and the European Association for the Study of Diabetes Mellitus (EASD, EASD). Russian Journal of Cardiology. 2020;25(4):3839). Russian (Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Рабочая группа по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC, ЕОК) и Европейской ассоциации по изучению

сахарного диабета (EASD, ЕАСД). Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3839). DOI:10.15829/1560-4071-2020-3839

2. Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. *Prim Care*. 1999 Dec;26(4):771-89. DOI: 10.1016/s0095-4543(05)70130-5

3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом ; Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск (дополненный). М., 2023). DOI: 10.14341/DM13042

4. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007; 78(3):305–12.

5. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010; 33(7):1665–73.

6. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 10(10):CD012661.

7. Baranowska-Jurkun A, Matuszewski W, Bandurska-Stankiewicz E. Chronic microvascular complications in prediabetic states — An overview. *J. Clin. Med.* 2020;9:3289. DOI:10.3390/jcm9103289

8. Nathan DM, Chew E, Christophi CA, et al. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet. Med.* 2007; 24(2):137–44.

9. Lailler G, Piffaretti C, Fuentes S, et al. Prevalence of prediabetes and undiagnosed type 2 diabetes in France: results from the national survey ESTEBAN, 2014-2016. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;165:108252.

10. White NH, Pan Q, Knowler WC, et al. Risk factors for the development of retinopathy in prediabetes and type 2 diabetes: the Diabetes Prevention Program experience. *Diabetes Care*. 2022;45:2653–2661.

11. Sune MP, Sune M, Sune P, Dhok A. Prevalence of Retinopathy in Prediabetic Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2023 Nov 28;15(11):e49602. DOI: 10.7759/cureus.49602

12. Katon JG, Reiber GE, Nelson KM. Peripheral neuropathy defined by monofilament insensitivity and diabetes status: NHANES 1999–2004. *Diabetes Care*. 2013; 36(6):1604–6.

13. Chen X, Graham J, Dabbah MA, et al. Small nerve fiber quantification in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy: comparing corneal confocal microscopy with intraepidermal nerve fiber density. *Diabetes Care*. 2015;38:1138–1144. DOI: 10.2337/dc14-2422
14. Asghar O, Petropoulos IN, Alam U, et al. Corneal confocal microscopy detects neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2014;37:2643–2646. DOI: 10.2337/dc14-0279
15. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac autonomic neuropathy: risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2018;9:1–24. DOI: 10.4239/wjd.v9.i1.1
16. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2010; 5(4):673–82.

РИСК РАЗВИТИЯ ССЗ И ИХ СВЯЗЬ С ДРУГИМИ СОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

СВЯЗЬ РАННИХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА С ДРУГИМИ ФАКТОРАМИ РИСКА ХНИЗ

В основе современных принципов профилактики ХНИЗ, изложенных в первом национальном руководстве «Профилактика хронических неинфекционных заболеваний», лежит концепция общих ФР (табл. 1).

Результаты клинических исследований свидетельствуют, что одни и те же ФР одновременно могут способствовать развитию нескольких ХНИЗ.

Таблица 1

Общие ФР основных неинфекционных заболеваний [1]

ФР	Сердечно-сосудистые заболевания	СД	Онкологические заболевания	Бронхолегочные заболевания
Курение	+	+	+	+
Употребление алкоголя	+		+	
Нерациональное питание	+	+	+	+
Недостаточная физическая активность	+	+	+	+
Избыточная масса тела/ожирение	+	+	+	+
Повышенное АД	+	+		
Повышенный уровень глюкозы в крови	+	+	+	
Повышенный уровень холестерина (ХС)	+	+	+	
Психосоциальные факторы	+	+	+	

Известно, что СД 2 является основным ФР ССЗ, с другой стороны, ССЗ часто предшествует развитию СД 2. Таким образом, можно предполагать, что эти заболевания имеют общие ФР и генетическую предрасположенность. Недавно опубликованные крупномасштабные ассоциативные исследования, и особенно исследования, основанные на менделевской рандомизации, показали, что СД 2 является причинным ФР развития ССЗ, но ССЗ не является причинным ФР СД 2. Метод менделевской рандомизации использует генетический инструмент для выявления причинно-следственных связей

между воздействием и исходом. Эти исследования продемонстрировали, что ИМТ, соотношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), повышенное АД, курение и общий уровень триглицеридов (ТГ) причинно связаны с риском как СД 2, так и ССЗ (табл. 2). Однако присутствуют и различия: концентрация ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) причинно связана с ССЗ, но не с риском СД 2 (см. табл. 2) [2, 3].

Таблица 2

ФР развития СД 2 и ССЗ по результатам менделевских рандомизированных исследований [3]

ФР	СД 2	ССЗ
	Величина причинно-следственной связи (95% ДИ)	Величина причинно-следственной связи (95% ДИ)
Вес при рождении	2,94 (1,70–5,16)*	0,69 (0,60–0,80)**
ИМТ	1,26 (1,17–1,34)	1,49 (1,39–1,60)
ОТ/ОБ	1,82 (1,38–2,42)	1,54 (1,38–1,71)
АД	1,02 (1,01–1,03)	1,49 (1,38–1,63)
Курение	1,28 (1,20–1,37)	1,48 (1,25–1,75)
ХС ЛПНП	0,82 (0,63–1,00)	1,44 (1,42–1,47)
ТГ	1,35 (1,19–1,51)	1,31 (1,24–1,38)
АлАт	1,73 (1,52–1,94)	1,45 (1,10–1,92)
СРБ	0,92 (0,76–1,09)	1,12 (1,10–1,15)
ИЛ-6	–	1,60 (1,60–1,72)
Апо-Б	–	1,73 (1,56–1,91)

Примечание. * Низкая масса тела при рождении.

** Высокая масса тела при рождении

Современное понимание диабета, как гетерогенного заболевание, еще более усложняет научные походы к изучению причинно-следственных связей между СД и ССЗ. Таким образом, гипотеза «общей основы» сохраняет свою научную и клиническую актуальность, но механизмы, повышающие риск СД 2 и ССЗ, все еще плохо известны, требуются дальнейшие исследования [3]. На сегодняшний день выявлено множество ФР СД 2, связанных с образом жизни, множество социально-демографических факторов, включая возраст, этническую принадлежность, семейный анамнез, низкий социально-экономический статус, ожирение, метаболический синдром и каждый из его компонентов,

а также определенные формы нездорового образа жизни (низкая физическая активность, курение, нерациональное питание и др. (табл. 3).

Таблица 3

Основные ФР, вовлеченные в патогенез СД 2

- Избыточная масса тела/ожирение; абдоминальный тип ожирения
- Другие компоненты метаболического синдрома (например, гипертриглицеридемия, низкий уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови, АГ)
 - Нездоровое питание (например, высокое потребление обработанного красного мяса, подслащенных напитков и алкоголя и / или низкое потребление фруктов, овощей, продуктов с высоким содержанием клетчатки и цельнозерновых продуктов);
 - Малоподвижный образ жизни;
 - Курение;
 - Старение/возраст;
 - Этническое происхождение;
 - Семейный анамнез СД 2
 - Анамнез гестационного диабета;
 - Низкий социально-экономический статус, депривация;
 - Стресс, тревога и депрессия;
 - Некоторые лекарственные препараты

Рассматривая предиабет, как вариант раннего НУО, можно предполагать общность ФР предиабета и СД 2. Однако тот факт, что не у всех пациентов естественное течение предиабета завершается развитием СД 2 определяет необходимость отдельных исследований, посвященных выявлению ФР предиабета.

В этом контексте показательны результаты недавно опубликованного когортного исследования риска предиабета и СД 2 в группе испаноязычных американцев [4], которое в целом продемонстрировало общность значимых ФР предиабета и СД 2, однако ассоциативные связи в случае предиабета были значительно слабее (табл. 4). Среди 3299 участников исследования (женщины – 72%) на момент регистрации были лица с эугликемией (n = 1301), предиабетом (n = 1718) и впервые выявленным СД 2 (n = 280).

Некоторые значимые кардиометаболические ФР предиабета и СД2 среди инспаноязычных американцев [4]

ФР	Предиабет vs эугликемия		Впервые выявленный СД2 vs эугликемия	
	ОШ (95%ДИ)	p	ОШ (95%ДИ)	p
АГ	1,1 (0,85-1,41)	0,47	1,54 (1,04-2,27)	0,03
Наследственный анамнез СД 2	1,32 (1,12-1,56)	<0,01	2,46 (1,80-3,37)	<0,01
Среднее систолическое АД (САД) (на 10 мм рт.ст.)	1,21 (1,13-1,29)	<0,01	1,53 (1,37-1,71)	<0,01
Среднее диастолическое АД (ДАД) (на 10 мм рт.ст.)	1,35 (1,23-1,50)	<0,01	1,99 (1,66-2,40)	<0,01
Гиперлипидемия	1,56 (1,21-2,00)	<0,01	1,51 (1,02-2,25)	0,04
ИМТ (на 5 кг/м2 прироста)	1,43 (1,33-1,53)	<0,01	1,14 (1,68-2,17)	<0,01
срОТ	1,18 (1,15-1,22)	<0,01	1,34 (1,26-1,42)	<0,01
Ожирение (ИМТ)	1,96 (1,66-2,32)	<0,01	3,14 (2,3-4,28)	<0,01
Ожирение (ОТ)	2,26 (1,73-2,95)	<0,01	7,84 (3,05-20,14)	<0,01
Ожирение (ОТ/рост)	2,69 (2,03-3,58)	<0,01	16,58 (3,96-69,47)	<0,01

Авторы разработали прогностическую модель риск предиабета, в которую вошли пять факторов, и модель риска СД 2, в которую были включены шесть факторов. Факторами, связанными как с предиабетом, так и с СД 2, были: возраст, ОТ, ДАД и пассивное курение. Гиперлипидемия была связана с предиабетом, тогда как семейный анамнез СД и общее состояние здоровья были связаны с новым диагнозом СД 2 (табл. 5).

Модель пошаговой логистической регрессии для предиабета и СД 2 среди инспаноязычных американцев [4]

ФР	Предиабет vs эугликемия		Впервые выявленный СД2 vs эугликемия	
	ОШ (95%ДИ)	p	ОШ (95%ДИ)	p
Возраст на момент зачисления, с шагом в 10 лет	1,69 (1,56–1,82)	<0,01	2,08 (1,79–2,42)	<0,01
Семейный анамнез СД (да или нет)	—	—	1,99 (1,41–2,81)	<0,01
Гиперлипидемия (да или нет)	1,35 (1,04–1,75)	<0,01	—	—
ОТ на 5 см приращения	1,16 (1,12–1,20)	<0,01	1,25 (1,18–1,34)	<0,01
Среднее ДАД на 10 мм рт.ст.	1,15 (1,04–1,28)	<0,01	1,64 (1,33–2,02)	<0,01

ФР	Предиабет vs эугликемия		Впервые выявленный СД2 vs эугликемия	
	ОШ (95%ДИ)	р	ОШ (95%ДИ)	р
Общее состояние здоровья (хорошее / неудовлетворительное)	—	—	1,74 (1,19–2,53)	<0,01
Пассивное курение дома / на работе (да или нет)	0,75 (0,63–0,89)	<0,01	0,57 (0,40–0,82)	<0,01

В этом исследовании большинство кардиометаболических ФР показали более сильную связь с вероятностью СД 2 по сравнению с эугликемией, чем предиабет по сравнению с эугликемией. Например, ожирение, определяемое по ИМТ ≥ 30 кг/м² по сравнению с более низким ИМТ, было связано с более высокими шансами нового диагноза СД 2 (отношение шансов (ОШ) 3,14; $p < 0,01$). Для сравнения, — ожирение влияло на риск развития предиабета менее выражено (1,96; $p < 0,01$). Данное наблюдение демонстрирует необходимость отдельных исследований перехода эугликемии в предиабет с выделением соответствующих ФР с целью разработки целенаправленных вмешательств. Таких исследований на сегодняшний день крайне мало.

Курение и предиабет

Известно, что в общей популяции курение является одним из ФР развития ССЗ. Курение является одной из основных причин увеличения заболеваемости и смертности, более 10% смертности в мире связано с курением [5]. Даже одна сигарета в день увеличивает риск ишемической болезни сердца (ИБС) на 48% (у мужчин) и 57% (у женщин), а риск инсульта — на 25% (у мужчин) и 25% (у женщин) [6]. Современные исследования на основе менделевской рандомизации подтверждают причинно-следственные связи между курением и ССЗ, в том числе и среди пациентов с СД 2 [6]. Данные Шведского регистра диабета показывают, что курение является наиболее важным ФР для прогнозирования смертности от всех причин у пациентов с СД [7].

Накапливаются доказательства того, что активное курение увеличивает риск как СД, так и предиабета. При этом распространенность курения в популяции пациентов с риском развития СД 2 достаточно высока. Так, отечественными специалистами по данным опроса населения проанализирована частота курения в группах мужчин с различными уровнями риска развития СД. Среди обследованных мужчин 77% респондентов на момент обследования курили, при этом частота курения в группах с различным риском развития СД была сопоставима. В целом, среди курильщиков около 30% имели низкий или

умеренно-повышенный риск развития СД, тогда как доля курящих с высоким и очень высоким риском развития СД оказалась на 10% больше, составив 41,1% (рис. 2) [8].

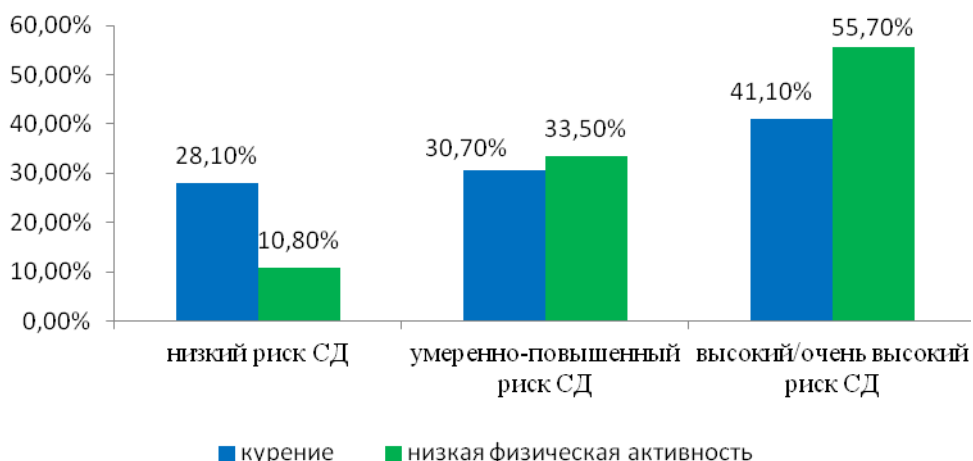


Рис. 2. Риск развития СД у курящих мужчин и лиц с низкой физической активностью.

Примечание. * $p < 0,01$ – достоверность различия между группами низкого и высокого/очень высокого риска развития СД.

Эти данные вполне согласуются с результатами глобальных исследований. Так, оценка потребления табака была проведена в ходе мета-анализа 74 крупных зарубежных эпидемиологических исследований, в которых были представлены данные 3,2 млн человек с СД 2 из 33 стран. Согласно опубликованным результатам, общая распространенность курения среди лиц с СД 2 составила 20,8% и была на 26% ниже, чем у лиц без диабета [9].

Связь между активным курением и предиабетом была выявлена в ходе масштабного перекрестного анализа 2142 здоровых взрослых молодого возраста [10]. По сравнению с никогда не курившими лицами у курильщиков ОШ возникновения предиабета составляло 1,82 (95% ДИ 1,39–2,38) с линейным увеличением риска по категориям нарастающего кумулятивного воздействия курения [10]. Механизмы, с помощью которых табак может повышать риск развития нарушений углеводного обмена, включают снижение секреции инсулина и усиление ИР, хотя точные механизмы, лежащие в основе индуцированной курением резистентности к инсулину и бета-клеточной дисфункции, еще не установлены [11].

В последние годы резко возросло использование „бездымных“ никотинсодержащих продуктов, особенно в форме электронных сигарет. Эффективный контроль всех веществ,

входящих в состав данного «продукта», как и полноценная оценка их воздействия на организм, на сегодняшний день невозможны, что не может не вызывать беспокойства. Корейское исследование показало, что смешанное употребление электронных и обычных сигарет, а также пассивное курение увеличивает риск развития предиабета. По сравнению с некурящими, риск развития предиабета был увеличен в 1,57 раза, а при употреблении только обычных сигарет — в 1,27 раза. Даже те, кто в прошлом употреблял как обычные, так и электронные сигареты, имели повышенный риск развития предиабета (ОШ = 1,54, 95% ДИ 1,04–2,13) [12].

Недавние исследования Zhang с соавт. и Atuegwu с соавт. продемонстрировали связь между использованием электронных сигарет и предиабетом. В обоих исследованиях использовались данные системы эпиднадзора за поведенческими ФР [13, 14]. По данным Zhang с соавт. по сравнению с никогда не курившими лицами, у пользователей электронных сигарет (28,6% респондентов были в возрасте <35 лет) риск предиабета составил 1,54 (95% ДИ 1,17-2,04) [13]. В работе Atuegwu с соавт. были продемонстрированы половые различия: у активных курильщиков электронных сигарет риск предиабета увеличивался в 2,36 раза (95% ДИ 1,26-4,40) у мужчин и в 1,88 раз (95% ДИ 1,00-3,53) у женщин по сравнению с теми, кто никогда не курил [14]. Вопрос о том, являются ли обнаруживаемые ассоциации между курением электронных сигарет и НУО причинно-следственными все еще остается открытым, но были выявлены метаболические нарушения, особенно выраженные у пациентов с повышенным ИМТ. Речь идет преимущественно о феномене ИР [15].

*Недостаточная физическая активность, нерациональное питание,
избыточная масса тела/ожирение и предиабет*

Из всех ФР, связанных со здоровьем, дефицит повседневной физической активности (ФА) всегда является решающим элементом снижения жизненной способности. Люди с недостаточной физической активностью (НФА) имеют на 20-30% выше риск смертности от всех причин по сравнению с теми, кто уделяет, по крайней мере, 30 мин в день ФА умеренной интенсивности большинство дней в неделю. НФА является одним из основных независимых ФР ХНИЗ, в том числе ССЗ и онкологических заболеваний [1]. Риск СД 2 связан с НФА, которая часто ассоциируется с другими ФР диабета. В когорте мужчин в возрасте 40-59 лет (n=300; критерии включения в исследование: наличие одного ФР и более из перечисленных: АГ I-III степени, согласно классификации по АГ ВНОК (2008), продолжительностью не менее 5 лет, курения, гиперхолестеринемии (уровень ОХС >5

ммоль/л) и различным уровнем сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE), имевших НФА, лица с низким риском развития СД по шкале FINDRISC составляли 10,8%. Среди пациентов с умеренно-повышенным риском развития СД распространенность НФА была 33,5%. Каждый второй мужчина с НФА (55,7%) имел высокий/очень высокий риск развития СД по шкале FINDRISC [8].

По данным исследования NHANES в США среди взрослых с предиабетом в возрасте не менее 20 лет 42,7% имели НФА [15]. Исследование Zhang X. с соавт. (n = 5578, период наблюдения 2010-2017 гг.) продемонстрировало связь НФА с развитием НТГ (ОШ=1,25, 95% ДИ 1,04-1,50) в китайской популяции городских жителей [16].

Исследований, оценивающих риск предиабета в зависимости от уровня ФА, крайне мало. В исследовании Velez M. с соавт. (2020 г.) в группе участников NHANES изучалась связь между ФА и риском предиабета (по критериям АДА). ФА оценивали с помощью опросника, затем еженедельные часы активности умножались на метаболический эквивалент (MET) для распределения в соответствии с принятыми в США рекомендациями на категории: 1) ФА отсутствует; 2) ФА <10 MET-часов в неделю; 3) ФА 10-20 MET-часов в неделю; 4) ФА >20 MET-часов в неделю. Категории « ≥ 10 MET-часов в неделю» соответствуют умеренной или интенсивной ФА (то есть эквивалентны или превышают текущие рекомендации по ФА в объеме 150 минут в неделю) [17]. Было показано, что женщины и мужчины с рекомендуемой общей ФА (то есть ≥ 10 MET-часов в неделю) имели статистически значимо более низкий риск недиагностированного предиабета (относительный риск (ОР) 0,50-0,65)) по сравнению с теми, у кого умеренная/интенсивная ФА отсутствовала, однако результаты перестали быть статистически значимыми после корректировки на ФР СД. Аналогичные результаты были получены и для умеренно/интенсивной ФА в свободное время в отличие от ФА, связанной с работой («профессиональная ФА»): умеренная/интенсивная профессиональная ФА ассоциировалась с более высоким риском ранее недиагностированного предиабета. Последнее согласуется с существующими предположениями, что поднятие тяжестей, длительное стояние на ногах и работа с высокой повторяемостью, характерные для профессиональной умеренной/интенсивной ФА, могут не оказывать такого же благоприятного влияния на регуляцию уровня глюкозы, как аэробные и силовые тренировки в свободное время [18]. Этот вывод о повышенном риске предиабета при профессиональной умеренной/интенсивной ФА также может быть связан с ненормированным рабочим днем, стрессом и другими неблагоприятными факторами, связанными с профессиональной деятельностью [17].

Неполноценное питание в любой из форм его проявлений (избыточное потребление, недоедание и дефицит питательных веществ) является ФР развития ХНИЗ. Дисбаланс в характере питания оказывает влияние на развитие алиментарно-зависимых патологий, к которым относятся НУО [1]. Качество питания является важным фактором, влияющим на предиабет и СД. Нездоровый вариант питания, включающий, в том числе, более низкое потребление зеленых овощей, обезжиренного молока и более высокое потребление сладких напитков, связан с предиабетом [19]. Значимость нездорового рациона продемонстрирована в проспективном когортном исследовании He D. с соавт. (2020), в котором приняли участие более 7500 тыс. человек, показано, что пациенты с предиабетом характеризуются худшим качеством питания: большей долей потребления злаков с высоким гликемическим индексом, мяса и соли, умеренным или выраженным дефицитом потребления овощей, фруктов, молочных продуктов, рыбы и яиц, малым разнообразием рациона. При этом наиболее высоким риск предиабета на фоне низкого качества питания был отмечен среди сельских жителей (ОШ = 1,63, 95% ДИ 1,25–1,76), лиц с абдоминальным ожирением (ОШ: 1,58, 95% ДИ 1,36–1,85), избыточной массой тела или ожирением (ОШ = 1,54, 95% ДИ 1,29–1,84), тех, кто курил (ОШ: 1,58, 95% ДИ 1,30–1,93), у лиц, употребляющих алкоголь (ОШ: 1,57, 95% ДИ: 1,28–1,93), и тех, кто не пил чай (ОШ: 1,64, 95% ДИ 1,42–1,88) [20].

Данные о связи между потреблением молочных продуктов и развитием предиабета противоречивы. Отчасти противоречивость результатов может быть связана с тем, что молочные продукты следует рассматривать не как отдельный продукт, а как гетерогенную группу продуктов с вариативным влиянием на риск заболеваний [21]. В частности, как показывают исследования, определение содержания жира важно для оценки воздействия молочных продуктов на здоровье. В нескольких когортных исследованиях была обнаружена связь потребления молочных продуктов с риском развития предиабета [22]. В проспективном популяционном голландском исследовании Lifelines Study (n=74 132, средний возраст $45,5 \pm 12,3$ года; 59,7% женщин; средний срок наблюдения $4,1 \pm 1,1$ года) обнаружена связь повышенного потребления простого молока с более высоким риском развития предиабета по сравнению с нижним квартилем потребления (ОР 1,17; 95% ДИ 1,05-1,30) [23]. В продольном 12-летнем популяционном австралийском исследовании (AusDiab) потребление молока с низким содержанием жира было нелинейно связано с риском развития предиабета: риск был самым высоким при 1,5 порциях в день, риск снижался как при меньшем, так и при большем потреблении. Более высокое потребление молока и молочных продуктов с высоким содержанием жира было связано с более низким

риском развития предиабета, а потребление молочных продуктов с низким содержанием жира, цельного молока, йогурта, сыра с низким содержанием жира и мороженого не были связаны с риском развития предиабета [24]. Предположительно молоко и молочные продукты с низким содержанием жира снижают насыщаемость, что может привести к чрезмерному потреблению углеводов, либо потребители могут предпочесть подслащенное нежирное молоко, чтобы компенсировать снижение вкуса за счет удаления жира [24]. Не исключается и прямое положительное влияние молочного жира на кардиометаболические показатели.

По данным исследования ЭССЕ-РФ, недостаточное потребление овощей и фруктов среди взрослого населения Российской Федерации (РФ) отмечается у 40,3% респондентов [25]. Известно, что увеличение потребления овощей и фруктов в среднем на 150 г/сут может снизить риск смерти от ИБС на 20-40%, инсульта на 25% и ССЗ на 6-22% [1]. Данные о взаимосвязи между потреблением фруктов/овощей и предиабетом очень ограничены и неполны. В исследовании случай-контроль (2008 г.) показано, что нижний квартиль потребления фруктов связан с наиболее высокой вероятностью развития предиабета (критерии АДА). Не было обнаружено достоверных связей между предиабетом и общим потреблением овощей. Крестоцветные овощи (краснокочанная капуста, брокколи, цветная капуста), другие овощные культуры и ягоды были обратно пропорционально связаны с предиабетом, однако четкой зависимости «доза-эффект» обнаружено не было. Более высокое потребление темно-желтых овощей (морковь, желтый кабачок) было достоверно связано с более высоким риском развития предиабета, что по предположению авторов, скорее всего связано с особенностями приготовления овощей (жарка) ($p = 0,006$). Другие подгруппы овощей и фруктов не показали какой-либо существенной связи с предиабетом. Биологические механизмы, стоящие за обратной связью между потреблением фруктов/овощей и предиабетом, неясны. Известно, что фрукты и овощи являются источниками фолиевой кислоты, калия, магния, витамина К, антиоксидантов, таких как витамины С, Е, каротиноиды и флавоноиды, которые связаны со снижением риска развития СД 2 [26]. Овощи семейства крестоцветных имеют высокое содержание глюкозинолатов, которые также обладают антиоксидантными свойствами и связаны с более низким риском развития СД 2 по данным проспективных исследований. Результаты когортного исследования показали, что потребление ягод, богатых антоцианами, обратно пропорционально связано с предиабетом [27].

В 2022 году были опубликованы результаты исследования Varouti A.A. с соавт., – первого исследования, проспективно изучившего связь потребления фруктов и овощей с

НУО независимо от других факторов. В двадцатилетнем проспективном когортном исследовании (n= 6961, возраст 35-56 лет; Стокгольмская программа профилактики диабета) изучалась связь между потреблением фруктов и овощей и риском развития предиабета и СД 2. За средний период наблюдения 20 ± 4 года у 1024 пациентов развился СД2 и у 870 — предиабет. Была выявлена обратная связь между общим потреблением фруктов и риском развития предиабета у мужчин, при этом при наиболее высоком потреблении ОР составил 0,76 (95% ДИ 0,58–1,00). Более высокое потребление яблок/груш было обратно пропорционально связано с риском СД 2, тогда как более высокое потребление бананов, капусты и помидоров было положительно связано с СД 2 или риском развития предиабета заивисмости от пола [28]. Эти данные согласуются с результатами перекрестных исследований в китайской популяции, также показавшими обратную связь между потреблением фруктов/овощей и развитием предиабета [29].

Результаты ряда исследований продемонстрировали, что некоторые провоспалительные компоненты рациона (например, жиры и углеводы) связаны с повышенным риском формирования ИР [30]. В исследовании Shu Y. с соавт. (2022 г.) для комплексной оценки провоспалительного характера диеты и ее влияния на риск возникновения предиабет (по критериям АДА) использовался диетический индекс воспаления (ДИ), который рассчитывался на основе 31 параметра питания. Было показано, что индекс положительно связан с уровнем глюкозы в плазме крови натощак, уровнем инсулина в сыворотке крови натощак и оценкой ИР (НОМА-IR). У участников с наивысшим уровнем ДИ увеличились шансы развития предиабета (ОШ: 1,40 (95% ДИ 1,17; 1,69)) и ИР (ОШ 1,79 (95% ДИ 1,49-2,14); $p < 0,001$) наиболее значительно по сравнению с участниками с наименьшими значениями ДИ. Ассоциации ДИ с ИР и предиабетом были значимыми, после поправки на ИМТ, что указывает на то, что ассоциации ДИ с ИР и предиабетом могут быть независимыми от ИМТ [31]. Биологические механизмы, лежащие в основе ассоциаций ДИ с предиабетом и ИР, остаются неясными. Ранее было показано, что провоспалительная диета может способствовать развитию воспаления низкой степени выраженности, что может привести к предиабету и ИР [32]. Кроме того, высокое потребление насыщенных жиров и животного белка, которые являются компонентами рациона с высоким ДИ, могут оказывать неблагоприятное воздействие на углеводный обмен и чувствительность к инсулину [33].

В отличие от исследований, изучавших ассоциации между потреблением белка и СД 2, работ, посвященных изучению взаимосвязей между количеством белка в рационе и

ранними стадиями НУО мало. Влияние привычного потребления белка на развитие предиабета точно неизвестно. В крупном Роттердамском популяционном исследовании (2020 г.) показано, что повышенное потребление белка связано с более высоким индексом ИР и более высоким риском развития предиабета (ОР 1,34 (95 % ДИ 1,24-1,44) преимущественно за счет ассоциации с потреблением животного белка (ОР 1,35 (95% ДИ 1,24-1,45)). Наиболее сильные ассоциация с индексом ИР были описаны для белка мяса, рыбы, меньшие – для молочных продуктов. Общий растительный белок в рационе не был связан с развитием предиабета и ИР. Связь между повышенным потреблением животного белка и предиабетом ослабевала только после корректировки на наличие ожирение. В связи с этим, исследователи предположили, что ожирение выполняет «посредническую» роль в повышении риска предиабета при высокобелковом рационе питания [32].

Избыточная масса тела наравне с возрастом считается наиболее сильным ФР развития предиабета [34]. В недавнем крупном исследовании Gong D с соавт. (2023 г.) изучались ФР перехода от нормогликемии к предиабету, определенному как уровень глюкозы плазмы крови натощак 6,1-6,9 ммоль/л). Была выявлена независимая прогностическая ценность таких параметров, как возраст, ИМТ, САД, уровень глюкозы в моче, протеинурия, общий белок, глобулин, АлАт и ЛПВП (табл. 6).

Таблица 6

Значимые независимые ФР развития предиабета [35]

Переменная	ОР	95%ДИ	P
Возраст	1,10	1,09-1,11	<0,001
ИМТ	1,22	1,19-1,25	<0,001
САД	1,01	1,00-1,01	<0,001
Глюкозурия (Положительный результат)	4,23	1,82-9,83	<0,001
Протеинурия (Положительный результат)	2,14	1,31-3,50	0,0023
Общий белок	1,12	1,08-1,16	<0,001
АлАт	1,02	1,01-1,02	<0,001
ХС ЛПНП	0,21	0,13-0,32	<0,001

Результаты многомерного регрессионного анализа также подтвердили, что избыточная масса тела была одним из самых значимых ФР предиабета (ОР 1,22; 95% ДИ 1,19-1,25) [35].

Дислипидемия и предиабет

Роль повышенного уровня ХС ЛПНП и других аполипопротеин В (apoB)-содержащих липопротеинов, в развитии ССЗ не вызывает сомнения, поскольку убедительно продемонстрирована генетическими, наблюдательными и

интервенционными исследованиями. По данным исследования ЭССЕ-РФ распространенность гиперхолестеринемии (уровень общего ХС (ОХС) $\geq 5,0$ ммоль/л), в среднем, составила $58,4 \pm 0,34\%$, при этом 23% представителей обследованной популяции имели выраженное повышение уровня ОХС (ОХС $> 6,2$ ммоль/л), а выраженное повышение уровня ХС ЛПНП $> 4,2$ ммоль/л встречалось в 20,6% случаев [36].

Дислипидемия часто сопровождается нарушением метаболизма глюкозы. Дислипидемия при СД 2 характеризуется совокупностью нарушений обмена жиров и липопротеинов: повышением уровней ТГ натощак и после приема пищи, apoB и малых плотных ЛПНП, а также низкими уровнями ХС ЛПВП и apoA1, при нормальном или слегка повышенном уровне ОХС и ХС ЛПНП [37].

Нарушенный липидный профиль присутствует в течение многих лет до клинического диагноза СД 2: атерогенная дислипидемия обнаружена у лиц с предиабетом. При этом изолированная НГН характеризуется повышенным содержанием apoB и общего количества частиц ЛПНП, тогда как изолированная НТГ связана с повышенным содержанием ТГ, крупных частиц подкласса липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и структурным ремоделированием частиц ЛПНП (рис. 3) [38].

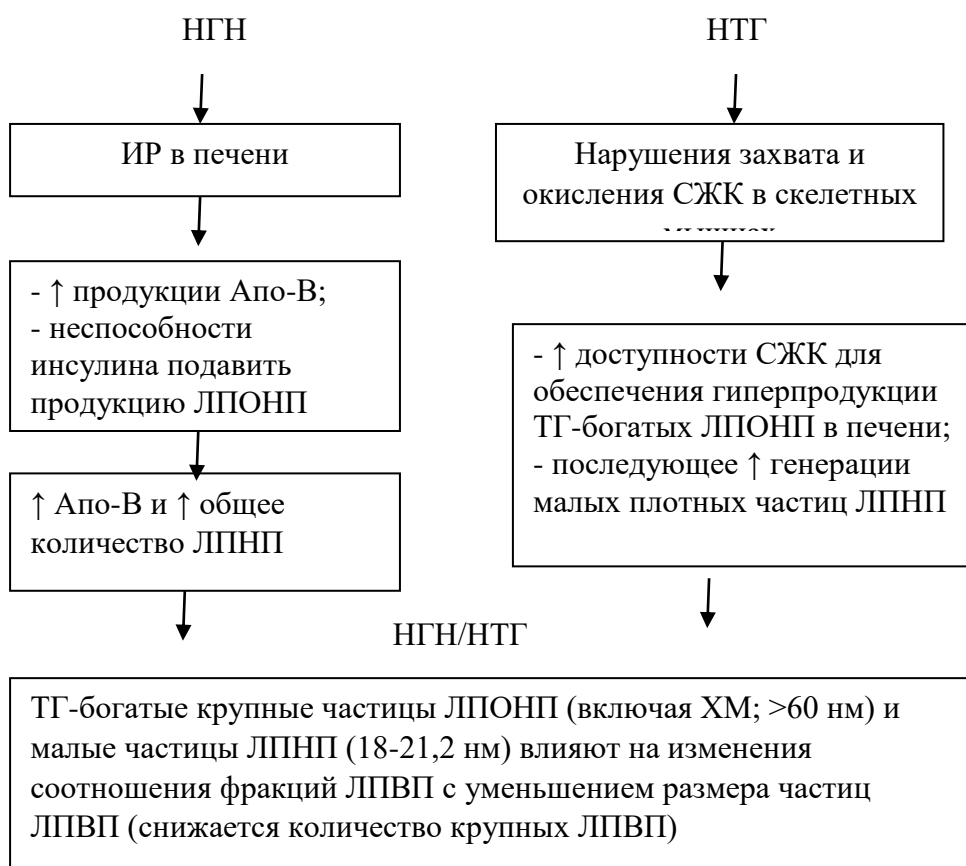


Рис. 3. Липиды, предиабет и ИР

Липидный обмен — сложный физиологический процесс, находящийся под полигенным контролем. Общегеномные ассоциативные исследования (GWASs) выявили несколько связанных с липидами локусов как в популяциях пациентов с нормогликемией, так и при СД. Исследований среди пациентов с предиабетом до сих пор недостаточно. В недавней работе Gao Z. с соавт. (2024 г.) проведено GWAS среди жителей одной из провинций Китая, имеющих предиабет, установленный согласно критериям АДА. В результате были выявлены ассоциации с предиабетом множества липидных локусов (58 ОНП для ТГ, 215 ОНП для ОХС, 74 ОНП для ЛПВП и 81 ОНП для ЛПНП [39].

Предположительно, дислипидемия, как ФР НУО, может реализовать свой негативный потенциал множеством механизмов (табл. 7).

Таблица 7

Механизмы реализации причинно-следственной связи между дислипидемией и НУО

Возможные механизмы формирования НУО при дислипидемии
1. Снижение чувствительности к инсулину
2. Избыточное накопление ХС: приводит к дисфункции β -клеток, тем самым ухудшая толерантность к глюкозе и влияя на секрецию инсулина
3. Отложение ХС в островках: может приводить к повышенной агрегации амилоидных полипептидов в островках и увеличению образования амилоида, что еще больше ухудшает функцию β -клеток и влияет на гомеостаз глюкозы
4. Повышенный уровень ТГ: приводит к увеличению количества СЖК, снижению чувствительности к инсулину, а продолжительное воздействие СЖК может снижать активность АМФ-активированной киназы и увеличивать накопление ТГ, что приводит к изменениям в передаче сигналов инсулина α -клеткам поджелудочной железы и к гиперсекреции глюкагона
5. Снижение уровня ХС ЛПВП: влияет на функцию или выживаемость β -клеток

Противоречивые результаты исследований, в том числе основанных на менделевской рандомизации, оставляют вопрос о двунаправленной связи между дислипидемией и НУО открытым.

Психо-социальные факторы и предиабет

Некоторые психосоциальные ФР оцениваются как независимые факторы развития ССЗ и других ХНИЗ, включая СД2.

Среди основных психосоциальных ФР выделяют следующие:

- низкий социально-экономический статус;
- острое и хроническое психоэмоциональное напряжение (стресс);
- недостаточная социальная поддержка;
- враждебность и гнев;
- тревожные и депрессивные состояния;
- жизненное истощение;
- нарушение сна.

ПС ФР взаимодействуют и усиливают негативные эффекты друг друга на кардиометаболическое здоровье. Например, по данным исследования ЭССЕ-РФ менее образованные мужчины и женщины чаще имели как повышенный, так и клинический уровень депрессии ($p < 0,001$). Лица с повышенным уровнем тревоги и депрессии характеризовались в 2,6 и 2,4 раза меньшим уровнем достатка ($p < 0,0001$), соответственно, и в 1,9 и 1,3 раза более высокой вероятностью наличия 3-х и более заболеваний, соответственно ($p < 0,0001$) [40].

Безусловно, одним из важных факторов, определяющих образ жизни, является социальная среда, то есть социальные отношения и социальный контекст (экономическое и социальное благополучие, дискриминация и сегрегация, преступность и безопасность, социальная сплоченность и социальный капитал, социальные отношения и нормы и др.), в котором живут и взаимодействуют группы людей. Социальная сплоченность (степень социальных связей, солидарности) связана со снижением вероятности формирования ФР ССЗ, таких заболеваний, как ИМ, инсульт и АГ. И наоборот, исследования демонстрируют, что плохие социальные отношения, социальная изоляция негативно влияют на течение ССЗ, повышая риск ИБС на 29% и инсульта на 32% [41]. Подобные тенденции были обнаружены в отношении «самоизоляции» в условиях прошедшей пандемии COVID-19: в российском многоцентровом когортном одномоментном исследовании изменение клинического состояния пациентов с ХНИЗ характеризовалось увеличением частоты гипертонических кризов, увеличения потребности в антигипертензивных и сахароснижающих препаратах [42].

В 2018 году были опубликованы результаты исследования Young Finns — единственного на сегодняшний день исследования поведенческих и

кардиометаболических факторов, в котором участники наблюдались с детства до среднего возраста [43]. В исследовании было включено около 3,5 тыс. участников в возрасте от 6 до 18 лет, которые наблюдались более 30 лет с проведением повторных биомедицинских обследований и анализа ФР. Абсолютное большинство (n=2048) прошли обследования во время последнего визита, будучи в возрасте 33-48 лет. Главное отличие между включенными лицами заключалось в различных условиях проживания с разной степенью социально-экономического неблагополучия. Социально-экономическое неблагополучие характеризовалось нездоровым питанием исходно, НФА и большей распространенностью ежедневного курения, начиная с подросткового возраста, а также неблагоприятными изменениями в метаболизме глюкозы, такими как снижение чувствительности к инсулину и повышение концентрации глюкозы и инсулина натощак в молодом возрасте. К концу периода наблюдения (33-48 лет) у тех, кто постоянно находился в условиях социально-экономического неблагополучия (с детства до зрелого возраста), был худший кардиометаболический профиль (ожирение, АГ, жировая дистрофия печени) и повышенный риск развития СД. Исследователями было отмечено, что уровень глюкозы крови натощак начал постепенно повышаться в возрасте от 25 до 30 лет, приближаясь к предиабетическому уровню по критериям АДА (ГПН 5,6 ммоль/л) к возрасту 35 лет [43].

Интерес к теме взаимодействия социальных ФР и кардиометаболических заболеваний, значительно возросший в последние десятилетия, привел к—большому количеству исследований в этом направлении и определил возможность системного анализа. В недавно опубликованной работе Abreu Т.С. с соавт. (2023 г.) проведен систематический обзор и метаанализ 168 оригинальных исследований, опубликованных до 2021 г, в которых были описаны 1050 ассоциаций (общих или специфичных для пола) между аспектами социального окружения и ФР кардиометаболических заболеваний у взрослых [44]. Авторами рассматривались четыре категории кардиометаболических ФР: «оценка сердечно-сосудистого риска» (кумулятивный биологический риск, риск ССЗ), «ФР, связанные со здоровьем сердечно-сосудистой системы» (САД, ДАД), «ФР, связанные с метаболизмом глюкозы» (HbA1c, индекс НОМА), «метаболические и воспалительные ФР» (С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6) (табл. 8).

Влияние социально-экономического неблагополучия на кардиометаболические ФР
[44]

Категории кардиометаболических ФР	ОР (95% ДИ)	Гетерогенность (I²), %
Оценка сердечно-сосудистого риска	1,54 (1,32-1,81)**	0
ФР, связанные со здоровьем сердечно-сосудистой системы	1,31 (0,93-1,84)*	97
ФР, связанные с метаболизмом глюкозы	1,91 (1,56-2,32)**	38
Категории кардиометаболических ФР	ОР (95% ДИ)	Гетерогенность (I²), %
Метаболические и воспалительные факторы риска	1,06 (1,00-1,12)	0

Примечание. * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$

Лица, которые характеризовались экономическим и социальным неблагополучием, имели более высокие баллы в категориях «оценка сердечно-сосудистого риска», «ФР, связанные с метаболизмом глюкозы» и «ФР, связанные со здоровьем сердечно-сосудистой системы» (ОШ 1,06, 95% ДИ 1,00-1,12).

Таким образом, было продемонстрировано, что неблагоприятные социальные и экономические обстоятельства связаны с более высоким кардиометаболическим риском, при чем более тесно — с ФР, связанными с метаболизмом глюкозы, чем с категорией «оценка сердечно-сосудистого риска» или с категорией «ФР, связанными со здоровьем сердечно-сосудистой системы» [44].

Депрессивные и тревожные состояния связаны с основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, повторной госпитализацией и смертью, независимо от традиционных ФР. В исследовании ЭССЕ-РФ было показано, что депрессия (HADS-D ≥ 8 и ≥ 11 баллов) у российских женщин достоверно ассоциировалась с общей смертностью и комбинированной конечной точкой (общее число нефатальных сердечно-сосудистых событий). У мужчин депрессия (HADS-D ≥ 8 баллов) достоверно ассоциировалась с общей смертностью при включении в модель только традиционных ФР без учета ССЗ в анамнезе [45]. Депрессия на сегодняшний день является наиболее распространенной и дольше всего изучаемой психиатрической проблемой, связанной с диабетом. Исключая из рассуждения описанное влияние медикаментозной терапии депрессии на параметры углеводного обмена, выявлена двунаправленная связь между депрессией и СД. Гипотеза общей основы предполагает, что СД и депрессия имеют общие ФР, включая генетические факторы, гиперактивацию врожденной иммунной системы или нарушение регуляции осей гипоталамус-гипофиз-надпочечники, мозг–кишечник–микробиом [47].

В исследовании ЭССЕ-РФ тревога в многофакторных моделях не ассоциировалась с общей смертностью и комбинированной конечной точкой в обеих группах [45]. В противоположность этим данным, метаанализ зарубежных исследований показал, что тревожные состояния являются независимыми ФР ИБС (RR 1,3), сердечно-сосудистых осложнений (ОШ 1,7) и смерти после ИМ (ОШ 1,2) [46]. По результатам проспективного исследования L. Jiang с соавт. (2020 г.) у участников с предиабетом высокая тревожность была связана с трехкратным повышением риска прогрессирования до СД 2 по сравнению с низкой тревожностью, даже после учета социально-демографических ФР, особенностей образа жизни и обмена веществ (ОШ 2,82, 95% ДИ 0,95-8,37, $p = 0,06$) [48]. Когортное исследование Lifelines (2023 г., $n = 72\,428$; 58% женщин; средний возраст = 51,4 года) показало, что группа пациентов с сочетанием предиабета и депрессивными симптомами имела самую высокую вероятность развития СД в течение периода наблюдения (ОШ 8,29; 95% ДИ 5,58-12,32, $p < 0,001$). При этом аналогичные результаты были получены для предиабета и тревожных симптомов (ОШ 6,57; 95% ДИ 4,62-9,33, $p < 0,001$) [49].

Следует отметить, что, несмотря на множество исследований, изучавших тревожно-депрессивные расстройства в популяции пациентов с СД либо влияние тревоги и депрессии на риск возникновения или на формирование особенностей течения СД, связь тревожных и депрессивных расстройств с развитием предиабета в крупных исследованиях не изучалась. В небольшом контролируемом перекрестном исследовании пациенты в возрасте 18-65 лет были разделены на 2 группы: 105 пациентов с впервые выявленным предиабетом (определен по критериям АДА) и 48 пациентов с нормогликемией. Оценка психоэмоционального статуса включала госпитальную шкалу тревоги и депрессии и проводилась среди пациентов, не знавших результатов обследования углеводного обмена. Несмотря на наличие большей частоты тревоги и депрессии в группе пациентов с предиабетом, не было обнаружено значимых ассоциативных связей между показателями шкал тревоги и депрессии с одной стороны и характеристиками углеводного обмена (параметры теста толерантности к глюкозе, HbA1c) с другой [50].

Сон является важным биологическим процессом для здоровья и играет важную роль в регуляции метаболизма глюкозы и других физиологических функций, при этом нарушение сна вызывает негативные последствия для здоровья с формированием НУО, в частности [51]. Как продемонстрировано, бессонница и недостаток сна могут повышать риск сердечно-сосудистых событий, их сочетание увеличивает влияние единственного фактора нарушенного сна на риск ИМ почти на 25% [52]. При этом в ряде недавних крупных исследований показано, что последствия нарушений сна в отношении ССЗ

усугубляются прогрессивно на фоне НУО, начиная с уровня глюкозы крови $\geq 5,6$ ммоль/л [53]. В крупном популяционном проспективном когортном исследовании Heinz Nixdorf Recall Study (2016) было показано, что при любых регулярных нарушениях сна (короткий сон ≤ 5 часов и долгий $\geq 7,5$ часов) риск предиабета (критерии ВОЗ) повышался на 31% (ОР 1,31, 95% ДИ 1,00-1,72) [54]. Хотя исследования предполагают связь между плохим качеством сна и предиабетом, механизмы, повышающие риск развития предиабета остаются неясными. Метаанализ показал, что плохой сон связан с повышением уровня факторов воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), но не фактор некроза опухоли- α (ФНО α). Возможным посредником между нарушениями сна и кардиометаболическими последствиями может выступать кишечная микробиота, как продемонстрировано в недавнем исследовании причинно-следственных связей на основе менделевской рандомизации [55]. Было выявлено причинное влияние микробиоты кишечника на сон, включая влияние на формирование хронотипа, продолжительность сна, бессонницу, что, по мнению авторов, потенциально может открыть новые перспективы для будущих исследований аномалий сна, опосредованных микробиотой, и сформировать предпосылки для разработки стратегий профилактического вмешательства [55].

Артериальная гипертензия и предиабет

Распространенность АГ среди взрослого населения в России, по данным исследования ЭССЕ-РФ, составляет 30–45 % [56]. АГ является независимым ФР АССЗ. Как установлено, АГ и СД часто протекают параллельно. АГ и СД имеют общие механизмы патогенеза, включая ожирение, воспаление, окислительный стресс, ИР и эндотелиальную дисфункцию. Именно гипотеза общей основы развития, но не прямые причинно-следственные связи, на сегодняшний день рассматриваются в контексте указанной ассоциации СД и АГ.

Добавление АГ к гипергликемическому фону ухудшает прогноз. Множество данных свидетельствует о повышенном риске СД 2 и АССЗ, обнаруживаемом во всем спектре значений НГН, НТГ и HbA $_{1c}$, однако, существуют результаты, демонстрирующие более сильную связь между предиабетом и АССЗ только у лиц с АГ [57]. При этом, по данным недавно опубликованного метаанализа распространенность АГ при предиабете составляет 61% (31-71%) случаев [58]. По данным отечественного исследования поперечного среза среди лиц (около 1500 человек), прошедших обследование в рамках ежегодной диспансеризации (средний возраст $58,1 \pm 14,7$ года; мужчин — 39,8 %), предиабет, определенный согласно критериям ВОЗ, присутствовал у 3,6%, предиабет, определенный

по критериям АДА, – 12,7% обследованных, распространенность АГ составила 39,92% [59]. Для изучения значимости клинических различий предиабета по критериям ВОЗ и по критериям АДА, авторами были выделены группы: группа 1 — пациенты с уровнем глюкозы в крови натощак 5,6–6,0 ммоль/л (высоконормальный уровень глюкозы крови); группа 2 — пациенты с нормальным уровнем глюкозы крови (4,0–5,5 ммоль/л); группа 3 — пациенты с установленным ранее предиабетом (критерии ВОЗ). Распространенность зарегистрированной АГ составила 65,25 %, 45,31 % и 81,48 % соответственно в группах 1, 2 и 3 и была существенно выше в группе 1 в сравнении с группой 2. Различий между группами 1 и 2 по распространенности АГ не было зарегистрировано. В сравнении с пациентами, имеющими нормальный уровень глюкозы крови, наличие «высоконормального» уровня глюкозы (группа 1) ассоциировано с повышением риска АГ на 70 % (ОР 1,69; 95 % ДИ 1,45-1,93). Наличие предиабета по критериям ВОЗ повышало риск АГ еще более значительно (ОР 2,12; 95 % ДИ 1,75-2,37) [59]. Дополнительный анализ приведенных данных, показал, что предиабет, определенный по критериям АДА, повышал риск АГ на 90% (ОР 1,89). При этом наличие «высоко-нормального» уровня глюкозы у пациентов с АГ было ассоциировано с повышением риска дислипидемии на 22 % (ОР 1,22; 95 % ДИ 1,01-1,43), ожирения - на 18 % у пациентов с АГ (ОР 1,189; 95 % ДИ 1,029-1,319).

В недавнем корейском исследовании сила ассоциативной связи между АГ и НУО также различалась в зависимости от выраженности НУО. Так, при изменении статуса углеводного обмена от нормогликемии к СД риск развития АГ составил 1,77 (95% ДИ 1,36-1,67), при переходе от предиабета к СД – 1,32 (95% ДИ 1,13-1,55), при переходе от нормогликемии к предиабету - 1,41 (95% ДИ 1,19-1,67) [60]. В проспективном наблюдении более 5000 нормотензивных лиц без СД (период наблюдения 3,7±2,9 лет) предиабет (критерии АДА) независимо значимо повышал риск АГ в 2,13 раза [61]. Можно предполагать, что повышение гликемии натощак ассоциировано с АГ через окислительный стресс, накопление конечных продуктов гликирования, изменения активности вазоактивных веществ и микроциркуляторные эффекты [62].

С другой стороны, является ли АГ ФР развития НУО, на данный момент менее ясно. В недавнем когортном исследовании китайской популяции была выявлена нелинейная зависимость между пульсовым АД (ПАД) и развитием предиабета (критерии АДА). Когда уровень ПАД превышал 29 мм рт.ст., увеличение АД на 1 единицу коррелировало с увеличением риска предиабета на 0,9% (ОР 1,009, 95% ДИ 1,008-1,011, p<0,001). Не было обнаружено значимой корреляции между уровнями АД ниже 29 мм рт.ст. и развитием

предиабета [63]. Что касается патофизиологических механизмов, то гемодинамические изменения с вторичной эндотелиальной дисфункцией и воспалением, которые сопровождают АГ, могут быть вовлечены в развитие и прогрессирование НУО. Известно, что высокие концентрации ангиотензина-II способствуют хронической активации рецептора АТ1, приводя к длительному сужению сосудов и последующему повышению АД. Кроме того, хроническая активация рецептора АТ1 связана с развитием резистентности к инсулину. С молекулярной точки зрения, сигнальный путь рецептора АТ1 может активировать киназу JNK, что блокирует сигнальный путь инсулина и способствует, таким образом, формированию ИР [64]. Более высокая активность ангиотензина II у пациентов с АГ может приводить к фиброзу островков через стимуляцию АТ1-рецепторов, с последующим снижением секреции инсулина. ИР может быть одним из механизмов, связующих АД и дисгликемией [65]. Однако результаты наблюдений все еще противоречивы. Так, среди 30 когортных исследований, в которых изучалась ассоциация АД и СД, между этими двумя состояниями наблюдалась разная степень связи, а в 12 из них вообще не было обнаружено никакой связи. Повышение САД на 20 мм рт.ст. и ДАД на 10 мм рт. ст. были ассоциированы с повышением риска развития СД более чем на 50%, но сила корреляции между АГ и началом СД снизилась с поправкой на возраст, ожирение и пол [66].

АТЕРОСКЛЕРОСТИЧЕСКИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ИХ ИСХОДЫ И ПРЕДИАБЕТ

Эпидемиологические данные

Накапливаются данные о том, что предиабет является независимым предиктором как возникновения ССЗ, так и смертности от них. Недавний комплексный обзор, включавший 95 метаанализов проспективных исследований, показал, что в общей популяции предиабет был связан с повышенным на 6-10% риском общей смертности и более высокой частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, ИБС, инсульта, сердечной недостаточности (СН), фибрилляции предсердий (ФП), ХБП, а также злокачественных новообразований, рака печени, рака молочной железы и деменции. Было показано, что при НГН или предиабете, определяемом по глюкозе плазмы крови натощак и HbA1c, риск общей смертности повышен [67]. В другом метаанализе сообщалось, что в общей популяции предиабет был связан с повышенным риском смертности от всех причин (ОР 1,13, 95% ДИ 1,10-1,17), комбинированных ССЗ (ОР 1,15, 95% ДИ 1,11-1,18), ИБС (ОР

1,16, 95% ДИ 1,11-1,21) и инсульта (ОР 1,14, 95% ДИ 1,08-1,20) при среднем сроке наблюдения 9,8 года. По сравнению с нормогликемией при предиабете риск смерти от всех причин, вследствие комбинированных ССЗ, ИБС и инсульта составил 7,4 (95% ДИ 9,6-12,5), 8,8 (95% ДИ 6,4-10,5), 6,6 (95% ДИ 4,5-8,7), и 3,7 (95% ДИ 2,1-5,3) на 10 тыс. человеко-лет соответственно. У лиц с НТГ был более высокий риск смерти от всех причин, ИБС и инсульта, чем у лиц с НГН [68]. В недавнем проспективном исследовании, проведенном в Китае, предиабет был связан с повышенным риском развития инсульта (HR 1,33 [1,18–1,52]) у участников без АГ, но не у пациентов с АГ [69].

В датском когортном исследовании общенациональных реестров 12-месячный риск основных нежелательных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) и смертности от всех причин постепенно увеличивался с повышением уровня HbA1c. У лиц с уровнем HbA1c от 6,4% до 6,5% ОР МАСЕ составил 2,21 (95% ДИ 1,67-2,92) по сравнению с лицами с уровнем HbA1c от 5,8% до 5,9%. Напротив, у участников с HbA1c от 6,5% до 6,6% ОР МАСЕ был всего 1,33 (95% ДИ 0,87-2,05). Таким образом, в этой популяции, прошедшей скрининг на диабет с использованием HbA1c, самый высокий риск МАСЕ и смертности от всех причин был обнаружен у лиц, у которых уровень HbA1c был в предиабетическом диапазоне, чуть ниже диагностического порога для диабета [70].

Повышенный риск ССЗ определяется прогрессирующим атеросклерозом, индуцируемым многими ФР, которые в большинстве своем являются общими для пациентов с АССЗ и предиабетом, что обсуждалось выше. В связи с этим, прямая причинно-следственная связь между предиабетом и ССЗ не так очевидна. В отличие от СД 2, при котором распространенность ССЗ у женщин выше, чем у мужчин, при предиабете противоречивость результатов исследований не позволяет однозначно оценить влияния пола на формирование риска ССЗ [71].

В исследовании The Emerging Risk Factor Collaboration, включавшем 102 проспективных исследования и 698 782 пациентов было продемонстрировано, что глюкоза крови натощак была нелинейно связана с сердечно-сосудистым риском: при гликемии 3,90-5,59 ммоль/л влияния не обнаруживалось, при гликемии менее 3,90 ммоль/л риск ИБС составил 1,07 (95% ДИ 0,9-1,2), при гликемии 5,6-6,1 ммоль/л - 1,11 (95% ДИ 1,0; 1,2) и при гликемии 6,1-6,99 ммоль/л - 1,17 (95% ДИ 1,1-1,3) [72]. Таким образом, начиная с некоторого порогового уровня гликемии риск ССЗ пропорционален уровню глюкозы в крови при предиабете и, следовательно, интерпретация риска может зависеть от критериев диагностики предиабета.

Пациенты с предиабетом, диагностированным по критериям АДА, имеют меньший риск АССЗ, чем пациенты с предиабетом, соответствующим критериям ВОЗ [73]. В работе Huang с соавт. (2016) был проведен анализ риска ССЗ при различных критериях диагностики предиабета, подтвердивший эти предположения (табл. 9) [74].

Таблица 9

Относительный риск ССЗ у пациентов с предиабетом, ОР (95% ДИ) [74]

	НГН-АДА	НГН-ВОЗ	НТГ	НbA1c-АДА
Все ССЗ	1,13 (1,05–1,21)	1,26 (1,12–1,41)	1,30 (1,19–1,42)	1,21 (1,01–1,44)
ИБС	1,10 (1,04–1,16)	1,18 (1,08–1,28)	1,20 (1,00–1,44)	1,15 (1,01–1,33)
Инсульт	1,06 (1,01–1,11)	1,17 (1,09–1,25)	1,20 (1,00–1,45)	1,05 (0,81–1,35)
Общая смертность	1,13 (1,02–1,25)	1,13 (1,05–1,21)	1,32 (1,23–1,40)	0,97 (0,88–1,07)

У пациентов с ИБС распространенность промежуточных уровней глюкозы колеблется от 19% до 36% [75]. Распространенность предиабета у пациентов с периферическим атеросклерозом варьируется от 26% до 28%. Распространенность предиабета у пациентов, которые недавно перенесли транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или ишемический инсульт, составляет около 37%, варьируя от 31% до 53% в течение первых 90 дней после сосудистого события (острая фаза) и около 32% в постострой фазе (варьируя от 23% до 46%), что, очевидно, выше, чем в общей популяции [76].

Патогенетические механизмы взаимосвязи предиабета и АССЗ

До сих пор не ясно, какой параметр углеводного обмена лучше всего указывает на риск АССЗ. В некоторых исследованиях обнаруживается лучшая корреляция НbA1c с АССЗ, в сравнении с НГН или НТГ [76]. Некоторые более ранние исследования выявили лишь умеренную корреляцию между НГН и сосудистыми заболеваниями. Недавно сообщалось, что НГН не была связано с сердечно-сосудистыми событиями, но при сочетании с АГ или дислипидемией достоверно риск повышался [77]. Метаанализ 53 проспективных когортных исследований выявил повышенный риск ССЗ у лиц с НГН, согласно критериям АДА (гликемия > 5,6 ммоль/л или НbA1c 5,7%) [74]. Недавний обновленный анализ, включающий 129 исследований, сообщил, что предиабет связан с более высоким риском ССЗ и смертности от всех причин, независимо от используемых диагностических критериев [68].

Предполагается, что основные механизмы, лежащие в основе взаимосвязи НУО и АССЗ, — сосудистое воспаление и ранняя эндотелиальная дисфункция. Эти процессы

приводят к субинтимальному накоплению моноцитов и Т-лимфоцитов и образованию жировых депозитов. Впоследствии прогрессирование атеросклеротической бляшки приводит к острым сердечно-сосудистым событиям, усугубляемым тем фактом, что гипергликемия сама по себе способствует гиперкоагуляции. Более того, новые экспериментальные данные свидетельствуют о том, что транзиторная интермиттирующая гипергликемия может ускорить атеросклеротический процесс за счет активации миелопоэза и продукции моноцитов. Даже легкое или умеренное повышение уровня гликемии, по-видимому, приводит к развитию АССЗ [78].

Общеизвестно, что сосудистый эндотелий регулирует проницаемость и тонус сосудов и защищает от внутрисосудистого тромбоза. Эндотелиальная дисфункция характеризуется потерей вазодилатации в ответ на явный стресс, вызванный снятием окклюзионной манжетки, или фармакологическими стимулами, вызывающими активацию синтазы оксида азота, такими как ацетилхолин или брадикинин. Гипергликемия сама по себе влияет на функцию эндотелия при предиабете. Поскольку эндотелиальные клетки поглощают глюкозу через инсулиннезависимый переносчик GLUT-1, внутриклеточные концентрации глюкозы соотносятся с концентрацией глюкозы в плазме. Избыток глюкозы метаболизируется до фруктозы и ее метаболитов, которые являются мощными гликирующими агентами. Продукты гликирования подвергаются окислению, дегидратации и конденсации с образованием конечных продуктов гликирования (КПГ). Образование КПГ в тканях ускоряет иммуновоспалительные реакции и перекисное окисление липидов. В многочисленных исследованиях показано, что при СД накопление КПГ связано с ранним развитием сердечно-сосудистых осложнений и с более негативным прогнозом в отношении выживаемости [79]. Но негативные эффекты гликирования относятся как к диабету, так и к предиабету [80].

Кроме того, гипергликемия увеличивает экспрессию нескольких микроРНК, обнаруживаемых в эндотелии, включая miR-320, miR-221, miR-503 и miR-125b. МикроРНК представляют собой небольшие некодирующие РНК длиной от 18 до 22 нуклеотидов, которые вносят вклад в регуляцию генов путем изменения трансляции и/или стабильности мРНК. МикроРНК могут изменять экспрессию генов в инсулинпродуцирующих и чувствительных к инсулину тканях, включая поджелудочную железу, печень и сосудистую сеть. МикроРНК могут способствовать дисфункции эндотелия путем ингибирования генов, участвующих в ангиогенезе, восстановлении сосудов и подавлении воспаления. Таким образом, микроРНК могут связывать нарушение

метаболической регуляции, наблюдаемое при предиабете, с сосудистой дисфункцией. [80].

Другим ФР сердечно-сосудистых событий у пациентов с предиабетом является ИР. Эндотелиальная ИР, гипергликемия и образование КППГ, а также повышенное содержание СЖК вызывают окислительный стресс, воспаление и эндотелиальную и фибринолитическую дисфункцию при предиабете (рис. 4).

Нарушение фибринолитической функции сосудов наравне с дисфункцией эндотелия повышает риск ССЗ у лиц с ИР и предиабетом [80]. Между сосудистыми нарушениями при предиабете и ИР существуют двунаправленная связь. Данные свидетельствуют о том, что функция микрососудов (определяемая капиллярным кровотоком, количеством перфузируемых капилляров и проницаемостью капилляров для инсулина) является ключевой для действия инсулина на скелетные мышцы в здоровом состоянии и при предиабете. Доступ к инсулину определяется реактивностью сосудов, микроциркуляторной гемодинамикой и проницаемостью капилляров для инсулина. Провоспалительное предиабетическое состояние приводит к увеличению количества коллагенов в скелетных мышцах и других белков во внеклеточном матриксе (ВКМ), ремоделированию ВКМ. Ремоделирование ВКМ мышц, жировой ткани вызывает изменения в передаче сигналов через внеклеточное микроокружение. Таким образом, ремоделирование ВКМ поддерживает ИР при предиабете [80].

Предиабет

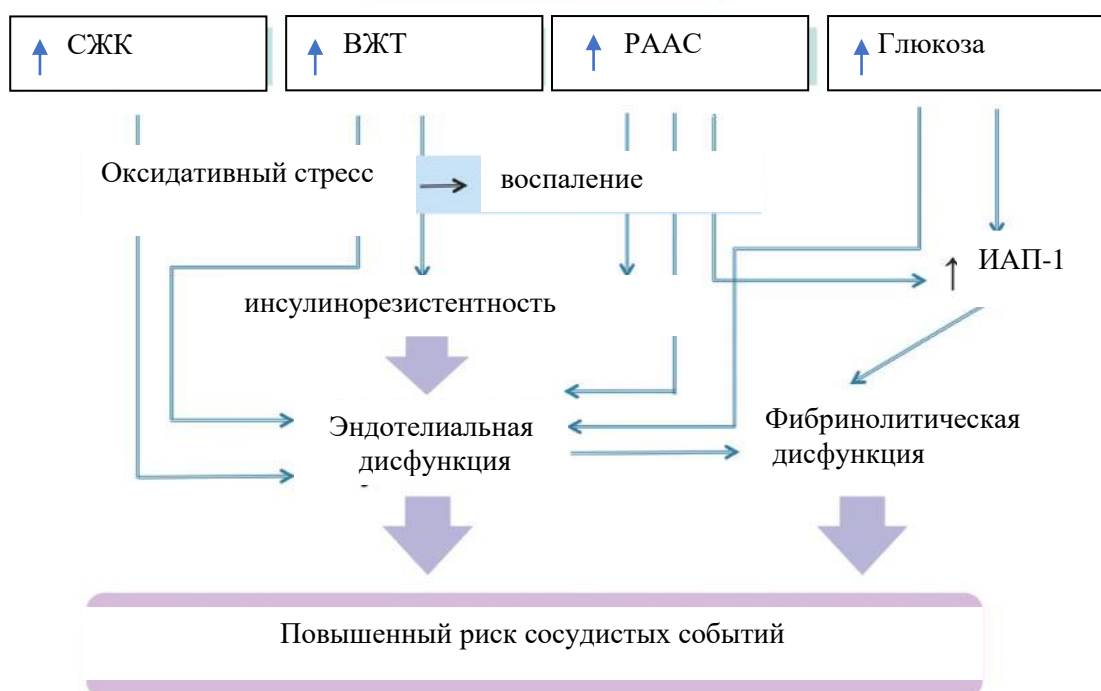


Рис. 4. Резистентность к инсулину способствует дисфункции эндотелия при предиабете [80]

Клинические сопоставления

Клиническое значение ИР четко определено при АССЗ и СД. ИР у пациентов без СД связана с нестабильностью атеросклеротических бляшек как при хронической ИБС, так и при остром коронарном синдроме (ОКС) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Пациенты без СД с повышенным НОМА-IR имеют более высокий риск МАСЕ после ОКС и более высокую частоту эхопрозрачных бляшек, выявленных с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования [76].

Установлено, что предиабет вызывает субклиническое повреждение миокарда, оцениваемое по более высоким уровням высокочувствительного сердечного тропонина Т (hs-сТнТ ≥ 14 нг/л) и последующим клиническим событиям, особенно СН и смертности. Более того, пациенты с предиабетом по критерию HbA1c (но не HГН), имеют более высокий риск субклинического повреждения миокарда, которое может быть связано с микрососудистыми заболеваниями. Более позднее исследование выявило сильную связь между повышенным уровнем hs-сТнТ и риском развития СД в течение 13-летнего наблюдения у пациентов без известных ССЗ. Интересно, что эта корреляция была сильнее у пациентов без традиционных ФР. Повышенный уровень hs-сТнТ был связан как с риском ССЗ, так и с риском СД, что ставит вопрос о возможном совпадении патофизиологических механизмов обоих заболеваний [76].

Среди пациентов с уже выявленной ИБС после аортокоронарного шунтирования смертность от всех причин и госпитализация по сердечно-сосудистым причинам выше у пациентов с предиабетом, чем у пациентов с нормогликемией [76]. Метаанализ показал прогрессивно более высокий риск сердечно-сосудистых событий по всему гипергликемическому спектру, поскольку предиабет (HГН и/или НТГ) демонстрировал повышенный риск по сравнению с нормогликемией. Эта тенденция была подтверждена недавним метаанализом, в котором был отмечен более высокий риск МАСЕ и смерти в недиагностированной популяции с предиабетом, страдающей острым ИМ (ОИМ). Более того, в большой многонациональной когорте, которая включала 44% пациентов с предиабетом, повышение уровня глюкозы натощак на 20 мг/дл было связано с увеличением риска МАСЕ на 17% [76].

В 19-летнем проспективном исследовании было показано, что HГН увеличивает риск внезапной сердечной смерти (ВСС), при этом ОР ВСС в 1,51 раза выше по

сравнению с пациентами с нормогликемией [81]. В когорте женщин в постменопаузе (n=17 287) при проспективном 15-летнем наблюдении НГН (гликемия натощак 100-125 мг/дл) было связано с риском ССЗ и смертностью от всех причин [82].

В противоположность этому исследованию следует упомянуть результаты анализа данных 10 проспективных европейских когортных исследований, которые включали 15 388 мужчин и 7126 женщин в возрасте от 30 до 89 лет, со средним сроком наблюдения 8,8 года. В результате было обнаружено, что наибольшее количество избыточных смертей наблюдалось у субъектов с изолированной НТГ. Было показано превосходство НТГ над НГН в прогнозировании смертности от всех причин и ССЗ [83].

Распространенность предиабета увеличивается в популяции с ОИМ. ОИМ сопровождается повышенной гликемией без ранее диагностированного диабета, что первоначально было отнесено к проявлениям острого стресса. Этому предположению противоречил тот факт, что HbA1c при поступлении и уровень глюкозы крови натощак при выписке являются независимыми предикторами гипергликемии через 3 месяца после выписки из стационара. Эти параметры могут быть использованы для выявления лиц с высоким риском для долгосрочного прогноза [76]. Более того, гипергликемия при стрессе (поступлении) у пациентов без СД выявляет пациентов с риском госпитальной смертности, отражая более глубокое нарушение метаболизма глюкозы [84]. Другие отчеты предполагают, что долгосрочный прогноз лучше оценивать с использованием ПТТГ [85].

По сравнению с субъектами с нормальной толерантностью к глюкозе, лица с предиабетом имеют повышенный риск цереброваскулярных заболеваний, включая ТИА, инсульт и повторный инсульт. В ранних исследованиях показано, что уровень гликемии в ПТТГ через 2 часа после нагрузки глюкозой является сильным предиктором инсульта и будущих ССЗ [86]. В крупном метаанализе (53 проспективных когортных исследований, включающих 1 611 339 участников) оценивался риск комбинированных ССЗ, ИБС и инсульта у пациентов с предиабетом. Средняя продолжительность наблюдения составила 9,5 лет. По сравнению с нормогликемией предиабет (НТГ или повышение уровня глюкозы натощак в соответствии с критериями НГН-АДА или НГН-ВОЗ) был связан с повышенным риском инсульта — ОР 1,06, 1,17 и 1,20, соответственно [74]. Результаты исследования Parizadeh D. с соавт. (2019 г.) позволяют предполагать различную прогностическую ценность критериев диагностики предиабета в зависимости от пола. Так, только среди мужчин была обнаружена связь между НГН-ВОЗ и инсультом (ОР 2,15, 95% ДИ 1,08-4,27) [87].

В целом, предиабет является умеренным ФР первого инсульта, но удваивает риск повторного инсульта [88]. В недавно опубликованном исследовании KORA-MRI среди 400 пациентов, которым была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ), пациенты с предиабетом имели повышенный риск обнаружения бляшек в сонных артериях. У пациентов с предиабетом в исследовании Khan M.M. с соавт. (2022 г.) ФР инсульта был возраст старше 45 лет (ОШ 2,82; 95% ДИ 0,74-10,69), АГ (ОШ 5,86; 95% ДИ 2,90-11,84) и гиперхолестеринемия (ОШ 3,93; 95% ДИ 1,84-8,40) [89]. Исследование Такака R. с соавт. (2015) продемонстрировало, что как диабет, так и предиабет, были связаны с плохим ранним прогнозом через 30 дней после острого ишемического инсульта [90].

Особый интерес вызывают исследования в разных возрастных группах. Действительно, до сих пор нет однозначного понимания, в какой степени предиабет способствует риску ССЗ среди пациентов разного возраста. Более того, ассоциации между различными подтипами предиабета и ССЗ могут различаться в зависимости от возраста: сила связи между гликемическим статусом и сердечно-сосудистыми исходами может отличаться в пожилом возрасте по сравнению со средним возрастом [91]. Так, у пожилых пациентов (66-90 лет, n=5791) в течение 5-летнего периода наблюдения только длительный СД оказывал влияние на выживаемость. Предиабет не выявил корреляции с общей и сердечно-сосудистой смертностью в этой подгруппе пациентов [92]. Связь между предиабетом и субклиническим атеросклерозом у пожилых людей также неясна. Поскольку для возникновения ССЗ требуется длительный период времени, субклинический атеросклероз, диагностируемый по повышенной скорости распространения пульсовой волны (PWV) или увеличенной толщине интима-медиа сонных артерий (СІМТ), может позволить лучше оценить влияние предиабета на развитие явного ССЗ в течение относительно короткого периода. В крупнейшем исследовании жесткости сосудов у пациентов пожилого возраста с НУО у пациентов с предиабетом, определяемых как по критериям НТГ, так и по HbA1c, были обнаружены признаки патологии артерий, проявляющиеся в повышенной жесткости артерий (более высокая скорость распространения пульсовой волны между плечом и лодыжкой (baPWV) [93].

В проспективном когортном анализе 3412 той же группы пожилых людей без диабета (ARIC-study) пациенты с предиабетом имели разный прогноз в отношении СД. Так, за 6,5-летний период наблюдения было зарегистрировано 156 случаев развития СД и 434 смертельных случая. В общей сложности у 44% участников уровень HbA1c составлял от 5,7% до 6,4%, у 59% была НГН, 73% соответствовали критериям HbA1c или НГН, 29% соответствовали критериям как HbA1c, так и НГН. В этом исследовании

распространенность предиабета у пожилых пациентов была высокой, однако в течение периода наблюдения регресс к нормогликемии или смерть были более частыми событиями, чем прогрессирование к СД. Эти результаты свидетельствуют о том, что предиабет, возможно, не является надежным признаком прогноза в пожилом возрасте [94]. В совокупности эти результаты показали, что предиабет может иметь меньшее значение для сердечно-сосудистого здоровья у пожилых людей, чем у взрослых среднего возраста.

Сао Q. с соавт. (2022 г.) сравнили ассоциации предиабета (критерии АДА) и показателей гликемии с субклиническим атеросклерозом у лиц среднего возраста (40-59 лет) и пожилых людей (≥ 60 лет), а также причинно-следственную связь между гликемией и скоростью пульсовой волны [95]. Среди 1634 участников в возрасте старше 60 лет в 64,3% был предиабет, среди 3105 участников исследования в возрасте 40-59 лет в 49,3% имелся предиабет. Было выявлено, что предиабет был связан с повышенным риском субклинического атеросклероза у взрослых среднего возраста, но у пожилых людей эта связь существенно ослабевала. НТГ по сравнению с нормальной толерантностью к глюкозе было связано со снижением риска повышения скорости распространения пульсовой волны (baPWV) на 39% только у пожилых людей. В соответствии с этим, связь между 2 часовой гликемией (ПТТГ) и риском повышения baPWV была «U-образной» у пожилых людей, в то время как риск повышенного baPWV увеличивался линейно с 2 часовой гликемией у взрослых среднего возраста. Авторы заключили, что предиабет может быть в меньшей степени связан с субклиническим атеросклерозом у пожилых людей, чем у пациентов среднего возраста [95].

Исследование Xie S. с соавт. использовавшее китайскую модель прогнозирования риска развития АССЗ в течение 10 лет, в группе 6948 взрослых пациентов с предиабетом (критерии ВОЗ, без измерения HbA1c) показало, что предиабет, выявленный с помощью определения глюкозы крови натощак и ПТТГ, может иметь более сильную связь с ССЗ у более молодых людей (возраст в группе 20-40 лет) по сравнению с более старшим возрастом (старше 40 лет). При этом возрастные различия были более очевидны у мужчин, чем у женщин [96].

Таким образом, начало предиабета в более раннем возрасте может быть важным фактором сердечно-сосудистого риска в этой группе, отражающим лежащую в его основе ИР, в то время как начало предиабета в более позднем возрасте может быть более мягким проявлением старения, которое не увеличивает риск [97]. Все эти накапливающиеся наблюдения указывают на то, что возраст является важным фактором в определении

рациональной тактики вмешательства при предиабете: более молодой возраст – вероятный повод к более активным вмешательствам.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЯ И ПРЕДИАБЕТ

Исследования показали, что лица с СД подвергаются повышенному риску развития ФП, и этот риск коррелирует с уровнем HbA1c [98]. В 2016 году эксперты рабочей группы EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE разработали консенсусный документ, посвященный предсердной кардиомиопатии (ПКМ), и предложили гистологическую (патофизиологическую) классификацию с использованием аббревиатуры для определения 4 классов ПКМ. Согласно этому подходу, при СД возможно развитие III (смешанный миоцит-фибробласт-зависимый тип) и IV типа ПКМ (обусловлен инфильтрацией неколлагеновыми отложениями) [99]. При всей дискуссионности предложенного подхода, на которую обоснованно указывают, в том числе и отечественные специалисты [100], представляется важным признание структурно-функциональных изменений сердца при СД.

Метаболические нарушения, присутствующие у лиц с СД, такие как ИР, провоспаление и нарушение гемостаза, могут приводить к эндотелиальной дисфункции и атерогенезу, делая их более восприимчивыми к фиброзу предсердий, вегетативной дисфункции и неадаптивному ремоделированию миокарда. Но и у некоторых лиц с предиабетом были обнаружены изменения в структуре и функции сердца, такие как увеличение массы левого желудочка и нарушение диастолической функции. Метаболические нарушения, такие как диабет, могут одновременно вызывать предсердную и желудочковую миопатию через системное воспаление и фиброз миокарда. Как ФП, так и СН имеют общие ФР и сопутствующие заболевания и считаются воспалительными заболеваниями, которые могут усугубляться гипергликемией. Нейрогормональный дисбаланс, такой как активация РААС и электрофизиологические нарушения из-за изменений внутриклеточного обмена кальция в кардиомиоцитах, может увеличивать растяжение левого предсердия и фиброз, способствовать развитию ФП.

Взаимосвязь между НУО и ФП сложна, и как структурные, электрофизиологические, так и вегетативные изменения в предсердиях, являются возможными механизмами формирования причинно-следственной связи. Принимая во внимание данные о наличии кардиальной формы автономной нейропатии, диабетической кардиомиопатии (ДКМ), на стадии предиабета, интерес к поиску взаимосвязей между предиабетом и ФП абсолютно закономерен.

Предыдущие исследования показали, что вероятность развития ФП может линейно коррелировать с уровнем HbA1c в сыворотке крови, и что пациенты с предиабетом имеют неблагоприятные исходы, связанные с ФП. Предиабет с ФП повышает риск цереброваскулярных событий даже после поправки на известные ФР CHA2DS2-VASc [101].

Ретроспективное когортное исследование, включавшее 174 835 взрослых пациентов в период с 2014 по 2019 годы было проведено Hsu J.C. с соавт. (2023 г.) для изучения взаимосвязи между предиабетом (критерии ADA) и ФП. Была отобрана выборка из 14 309 пар пациентов с предиабетом и нормальным уровнем глюкозы крови. Частота ФП составила 11,6 случая на 1000 человеко-лет при медиане периода наблюдения 47,1 месяца. Риск развития ФП был значительно выше у пациентов с предиабетом: предиабет независимо ассоциировался со значительным повышением риска развития ФП (ОР 1,24, 95% ДИ 1,11-1,39, $p < 0,001$), особенно у пациентов с HbA1c выше 5,5%. Было выявлено повышенное содержание N-концевого натрийуретического пептида и измененная структура левых отделов сердца как два наиболее важных ФР развития ФП среди пациентов с предиабетом [102]. Эти результаты вполне соотносятся с результатами опубликованного ранее метаанализа (2018 г.), показавшего, что предиабет ассоциирован с повышением риска развития ФП на 20% [103]. В исследовании Rørth R. с соавт. (2023 г.) показано, что повышение риска ФП наблюдается, начиная от 40 до 60 ммоль/моль. Таким образом, авторы пришли к выводу, что предиабет может быть важным маркером риска независимо от известных ССЗ [104].

Однако в недавно опубликованном исследовании, с использованием европейских когорт, были изучены различные биомаркеры — предикторы ФП, и никакой связи между уровнем глюкозы и ФП обнаружено не было [105]. Так же Johansson C. с соавт. в популяционном когортном исследовании (Швеция, 2023) обнаружили, что связь между гликемическим статусом и ФП исчезает после корректировки на возможные сопутствующие факторы. Авторы сделали вывод, что СД и предиабет, по-видимому, не являются независимыми ФР развития ФП, а повышенный риск ФП, наблюдаемый у людей с СД и предиабетом, может быть связан с более высокой распространенностью других ФР ФП [106]. Однако ограничения проведенного исследования не позволяют считать выводы авторов окончательными и соответствующими общей популяции пациентов с НУО.

Поскольку ФП является весьма гетерогенным заболеванием, выявление группы высокого риска и предотвращение развития ФП имеют большое клиническое значение.

Противоречивость результатов исследований определяет направления дальнейших исследований.

ПРЕДИАБЕТ И ХСН

Как известно, СД 2 является основным ФР развития СН. СД приводит к развитию СН несколькими путями, среди которых:

- 1) ИБС, как результат прогрессирующего атеросклероза;
- 2) кардиальная форма диабетической автономной нейропатии;
- 3) диабетическая кардиомиопатия (ДКМ) [107].

Вносит ли предиабет вклад в развитие СН, является предметом активного изучения.

До 40% пациентов с СН имеют предиабет [108-111]. Исследование SCHARM показало, что повышение уровня HbA1c на 1% приводит к повышению риска сердечно-сосудистых событий на 25% у пациентов с симптоматической СН [112]. В других исследованиях сообщалось о связи между предиабетом при поступлении по поводу СН и основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [108–111].

Рассматривая при предиабете те же, что и при СД, пути развития ХСН следует согласиться со значимыми ассоциациями между ИБС и ранними нарушениями углеводного обмена, о чем говорилось ранее.

Кардиальная автономная нейропатия (КАН) традиционно рассматривалась как вариант хронического осложнения (ранее, — «позднего») СД – нейропатии. Сейчас накапливаются сведения о выявлении КАН среди пациентов с предиабетом. В 2021 г. опубликован первый систематический обзор, посвященный КАН при предиабете, проанализировавший 11 статей (всего — 4431 участников, 1730 человек с предиабетом, 1999 человек с нормальной толерантностью к глюкозе и 702 человека преимущественно с СД 2) [113]. Распространенность определенной КАН в единственном популяционном исследовании предиабета, в котором определяли КАН на основе двух или более аномальных функциональных тестов, составила 9% во всех группах предиабета (изолированное НТГ — 5,9%; изолированное НГН — 8,1%; НТГ плюс НГН — 11,4%), что было выше, чем при нормальной толерантности к глюкозе (4,5%). Распространенность определенной и возможной КАН в популяционных исследованиях адекватного размера варьировала от 9% до 17,7%. Авторы исследования отметили, что, к сожалению, достоверная оценка распространенности на популяционном уровне невозможна из-за гетерогенного характера исследований. Тем не менее, полученные результаты позволяют констатировать, что распространенность КАН при предиабете выше, чем ожидалось [113].

Патофизиология КАН связана с многофакторными изменениями, которые происходят при предиабете и приводят к окислительному стрессу, митохондриальной дисфункции с последующим повреждением нейронов и дисфункцией синаптической передачи в вегетативных ганглиях. Дисгликемия при предиабете является распространенным проявлением множества патофизиологических путей, которые приводят к автономной нейропатии и клинической симптоматике КАН [114].

Пациенты с предиабетом, даже с поправкой на атеросклероз, показатели ХС, массу тела, АД и возраст остаются подвержены повышенному риску развития СН, главным образом за счет развития диастолической дисфункции [115, 116]. Этот феномен соотносится с понятием ДКМ, и является частью клинического спектра, более известного как СН с сохраненной фракцией выброса (HFpEF) [117]. Было показано, что диастолическая дисфункция присутствует не только при СД 2, но и при предиабете [118]. Изменения метаболизма миокарда в ответ на гипергликемию рассматриваются как основной механизм ДКМ при СД и, вероятно, при предиабете [119, 120].

Данные клинических исследований о сердечном метаболизме при предиабете малочисленны. Содержание ТГ в миокарде связано с чувствительностью к инсулину [121] и повышено при предиабете [121-124]. Хотя жировые депозиты не были измерены в группах пациентов с предиабетом, можно ожидать, что содержание жира в эпикарде повышено [125-127]. В присутствии инсулина, как поглощение СЖК, так и окисление СЖК в предиабетическом миокарде усиливаются [128, 129]. Хотя при СД 2 было показано значительное снижение поглощения и окисления глюкозы, немногочисленные исследования при предиабете показывают противоречивые результаты. По-прежнему остается открытым вопрос, характеризуется ли предиабет сниженной чувствительностью миокарда к инсулину [130-133]. Функция митохондрий также недостаточно изучена при предиабете, но вполне вероятно, что не только гипергликемия, наблюдаемая при СД 2, но и изменения гомеостаза глюкозы на ранних стадиях, наблюдаемые при ожирении, оказывают влияние на функцию митохондрий, поскольку HbA1c отрицательно коррелирует с показателями [134]. Следовательно, следует ожидать, что снижение функции митохондрий также присутствует при предиабете как прелюдия к митохондриальной дисфункции при ДКМ [135, 136].

Метаболические изменения имеют клинически значимые последствия у лиц с предиабетом. На функцию сердца у пациентов с СД и у пациентов без СД отрицательно влияют увеличение накопления жира [132, 137, 138], увеличение содержания жира в эпикарде [139-141], повышение поглощения и окисления СЖК [129, 142] и более низкое

соотношение PCr/АТР [143]. Хотя целенаправленные исследования у лиц с предиабетом отсутствуют, эти результаты косвенно указывают на высокую вероятность формирования предпосылок к ДКМ на ранних стадиях НУО. По-видимому, метаболические изменения и связанные с ними функциональные нарушения в предиабетическом сердце, обратимы [144-147]. Следовательно, представляется важным уравновесить эти изменения в метаболизме субстратов на раннем (пред) диабетическом этапе и улучшить функцию митохондрий, поскольку эти изменения предшествуют ДКМ при СД 2. Это подчеркивает необходимость проведения исследований, нацеленных на ранние профилактические вмешательства, чтобы обеспечить лучшую кардиопротекцию при развитии СД2 и метаболического синдрома.

Важно подчеркнуть, что ИР и гипергликемия оказывают негативное воздействие на структурно-функциональные характеристики сердца в отсутствии ССЗ или АГ. Они способствуют фиброзу и гипертрофии миокарда желудочков сердца, за которыми следует ригидность камер сердца и диастолическая дисфункция [148, 149]. Предиабет связан с ранними нарушениями диастолической функции левого и правого желудочков сердца, формируя основу для более быстрого развития СН (ДКМ) в случае прогрессирования НУО до СД или присоединения АГ и/или АССЗ [150, 151].

НАЖБП И ПРЕДИАБЕТ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое заболевание печени метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени, обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, морфологически подтверждаемое стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом или аденокарциномой. Диагноз НАЖБП верифицируется при накоплении липидов в виде ТГ в количестве более 5–10% массы гепатоцитов или при наличии более 5% печеночных клеток, содержащих депозиты липидов. Согласно представлениям последних лет, НАЖБП включает два патологических состояния с различным прогнозом: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). В 2020 г. было опубликовано международное экспертное консенсусное заявление, предлагающее новое адаптивное понятие – МАЖБП: Метаболически Ассоциированная Жировая Болезнь Печени (Metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease), подчеркивающее ключевую роль метаболических расстройств в генезе этого варианта патологии печени [152].

Распространенность НАЖБП в общей популяции в мире колеблется в пределах 6,3–33,0%. НАЖБП выявляется во всех возрастных категориях, но значительно чаще у лиц с ожирением (до 62–93%) [152]. По глобальным оценкам ¼ часть населения земного шара страдает НАЖБП, и по прогнозам в ближайшие 10 лет заболеваемость НАСГ увеличится до 56% [153]

Метаанализ с участием 49 419 человек с СД2 (52,9 % мужчин) показал, что среди пациентов с СД2 распространенность НАЖБП составляет 55,5% (95% ДИ 47,3-63,7%). Глобальный показатель распространенности НАСГ среди пациентов с СД2 составил 37,3% (95% ДИ 24,7-50,0%) [154]. По данным метаанализа 19 обсервационных исследований (n=296 439, 5 лет наблюдения) НАЖБП была связана с возникновением СД (ОР 2,22, 95% ДИ 1,84-2,60), при более «тяжелой» НАЖБП (по показателям фиброза) риск был большим, – ОР 4,74 (95% ДИ 3,54-5,94) [155]. В целом, среди пациентов с НУО (СД2 и предиабет по критериям АДА) распространенность НАЖБП выше, чем при нормогликемии и у мужчин, и у женщин: при нормогликемии распространенность составляет 39% и 24%, при дисгликемии в возрастной группе ≥ 50 лет – 68% и 61%, соответственно [156]. Было показано, что в возрастной группе <50 лет среди пациентов с дисгликемией нивелируются характерные для общей популяции половые различия в распространенности НАЖБП: распространенность НАЖБП составила 68% и 64%, соответственно среди мужчин и среди женщин ($p=0,635$) [156].

Распространенность НАЖБП выше у лиц с предиабетом (предиабет определен как Hb1Ac 5,7-6,4% или уровня глюкозы натощак 5,6-6,9 ммоль/л) и может достигать 59% в сравнении с 26% у лиц с нормогликемией [157]. В крупном лонгитюдном когортном исследовании (n=21 123; 57 мес наблюдения; ≥ 5 ежегодных медицинских осмотров; 3 группы: СД, предиабет (критерии АДА), нормогликемия (ГПН $<5,6$ ммоль/л)) у 18,3% участников развилась НАЖБП. В этом наблюдении риск НАЖБП значимо повышался, начиная с уровня HbA1c 4,9% [158]. В ретроспективном исследовании более 125 тысяч взрослых, которые были обследованы в период с 2008 по 2017 годы, было показано, что в группе с повышенным уровнем глюкозы плазмы крови натощак ($>6,2$ ммоль/л) среднее время до развития НАЖБП составило 5,2 года. Частота НАЖБП составила 121/1000 человеко-лет, а показатели распространенности в течение 1, 3, 5 и 7 лет наблюдения составили 4%, 30%, 49% и 64% соответственно [159]. С другой стороны, распространенность предиабета, определяемого по критериям АДА, составляет от 44 до 62% в США, от 45 до 78% в Германии и около 60% в Корее [160].

Результаты недавно опубликованного исследования продемонстрировали значимое негативное влияние предиабета на прогноз пациентов с НАЖБП. Использовались данные NHANES III (1988-1994) в сопоставлении с данными о смертности (наблюдение до 2019 г). В исследование было включено 11 231 взрослых лиц (20-74 лет): средний возраст 43,44 года; 43,9 % мужчин. Исходно в группе зарегистрировано 18,9 % случаев НАЖБП, 7,8 % случаев СД 2; 24,7 % случаев предиабета; 44,3 % метаболически нездоровых пациентов (любой компонент метаболического синдрома кроме СД и предиабет) и 23,3 % метаболически здоровых лиц. Самый высокий риск развития НАЖБП был у лиц с СД 2 (ОР = 10,88 (95% ДИ 7,33;16,16)), за которыми следовал предиабет (ОР = 4,19 (95% ДИ 3,02;5,81)). За время наблюдения, медиана которого составила 26,7 года (21,2-28,7 года), умерло 3982 человека. У пациентов с НАЖБП смертность с поправкой на возраст была значительно выше, чем у пациентов без НАЖБП (32,7 % против 28,7 %, $p < 0,001$). Среди пациентов с НАЖБП самая высокая стандартизированная по возрасту кумулятивная смертность наблюдалась среди пациентов с СД2 (41,3 %), за ними следовали пациенты с предиабетом (35,1 %). Многомерные скорректированные модели Кокса показали, что НАЖБП с СД2 характеризовалась более высоким риском смерти от всех причин и от ССЗ (ОР = 4,71 (95% ДИ 2,23-9,96)) и ОР = 20,01 (95% ДИ 3,00-133,61)), за которой следует НАЖБП, ассоциированная с предиабетом (ОР = 2,91 (95% ДИ 1,41-6,02)) и ОР = 10,35 (95% ДИ 1,57-68,08)). Среди пациентов с НАЖБП и предиабетом высокий уровень СРБ, ХБП, ССЗ, АГ и активное курение были связаны со смертностью. Таким образом, было продемонстрировано влияние предиабета не только на распространенность НАЖБП, но и на прогноз пациентов [161]

Известно, что НАЖБП тесно связана с ИР, которая вызывает нарушение липолиза и избыточный транспорт СЖК к гепатоцитам, одновременно нарушение регуляции липолиза, в свою очередь, способствует развитию ИР [162] (рис. 5).

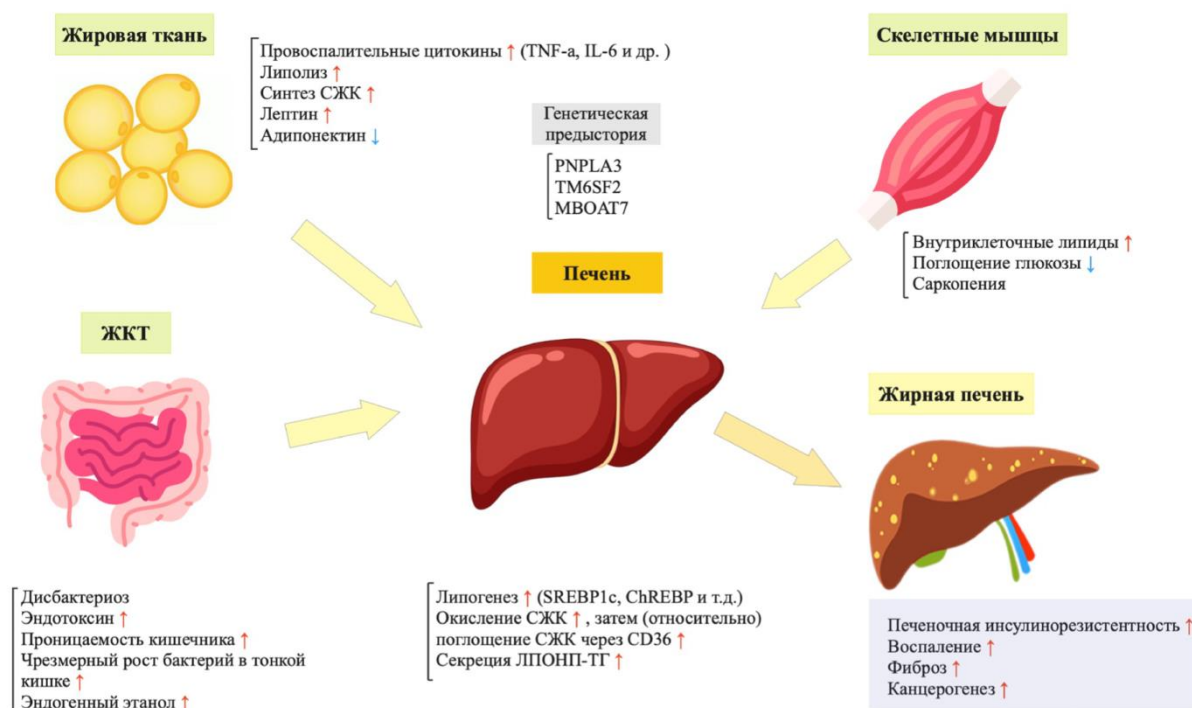


Рис. 5. Краткое описание факторов, участвующих в патогенезе НАЖБП [162]

Безусловно основным патофизиологическим связующим звеном между НУО и НАЖБП является ИР, а стеатоз и фиброз печени также связаны с развитием ИР, что существенно увеличивает риск последующего СД 2 [163].

Помимо ИР, существуют и другие механизмы, формирующие двустороннюю связь между НАЖБП и НУО. В частности, недавние исследования показали, что содержание железа в печени является потенциальным фактором, приводящим к прогрессированию НАЖБП в стеатогепатит через воспаление и некроз, индуцируемые ферроптозом [164-167]. Исследование, основанное на менделевской рандомизации, предоставило предварительные доказательства потенциальной причинно-следственной связи между перегрузкой железом гепатоцитов и ожирением печени [168]. В недавней работе показано, что перегрузка железом связана с повышением глюкозы плазмы крови натощак и показателя НОМА-В, а транскриптомный анализ выявил два связанных с перегрузкой железом гена (TFRC и SLC11A2), которые могут индуцировать возникновение СД 2, влияя на секрецию инсулина [169]. В проспективном исследовании KORA-MRI study маркеры метаболизма глюкозы коррелировали с содержанием железа и жира в печени.

Ухудшение гликемии от нормогликемии до предиабета у мужчин было связано с повышением содержания железа в печени, подобная связь была менее явной среди женщин, где ухудшение гликемии, негативная динамика инсулина и НОМА-IR были достоверно связаны с увеличением содержания жира в печени [170].

Таким образом, многочисленные исследования демонстрируют двусторонние связи между НАЖБП и НУО, накапливаются данные и причинно-следственных взаимодействиях. Результаты наблюдений демонстрируют, что сочетание НАЖБП и НУО негативно сказывается на прогнозе пациентов. Все это определяется необходимостью скрининга НАЖБП в группе пациентов с НУО и НУО в группе пациентов с НАЖБП, что уже имеет отражение в клинических рекомендациях различных профессиональных сообществ. В частности, согласно отечественным рекомендациям, при подозрении на НАЖБП все пациенты должны пройти скрининговое обследование исключения НУО [152].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National Leadership-2022. Cardiovascular therapy and prevention. 2022;21(4):3235. Russian (Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство-2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235). DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235
2. Swerdlow DI, Hingorani AD, Humphries SE. Genetic risk factors and Mendelian randomization in cardiovascular disease. Curr Cardiol Rep. 2015;17:33. DOI: 10.1007/s11886-015-0584-x
3. Fernandes Silva L, Vangipurapu J, Laakso M. The “Common Soil Hypothesis” Revisited-Risk Factors for Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. Metabolites. 2021;11(10):691. DOI:10.3390/metabo11100691
4. Dugani SB, Girardo ME, De Filippis E, et al. Risk Factors and Wellness Measures Associated with Prediabetes and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus in Hispanic Adults. Metab Syndr Relat Disord. 2021;19(3):180-189. DOI: 10.1089/met.2020.0102
5. GBD 2015 Tobacco Collaborators Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2017;389(10082):1885–1906. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30819-X

6. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, et al. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ*. 2018;360:j5855. DOI: 10.1136/bmj.j5855
7. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379(7):633–644. DOI: 10.1056/NEJMoa1800256
8. Kovrigina M.N., Mamedov M.N., Toguzova Z.A. The relationship of the predicted risk of developing diabetes mellitus with risk factors for cardiovascular diseases. *Preventive medicine*. 2013;16(5):30-36. Russian (Ковригина М.Н., Мамедов М.Н., Тогузова З.А. Связь прогнозируемого риска развития сахарного диабета с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2013;16(5):30-36).
9. Roderick P, Turner V, Readshaw A, et al. The global prevalence of tobacco use in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;154:52-65. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.05.035
10. Aeschbacher S, Schoen T, Clair C, et al. Association of smoking and nicotine dependence with pre-diabetes in young and healthy adults. *Swiss Med Wkly*. 2014. 8;144:w14019. DOI: 10.4414/smw.2014.14019
11. Durlach V, Vergès B, Al-Salameh A, et al. Smoking and diabetes interplay: A comprehensive review and joint statement. *Diabetes Metab*. 2022;48(6):101370. DOI: 10.1016/j.diabet.2022.101370
12. Kim SH, Park M, Kim GR, et al. Association of mixed use of electronic and conventional cigarettes and exposure to secondhand smoke with prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(1):e44–e56. DOI: 10.1210/clinem/dgab558
13. Zhang Z, Jiao Z, Blaha MJ, Osei A, et al. The Association Between E-Cigarette Use and Prediabetes: Results From the Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2016-2018. *Am J Prev Med*. 2022;62(6):872-877. DOI: 10.1016/j.amepre.2021.12.009
14. Atuegwu NC, Perez MF, Oncken C, et al. E-cigarette use is associated with a self-reported diagnosis of prediabetes in never cigarette smokers: Results from the behavioral risk factor surveillance system survey. *Drug Alcohol Depend*. 2019;1;205:107692. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2019.107692
15. Osman A, Petrescu GS, Tuculină MJ, et al. Metabolic and Other Endocrine Elements with Regard to Lifestyle Choices: Focus on E-Cigarettes. *Metabolites*. 2023;13(12):1192. DOI: 10.3390/metabo13121192

16. Zhang X, Liu SB, Cong XF, et al. [Study on the incidence and influencing factors of prediabetes in Chinese adults]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2022;43(10):1582-1589. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211207-00957
17. Velez M, Chasan-Taber L, Goldwater E, VanKim N. Physical Activity and Risk of Diagnosed and Undiagnosed Prediabetes among Males and Females in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2014. *J Diabetes Res*. 2020;3538746. DOI: 10.1155/2020/3538746
18. Tsenkova VK Leisure-time, occupational, household physical activity and insulin resistance (HOMAIR) in the midlife in the United States (MIDUS) national study of adults. *Preventive Medical Reports*. 2017;5:224–227. DOI: 10.1016/j.pmedr.2016.12.025
19. McAtee JR, Tao MH, King C, Chai W. Association of Home Food Availability with Prediabetes and Diabetes among Adults in the United States. *Nutrients*. 2020;12(5):1209. DOI: 10.3390/nu12051209
20. He D, Qiao Y, Xiong S, et al. Association between Dietary Quality and Prediabetes based on the Diet Balance Index. *Sci Rep*. 2020;10(1):3190. DOI: 10.1038/s41598-020-60153-9
21. Hruby A, Ma J, Rogers G, et al. Associations of Dairy Intake with Incident Prediabetes or Diabetes in Middle-Aged Adults Vary by Both Dairy Type and Glycemic Status. *J Nutr*. 2017;147(9):1764-1775. DOI: 10.3945/jn.117.253401
22. Slurink IAL, Voortman T, Ochoa-Rosales C, et al. Dairy Product Consumption in Relation to Incident Prediabetes and Longitudinal Insulin Resistance in the Rotterdam Study. *Nutrients*. 2022;14(3):415. DOI: 10.3390/nu14030415
23. Slurink IA, Corpeleijn E, Bakker SJ, et al. Dairy consumption and incident prediabetes: prospective associations and network models in the large population-based Lifelines Study. *Am J Clin Nutr*. 2023;118(6):1077-1090. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2023.10.002
24. Slurink IA, Chen L, Magliano DJ, et al. Dairy Product Consumption and Incident Prediabetes in the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study With 12 Years of Follow-Up. *J Nutr*. 2023;153(6):1742-1752. DOI: 10.1016/j.tjnnt.2023.03.032
25. Karamnova N.S., Shalnova S.A., Deev A.D. and others. The nature of nutrition of the adult population according to the epidemiological study of ESSAY-RF. Cardiovascular therapy and prevention. 2018;17(4):61-6. Russian (Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Характер питания взрослого населения по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):61-6). DOI: 10.15829/1728-8800-2018-4-61-66

26. Harding AH, Wareham NJ, Bingham SA. et al. Plasma vitamin C level, fruit and vegetable consumption, and the risk of new-onset type 2 diabetes mellitus: the European prospective investigation of cancer — Norfolk prospective study. *Arch Intern Med.* 2008; 168(14):1493–1499.
27. Wedick NM, Pan AN, Cassidy A et al. Dietary flavonoid intakes and risk of type 2 diabetes in US men and women. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95(4):925–933.
28. Barouti AA, Tynelius P, Lager A, Björklund A. Fruit and vegetable intake and risk of prediabetes and type 2 diabetes: results from a 20-year long prospective cohort study in Swedish men and women. *Eur J Nutr.* 2022;61(6):3175-3187. DOI: 10.1007/s00394-022-02871-6
29. Cao Y, Chen C, Cui L, et al. A population-based survey for dietary patterns and prediabetes among 7555 Chinese adults in urban and rural areas in Jiangsu Province. *Sci Rep.* 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-67028-z
30. Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary Fat, Insulin Sensitivity and the Metabolic Syndrome. *Clin Nutr.* 2004; 23(4):447–56. DOI: 10.1016/j.clnu.2004.02.006
31. Shu Y, Wu X, Wang J, et al. Associations of Dietary Inflammatory Index With Prediabetes and Insulin Resistance. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:820932. DOI: 10.3389/fendo.2022.820932
32. Chen Z, Franco OH, Lamballais S, et al. Associations of specific dietary protein with longitudinal insulin resistance, prediabetes and type 2 diabetes: The Rotterdam Study. *Clin Nutr.* 2020;39(1):242-249. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.01.021
33. Hernández EÁ, Kahl S, Seelig A, et al. Acute dietary fat intake initiates alterations in energy metabolism and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2017;127(2):695-708. DOI: 10.1172/JCI8944
34. Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Prediabetes and what it means: the epidemiological evidence. *Annu Rev Public Health.* 2021; 42:59–77. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-090419-10264
35. Gong D, Chen X, Yang L, et al. From normal population to prediabetes and diabetes: study of influencing factors and prediction models. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1225696. DOI: 10.3389/fendo.2023.1225696
36. Metelskaya V.A., Shalnova S.A., Deev A.D. and others. Analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Preventive medicine.* 2016;19(1):15-23. Russian (Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ

распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеидов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016;19(1):15-23). DOI: 10.17116/profmed201619115-23

37. C Thambiah S, Lai LC. Diabetic dyslipidaemia. *Pract Lab Med.* 2021;26:e00248. DOI: 10.1016/j.plabm.2021.e00248

38. Lorenzo C, Hartnett S, Hanley AJ et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance have distinct lipoprotein and apolipoprotein changes: the insulin resistance atherosclerosis study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(4):1622–1630. DOI: 10.1210/jc.2012-3185

39. Gao Z, Pu C, Lin L, et al. Genome-wide association study of blood lipid levels in Southern Han Chinese adults with prediabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;14:1334893. DOI: 10.3389/fendo.2023.1334893

40. Shalnova S.A., Evstifeeva S.E., Deev A.D. and others. The prevalence of anxiety and depression in various regions of the Russian Federation and its association with socio-demographic factors (according to the ESSE-RF study). *Therapeutic Archive.* 2014. 86(12): 53-60. Russian (Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д. и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Терапевтический архив.* 2014. 86(12): 53–60).

41. Valtorta NK, Kanaan M, Gilbody S et al. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: Systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies. *Heart.* 2016;102:1009–1016.

42. Mamedov M.N., Druk I.V., Turusheva E.A. al. Features of behavioral risk factors and clinical course of cardiovascular diseases and other chronic non-communicable diseases during quarantine in various regions of Russia. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):4670. Russian (Мамедов М.Н., Друк И.В., Турушева Е.А. и др. Особенности поведенческих факторов риска и клинического течения сердечно-сосудистых заболеваний и других хронических неинфекционных заболеваний во время карантина в различных регионах России. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9):4670). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4670

43. Kivimäki M, Vahtera J, Tabák AG, et al. Neighbourhood socioeconomic disadvantage, risk factors, and diabetes from childhood to middle age in the Young Finns Study: a cohort study. *Lancet Public Health.* 2018;3(8):e365-e373. DOI: 10.1016/S2468-2667(18)30111-7

44. Abreu TC, Mackenbach JD, Heuvelman F, et al. Associations between dimensions of the social environment and cardiometabolic risk factors: Systematic review and meta-analysis. *SSM Popul Health*. 2023;25:101559. DOI: 10.1016/j.ssmph.2023.101559
45. Evstifeeva S.E., Shalnova S.A., Makarova Yu.K. et al. Is the level of anxiety and depression in the population associated with mortality? According to the ESSAY-RF research. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2021;20(5):3009. Russian (Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Макарова Ю.К. и др. Ассоциируется ли уровень тревоги и депрессии в популяции со смертностью населения? По данным исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3009). DOI:10.15829/1728-8800-2021-3009
46. Tully PJ, Cosh SM, Baumeister H. The anxious heart in whose mind? A systematic review and meta-regression of factors associated with anxiety disorder diagnosis, treatment and morbidity risk in coronary heart disease. *J Psychosom Res*. 2014;77:439-48. DOI:10.1016/j.jpsychores.2014.10.001
47. Pouwer F, Schram MT, Iversen MM, et al. How 25 years of psychosocial research has contributed to a better understanding of the links between depression and diabetes. *Diabet Med*. 2020;37(3):383-392. DOI: 10.1111/dme.14227
48. Jiang L, Atasoy S, Johar H, et al. Anxiety boosts progression of prediabetes to type 2 diabetes: findings from the prospective Cooperative Health Research in the Region of Augsburg F4 and FF4 studies. *Diabet Med*. 2020;37(10):1737-1741. DOI: 10.1111/dme.14232
49. Deschknes SS, McInerney A, Nearchou F, et al. Prediabetes and the risk of type 2 diabetes: Investigating the roles of depressive and anxiety symptoms in the Lifelines cohort study. *Diabet Med*. 2023;40(7):e15061. DOI: 10.1111/dme.15061
50. Topaloğlu US, Erol K. Fatigue, anxiety and depression in patients with prediabetes: a controlled cross-sectional study. *Diabetol Int*. 2022;13(4):631-636. DOI: 10.1007/s13340-022-00583-0
51. Engeda J, Mezuk B, Ratliff S, Ning Y. Association between duration and quality of sleep and the risk of pre-diabetes: evidence from NHANES. *Diabet Med*. 2013;30(6):676-80. DOI: 10.1111/dme.12165
52. Arora N, Richmond RC, Brumpton BM, et al. Self-reported insomnia symptoms, sleep duration, chronotype and the risk of acute myocardial infarction (AMI): a prospective study in the UK Biobank and the HUNT study. *Eur J Epidemiol*. 2023;38(6):643–656. DOI: 10.1007/s10654-023-00981-x

53. Wang B, Zhang H, Sun Y, et al. Association of sleep patterns and cardiovascular disease risk is modified by glucose tolerance status. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;39(6):e3642. DOI: 10.1002/dmrr.3642
54. Kowall B, Lehnich AT, Strucksberg KH, et al. Associations among sleep disturbances, nocturnal sleep duration, daytime napping, and incident prediabetes and type 2 diabetes: the Heinz Nixdorf Recall Study. *Sleep Med.* 2016;21:35-41. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.12.017
55. Yue M, Jin C, Jiang X, et al. Causal Effects of Gut Microbiota on Sleep-Related Phenotypes: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Clocks Sleep.* 2023;5(3):566-580. DOI: 10.3390/clockssleep5030037
56. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V. V. et al. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012-2013 The results of the ESSAY-RF study. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2014;13(6):4–11. Russian (Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11).
57. Hubbard D, Colantonio LD, Tanner RM et al. Prediabetes and Risk for Cardiovascular Disease by Hypertension Status in Black Adults: The Jackson Heart Study. *Diabetes Care.* 2019;42:2322–2329. DOI: 10.2337/dc19-1074
58. Sune MP, Sune M, Sune P, Dhok A. Prevalence of Retinopathy in Prediabetic Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2023;15(11):e49602. DOI: 10.7759/cureus.49602
59. Druk IV, Ibragimova MM, Blazhko DV et al. Arterial hypertension and cardiometabolic comorbidity in patients with different blood glucose levels in the nondiabetic range. *Arterial hypertension.* 2020;26(2):219–229. Russian (Друк И.В., Ибрагимова М.М., Блажко Д.В. и др. Артериальная гипертензия и кардиометаболическая коморбидность у пациентов с различным уровнем глюкозы крови в недиабетическом диапазоне. Артериальная гипертензия. 2020;26(2):219–229). DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-219-229
60. Jung JY, Oh CM, Choi JM, et al. Longterm risk of hypertension in normoglycemia and prediabetes, and their relation to the change of glycemic state. *Am J Hypertens.* 2018;31(9):1042–1048. DOI:10.1093/ajh/hpy094

61. Geva M, Shlomain G, Berkovich A, et al. The association between fasting plasma glucose and glycated hemoglobin in the prediabetes range and future development of hypertension. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):53. DOI:10.1186/s12933-019-0859-4
62. Lukich E, Matas Z, Boaz M, Shargorodsky M. Increasing derangement of glucose homeostasis is associated with increased arterial stiffness in patients with diabetes, impaired fasting glucose and normal controls. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(5):365–370. DOI:10.1002/dmrr.1086
63. Cao C, Han Y, Hu H, et al. Non-linear relationship between pulse pressure and the risk of pre-diabetes: a secondary retrospective Chinese cohort study. *BMJ Open*. 2024;14(3):e080018. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-080018
64. Lopez DL, Casillas OE, Jaramillo HJ, et al. AT1 receptor downregulation: A mechanism for improving glucose homeostasis. *World J Diabetes*. 2023;14(3):170-178. DOI: 10.4239/wjd.v14.i3.170
65. Wu Y, Hu H, Cai J, et al. Association of mean arterial pressure with 5-year risk of incident diabetes in Chinese adults : a secondary population-based cohort study. *BMJ Open*. 2022;12(9):e048194. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-048194
66. Emdin C.A., Anderson S.G., Woodward M., Rahimi K. Usual blood pressure and risk of new-onset diabetes evidence from 4.1 million adults and a meta-analysis of prospective studies. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015;66:1552–1562. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.059
67. Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresko J et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia*. 2022;65(2):275-285. DOI: 10.1007/s00125-021-05592-3
68. Cai X, Zhang Y, Li M, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020; 370:m2297. DOI: 10.1136/bmj.m2297
69. Wang A, Zhang J, Zuo Y, et al. Prediabetes and risk of stroke and its subtypes by hypertension status. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022; 38(4):e3521. DOI: 10.1002/dmrr.3521
70. Yahyavi SK, Snorgaard O, Knop FK, et al. Prediabetes defined by first measured hba(1c) predicts higher cardiovascular risk compared with HbA(1c) in the diabetes range: a cohort study of nationwide registries. *Diabetes Care*. 2021; 44(12): 2767-2774. DOI: 10.2337/dc21-1062
71. Beulens JWJ, Rutters F, Ryde'n L, et al. Risk and management of pre-diabetes *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019; 26(2S) 47–54.

72. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative metaanalysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375: 2215–2222.
73. Ford ES, Zhao G and Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1310–1317.
74. 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
75. Kleinherenbrink W, Osei E, den Hertog HM, Zandbergen AAM. Prediabetes and macrovascular disease: Review of the association, influence on outcome and effect of treatment. *Eur. J. Intern. Med*. 2018;55:6–11. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.07.001
76. Mijajlović MD, Aleksić VM, Šternić NM, et al. Role of prediabetes in stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:259-267. DOI: 10.2147/NDT.S128807
77. Madani NH, Ismail-Beigi F, Poustchi H et al. Impaired fasting glucose and major adverse cardiovascular events by hypertension and dyslipidemia status: The Golestan cohort study. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2020;20:113. DOI: 10.1186/s12872-020-01390-8
78. Barbu E, Popescu MR, Popescu AC, Balanescu SM. Phenotyping the Prediabetic Population-A Closer Look at Intermediate Glucose Status and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6864. DOI: 10.3390/ijms22136864
79. Ivannikova EV, Smirnova OM The role of glycation end products and their receptors in the development of complications of diabetes mellitus. *Effective pharmacotherapy*. 2019; 5; 20-26. Russian (Иванникова Е.В., Смирнова О.М. Роль конечных продуктов гликирования и их рецепторов в развитии осложнений сахарного диабета. Эффективная фармакотерапия. 2019; 5; 20-26).
80. Wasserman DH, Wang TJ, Brown NJ. The Vasculature in Prediabetes. *Circ Res*. 2018;122(8):1135-1150. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311912
81. Laukkanen JA, Mäkikallio TH, Ronkainen K et al. Impaired fasting plasma glucose and type 2 diabetes are related to the risk of out-of-hospital sudden cardiac death and all-cause mortality. *Diabetes Care*. 2013;36:1166–1171. DOI: 10.2337/dc12-0110
82. Mongraw-Chaffin M, LaCroix AZ, Sears DD, et al. A prospective study of low fasting glucose with cardiovascular disease events and all-cause mortality: The Women’s Health Initiative. *Metabolism*. 2017;70:116–124. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.02.010
83. Borch-Johnsen K, Neil A, Balkau B, et al. Glucose Tolerance and Cardiovascular Mortality. *Arch. Intern. Med*. 2001;161:397–405. DOI: 10.1001/archinte.161.3.397

84. Cheung NW, Wong KYC, Kovoov P, McLean M. Stress hyperglycemia: A prospective study examining the relationship between glucose, cortisol and diabetes in myocardial infarction. *J. Diabetes Complicat.* 2019;33:329–334. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.12.015
85. Pararajasingam G, Høfsten DE, Løgstrup BB et al. Newly detected abnormal glucose regulation and long-term prognosis after acute myocardial infarction: Comparison of an oral glucose tolerance test and glycosylated haemoglobin A1c. *Int. J. Cardiol.* 2016;214:310–315. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.199
86. Ning F, Zhang L, Dekker JM, et al; DECODE Finnish and Swedish Study Investigators. Development of coronary heart disease and ischemic stroke in relation to fasting and 2-hour plasma glucose levels in the normal range. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:76. DOI: 10.1186/1475-2840-11-76
87. Parizadeh D, Rahimian N, Akbarpour S, et al. Sex-specific clinical outcomes of impaired glucose status: A long follow-up from the Tehran Lipid and Glucose Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(10):1080-1091. DOI: 10.1177/2047487319834396
88. Lee M, Saver JL, Hong K-S, et al. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e3564. DOI: 10.1136/bmj.e3564
89. Khan MM, Roberson S, Reid K, et al. Prevalence and predictors of stroke among individuals with prediabetes and diabetes in Florida. *BMC Public Health.* 2022;22(1):243. DOI: 10.1186/s12889-022-12666-3
90. Tanaka R, Yamashiro K, Okuma Y, et al. Effects of Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention in Patients with Impaired Glucose Tolerance and Newly Diagnosed Diabetes: The J-SPIRIT Study. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22(12):1305-16. DOI: 10.5551/jat.30007
91. Deedwania P, Patel K, Fonarow GC, et al. Prediabetes is not an independent risk factor for incident heart failure, other cardiovascular events or mortality in older adults: findings from a population-based cohort study. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3616–22. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.05.038
92. Tang O, Matsushita K, Coresh J, et al. Mortality Implications of Prediabetes and Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care.* 2020;43:382–388. DOI: 10.2337/dc19-1221
93. Loehr LR, Meyer M, Poon AK et al. Prediabetes and Diabetes Are Associated With Arterial Stiffness in Older Adults: The ARIC Study. *Am. J. Hypertens.* 2016;29:1038–1045. DOI: 10.1093/ajh/hpw036
94. Rooney MR, Rawlings AM, Pankow JS, et al. Risk of Progression to Diabetes Among Older Adults With Prediabetes. *JAMA Intern. Med.* 2021;181:511.

95. Cao Q, Xin Z, He R, et al. Age-specific difference in the association between prediabetes and subclinical atherosclerosis: an analysis of a chinese prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):153. DOI: 10.1186/s12933-022-01592-8
96. Xie S, Yu LP, Chen F, et al. Age-specific differences in the association between prediabetes and cardiovascular diseases in China: A national cross-sectional study. *World J Diabetes.* 2024;15(2):240-250. DOI: 10.4239/wjd.v15.i2.240
97. Sinha A, Ning H, Ahmad FS, et al. Association of fasting glucose with lifetime risk of incident heart failure: the Lifetime Risk Pooling Project. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):66. DOI: 10.1186/s12933-021-01265-y
98. Друк И.В. Сахарный диабет 2-го типа для кардиологов: Практическое руководство для врачей; под ред. М.Н. Мамедова / И.В. Друк, Г.И. Нечаева. М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. 208 с.: ил.
99. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. Document Reviewers: EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace.* 2016;18(10):1455-1490. DOI: 10.1093/europace/euw161
100. Vaikhanskaya T.G., Kurushko T.V., Persianskikh Yu.A., Sivitskaya L.N. Atrial cardiomyopathy is a new concept with a long history. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):3942. Russian (Вайханская Т.Г., Курушко Т.В., Персидских Ю.А., Сивицкая Л.Н. Предсердная кардиомиопатия — новая концепция с давней историей. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):3942). DOI:10.15829/1560-4071-2020-3942
101. Kezerle L, Tsadok MA, Akriv A, Senderey AB, Bachrach A, Leventer-Roberts M, et al. Pre-diabetes increases stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(7):875–884.
102. Hsu JC, Yang YY, Chuang SL, et al. Prediabetes as a risk factor for new-onset atrial fibrillation: the propensity-score matching cohort analyzed using the Cox regression model coupled with the random survival forest. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):35. DOI: 10.1186/s12933-023-01767-x
103. Aune D, Feng T, Schlesinger S, et al. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Complications.* 2018; 32: 501–11.
104. Rørth R, Kriegbaum M, Grand MK, et al. Risk of atrial fibrillation in individuals with dysglycemia and diabetes. *J Diabetes Complications.* 2023;37(9):108579. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108579

105. Toprak B, Brandt S, Brederecke J, et al. Exploring the incremental utility of circulating biomarkers for robust risk prediction of incident atrial fibrillation in European cohorts using regressions and modern machine learning methods. *Europace*. 2023; 25: 812–9.
106. Johansson C, Irtendahl L, Lind MM, et al. Diabetes, prediabetes, and atrial fibrillation-A population-based cohort study based on national and regional registers. *J Intern Med*. 2023;294(5):605-615. DOI: 10.1111/joim.13688
107. Pan KL, Hsu YC, Chang S-T et al. Role of Cardiac Fibrosis in Diabetic Cardiomyopathy: From Pathophysiology to Clinical Diagnostic Tools. *Int. J. Mol. Sci*. 2023, 24, 8604. DOI: 10.3390/ijms24108604
108. Berry C, Brett M, Stevenson K, et al. Nature and prognostic importance of abnormal glucose tolerance and diabetes in acute heart failure. *Heart*. 2008;94:296–304. DOI: 10.1136/hrt.2006.110999
109. Matsue Y, Suzuki M, Nakamura R, et al. Prevalence and Prognostic Implications of Pre-Diabetic State in Patients With Heart Failure. *Circ. J*. 2011;75:2833–2839. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-0754
110. Sharma A, Ezekowitz JA Diabetes, impaired fasting glucose, and heart failure: It's not all about the sugar. *Eur. J. Heart Fail*. 2014;16:1153–1156. DOI: 10.1002/ejhf.179
111. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: Insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial. *Circ. Heart Fail*. 2016. e002560. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560
112. Gerstein H.C., Swedberg K., Carlsson J., et al. CHARM Program Investigators The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: An analysis of the candesartan in heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Arch. Intern. Med*. 2008;168:1699–1704.
113. Eleftheriadou A, Williams S, Nevitt S, et al. The prevalence of cardiac autonomic neuropathy in prediabetes: a systematic review. *Diabetologia*. 2021;64(2):288-303. DOI: 10.1007/s00125-020-05316-z
114. Williams SM, Eleftheriadou A, Alam U, et al. Cardiac Autonomic Neuropathy in Obesity, the Metabolic Syndrome and Prediabetes: A Narrative Review. *Diabetes Ther*. 2019;10(6):1995-2021. DOI: 10.1007/s13300-019-00693-0
115. Van de Weijer T, Schrauwen-Hinderling VB, Schrauwen P. Lipotoxicity in type 2 diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res*. 2011;92:10–18. DOI: 10.1093/cvr/cvr212

116. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *Am. J. Cardiol.* 1974;34:29–34. DOI: 10.1016/0002-9149(74)90089-7
117. LeWinter MM, Meyer M Mechanisms of diastolic dysfunction in heart failure with a preserved ejection fraction: If it's not one thing it's another. *Circ. Heart Fail.* 2013;6:1112–1115. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000825
118. Markus MRP, Rospleszcz S, Ittermann T, et al. Glucose and insulin levels are associated with arterial stiffness and concentric remodeling of the heart. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019;18:145. DOI: 10.1186/s12933-019-0948-4
119. Bell DS Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care.* 2003;26:2949–2951. DOI: 10.2337/diacare.26.10.2949
120. Bugger H, Abel ED Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia.* 2014;57:660–671. DOI: 10.1007/s00125-014-3171-6
121. McGavock JM, Lingvay I, Zib I et al. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: A 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation.* 2007;116:1170–1175. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.645614
122. Marfella R, Di Filippo C, Portoghese M et al. Myocardial lipid accumulation in patients with pressure-overloaded heart and metabolic syndrome. *J. Lipid Res.* 2009;50:2314–2323. DOI: 10.1194/jlr.P900032-JLR200
123. Sharma S, Adroque JV, Golfman L, et al. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart. *FASEB J.* 2004;18:1692–1700. DOI: 10.1096/fj.04-2263com
124. Anderson EJ, Kypson AP, Rodriguez E et al. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54:1891–1898. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.031
125. Malavazos AE, Di Leo G, Secchi F, et al. Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat. *Am. J. Cardiol.* 2010;105:1831–1835. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.01.368
126. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015;11:363–371. DOI: 10.1038/nrendo.2015.58
127. Iacobellis G, Willens HJ Echocardiographic epicardial fat: A review of research and clinical applications. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009;22:1311–1319. DOI: 10.1016/j.echo.2009.10.013

128. Brassard P, Frisch F, Lavoie F et al. Impaired plasma nonesterified fatty acid tolerance is an early defect in the natural history of type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93:837–844. DOI: 10.1210/jc.2007-1670
129. Labbe SM, Grenier-Larouche T, Noll C, et al. Increased myocardial uptake of dietary fatty acids linked to cardiac dysfunction in glucose-intolerant humans. *Diabetes.* 2012;61:2701–2710. DOI: 10.2337/db11-1805
130. Kim G, Jo K, Kim KJ, et al. Visceral adiposity is associated with altered myocardial glucose uptake measured by (18)FDG-PET in 346 subjects with normal glucose tolerance, prediabetes, and type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2015;14:148. DOI: 10.1186/s12933-015-0310-4
131. Hu L, Qiu C, Wang X, et al. The association between diabetes mellitus and reduction in myocardial glucose uptake: A population-based 18F-FDG PET/CT study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2018;18:203. DOI: 10.1186/s12872-018-0943-9
132. Eriksson JW, Visvanathar R, Kullberg J, et al. Tissue-specific glucose partitioning and fat content in prediabetes and type 2 diabetes: Whole-body PET/MRI during hyperinsulinemia. *Eur. J. Endocrinol.* 2021;184:879–889. DOI: 10.1530/EJE-20-1359
133. Yokoyama I, Yonekura K., Ohtake T., et al. Role of insulin resistance in heart and skeletal muscle F-18 fluorodeoxyglucose uptake in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Nucl. Cardiol.* 2000;7:242–248. DOI: 10.1016/S1071-3581(00)70013-4
134. Scheuermann-Freestone M., Madsen P.L., Manners D., et al. Abnormal cardiac and skeletal muscle energy metabolism in patients with type 2 diabetes. *Circulation.* 2003;107:3040–3046. DOI: 10.1161/01.CIR.0000072789.89096.10
135. Kim JA, Wei Y, Sowers JR Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circ. Res.* 2008;102:401–414. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.165472
136. Jia G., DeMarco V.G., Sowers J.R. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016;12:144–153. DOI: 10.1038/nrendo.2015.216
137. Szczepaniak L.S., Dobbins R.L., Metzger G.J., et al. Myocardial triglycerides and systolic function in humans: In vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging. *Magn. Reson. Med.* 2003;49:417–423. DOI: 10.1002/mrm.10372
138. Van der Meer R.W., Hammer S. et al. Short-term caloric restriction induces accumulation of myocardial triglycerides and decreases left ventricular diastolic function in healthy subjects. *Diabetes.* 2007;56:2849–2853. DOI: 10.2337/db07-0768

139. Dabbah S., Komarov H., Marmor A., Assy N. Epicardial fat, rather than pericardial fat, is independently associated with diastolic filling in subjects without apparent heart disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014;24:877–882. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.01.019
140. Hua N., Chen Z., Phinikaridou A., et al. The influence of pericardial fat upon left ventricular function in obese females: Evidence of a site-specific effect. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2014;16:37. DOI: 10.1186/1532-429X-16-37
141. Konishi M., Sugiyama S., Sugamura K., et al. Accumulation of pericardial fat correlates with left ventricular diastolic dysfunction in patients with normal ejection fraction. *J. Cardiol.* 2012;59:344–351. DOI: 10.1016/j.jjcc.2012.01.006
142. Mather K.J., Hutchins G.D., Perry K., Assessment of myocardial metabolic flexibility and work efficiency in human type 2 diabetes using 16-[18F]fluoro-4-thiapalmitate, a novel PET fatty acid tracer. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2016;310:E452–E460. DOI: 10.1152/ajpendo.00437.2015
143. Diamant M., Lamb H.J., Groeneveld Y., et al. Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;42:328–335. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00625-9
144. Hannukainen J.C., Lautamäki R., Pärkkä J., et al. Reversibility of Myocardial Metabolism and Remodeling in Morbidly Obese Patients Six Months after Bariatric Surgery. *Diabetes Obes. Metab.* 2018;20:963–973. DOI: 10.1111/dom.13183
145. Labbe S.M., Noll C., Grenier-Larouche T., et al. Improved cardiac function and dietary fatty acid metabolism after modest weight loss in subjects with impaired glucose tolerance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2014;306:E1388–E1396. DOI: 10.1152/ajpendo.00638.2013
146. Morbelli S., Marini C., Adami G.F. et al. Tissue specificity in fasting glucose utilization in slightly obese diabetic patients submitted to bariatric surgery. *Obesity.* 2013;21:E175–E181. DOI: 10.1002/oby.20003
147. Lautamäki R., Airaksinen K.E.J., Seppänen M., et al. Rosiglitazone Improves Myocardial Glucose Uptake in Patients with Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. A 16-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Diabetes.* 2005;54:2787–2794. DOI: 10.2337/diabetes.54.9.2787

148. Van der Meer R.W., Hammer S., Smit J.W. et al. Short-term caloric restriction induces accumulation of myocardial triglycerides and decreases left ventricular diastolic function in healthy subjects. *Diabetes*. 2007;56:2849–2853. DOI: 10.2337/db07-0768
149. Demmer R.T., Allison M.A., Cai J. et al. Association of impaired glucose regulation and insulin resistance with cardiac structure and function: Results from ECHO-SOL (Echocardiographic Study of Latinos) *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2016;9:e005032. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005032
150. Davaripasand T., Hosseinsabet A. Prediabetes, heart mechanics, and echocardiography: A narrative review. *Echocardiography*. 2020;38:304–313. DOI: 10.1111/echo.14929
151. Koncsos G., Varga Z.V., Baranyai T., et al. Diastolic dysfunction in prediabetic male rats: Role of mitochondrial oxidative stress. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2016;311:H927–H943. DOI: 10.1152/ajpheart.00049.2016
152. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. and others. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, the third version. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2021;185(1): 4–52. Russian (Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;185(1): 4–52). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
153. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr;18(4):223-238. DOI: 10.1038/s41575-020-00381-6
154. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71(4):793–801. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.021
155. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2018; 41: 372–382.
156. Pérez-Montes de Oca A, Julián MT, Pera G et al. Dysglycemia in young women attenuates the protective effect against fatty liver disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:971864. DOI: 10.3389/fendo.2022.971864
157. Rajput R, Ahlawat P. Prevalence and predictors of non - alcoholic fatty liver disease in prediabetes. *Diabetes Metab Syndr* 2019; 13: 2957–2960.

158. Yoo JH, Kang M, Kim G, et al. Mean and visit-to-visit variability of glycated hemoglobin, and the risk of non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Investig.* 2021;12(7):1252-1262. DOI: 10.1111/jdi.13455
159. Deng J, Han Z, Tang H, et al. Elevated fasting glucose level increases the risk of fatty liver disease: a 10-year study of 31,154 individuals. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):521. DOI: 10.1186/s12876-022-02615-0
160. Le P, Chaitoff A, Rothberg MB, et al Trends in prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in US adults with prediabetes. *J Gen Intern Med.* 2019; 34: 2336–2338.
161. Golabi P, Paik JM, Kumar A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and associated mortality in individuals with type 2 diabetes, pre-diabetes, metabolically unhealthy, and metabolically healthy individuals in the United States. *Metabolism.* 2023;146:155642. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155642
162. Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T. Role of Insulin Resistance in MAFLD. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4156. DOI: 10.3390/ijms22084156
163. Rojano-Toimil A, Rivera-Esteban J, Manzano-Nuñez R, et al. When Sugar Reaches the Liver: Phenotypes of Patients with Diabetes and NAFLD. *J Clin Med.* 2022;11(12):3286. DOI: 10.3390/jcm11123286
164. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, et al. MRI-based quantitative R2(*) mapping at 3 tesla reflects hepatic iron overload and pathogenesis in nonalcoholic fatty liver disease patients. *J Magn Reson Imaging.* 2022; 55(1): 111-125. DOI:10.1002/jmri.27810
165. Tsurusaki S, Tsuchiya Y, Koumura T, et al. Hepatic ferroptosis plays an important role as the trigger for initiating inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *Cell Death Dis.* 2019; 10(6): 449. DOI:10.1038/s41419-019-1678-y
166. Czaja AJ. Review article: iron disturbances in chronic liver diseases other than haemochromatosis — pathogenic, prognostic, and therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 49(6): 681-701. DOI:10.1111/apt.15173
167. Zhu B, Wei Y, Zhang M, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: ferroptosis related mechanisms and potential drugs. *Front Pharmacol.* 2023;14:1286449. DOI: 10.3389/fphar.2023.1286449
168. He H, Liao S, Zeng Y, et al. Causal relationships between metabolic-associated fatty liver disease and iron status: two-sample Mendelian randomization. *Liver Int.* 2022; 42: 2759-2768. DOI:10.1111/liv.15455

169. Liu X, Hong X, Jiang S, et al. Epidemiological and transcriptome data identify potential key genes involved in iron overload for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2023;15(1):134. DOI: 10.1186/s13098-023-01110-0.

170. Niedermayer F, Su Y, von Krüchten R, et al. Trajectories of glycaemic traits exhibit sex-specific associations with hepatic iron and fat content: Results from the KORA-MRI study. *Liver Int.* 2023;43(10):2153-2166. DOI: 10.1111/liv.15635

ДИАГНОСТИКА И СКРИНИНГ ПРЕДИАБЕТА

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Предиабет можно диагностировать на основании следующих трех параметров: уровень глюкозы крови натощак, HbA1c, уровень глюкозы крови через 2 часа после нагрузки глюкозой (ПТТГ). Состояние «натощак» – означает уровень глюкозы крови утром после предварительного голодания в течение не менее 8 часов и не более 14 часов.

В реальной клинической практике необходимое условие применимости HbA1c для диагностики НУО – качество самого метода. Исследование должно быть выполнено с использованием метода определения HbA1c, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Нормальным считается уровень HbA1c $\leq 6,0$ %. Согласно рекомендациям ВОЗ, уровень HbA1c $>6,0$ и $<6,5\%$ сам по себе не позволяет ставить какие-либо диагнозы, но предполагает проведение дополнительных исследований для исключения/подтверждения диагноза СД [1] или выявления предиабета без фенотипирования последнего.

На уровень HbA1c оказывают влияния немалое количество факторов: возраст (повышается с возрастом независимо от толерантности к глюкозе), беременность, почечная недостаточность, ВИЧ-инфекция, гемоглобинопатии, анемия, дефицит железа, состояния, меняющие длительность жизни эритроцитов (терапия эритропоэтином, спленомегалия, спленэктомия, ревматоидный артрит, противовирусная терапия), генетические особенности и др. [2].

Применение HbA1c в качестве индикатора состояния углеводного обмена имеет известные ограничения: возможны ложновысокие или ложнонизкие уровни HbA1c в целом ряде клинических ситуаций (табл. 10). Дополнение HbA1c параметрами глюкозы крови позволяет избежать диагностических ошибок.

ПТТГ – пероральный тест толерантности к глюкозе, проводится в случае сомнительных значений гликемии для уточнения диагноза в соответствии с нижеследующими правилами. ПТТГ следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (не менее 150 г углеводов в сутки) и обычной ФА.

Причины ложнонизкого или ложновысокого уровня HbA1c [1-3]

Механизм	Ложно низкий уровень HbA1c	Ложно высокий уровень HbA1c
Изменение продолжительности жизни эритроцитов	Острая и хроническая кровопотеря Терминальная почечная недостаточность Гемолитическая анемия Сфероцитоз Гиперспленизм Беременность (II, III триместр) Введение железа / эритропоэтин-стимулирующего агента Переливание крови Диабет, связанный с муковисцидозом Рибавирин, интерферон-альфа (обратимая гемолитическая анемия)	Дефицит железа Дефицит витамина B12 Дефицит фолиевой кислоты Аспления
Изменение гликирования	Витамин E в дозах 600-1200 мг в день	Переливание крови
Измененный гемоглобин	Варианты гемоглобина (гемоглобин S, гемоглобин C) Гемоглобинопатии	
Артефакты, связанные с анализом	-	Гипертриглицеридемия (>1750 мг/дл) Гипербилирубинемия (>20 мг/дл) Уремия Ацетилированный гемоглобин, индуцированный аспирином Карбоксигемоглобин, связанный с курением Алкоголизм (ацетальдегид-HbA1c)
Механизм неизвестен		Прием опиоидов Отравление свинцом

Тесту должно предшествовать ночное голодание в течение 8–14 часов (можно пить воду). Последний вечерний прием пищи должен содержать 30–50 г углеводов. После забора крови натощак испытуемый должен не более чем за 5 мин выпить 75 г безводной

глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в 250–300 мл воды. В процессе теста не разрешается курение. Через 2 часа осуществляется повторный забор крови. Для предотвращения гликолиза и ошибочных результатов определение концентрации глюкозы проводится сразу после взятия крови, или кровь должна быть центрифугирована сразу после взятия, или храниться при температуре 0–4°C, или быть взята в пробирку с консервантом (флуорид натрия).

В 2023 г. опубликованы результаты глобального анализа диагностики и распространенности СД на основе 117 популяционных исследований в разных странах мира, проведенных участниками Международного сотрудничества по изучению ФР ХНИЗ (NCD-RisC; всемирная сеть, объединяющая практикующих врачей и научных работников в области общественного здравоохранения, которые, совместно с ВОЗ изучают ФР развития ХНИЗ). Основным выводом, к которому пришли эксперты, - использование только повышенного уровня глюкозы плазмы крови натощак или только повышенного уровня HbA1c может недооценивать распространенность СД [4]. Эти выводы абсолютно согласуются с ранее полученными данными популяционных исследований, продемонстрировавших в частности, что ПТТГ выявляет в 2,7 раз больше случаев СД, чем HbA1c и на 80% больше случаев, чем определение гликемии натощак [5,6].

Дороговизна и трудоемкость процедуры существенно ограничивает применение ПТТГ в качестве скрининговой процедуры для всех групп риска. ПТТГ не проводится на фоне острого заболевания, на фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазиды, бета-адреноблокаторы и др.), на фоне редуцированной диеты с исключением легкоусвояемых углеводов. С другой стороны, ПТТГ является единственным способом фенотипирования предиабета.

Предиабет (промежуточная гипергликемия) состоит из двух нарушений: НГН и НТГ, выявляемых с помощью стандартизированного 75-граммового ПТТГ. В клинической практике регистрируются случаи изолированной НГН, изолированной НТГ и их сочетания.

НГН и НТГ патофизиологически отличаются: в основе НГН лежит повышенная печеночная ИР при нормальной чувствительности к инсулину скелетных мышц и нарушения секреции инсулина в ранней фазе; в основе развития НТГ находится выраженная мышечная ИР при лишь умеренной печеночной ИР, а также нарушение секреции инсулина в ранней и поздней фазах [7].

Пациенты с разными фенотипами предиабета имеют различный прогноз прогрессирования НУО и развития ССЗ. Пациенты с изолированной НТГ или комбинированным нарушением (НТГ и НГН) имеют повышенный риск развития СД2 и ССЗ. Однако у пациентов с комбинированным нарушением риск СД2 и риск ССЗ наиболее высок. В связи с этим ранняя и точная диагностика предиабета, определяющая конкретный фенотип предиабета, имеет решающее значение для определения лиц с высоким риском неблагоприятного прогноза для интенсивной модификации образа жизни с целью профилактики НУО и ССЗ.

Некоторые аспекты диагностических критериев предиабета неясны. Предложенные различные диагностические критерии, такие как уровень HbA1c, НГН, НТГ, не позволяют идентифицировать всех субъектов высокого риска [7]. В настоящее время нет единого подхода к диагностике предиабета: сосуществуют критерии АДА и ВОЗ (поддерживаются РАЭ), которые идентифицируют различные группы населения с риском прогрессирования диабета (табл. 11).

Таблица 11

Критерии диагностики предиабета [8]

	Гликемия натощак, ммоль/л	ПТТГ, ммоль/л	HbA1c,%
Изолированное НГН			
АДА	5,6-7,0	<7,8	-
ВОЗ (РАЭ)	6,1-7,0	<7,8	-
Изолированное НТГ			
АДА	<5,6	7,8-11,1	-
ВОЗ (РАЭ)	<6,1	7,8-11,1	-
Повышенный HbA1			
АДА	-	-	5,7-6,4
ВОЗ (РАЭ)	-	-	6,0-6,4

Исследования NHANES 2005-2006 и 2011-2014 гг. продемонстрировали, что распространенность предиабета по критерию «HbA1c = 5,7–6,4%» была значительно меньше, чем при диагностике с помощью ПТТГ. Относительный риск прогрессирования до СД2 одинаков независимо от того, диагностируется ли предиабет по критериям HbA1c или уровню глюкозы, но абсолютное число случаев выше при диагностике по критериям гликемии [7]. Хотя изолированно определенный уровень HbA1c является более слабым предиктором будущего риска СД2 по сравнению с ПТТГ, так как HbA1c нечувствителен к ранним нарушениям функции β-клеток, он предоставляет дополнительную информацию в сочетании с показателями глюкозы плазмы крови [1].

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Используемые на сегодняшний день для диагностики НУО показатели предоставляют важную информацию о метаболизме глюкозы, отражают различные физиологические механизмы НУО, но также не лишены недостатков (табл.12).

Таблица 12

Преимущества и ограничения современные тестов для скрининга на предиабет/СД [1]

Скрининговый тест	Преимущества	Ограничения
Уровень глюкозы в плазме крови натощак (ГПН)	Может быть выполнен в виде однократного забора крови	Требуется ночное голодание. Менее чувствителен, чем ПТТГ
Пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ)	Включает оценку как уровня глюкозы в плазме натощак, так и уровня глюкозы через 2 часа после ПТТГ. Позволяет оценить реакцию глюкозы после пероральной нагрузки глюкозой. Выявляется больше лиц с дисгликемией, чем ГПН или HbA1c.	Требуется ночное голодание Тошнота после приема глюкозы. Продолжительность теста - два часа. Чувствителен к изменениям диеты и/или физической активности. Может варьироваться в зависимости от времени в течение суток. Воспроизводимость ниже, чем у ГПН или HbA1c.
HbA1c	Отражает интегральные уровни глюкозы за предыдущие 3 месяца. Удобен. Не требует голодания. Может выполняться как однократный забор крови. Высокая воспроизводимость (точность). Меньше изменений во время стресса и болезни. Стандартизирован во всем мире.	Менее чувствительны, чем ГПН и ПТТГ На интерпретацию и точность могут влиять наличие гемоглобинопатии, хроническая почечная недостаточность, железодефицитная анемия, различия в продолжительности жизни эритроцитов, а также различия в зависимости от возраста и расы. Может быть высоким или низким относительно среднего уровня глюкозы (точность – HbA1c “не соответствует” отражению среднего уровня глюкозы).
Случайный уровень глюкозы в плазме крови	Удобен. Не требует голодания. Может выполняться как однократный забор крови. Высокоспецифичен при повышенном уровне.	Уровни, которые должны сопровождаться другими подтверждающими диагностическими тестами или указывают на низкую вероятность НУО, не установлены.

Таким образом, требуются более чувствительные, практичные и точные биомаркеры, способные прогнозировать прогрессирование дисгликемии на самом раннем этапе, когда β -клетка все еще относительно функциональна и с большей вероятностью реагирует на изменение образа жизни. В качестве альтернативных методов диагностики рассматриваются следующие:

1. Глюкоза крови через 1 час при ПТТГ
2. Непрерывный мониторинг глюкозы (феномен «утренней зари», вариабельность гликемии)
3. Оценка генетического риска (генетические маркеры)
4. Метаболомика (аминокислоты, метаболиты липидов, углеводов)
5. Вспомогательные параметры (фруктозамин, гликированный альбумин, 1,5-ангидроглюцитол)

Уровень глюкозы в плазме крови за 1 час

В нескольких работах показано, что уровень глюкозы через 1 час после нагрузки глюкозой во время ПТТГ также является ранним маркером нарушений толерантности к глюкозе и выявляет лица из группы риска до того, как значение глюкозы через 2 часа отклонится от нормы [1, 9]. Пороговое значение 8,6 ммоль/л было первоначально определено в ходе исследования сердца в Сан-Антонио (SAHS) на основе большей прогностической способности для определения будущего СД2 по сравнению с глюкозой плазмы натощак и через 2 часа после нагрузки [10]. В дальнейшем именно эта отрезная точка в сравнении с другими (7,6 ммоль/л, 6,32 ммоль/л) оказалась наиболее клинически и прогностически значимой [11]. Исследования в различных этических группах в последующем подтвердили большую чувствительность этого показателя в сравнении с традиционными параметрами ПТТГ и HbA1c в прогнозировании СД2 [12-16].

Частота выявления пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе и повышенным 1-часовым уровнем гликемии составляет по разным данным от 11% до 16% в популяционных исследованиях и до 25-42% в группах высокого риска. Еще одним косвенным свидетельством значимости этой отрезной точки, является и то, что частота лиц с уровнем глюкозы $\geq 8,6$ ммоль/л увеличивается по мере прогрессирования НУО. Так, по некоторым данным она составляет 56,6% у лиц с изолированным НГН, более 77% у лиц с изолированным НТГ и около 94% у лиц с комбинированными НУО, 98,8% — при впервые выявленном СД2 [17]. Кроме того, было показано, что сочетание НГН и/или НТГ

с повышением глюкозы через 1 час в ПТТГ прогнозирует в 2-5 раз больший риск развития СД2 в будущем [18].

Важным фактом является то, что, вероятно, 1-часовая глюкоза крови с точки зрения патофизиологической основы формирования имеет не только общие черты с НТГ (нарушение чувствительности к инсулину, дисфункцию β -клеток, чувствительность β -клеток к глюкозе, сниженный клиренс инсулина), но и отличия. Повышение 1-часового уровня гликемии у пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе может быть связано с повышением абсорбции глюкозы в кишечнике вследствие повышенной экспрессии натрий-глюкозного котранспортера 1 типа (НГЛТ-1) в двенадцатиперстной кишке [1].

В исследованиях продемонстрировано, что глюкоза плазмы крови через 1 час в ПТТГ является независимым ФР микро-, макрососудистых осложнений и смертности. Установлены ассоциации гликемии через 1 час в ПТТГ с профилем проатерогенного риска, тромбозом, эндотелиальной дисфункцией, окислительным стрессом, нарушениями липидного профиля, АГ, маркерами воспаления, уровнем мочевой кислоты, повышенной жесткостью артерий, толщиной интима-медиа сонных артерий, увеличением массы левого желудочка и диастолической дисфункцией левого желудочка [1,7]. По некоторым данным воспроизводимость уровня глюкозы плазмы крови через 1 час в ПТТГ эквивалентна традиционным показателям – глюкозе плазмы натощак и через 2 часа в ПТТГ [19].

Непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ)

Одно из основных преимуществ НМГ – возможность улавливать краткосрочные колебания глюкозы за счет высокой частоты измерений в течении суток. Оцененная по НМГ вариабельность гликемии может быть использована при выявлении различных фенотипов ранних НУО.

В ранних исследованиях установлено, что у здоровых лиц в возрасте 7-80 лет, средний уровень глюкозы в течение суток колеблется в узком диапазоне $5,5 \pm 0,39$ ммоль/л, среднее время, проведенное выше 7,8 ммоль/л или 3,9 ммоль/л, составляло 30 или 15 минут, соответственно [20,21]. Ранним проявлением НУО, который может быть зарегистрирован при НМГ, является «феномен рассвета (утренней зари)» — повышение гликемии $> 1,11$ ммоль/л в состоянии натощак в конце ночного периода. Таким образом, для выявления феномена утренней зари необходимо определить разницу между надиром глюкозы ночью (минимальная гликемия) и уровнем глюкозы утром. Предполагается, что

феномен обусловлен длительным периодом выработки глюкозы печенью и не встречается у лиц без диабета [22].

У пациентов с феноменом утренней зари уровень HbA_{1c}, как правило, на 0,4% выше, чем у пациентов без такового [22]. Феномен очевиден, когда уровни HbA_{1c} варьируются от 5,7 до 6,4%, но при этом вариабельность гликемии после приема пищи, как и базальная гликемия (ночной уровень, межприандиальные уровни) остаются в пределах нормы [23].

По данным НМГ у здоровых лиц внутрииндивидуальный коэффициент вариации (% CV) для глюкозы составляет 17±3% [20,21]. Коэффициент вариабельности увеличивается от нормальной толерантности к глюкозе к предиабету, но пока не позволяет разграничить ранние стадии дисгликемии [1].

Наиболее значимыми ограничениями применения НМГ для диагностики предиабета, вероятно, связанными с современными технологическими возможностями, являются следующие: чувствительность биосенсора (может составлять 0,55-1,11 ммоль/л) и время задержки, составляющее примерно 10-15 мин. Кроме того, отсутствует четкая взаимосвязь между концентрациями глюкозы плазмы крови и значениями глюкозы в интерстиции, регистрируемыми НМГ. В связи с настоящими ограничениями, НМГ не был одобрен для выявления предиабета, хотя это может стать реальностью в будущем [1].

Генетическое тестирование

Анализ общегеномных ассоциаций на основе массива данных (GWAS) за последнее десятилетие предоставил наиболее эффективный подход к выявлению генетических вариантов, способствующих развитию сложных признаков, таких как СД2. Этот подход обеспечил надежное обнаружение многих тысяч ассоциированных регионов по многим сотням признаков, включая >120 локусов, влияющих на риск СД2. Недавно опубликованные объединенные данные общегеномных исследований среди европейцев удвоили количество ассоциированных областей генома и выделили 18 генов в качестве подтвержденных мишеней воздействия. В этой же работе были подтверждены положительные связи генетического увеличения риска СД2 с множеством кардиометаболических признаков, включая показатели ожирения, гипертриглицеридемии, ИБС, показатели углеводного обмена (глюкоза натощак, инсулин; HbA_{1c}), а также был выявлен ряд новых примеров значительной генетической корреляции, связывающей повышенный риск СД2 со сном (бессонница, чрезмерный дневной сон), курением

(выкуриваемые сигареты в день, когда-либо по сравнению с никогда не выкуривавшимися), метаболитами (ацетилы гликопротеинов, изолейцин, валин), симптомами депрессии, соотношением альбумин/ креатинин в моче и уратами [24].

Тем не менее, попытки предсказать СД2 с помощью генетических тестов пока безуспешны [1]. Большинство из однонуклеотидных полиморфизмов широко распространены в популяции и оказывают лишь незначительное влияние на индивидуальную предрасположенность к НУО. В определенной степени сочетание этих вариантов в генетической шкале может предсказать индивидуальный риск развития СД2 [35]. Поскольку вклад наследственности при СД2 составляет около 40% и генетические особенности определяют примерно половину вариаций риска для каждого человека, для повышения точности прогноза НУО требуется интеграция с другими надежными показателями риска [25]. Пока более доступные клинические ФР НУО прогностически более эффективны и в комбинации с результатами молекулярно-генетических исследований нет существенной необходимости. На сегодняшний день клиническая применимость результатов общегеномных исследований остается неопределенной. Тем не менее, перспективы для будущих стратегий профилактики СД2, разработанные на основе генетических особенностей популяции, поддерживают научный интерес к генетике НУО [1].

Метаболомика

Метаболомика является многообещающим инструментом для скрининга и диагностики СД2. Новые высокопроизводительные методы аналитической химии позволяют измерять большое количество молекул, составляющих метаболом человека.

Для абсолютного количественного определения могут быть использованы газовая хроматография (ГХ), сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография (ЖХ) с изотопным разведением в сочетании с анализами тандемной масс-спектрометрии, высокопроизводительная метаболомика ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Метаболомные технологии позволили оценить большое количество субстратов, представляющих различные метаболические пути.

Несколько метаболитов, включая аминокислоты, липиды и углеводы, потенциально могут служить биомаркерами СД2 (табл.13) [1,26-29].

Метаболиты в диагностике НУО

Аминокислоты	АК с разветвленной цепью (валин, лейцин, изолейцин): значимо коррелируют с ИМТ, уровнем инсулина, ИР и СД; слабо связаны с НГН и сочетанием НГН и НТГ; не связаны с НТГ. Добавление оценки ВСАА в модель расчета риска СД2, основанную на традиционных ФР, повышает предсказательность для НГН (аROC без ВСАА 0,72 по сравнению с ВСАА 0,74), хотя эти различия не были статистически значимыми. Ароматические АК: метаболит кетокислоты с разветвленной цепью 3-метил-2-оксвалерат - самый сильный прогностический биомаркер НТГ после уровня глюкозы;
Липидные метаболиты	Насыщенные ЖК: миристиновая (С14:0), пальмитиновая (С16:0), стеариновая (С18:0), олеиновая кислота повышены при НГН и СД2; ПНЖК (арахидоновая, линолевая) повышены при НГН и СД2; Ацилкарнитины связаны с более высоким риском развития предиабета; Фосфолипиды: фосфатидилэтаноламины, триглицериды и диацилглицерины связаны с отчетливыми ассоциациями с риском развития предиабета и СД2 Уровень 1-дезоксидоциерамидов увеличивается от нормогликемии до предиабета и СД2.
Углеводные метаболиты	Манноза – надежный биомаркер для прогнозирования СД2, сопоставимый с 1-часовой гликемией в ПТТГ

Метабомика в настоящее время не является признанным перспективным ресурсом для рутинной клинической диагностики НУО. Результаты анализов профиля АК пока далеки от клинически значимых выводов, но позволяют предположить, что АК могут точно определять различные метаболические нарушения в рамках НУО (СД2, НГН, метаболический синдром) [1]. Также совокупность всех показателей липидного обмена значительно уточняет прогноз СД2: помимо обычных ФР, СЖК и ТГ, изученные для оценки риска СД2 показали значимые ассоциации. Помимо глюкозы, другие углеводные метаболиты (дигексоза, глюкоза, манноза, арабиноза и фруктоза), вероятно, могут прогнозировать риск СД2 отдельно или в комбинации с другими метаболитами [27].

В меньшем количестве исследований продемонстрировали связь с риском развития предиабета. В систематическом обзоре и метаанализе Guasch-Ferre M. с соавт. (2016) изучалась гипотеза, что повышенные концентрации некоторых метаболитов, могут быть связаны с более высоким риском развития предиабета. Было показано, что аминокислоты с разветвленной цепью и ароматические аминокислоты, гексозы, фосфолипиды и ТГ, связаны с риском развития предиабета [26].

В работе Jun G. с соавт. (2020) были выявлены различия в уровнях аминокислот между подтипами предиабета. У лиц с НГН средние уровни аргинина, изолейцина были намного выше, чем у лиц с нормогликемией. У лиц с НТГ уровни аргинина и пролина были заметно ниже, чем у лиц с нормогликемией. Только с НТГ были достоверно связаны несколько жирных кислот. У лиц с предиабетом, выявленным по уровню HbA1c, средние уровни аргинина были выше, уровень треонина ниже, чем у лиц с нормогликемией [30]. Таким образом, не отдельные метаболиты, а профиль метаболомики, объединяющий аминокислоты, липиды, углеводы и другие метаболиты, сможет рассматриваться как перспективный инструмент скрининга НУО в будущем [1]. Подобный подход был реализован в работе Cobb J. с соавт. (2016): в качестве маркера НТГ была представлена модель, основанная на уровнях глюкозы в плазме крови натощак, α -гидроксимасляной кислоты, β -гидроксимасляной кислоты, 4-метил-2-оксопентановой кислоты, линолеилглицерофосфохолина, олеиновой кислоты, серина и витамина B5 [31].

В настоящее время, несмотря на значительный потенциал метаболомики для определения новых биомаркеров предиабета, недостаточность знаний ограничивает их применение в реальных клинических условиях [1].

Вспомогательные показатели

Неклассические методы оценки гликемического контроля включают маркеры, которые оценивают более короткие периоды воздействия глюкозы, чем HbA1c, и включают:

- фруктозамин;
- гликированный альбумин;
- 1,5-ангидроглюцитол.

Сывороточный фруктозамин представляет собой гликопротеин, который образуется в результате ковалентного присоединения сахара (такого как глюкоза или фруктоза) к общим сывороточным белкам, в основном (но не исключительно) к альбумину. При этом образуется альдимин, продукт реакции Шиффа, который впоследствии образует кетоамины (белки, содержащие фруктозиллизин или фруктозил-(N-концевые) аминокислоты). Впоследствии кетоамин может быть преобразован в КПП, способствующие повреждению органов-мишеней [1]. Преимущества фруктозамина перед HbA1c заключаются в независимости от характеристик эритроцитов и гемоглобина и более быстром метаболизме и, соответственно, отражении уровня глюкозы в крови за предыдущие 2-4 недели.

Фруктозамин - краткосрочный маркер, повышающийся в состояниях гипергликемии. Референтный диапазон для фруктозамина составляет 200-285 мкмоль/л.

Другим преимуществом фруктозамина является отсутствие необходимости в голодании перед забором крови. На фруктозамин могут влиять клинические состояния, связанные с изменением белкового обмена или потерей белка, например, при нефротическом синдроме, а также снижение синтеза белка (заболевания печени, цирроз), заболевания щитовидной железы и недостаточное питание [1]. Несмотря на многообещающие характеристики в недавнем небольшом исследовании Friedman JG с соавт. (2024) в группе 53 взрослых с предиабетом и СД2 (при скрининге исключались состояния, влияющие на интерпретацию HbA1c) уровень фруктозамина часто не соответствовал уровню HbA1c (частота несоответствия - 27%) [32].

Альбумин составляет около 60% от общего содержания белка в крови, присутствует в концентрациях 35-50 г/л и имеет самостоятельное значение в качестве гликемического маркера. Гликирование альбумина в присутствии высоких уровней глюкозы крови приводит к структурным изменениям в результате спонтанных неферментативных реакций Майяра. Дальнейшее окисление этих продуктов Амадори также может привести к появлению КПП, которые обладают значительными иммуногенными свойствами и являются патологическими [1]. Аналогично фруктозамину, гликированный альбумин (ГА) отражает короткий предшествующий период воздействия гипергликемии, который длится приблизительно 2-3 недели и не зависит от характеристик Hb. Ограничения применения ГА также аналогичны фруктозамину. Другим влияющим фактором является ИМТ. По некоторым данным ГА не обладает достаточной чувствительностью для выявления предиабета [33]. В корейском исследовании при рефересном диапазоне ГА 11-16% отрезной точкой для диагностики СД2 был уровень ГА >14,3%. Это значение ГА включало около 26% пациентов без НУО. Исследователи предложили комбинировать оценку ГА с анализом глюкозы плазмы крови натощак в ситуациях, когда ПТТГ недоступен [34].

1,5 ангидроглюцитол (1,5-АГ) — циркулирующий полиол, поступающий в основном из пищевых продуктов и структурно сходный с глюкозой. Из-за этого сходства глюкоза подавляет почечную реабсорбцию 1,5-АГ путем конкурентного ингибирования, что приводит к обратной корреляции 1,5-АГ с гипергликемией. В отличие от других биомаркеров, включая HbA1c, фруктозамин и ГА, которые повышаются при гипергликемии, концентрация 1,5-АГ в плазме снижается. Уровни 1,5-АГ прогрессивно снижаются по мере прогрессирования НУО от нормы до НТГ и СД2 [35].

В целом, неклассические биомаркеры, фруктозамин, ГА и 1,5-АГ, играют вспомогательную роль в оценке гликемии. Таким образом, существует предположение, что комбинирование биомаркеров, включая метаболиты, может обеспечить более точную диагностику дисгликемии, но на сегодняшний день использование комбинированных моделей диагностики приведет к значительным сложностям и дополнительным расходам, особенно учитывая огромное количество населения, подверженного риску НУО, что нерационально с клинической точки зрения [1]. Учитывая наличие объективных недостатков существующих методов диагностики НУО, высоковероятно, что исследования альтернативных методов диагностики и СД2 и ранних НУО будут продолжаться.

СКРИНИНГ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

По мере дальнейшего накопления результатов наблюдательных клинических исследований, МР-исследований, их сопоставления, выявления общих закономерностей и популяционных отличий формирования повышенного риска НУО будут неизбежно совершенствоваться скрининговые и профилактические программы. На данном этапе понимание многофакторности риска развития СД2, в том числе признание существования пока неучитываемых ФР (обсуждались ранее), должно максимально привлечь внимание практикующего врача любой специальности к тем показателям, которые уже сейчас могут быть учтены.

Итак, к ФР, которые эксперты РАЭ рекомендуют обязательно принимать во внимание при формировании группы риска СД2, относятся следующие [36]:

- 1) возраст ≥ 45 лет
- 2) избыточная масса тела и ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м² для лиц европеоидной расы и ≥ 23 кг/м² для азиатской популяции)
- 3) семейный анамнез СД (родители или сибсы с СД2)
- 4) привычно низкая физическая активность
- 5) предиабет (нарушения гликемии натощак или нарушение толерантности к глюкозе)
- 6) гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе (>4 кг)
- 7) АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. или медикаментозная антигипертензивная терапия)
- 8) уровень ХС ЛПВП $\leq 0,9$ ммоль/л и/или уровень ТГ $\geq 2,82$ ммоль/л
- 9) Синдром поликистозных яичников
- 10) Наличие ССЗ

Кроме того, группа риска НУО может быть сформирована по результатам анкетирования с целью выявления категории риска СД2. Использование анкеты FINDRISC, разработанной в Финляндии, по-прежнему рекомендуется экспертами РАЭ [1] (приложение 1). Тем не менее, в 2020 г. был опубликован первый российский калькулятор риска предиабета и СД2 (ДИАРИСК), разработанный на основе ретроспективного анализа обезличенных данных отечественного эпидемиологического исследования NATION [37]. Опросник ДИАРИСК позволяет определять группы высокого риска предиабета (количество баллов ≥ 7 , < 11), СД2 (количество баллов ≥ 11) и выделять лица, не требующие проведения скрининга, при наличии возрастного риска нуждающихся в динамическом наблюдении (количество баллов < 7). Учитывая отечественный характер разработки, высокие показатели чувствительности и специфичности (83,9% и 76,8%, соответственно), безусловно, ДИАРИСК может быть приоритетным вариантом опросника в повседневной практике врача любой специальности (приложение 2).

Следует отметить, что ФР, учитываемые в скрининговых программах, различаются в разных странах. Так, например, АДА в обновленных рекомендациях по профилактике СД2 предлагает начинать активный скрининг в общей популяции в возрасте 35 лет [38] (табл.14).

Таблица 14

Критерии скрининга диабета или предиабета у бессимптомных взрослых

<p>1. Тестирование следует рассмотреть у взрослых с избыточным весом или ожирением (ИМТ ≥ 25 кг / мес² или ≥ 23 кг / мес² у лиц азиатского происхождения), у которых есть один или несколько из следующих ФР:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Родственник первой степени с СД • Раса и этническая принадлежность высокого риска (например, афроамериканцы, латиноамериканцы, коренные американцы, американцы азиатского происхождения, жители Тихоокеанских островов) • Анамнез ССЗ • АГ ($\geq 130/80$ мм рт. ст. или лечение АГ) • Уровень ХС ЛПВП $< 0,9$ ммоль/л и/ или уровень ТГ $> 2,8$ ммоль/л • Синдром поликистозных яичников • Отсутствие физической активности • Другие клинические состояния, связанные с резистентностью к инсулину (например, морбидное ожирение, acanthosis nigricans)
<p>2. Люди с предиабетом (A1C $\geq 5,7\%$, НГН или НТГ) должны проходить ежегодное тестирование.</p>
<p>3. Пациентки, у которых был диагностирован гестационный диабет, должны проходить пожизненное тестирование не реже одного раза в 3 года.</p>
<p>4. Для всех остальных людей тестирование должно начинаться в возрасте 35 лет.</p>

5. Если результаты нормальные, тестирование следует повторять с интервалом не менее 3 лет с учетом более частого тестирования в зависимости от начальных результатов и статуса риска.
6. Люди с ВИЧ, воздействием лекарств высокого риска, панкреатитом в анамнезе

В настоящее время в РФ скрининг проводится среди всех лиц старше 45 лет, вне зависимости от прочих ФР, а также у пациентов с избыточной массой тела/ожирением с наличием 1 и более дополнительного ФР или пациентов с высоким риском СД2 по анкете FINDRISC (табл. 15).

Таблица 15

Скрининг СД2 [39]

Возраст начала скрининга	Группы, в которых проводится скрининг	Частота обследования
>45 лет	Вне зависимости от прочих ФР	При нормальном результате скринингового теста – 1 раз в 3 года.
Любой взрослый	При наличии ИМТ>25 кг/м ² и ≥1 ФР	
Любой взрослый	Высокий риск при проведении анкетирования (FINDRISC≥12)	Для пациентов с предиабетом – 1 раз в год

В абсолютном большинстве случаев предиабет не имеет клинических симптомов, но выделяет группу повышенного риска прогрессирования НУО, формирования ССЗ и их неблагоприятного исхода. В недавнем зарубежном 12-месячном ретроспективном когортном исследовании 63,4% лиц с предиабетом проходили повторное тестирование на гликемию, но только у 10,4% был установлен диагноз предиабета, 1,0% были направлены на планирование диетических мероприятий, 5,4% был назначен метформин. Авторы констатируют необходимость в срочной разработке стратегий улучшения оказания помощи пациентам с предиабетом для предотвращения или замедления развития СД [40].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bergman M, Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, et al. Review of methods for detecting glycemic disorders. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;165:108233. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108233
2. Moroz VA, Tymchenko YuV, Semenov AM Clinical and pharmacological evaluation of the influence of different clinical factors on the determined level of glycated

hemoglobin in patients with diabetes mellitus type 2. Eurasian Union of Scientists. 2020; 4-3 (73)26-31.

3. World Health Organization Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in Diagnosis of Diabetes Mellitus. [(accessed on 5 August 2023)]. Available online: [https://www.who.int/publications-detail-redirect/use-of-glycated-haemoglobin-\(-hba1c\)-in-diagnosis-of-diabetes-mellitus](https://www.who.int/publications-detail-redirect/use-of-glycated-haemoglobin-(-hba1c)-in-diagnosis-of-diabetes-mellitus)

4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Global variation in diabetes diagnosis and prevalence based on fasting glucose and hemoglobin A1c. *Nat Med.* 2023;29, 2885–2901. DOI: 10.1038/s41591-023-02610-2

5. NCD Risk Factor Collaboration. Effects of diabetes definition on global surveillance of diabetes prevalence and diagnosis: a pooled analysis of 96 population-based studies with 331,288 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 624–637.

6. Menke A, Casagrande S, Geiss L, et al. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988–2012. *JAMA.* 2015; 314: 1021–1029.

7. Lizarzaburu-Robles JC, Herman WH, Garro-Mendiola A, et al. Prediabetes and Cardiometabolic Risk: The Need for Improved Diagnostic Strategies and Treatment to Prevent Diabetes and Cardiovascular Disease. *Biomedicines.* 2024;12(2):363. DOI: 10.3390/biomedicines12020363

8. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R. et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46((Suppl. S1)):S19–S40. DOI: 10.2337/dc23-S002

9. Fiorentino TV, Marini MA, Andreozzi F, et al. One-Hour Postload Hyperglycemia Is a Stronger Predictor of Type 2 Diabetes Than Impaired Fasting Glucose. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100:3744–3751. DOI: 10.1210/jc.2015-2573

10. Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Ali N, Defronzo RA. One-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31:1650–5.

11. Manco M, Mari A, Petrie J, et al. One hour post-load plasma glucose and 3 year risk of worsening fasting and 2 hour glucose tolerance in the RISC cohort. *Diabetology.* 2019; 62:544–8.

12. Peddinti G, Bergman M, Tuomi T, Groop L. 1-Hour Post-OGTT Glucose Improves the Early Prediction of Type 2 Diabetes by Clinical and Metabolic Markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:1131–40.

13. Sai Prasanna N, Amutha A, Pramodkumar TA, et al. The 1h post glucose value best predicts future dysglycemia among normal glucose tolerance subjects. *J Diabetes Complications*. 2017;31:1592–6.
14. Paddock E, Hohenadel MG, Piaggi P, et al. One-hour and two-hour postload plasma glucose concentrations are comparable predictors of type 2 diabetes mellitus in Southwestern Native Americans. *Diabetology*. 2017;60:1704–11.
15. Kuang L, Huang Z, Hong Z, et al. Predictability of 1-h postload plasma glucose concentration: A 10-year retrospective cohort study. *J Diabetes Invest*. 2015;6:647–54.
16. Oka R, Aizawa T, Miyamoto S, et al. One-hour plasma glucose as a predictor of the development of Type 2 diabetes in Japanese adults. *Diabetic Med: J British Diabetic Assoc*. 2016;33:1399–405.
17. Fiorentino TV, Sesti F, Andreozzi F, et al. Frequency of 1-h post-load glucose ≥ 155 mg/dl among individuals with different glucose tolerance conditions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(5):439-41. DOI: 10.1016/j.numecd.2016.01.009
18. Fiorentino TV, Marini MA, Succurro E, et al. One-Hour Postload Hyperglycemia: Implications for Prediction and Prevention of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3131-3143. DOI: 10.1210/jc.2018-00468
19. Briker SM, Hormenu T, DuBose CW, et al. Metabolic characteristics of Africans with normal glucose tolerance and elevated 1-hour glucose: insight from the Africans in America study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020; 8.
20. Shah VN, DuBose SN, Li Z, et al. Continuous Glucose Monitoring Profiles in Healthy Non-Diabetic Participants: A Multicenter Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2019.
21. Monnier L, Colette C, Dejager S, Owens D. Magnitude of the dawn phenomenon and its impact on the overall glucose exposure in type 2 diabetes: is this of concern?. *Diabetes Care* 2013;36:4057–62.
22. Lee DY, Jung I, Park SY, et al. Attention to Innate Circadian Rhythm and the Impact of Its Disruption on Diabetes. *Diabetes Metab J*. 2024;48(1):37-52. DOI: 10.4093/dmj.2023.0193
23. Monnier L, Colette C, Dejager S, Owens D. Residual dysglycemia when at target HbA(1c) of 7% (53mmol/mol) in persons with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104:370–5.

24. Mahajan A, Taliun D, Thurner M, et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet.* 2018 Nov;50(11):1505-1513. DOI: 10.1038/s41588-018-0241-6
25. Udler MS, McCarthy MI, Florez JC, Mahajan A. Genetic Risk Scores for Diabetes Diagnosis and Precision Medicine. *Endocr Rev* 2019;40:1500–20.
26. Guasch-Ferré M, Hruby A, Toledo E et al. Metabolomics in Prediabetes and Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2016;39(5):833-46. DOI: 10.2337/dc15-2251
27. Arneth B, Arneth R, Shams M. Metabolomics of Type 1 and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10):2467. DOI: 10.3390/ijms20102467
28. Barranco-Altirriba M, Alonso N, Weber RJM, et al. Lipidome characterisation and sex-specific differences in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):109. DOI: 10.1186/s12933-024-02202-5
29. Zhong J, Cheung CYY, et al. Specific triacylglycerol, diacylglycerol, and lysophosphatidylcholine species for the prediction of type 2 diabetes: a ~16-year prospective study in Chinese. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):234. DOI: 10.1186/s12933-022-01677-4
30. Jun G, Aguilar D, Evans C, et al. Metabolomic profiles associated with subtypes of prediabetes among Mexican Americans in Starr County, Texas, USA. *Diabetologia.* 2020;63(2):287-295. DOI: 10.1007/s00125-019-05031-4
31. Cobb J, Eckhart A, Perichon R, et al. A novel test for IGT utilizing metabolite markers of glucose tolerance. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(1):69-76. DOI: 10.1177
32. Friedman JG, Smith EP, Awasty SS, et al. Primary care diabetes assessment when HbA1c and other measures of glycemia disagree. *Prim Care Diabetes.* 2024:S1751-9918(23)00223-1. DOI: 10.1016/j.pcd.2023.12.005
33. Umeno A, Fukui T, Hashimoto Y, et al. Early diagnosis of type 2 diabetes based on multiple biomarkers and non-invasive indices. *J Clin Biochem Nutr.* 2018;62:187–94.
34. Hwang YC, Jung CH, Ahn HY et al. Optimal glycated albumin cutoff value to diagnose diabetes in Korean adults: a retrospective study based on the oral glucose tolerance test. *Clin Chim Acta.* 2014;437:1-5. DOI: 10.1016/j.cca.2014.06.027
35. Pramodkumar TA, Jayashri R, Gokulakrishnan K, et al. Relationship of glycemic control markers - 1,5 anhydroglucitol, fructosamine, and glycated hemoglobin among Asian Indians with different degrees of glucose intolerance. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(5):690-695. DOI: 10.4103/2230-8210

36. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus; Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 11th edition. M.; 2023. Russian (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом ; Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М.; 2023). DOI: 10.14341/DM13042
37. Shestakova MV «DIARISK» is the first domestic risk calculator for prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2020;23(5): 404-411. Russian (Шестакова М. В. «ДИАРИСК» — первый отечественный калькулятор риска предиабета и сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2020;23(5): 404-411). [Online]. Available: 10.14341/DM12570
38. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S43–S51. DOI: 10.2337/dc24-S003
39. Шестакова М.В., Драпкина О.М., Бакулин И.Г. и др. Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом в условиях первичной медико-санитарной помощи. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2021. 40 с.
40. Tseng E, Durkin N, Clark JM, et al. Clinical care among individuals with prediabetes in primary care: a retrospective cohort Study. *J Gen Intern Med*. 2022; 37(16): 1-8. DOI: 10.1007/s11606-022-07412-9

ЛЕЧЕНИЕ ПРЕДИАБЕТА

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При отсутствии лечения у 37% людей с предиабетом через 4 года может развиваться СД2. Прогрессирование предиабета обратимо, и эффективное вмешательство имеет решающее значение для прогноза. Несколько крупных рандомизированных контролируемых исследований, включая исследование Программы профилактики диабета (DPP), Финское исследование профилактики диабета (DPS) и исследование профилактики диабета Da Qing (Da Qing study), демонстрируют, что изменение образа жизни (ИОЖ)/поведения с индивидуальным низкокалорийным рационом питания высокоэффективно в профилактике или отсрочке развития СД2 и улучшении других кардиометаболических ФР (таких как АД, липиды и воспаление). Наиболее убедительные доказательства профилактики диабета в США получены в ходе исследования DPP, которое продемонстрировало, что интенсивное вмешательство в образ жизни может снизить риск развития СД2 на 58% в течение 3-х лет. Последующее наблюдение за пациентами, включенными в три крупных исследования программ ИОЖ для профилактики СД показало устойчивое снижение риска прогрессирования СД2: снижение на 39% через 30 лет в исследовании Da Qing, на 43% через 7 лет в финском DPS, на 34% через 10 лет и на 27% через 15 лет в исследовании (DDP) [1-4]. Как интенсивные вмешательства в образ жизни на основе DPP, так и индивидуальная МНТ при предиабете продемонстрировали экономическую эффективность [5]. ИОЖ в долгосрочной перспективе снижают риск прогрессирования до СД2 и, соответственно, риск развития диабетических осложнений [6].

Диетические рекомендации

Немедикаментозные вмешательства подразумевают ИОЖ. У лиц с предиабетом целью является снижение массы тела на 5–7% от исходной величины. В целом, изменение рациона питания подразумевает умеренное гипокалорийное питание с преимущественным ограничением жиров и простых углеводов (рис.6). Очень низкокалорийные диеты дают кратковременные результаты и не рекомендуются. Голодание противопоказано [7]. Средиземноморскую диету можно рассматривать как эталонную для пациентов с предиабетом [8].

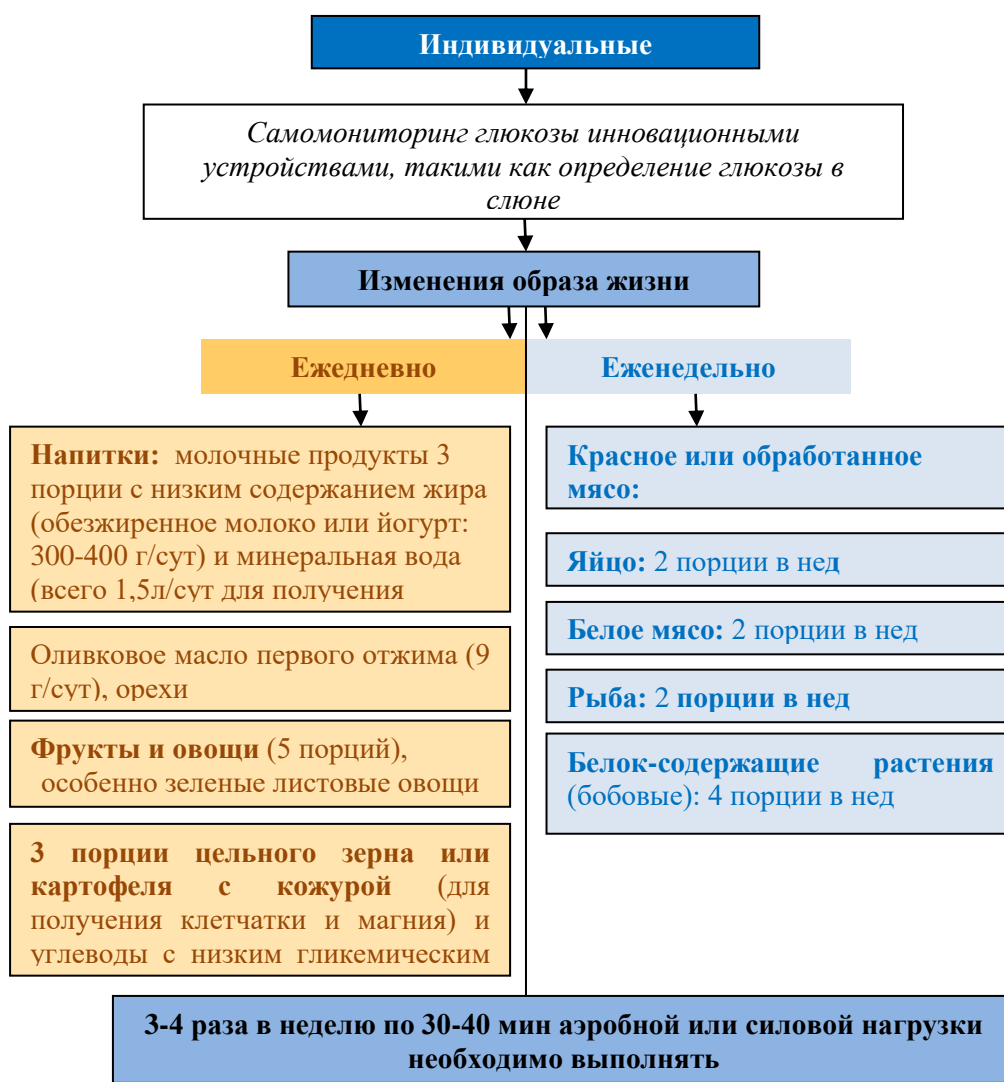


Рис 6. Рекомендации по пищевому поведению пациентов с предиабетом [8]

Углеводы

Углеводы являются легко используемым источником энергии и представляют собой основной диетический фактор, влияющий на уровень глюкозы крови, особенно после приема пищи. Продукты, содержащие углеводы, с различными пропорциями сахаров, крахмалов и клетчатки, оказывают широкий спектр воздействия на гликемический ответ. Некоторые из них вызывают устойчивый подъем и медленное падение концентрации глюкозы в крови, в то время как другие влекут за собой быстрый подъем с последующим быстрым падением. В недавнем консенсусном отчете в качестве идеальной были определены углеводные продукты, богатые пищевыми волокнами, витаминами и минералами, с низким содержанием сахара, жира и натрия [5].

Цельнозерновые углеводы с низким гликемическим индексом являются идеальными продуктами, которые можно рекомендовать людям с предиабетом. Картофель — богатый и биодоступный источник калия, пищевых волокон и других ключевых питательных веществ, таких как магний, которые могут принести пользу с точки зрения кардиометаболического здоровья [9]. Учитывая, что картофель характеризуется высоким содержанием углеводов, картофель, употребляемый в мундире, может представлять собой подходящий продукт для питания при предиабете.

Сладкие напитки

Потребление сахаросодержащих напитков (безалкогольные напитки, фруктовые и энергетические напитки, подслащенные фруктозой или сахарозой) в целом способствует значительному увеличению риска развития СД2: метаанализ 8 проспективных когортных исследований, оценивающих потребление сахаросодержащих напитков и риск развития СД (n=310 819) показал, что потребление, по крайней мере, одной порции сахаросодержащего напитка в день увеличивает риск развития СД2 у взрослых с предиабетом на 26% [10]. Продукты с высоким содержанием сахара и/или подсластителей могут спровоцировать быстрое повышение уровня глюкозы в крови, поэтому лицам с предиабетом следует избегать употребления таких продуктов [11].

Белки

Белки необходимы при сбалансированном питании, и некоторые данные в литературе указывают на их важную роль в профилактике и лечении предиабета.

Продукты, богатые белком, по-видимому, характеризуются низким гликемическим индексом. Высокобелковые диеты могут помочь сохранить β -клетки за счет повышения чувствительности к инсулину и снижения нагрузки инсулином за один прием пищи. Более высокое содержание белка в рационе также может способствовать поддержанию или увеличению мышечной массы тела и, следовательно, благоприятствовать усвоению глюкозы на мышечном уровне: скелетные мышцы ответственны за усвоение около 80% принятой глюкозы после приема пищи. Текущие международные рекомендации по питанию, касающиеся суточной потребности в белке в рационе, варьируются от 0,8 г/кг/сут до 1-1,5 г/кг/сут в зависимости от возраста, пола и сопутствующих патологий обследуемых. Однако, несмотря на успехи в понимании идеальной потребности в белке при многих заболеваниях, до сих пор ведутся споры об идеальном потреблении для пациентов с ИР и предиабетом. В литературе есть несколько исследований, в которых подчеркивается полезность потребления белка в количестве до 30% от общего количества ежедневных калорий [8].

В *молоке* содержатся два разных типа белков: казеины и сывороточные белки. В частности, в коровьем молоке, наиболее потребляемом в мире, соотношение сывороточный протеин/казеин составляет 1:4. Казеины и сывороточные белки биологически очень похожи и оба являются отличным источником незаменимых аминокислот с показателем PDCAAS (показатель аминокислот с поправкой на усвояемость белка), равным 1,0 [12].

В целом, польза производных молока широко исследована в литературе, в том числе в отношении взаимосвязи с риском развития предиабета или терапией. Более высокое потребление молока и сыра, как нежирных, так и обезжиренных (три порции нежирных молочных продуктов (обезжиренное молоко или нежирный йогурт: 300-400 г / день)), связано с лучшим контролем гликемии. Добавки сывороточного протеина (10-40 г сывороточного протеина, принимаемого перед едой) также могут быть полезны для контроля гликемии, особенно у пациентов с предиабетом с саркопенией [8].

Яйца являются богатым источником питательных веществ, включая ненасыщенные жирные кислоты, холин, незаменимые аминокислоты, минералы, каротиноиды, лецитин, фолиевую кислоту и витамины (А, D и В). При содержании около 200 мг ХС в яйце, яйца входят в число продуктов с самым высоким содержанием ХС; однако больше не подтверждается связь между ХС, поступающим с пищей, и ХС сыворотки крови (и, следовательно, риском ИБС).

В настоящее время в некоторых исследованиях изучается взаимосвязь между потреблением яиц и риском развития предиабета и СД2. В систематическом обзоре 2020 года для анализа корреляции между длительным потреблением яиц и риском развития СД2 были рассмотрены три американских когортных исследования: 82 750 женщин из исследования здоровья медсестер (NHS; 1980-2012), 89 636 женщин из NHS II (1991-2017) и 41 412 мужчин из последующего исследования медицинских работников (HPFS; 1986-2016). Результаты метаанализа показали, что не существует устойчивой взаимосвязи между риском развития СД2 и умеренным потреблением яиц [13]. Также и общие данные обсервационных исследований указывают на то, что потребление яиц не связано с повышенным риском СД2 в исследуемых европейских популяциях [14]. Пациентам с предиабетом следует рекомендовать употребление 2-4 яиц в неделю.

В недавних исследованиях изучалась связь между потреблением *красного и переработанного мяса* и риском развития предиабета и СД2. Результаты обсервационных исследований свидетельствуют о том, что более высокое потребление красного мяса в рационе по сравнению с более низким потреблением красного мяса связано с

повышенным риском СД2. Однако результаты рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) неоднозначно продемонстрировали механистическую связь между потреблением красного мяса и профилем ФР СД2 [8].

Систематический обзор с метаанализом, проведенный в 2023 году и включавший 21 РКИ, оценил взаимосвязь между потреблением красного мяса и риском развития предиабета и СД2. Результаты показали, что по сравнению с диетами с уменьшенным потреблением красного мяса или без него не было выявлено существенных различий в потреблении красного мяса с точки зрения ИР, уровня гликемии и инсулина натощак, HbA1c и функции бета-клеток поджелудочной железы. Результаты этого метаанализа согласуются с результатами других метаанализов РКИ и показывают, что потребление красного мяса не влияет на большинство гликемических и инсулинемических ФР СД2. Однако данные ранних наблюдений свидетельствовали о положительной связи между потреблением красного мяса и риском СД2. Это расхождение авторы анализа частично объясняют другими факторами, связанными с потреблением красного мяса, которые могут повышать риск СД2. Так, по сравнению с лицами, потребляющими меньше красного мяса, те, кто потребляет больше, также, как правило, были менее активны, употребляли меньше фруктов, овощей и цельного зерна, чаще курили, употребляли алкоголь и имели более высокий средний ИМТ [15]. В заключении следует отметить, что употребление красного и переработанного мяса должно быть периодическим: порция в 100 г не чаще одного раза в неделю [8].

Источники растительного белка, такие как бобовые, имеют большое преимущество в том, что в них мало насыщенных жиров и они богаты клетчаткой, фитонутриентами и антиоксидантами, которых, напротив, мало в продуктах животного происхождения. Антиоксиданты подавляют усвоение глюкозы, стимулируют секрецию инсулина, снижают выработку глюкозы печенью и стимулируют усвоение глюкозы [8].

Из недавнего метаанализа (2020 г.), проведенного Tang J. в отношении потребления белков растительного происхождения (бобовых в целом, соевых бобов и их производных), удалось с умеренной степенью достоверности выявить дозозависимую обратную корреляцию между потреблением сои (тофу, соевого белка и соевых изофлавонов) и частотой СД2 (все значения $p < 0,05$). В частности, ежедневное увеличение одной порции (124 г) тофу, 10 г соевого белка и 10 мг соевых изофлавонов было связано со снижением риска СД2 на 32% соответственно (ОР 0,68; 95% ДИ 0,50-0,93), 9% (ОР 0,91; 95% ДИ 0,84-0,99) и 4% (ОР 0,96; 95% ДИ 0,92-0,99) [16].

Систематический обзор доказательств связи между потреблением бобовых и ССЗ, СД2 и ФР среди здоровых взрослых людей в 47 исследованиях не показал, что потребление бобовых влияет на риск ССЗ и СД2 у здоровых взрослых людей с обычно низким потреблением бобовых. Однако авторы пришли к выводу, что защитные эффекты в отношении ФР, выявленные в РКИ, в некоторой степени подтверждают рекомендации по потреблению бобовых как части разнообразного и здорового рациона питания для профилактики ССЗ и СД2 [17]. Исходя из данных литературы, можно сделать вывод, что с целью улучшения гликемического контроля и ИР рекомендуется потребление растительных белков: рекомендуется достаточное количество бобовых, от 150 г свежих до 50 г сушеных (стандартная порция), три раза в неделю, максимум до 150 мг в день. Кроме того, соя и ее производные, такие как тофу и арахис, предпочтительно в кожуре, а также в виде арахисового масла, являются подходящим дополнением к рациону, поскольку все они могут способствовать предотвращению прогрессирования ИР, типичного для предиабета [8].

Жиры

Нарушенный метаболизм жирных кислот играет ключевую роль в развитии нарушенного метаболизма глюкозы и, следовательно, в возникновении СД2. Дисфункция жировой ткани может привести к избытку липидов, системному воспалению и чрезмерному накоплению липидов в нежировой ткани, такой как печень, скелетные мышцы и поджелудочная железа. Все эти изменения способствуют развитию нарушения метаболизма глюкозы, ИР и СД2. Улучшение митохондриальной функции жировой ткани может быть достигнуто с помощью стратегий питания, таких как добавление определенных полифенолов (или комбинации полифенолов) и модификация состава ЖК в рационе. Качество пищевых жиров не только модулирует липидный обмен, но также может влиять на низкоинтенсивное системное воспаление, что, в свою очередь, может снизить риск развития ИР и СД2 [8].

Крупные эпидемиологические исследования показали, что потребление полиненасыщенных жиров или биомаркеров полиненасыщенных жирных кислот связано с более низким риском развития СД2 [18]. Поддержание оптимального баланса омега-6 и омега-3 в рационе имеет решающее значение для здоровья человека: предлагается соотношение между 1: 1 и 2:1 в качестве целевого соотношения между омега-6 и омега-3. Диетические вмешательства, специально направленные на поддержание оптимального соотношения омега-6 / омега-3, могут снизить риск развития СД2 [19].

В многочисленных эпидемиологических исследованиях изучалась связь между потреблением рыбы, продукта, богатого омега-3, и риском развития предиабета. Продемонстрированы положительные профилактические эффекты потребления рыбы [8]. Так, в недавнем крупном 10-летнем лонгитюдном исследовании оценивалась частота новых случаев СД2 и корреляция с рационом участников. В когорте из 392 287 человек было выявлено 7262 новых случая СД2. Выяснилось, что потребление нежирной рыбы, по-видимому, не коррелирует с риском развития СД2; вместо этого была обнаружена статистически значимая обратная корреляция ($p < 0,001$) между потреблением жирной рыбы и рыбьего жира и риском СД2. У тех, кто сообщал об употреблении двух или более порций жирной рыбы в неделю или рыбьего жира, риск развития СД2 был на 22% ниже, даже после корректировки на любые сопутствующие факторы. У тех, кто уже регулярно употреблял рыбий жир в начале исследования, риск был на 9% ниже [20].

Оливковое масло первого отжима, продукт, богатый полиненасыщенными жирными кислотами, вероятно, является одним из основных компонентов, отличающих средиземноморскую диету. Фактически, это самое богатое флавоноидами, лигнанами и биологически активными соединениями масло. Основными полифенолами, содержащимися в оливковом масле, являются олеуропеин и гидрокситирозол. Метаанализ, проведенный в 2017 году, показывал, насколько употребление оливкового масла может быть полезным для профилактики и лечения СД2. Были проанализированы четыре группы исследований, в общей сложности 15 784 пациента с СД2. Максимальное потребление оливкового масла (примерно 15-20 г в день) показало снижение риска развития СД2 на 16% по сравнению с более низким потреблением. С другой стороны, у пациентов с СД2 прием оливкового масла показал более выраженное снижение уровня HbA1c и глюкозы в крови натощак, чем в контрольной группе [21].

В заключение следует сказать, что существуют многочисленные исследования, в которых изучалась роль жирных кислот при предиабете, в частности, благотворная роль потребления продуктов, богатых моно- и полиненасыщенными жирами была продемонстрирована. Защитная роль потребления по крайней мере 2-3 порций рыбы в неделю при СД2 связана с присутствием омега-3 жирных кислот и их противовоспалительным действием, способностью увеличивать количество и эффективность инсулиновых рецепторов. Кроме того, польза рыбы также может быть связана с содержанием в ней белков и аминокислот, способных усиливать чувство сытости и, следовательно, способствовать снижению веса. Что касается мононенасыщенных жирных кислот, литература показала, что ежедневное потребление не

менее 10 мл в день (оптимально 15-20 мл) оливкового масла первого отжима представляет собой важную стратегию контроля уровня глюкозы при предиабете. Эффективность обусловлена, в частности, наличием большого количества полифенолов [8].

Фрукты, овощи и орехи

Взаимосвязь между потреблением фруктов и овощей и предиабетом изучалась в многочисленных исследованиях со следующими результатами:

- наиболее эффективным в профилактике предиабета типом клетчатки является растворимая клетчатка, которая в основном содержится во фруктах и овощах;

- снижение риска развития предиабета наблюдалось при потреблении фруктов и овощей от 320 до 530 г в день;

- потребление более семи порция фруктов в неделю особенно значительно снижает риск СД2 на 48%: каждые дополнительные 100 г фруктов в день приводят к снижению риска на 2,8% у пациентов с нормогликемией (у пациентов с редиабетом не обнаружено влияния);

- снижение заболеваемости СД2 отмечено при употреблении яблок и груш в отличие от увеличения при употреблении бананов, капусты и помидоров;

- высокое потребление зеленых листовых овощей связано со значительно сниженным риском развития СД2.

В дополнение к волокнам, в литературе показано, что полифенолы, магний содержащиеся во фруктах и овощах, могут играть важную роль в контроле гликемии.

Более того, в систематическом обзоре Banaszak (2022) показано, что у людей, придерживающихся вегетарианской диеты, улучшаются показатели крови: уровень глюкозы, инсулина, общего ХС и ХС ЛПНП и, как следствие, уровень НОМА IR [22].

Все исследования показали, что потребление фруктов (особенно груш и яблок) и овощей в среднем по 500 г в день приводило к снижению частоты развития предиабета и СД2. Этот результат можно объяснить, как поступлением клетчатки, особенно растворимой, и воды, так и наличием микроэлементов, таких как витамины и минералы, особенно магния, и полифенолов, присутствующих во фруктах и овощах.

В многочисленных исследованиях оценивалась взаимосвязь между потреблением орехов (богатых ненасыщенными жирными кислотами, клетчаткой, витаминами-антиоксидантами, минералами и другими биологически активными соединениями) и предиабетом. Также проводились исследования, в которых использовались пищевые продукты с орехами и сухофруктами, такие как батончики, с положительными эффектами на углеводный обмен. Была выдвинута гипотеза, что некоторые полифенолы,

содержащиеся в сухофруктах, в частности эллаговая кислота, могут быть веществами, которые уравнивают липовоспаление и участвуют в контроле уровня глюкозы. Эллаговая кислота, содержащаяся в малине, клубнике, яблоках, грецких орехах и орехах пекан, может быть многообещающей стратегией для улучшения метаболических осложнений, связанных с ожирением, независимо от потери веса.

В заключение следует отметить, что потребление сухофруктов (в средней дозе 30 г в день) защищало от ИР, НГН и повышения HbA1c. Некоторые исследования показывают снижение маркеров воспаления, но необходимы дополнительные исследования, чтобы установить корреляцию между орехами и уровнями провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 [8].

Витамины и минералы

За последнее десятилетие витамин D стал потенциальным модификатором патогенеза СД2, а прием витамина D был выдвинут как перспективное вмешательство для снижения риска развития диабета. Обсервационные исследования сообщают о стойкой связи между более высокой концентрацией 25-гидрокси витамина D в крови и более низким риском развития СД2 в различных когортах. Текущие метаанализы, безусловно, привносят новую информацию, но также не лишены недостатков [23].

Недавно был опубликован метаанализ, целью которого было определить снижает ли прием добавок витамина D риск развития СД2 у людей с предиабетом. Авторы определили восемь подходящих исследований с общим участием 4896 человек. Популяция состояла из взрослых с предиабетом (определяется в соответствии с критериями ВОЗ и АДА), которые принимали витамин D, независимо от типа, дозы, продолжительности или способа введения. В частности, в пяти исследованиях были задействованы участники с предиабетом, в двух исследованиях — участники с предиабетом и дефицитом витамина D, и в одно из исследований были привлечены участники с предиабетом, дефицитом витамина D и ожирением. Продолжительность наблюдения за исследованиями составляла от шести месяцев до пяти лет. Во всех восьми исследованиях сообщалось о развитии впервые выявленного СД2, в целом — у 1022 (20,9%) из 4896 участников. Объединяя данные всех восьми исследований, в которых сообщалось о расчете ОР, прием витамина D снизил частоту впервые возникшего СД2 на 11%. В частности, пациенты без ожирения получили больше пользы, чем пациенты с ожирением. Возврат предиабета к нормогликемии произошел у 116 из 548 (21,2%) участников группы, получавших витамин D, и у 75 из 532 (14,1%) участников контрольной группы. Таким образом, было установлено положительное влияние добавок

витамина D на замедление прогрессирования СД2 (относительное снижение риска на 11-12% по сравнению с плацебо), а также на улучшение регрессии предиабета до нормального уровня глюкозы (относительная польза 48% по сравнению с плацебо) [24]. Однако, невозможно сделать однозначного заключения о преимуществах применения витамина D вне зависимости от его исходного уровня, дозы и длительности приема. В связи с этим оценка уровня витамина D в крови является обязательной у пациентов с предиабетом, чтобы определить индивидуальные рекомендации по назначению этого витамина.

Актуальные данные о перспективах изучения и практических рекомендациях по применению других витаминов представлены в таблице 16.

Таблица 16

Витамины и риск СД2 [8]

Витамин	Рекомендации
Д	<p><i>Предпосылка:</i> витамин D, по-видимому, улучшает чувствительность к инсулину посредством различных механизмов, точные механизмы взаимосвязи недостатка витамина D и НУО неизвестны.</p> <p><i>Текущие данные:</i> Исследования выявили тесную связь между дефицитом витамина D, ожирением и метаболическим синдромом. Оценка уровня витамина D в крови является обязательной у пациентов с предиабетом, чтобы определить индивидуальную добавку этого витамина.</p>
Е	<p><i>Предпосылка:</i> Гипергликемия, гиперинсулинемия и ИР могут увеличивать выработку свободных радикалов и, таким образом, способствовать окислительному стрессу. Окислительный стресс, в свою очередь, может способствовать гликированию гемоглобина и ухудшать передачу сигналов инсулина и его секрецию β-клетками. Антиоксиданты, такие как витамин Е, могут оказывать благотворное влияние на гликемический контроль при СД2.</p> <p><i>Текущие данные:</i> Основываясь на данных, проанализированных в ходе РКИ, недостаточно доказательств, подтверждающих потенциальный положительный эффект добавок витамина Е на повышение уровня HbA1c, уровня глюкозы натощак и концентрации инсулина у пациентов с предиабетом.</p>
С	<p><i>Предпосылка:</i> хроническое воспаление низкой степени тяжести и окислительный стресс играют ключевую роль в развитии ИР и СД2, а также связанных с ними осложнений. Витамин С — это питательный микроэлемент с мощными антиоксидантными свойствами.</p> <p><i>Текущие данные:</i> Результаты систематических обзоров и мета-анализов показали, что в целом витамин С не влиял на концентрации глюкозы, инсулина и HbA1c. Но анализ подгрупп пациентов выявил, что наибольшее снижение концентрации глюкозы наблюдалось у пациентов с СД2, лиц пожилого возраста и при более длительном приеме пищевых добавок.</p>

	Персонализированный прием витамина С может представлять собой возможную будущую стратегию повышения пользы и эффективности вмешательств. Однако результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за ограничений проанализированных первичных исследований.
В	<i>Предпосылка:</i> витаминов группы В, регулируя синтез гомоцистеина, эти витамины могут снизить риск СД2 за счет снижения ИР и окислительного стресса. <i>Текущие данные:</i> Существует связь между низким содержанием витаминов группы В и риском СД2, особенно у лиц старше 60 лет. Поскольку с помощью обычных тестов возможно провести оценку содержания фолиевой кислоты, витамина В12 и гомоцистеина в крови, важно проводить эти анализы у пациентов с предиабетом, чтобы принимать добавки в случае дефицита фолиевой кислоты и витамина В12.

В научной литературе оценивалось влияние потребления некоторых минералов, в частности цинка, магния, селена и кальция, на метаболизм глюкозы.

Цинк является элементом, способным влиять на гомеостаз глюкозы у животных и человека. Недавний систематический обзор и метаанализ 32 РКИ (14 стран, n=1700), показал, что в группах, получавших добавки цинка, по сравнению с контрольными группами наблюдалось статистически значимое снижение уровня глюкозы натощак, улучшение ИР, и HbA1c. Средняя доза элементарного цинка, использовавшаяся в проанализированных исследованиях, составляла 35 мг / сут (диапазон: 4-240 мг / сут; среднее значение: 30 мг / сут), продолжительность - от 1 до 12 месяцев. Таким образом, добавки на основе цинка могут сыграть потенциальную роль в качестве дополнительного лечения в профилактике и лечении предиабета и СД2, особенно у пациентов, которые не достигают нормы потребления цинка [8].

Изменения гомеостаза селена в контексте измененного метаболизма глюкозы вызывают большой интерес в научном сообществе. Селен представляет собой фундаментальный компонент селеновых белков, которые играют важную роль в окислительно-восстановительном гомеостазе, в метаболизме гормонов щитовидной железы и в защите от окислительного стресса и воспаления. Имеющихся на сегодняшний день данных недостаточно, чтобы сделать выводы о целесообразности применения добавок селена у пациентов с предиабетом. Однако полученные результаты свидетельствуют о важности дальнейшего изучения роли селена в метаболизме глюкозы [8].

Другим минералом, недостаток которого, по-видимому, связан с НГН и дислипидемией, является хром. Однако данных недостаточно, чтобы рекомендовать добавки хрома пациентам с предиабетом.

Многочисленные исследования, изучавшие влияние добавок магния и кальция на показатели метаболизма, пришли к общему выводу о том, что адекватное потребление магния может играть важную роль в управлении метаболизмом глюкозы и в случае недостаточного потребления с пищей, при наличии предиабета, могут быть полезны добавки магния; 2) если потребление кальция с пищей неадекватно, полезно предложить пациентам с предиабетом добавки кальция (500 мг / сут) [8].

Алкоголь

Всесторонние обзоры и метаанализы свидетельствуют о защитном эффекте умеренного употребления алкоголя на риск развития СД2 с более высокой частотой СД у лиц, воздерживающихся от алкоголя, и у заядлых потребителей. Умеренное потребление алкоголя в пределах 6-48 г/сут (0,5–3,4 порции напитка) было связано со снижением частоты развития СД2 на 30-56%. Метаанализ и систематический обзор, в которых изучалось влияние конкретных видов употребления алкогольных напитков на заболеваемость СД2, показали, что употребление вина было связано со значительно более низким риском развития СД по сравнению с меньшим снижением риска при употреблении пива и крепких спиртных напитков [25]. Потребление красного вина может быть полезным в определенных количествах, поскольку оно содержит некоторые биологически активные соединения, такие как полифенолы (антоцианы, флавоны, алкифенолы, фенольные кислоты, лигнаны и стильбены). Полифенолы могут стимулировать поглощения глюкозы тканями, следовательно, улучшать чувствительность к инсулину [8]. Хотя эпидемиологические данные свидетельствуют о корреляции между потреблением алкоголя и риском развития СД, это не говорит, что медицинские работники должны рекомендовать воздерживающимся начать употреблять алкоголь [5].

Кофе

Кофе — один из самых потребляемых напитков в мире. Его обычно принимают в виде обжаренного кофе и, как таковой, он представляет собой сложную смесь из более чем 1000 биологически активных соединений, некоторые из которых обладают потенциально терапевтическим антиоксидантным, противовоспалительным или противоопухолевым действием. Основные активные соединения включают кофеин, хлорогеновые кислоты и дитерпены кафестол и кахвеол. Существует несколько вероятных биологических механизмов, которые могут способствовать обратной связи между потреблением кофе и риском СД2: хлорогеновая кислота, фенольное соединение, является основным компонентом кофе и, как было показано, снижает концентрацию глюкозы в крови в экспериментах на животных. Хлорогеновая кислота может снижать всасывание

глюкозы в кишечнике за счет конкурентного ингибирования глюкозо-6-фосфатной трансферазы и за счет уменьшения натрий-зависимого транспорта глюкозы в везикулы мембраны щеточной каемки, снижения окислительного стресса благодаря своим антиоксидантным свойствам, а также снижения выработки глюкозы печенью. Хлорогеновая кислота, среди многочисленных биологически активных соединений, присутствующих в кофе, является основным соединением, ответственным за обнаруженные положительные эффекты кофе.

Многочисленные исследования, систематические обзоры и метаанализы позволяют сделать заключение, что потребление кофе в значительной степени связано с более низким риском СД2. В частности, по сравнению с отсутствием употребления кофе, потребление шести чашек кофе в день было связано со снижением риска СД2 на 33% [8].

Вода

Надлежащая гидратация играет решающую роль в предотвращении или влиянии на эволюцию предиабета в СД2. Несколько перекрестных исследований показали снижение риска СД2 при более высоком потреблении воды [26, 27]. Была выявлена четкая тенденция к низкому потреблению воды в группах, отнесенных к группе высокого риска развития СД2. Общее потребление напитков не было связано с риском развития СД2, и не наблюдалось существенных различий в общем потреблении между группами риска. Наконец, анализы показали, что каждая порция воды объемом 240 мл, выпиваемая в день, была связана со снижением риска СД2 на 0,72 балла. Повышенный риск СД2, фактически, был связан с более низким потреблением воды, а 1 стакан воды в день был связан со снижением уровня HbA1c на 0,4% у мужчин, то есть у мужчин 1 стакан простой воды в день на 22% снизил шанс иметь HbA1c \geq 5-5%. Однако не было доказательств связи с уровнем HbA1c у женщин. Замена воды другими напитками не была связана со снижением вероятности HbA1c \geq 5-5%.

Механизмы, которые потенциально связывают большее потребление воды с лучшим контролем гликемии, можно резюмировать следующим образом: несомненно, потребление воды является показателем здорового образа жизни, особенно если оно связано с физической активностью и диетой, включающей снижение потребления сахара и более здоровую пищу. Кроме того, потребление негазированной воды, возможно, связано с увеличением чувства сытости, что приводит к потенциальному снижению поступления энергии. Эти факторы способствуют улучшению уровня гликемии как косвенно (через стабильность веса), так и напрямую (через снижение и/или более низкие пики концентрации глюкозы в крови). Прием воды также способствует гидратации и,

следовательно, снижению секреции аргинина-вазопрессина (гормона, регулирующего АД и играющего важную роль в контроле гликемии) и увеличению объема плазмы (следовательно, снижению концентрации глюкозы в плазме), оба из которых влияют на гомеостаз глюкозы [8].

Вода не только является важным элементом для нормального метаболизма, но также может быть специфически связана со снижением риска СД2 и, следовательно, проясняет, насколько важно потребление простой воды и правильная гидратация как для профилактики, так и для влияния на эволюцию предиабета в СД2 [8].

Специфический режим питания для лечения предиабета

Наиболее достоверные из доступных исследований, касающиеся рациона питания для профилактики предиабета или СД2, - это средиземноморский рацион с низким содержанием жиров или углеводов. В крупном РКИ-исследовании PREDIMED сравнивали средиземноморский стиль питания с питанием с низким содержанием жиров для профилактики развития СД2, при этом средиземноморский стиль питания приводил к снижению относительного риска на 30% [28].

Эпидемиологические исследования связывают средиземноморский, вегетарианский рационы питания и диетический подход к борьбе с гипертензией (DASH) с более низким риском развития СД2 [5].

Физическая активность

Регулярная физическая активность сама по себе или как часть комплексного плана образа жизни может предотвратить прогрессирование СД2 у лиц высокого риска. Исследования продемонстрировали благоприятный эффект как аэробных упражнений, так и упражнений с отягощениями, а также дополнительные преимущества при сочетании обеих форм упражнений [5].

Физические упражнения все чаще признаются в качестве формы терапии у лиц с СД2, поскольку они эффективны для улучшения физической формы и снижения уровня HbA1c и улучшения других факторов сердечно-сосудистого риска, а также снижения интенсивности гипогликемизирующей терапии.

Немедикаментозные вмешательства подразумевают изменение образа жизни: регулярная физическая активность умеренной интенсивности (быстрая ходьба, плавание, велосипед, танцы) длительностью не менее 30 мин в большинство дней недели (не менее 150 мин в неделю). Физическая активность подбирается индивидуально, с учетом возраста пациента, осложнений, сопутствующих заболеваний, а также переносимости [7].

Физическая активность умеренной интенсивности показала положительный эффект у лиц с предиабетом. Цель для физической активности была выбрана такой, чтобы расход физической активности составлял не менее 700 ккал в неделю. Для удобства перевода эта цель была описана как минимум 150 минут физической активности средней интенсивности в неделю, аналогичной по интенсивности быстрой ходьбе. Участникам рекомендовано распределять свои занятия в течение недели с минимальной частотой три раза в неделю и продолжительностью не менее 10 минут на сеанс. Силовые тренировки продолжительностью не более 75 минут могут быть использованы для достижения общей цели физической активности в 150 минут в неделю [1].

Целью систематического обзора и метаанализа, проведенного в 2018 году, было сравнить влияние высокоинтенсивных интервальных тренировок (ВИИТ) и непрерывных тренировок средней интенсивности (НТСИ) на функциональную работоспособность и кардиометаболические маркеры у лиц с предиабетом, сравнивая ранее опубликованные исследования. Продолжительность исследований составляла от двух до четырех недель для групп пациентов с предиабетом. Во включенных исследованиях использовались различные протоколы ВИИТ и НТСИ. Типы упражнений, продолжительность занятий и интенсивность сильно различались в разных исследованиях. Все упражнения выполнялись после еды и контролировались непосредственным наблюдением или объективными измерениями с помощью пульсометров или акселерометров. Кроме того, испытуемых проинструктировали не изменять свой рацион питания и привычки приема лекарств в течение периода исследования. Обе методики — ВИИТ и НТСИ, показали сходное влияние на САД и ДАД у лиц с предиабетом. ВИИТ, требующие меньших временных затрат, потенциально могут использоваться в качестве метода лечения людей с предиабетом или СД2. Этот тип тренировок вызывает кардиометаболическую адаптацию, аналогичную таковой при НТСИ [29].

Систематический обзор и метаанализ Jadhav R.A. с соавт. (девять исследований, n=1906) был посвящен оценке влияния повышения физической активности на маркеры воспаления у лиц с предиабетом. В качестве показателей результатов были рассмотрены адипонектин, лептин, СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α . Метаанализ показал, что физическая активность с изменением рациона питания или образа жизни или без него снижает уровень лептина (MD -2,11 нг / мл, 95% ДИ -3,81-0,42) и ИЛ-6 (MD -0,15 пг / мл, 95% ДИ -0,25-0,04). Не влияет на уровень адипонектина (MD 0,26 мкг / мл, 95% ДИ -0,42-0,93), СРБ (MD -0,05 мг / л, 95% ДИ -0,33-0,23) и ФНО- α (MD 0,67 пг / мл, 95% ДИ -2,56-3,89) [31].

Регулярные физические упражнения могут помочь предотвратить прогрессирование предиабета до СД2. Несколько исследований показали, что проведение тренировок “высокой” или средней интенсивности приводит к сходному воздействию на САД и ДАД и на кардиометаболическую адаптацию у лиц с предиабетом. Однако высокоинтенсивные интервальные тренировки, требующие меньших временных затрат, потенциально могут использоваться в качестве метода лечения людей с предиабетом или СД2, положительно влияя на соблюдение режима, и один сеанс ВИИТ, по-видимому, также оказывает большее и более длительное воздействие на снижение уровня глюкозы после приема пищи. Физическая активность также, по-видимому, способна модулировать и снижать уровень лептина и ИЛ-6 у этих пациентов, у которых, по определению, повышен уровень провоспалительных маркеров [8].

Проблемы эффективности профилактических вмешательств при предиабете

Обзор семи исследований с участием представителей европеоидной расы показал, что в соответствии с критериями АДА средняя пропорциональная распространенность изолированной НГН, изолированной НГН и НГН+НТГ составляет 58,0%, 20,3% и 19,8%, соответственно [31]. Таким образом, в популяции доминирующей фенотип – НГН (изолированно или в сочетании с НТГ).

Стандартные вмешательства в образ жизни, такие как диеты с низким содержанием жиров и высоким содержанием клетчатки и повышенная аэробная физическая активность, высокоэффективны в снижении заболеваемости СД у лиц с НТГ, независимо от наличия НГН. Наиболее достоверные данные, подтверждающие эффективность вмешательства в образ жизни для профилактики диабета, получены в исследованиях лиц с НТГ. В систематическом обзоре и мета-анализе 32 РКИ, в которых оценивались 14 способов лечения СД, было обнаружено, что ИОЖ снижает частоту диабета на 44% по сравнению с контролем. Из 14 исследований, в которых оценивалось ИЛЖ по сравнению с контролем, 10 человек были рандомизированы исключительно с НТГ. Только в одном исследовании были рандомизированы пациенты с НГН, а в трех исследованиях были рандомизированы пациенты с предиабетом, определенным по различным критериям НГН, НТГ и HbA1C[332]. Стандартные вмешательства оказались неэффективными среди лиц с изолированной НТГ. Стандартные вмешательства в образ жизни в первую очередь направлены на патофизиологические дефекты, связанные с НТГ, в частности, улучшая периферическую чувствительность к инсулину и сохраняя или усиливая функцию β -клеток. Однако они не помогают эффективно бороться с печеночной ИР, которая является ключевым дефектом, лежащим в основе гипергликемии натощак у лиц с изолированной

НГН. Эти выводы укрепляются результатами недавнего метаанализа, в котором были объединены данные четырех РКИ, проведенных в Индии, Японии и Великобритании. В анализ были включены 2794 участника: 1240 (44,4%), 796 (28,5%) и 758 (27,1%) имели изолированное НГН, изолированное НТГ и сочетания ТНГ и НГН, соответственно. После медианы наблюдения 2,5 года риск СД2 был снижен в группе НГН+НТГ на 49%, в группе НТГ – на 35%, но не было обнаружено достоверного влияния на риск СД2 в группе с изолированной НГН [33]. В целом, исходя из имеющихся данных, неудивительно, что эффект от вмешательства в образ жизни различается у лиц с НГН и НТГ. Это согласуется как с различиями в предполагаемой патофизиологии, так и с наблюдаемыми различиями в эпидемиологии этих состояний. Эти результаты, безусловно, необходимость дальнейших исследований с целью более точного фенотипирования лиц с предиабетом и внедрения проверенных эффективных вмешательств для тех, кто с наибольшей вероятностью получит пользу.

Одним из вариантов преимущественного вмешательства для пациентов НГН может быть диетический подход с применением низкокалорийных диет 800-1500 ккал/сут, потенциально способных влиять на механизмы развития НУО, объединяющие печень и островковый аппарат поджелудочной железы (рис.7).

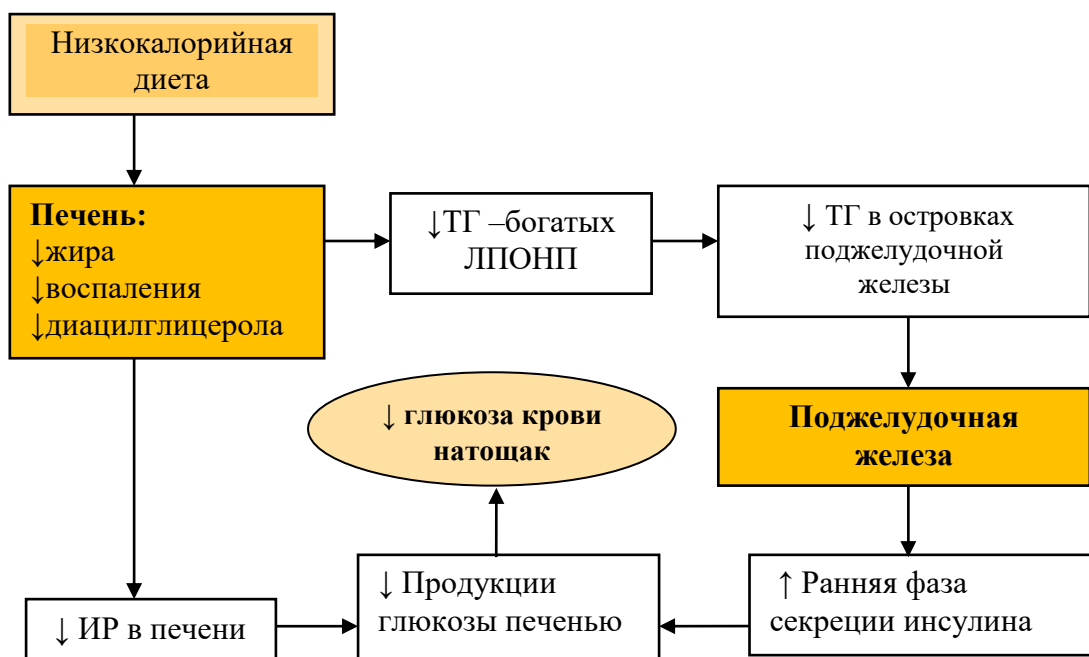


Рис. 7. Потенциальные изменения на фоне низкокалорийной диеты при изолированном нарушении гликемии натощак в рамках гипотезы двойного цикла [34]

Гипотеза двойного цикла постулирует, что хроническое избыточное потребление калорий приводит к повышенному накоплению жира в печени, что приводит к ИР печени

и недостаточному подавлению под действием инсулина выработки глюкозы печенью. Кроме того, избыток жира в печени увеличивает транспорт липидов к поджелудочной железе, ухудшая функцию β -клеток и дополнительно стимулируя выработку глюкозы печенью. Эти самоподкрепляющиеся циклы между печенью и поджелудочной железой в конечном итоге приводят к возникновению гипергликемии [34].

В 2022 г. опубликован *post hoc* анализ PREVIEW Study, включавший 1510 участников с предиабетом (ИМТ ≥ 25 кг/м²; предиабет диагностировался в ПТТГ): у 58 % было изолированное НГН, у 6% было изолированное НТГ и у 36 % было НТГ+НГН; у 73% был нормальный уровень гемоглобина A1c (HbA1c; < 39 ммоль/моль-1, $< 5,7\%$) и у 25% был промежуточный уровень HbA1c (39-47 ммоль / моль-1; 5,7-6,5%). После 8-недельного этапа низкокалорийной диеты (810 ккал / день; 41,2% углеводов, 43,7% белков, 15,1% жиров) средняя потеря веса составила 10,8 кг (10,7%), при этом 82,7% участников достигли целевой потери веса $\geq 8\%$. Индекс печеночной ИР достоверно снизился на 30%, с 76,69 до 47,42, $p < 0,001$. Снижение массы тела привело к снижению среднего уровня глюкозы в плазме крови натощак на 0,36 ммоль/л (6,5 мг/дл), при этом чуть 36,1% достигли нормогликемии натощак [35].

До настоящего времени большинство диетических рекомендаций по лечению и профилактике ИМТ, ожирению и СД2 были сосредоточены на снижении потребления энергии и улучшении качества рациона. Однако, было показано, что нерегулярный режим питания оказывает неблагоприятное влияние на циркадную биологию независимо от калорийности и состава пищи. В настоящее время диетические стратегии показывают, что сосредоточение внимания на времени приема пищи и продолжительности голодания, известном как хронопитание, а не на типе, качестве или количестве пищи, приводит к улучшению метаболических показателей независимо от потери веса.

В небольшом пятинедельной РКИ для сравнения эффектов двух схем ограниченного по времени питания (TRF) у здоровых людей без ожирения (ChiCTR2000029797; $n=90$) оценивалось влияние вмешательств на ИР. Вариант ограниченного по времени (интервального) раннего питания (eTRF) продемонстрировал большую пользу в отношении резистентности к инсулину и связанных с этим метаболических параметров [36]. Bitsanis D. с соавт. (2022) провел систематический обзор РКИ, нерандомизированные контролируемые исследования или клинические исследования, опубликованные на английском языке, в которых изучалась связь ограниченного по времени (интервального) раннего питания (eTRF) и гликемического профиля [37]. Это первый систематический обзор, в котором изучалось влияние режима eTRF без ограничения калорийности на

гликемический профиль у взрослых. При этом варианте питания большая часть приема пищи переносится на более раннее время суток, при этом завтрак подается в 7-8 утра, ужин подается в 2-3 часа дня и не позднее 18 часов вечера, после чего следует голодание до конца дня. Авторы сделали вывод, что TRF может положительно влиять на гликемический профиль при определенных обстоятельствах: здоровые люди с нормальным ИМТ с большей вероятностью получают пользу, но в случае лиц с избыточным весом, ожирением и преддиабетом эффективность, вероятно, будет снижена из-за других факторов, таких как период и/или тип вмешательства. В группе пациентов с ИМТ/ожирением, преддиабетом, как справедливо предполагают авторы, режим eTRF с дополнительным ограничением калорийности, способствующий снижению массы тела, может быть более эффективным [37].

На сегодняшний день по-прежнему существует настоятельная необходимость в дальнейших исследованиях для определения стратегий ИОЖ, специально разработанных для устранения различных патофизиологических дефектов, связанных с изолированной НГН, включая изучение потенциальной эффективности низкокалорийных диет. Как известно, другой важнейшей проблемой осуществления программы по ИОЖ является низкая приверженность пациентов к регулярному выполнению этих рекомендаций. Реализация программ по ИОЖ все еще остается сложной задачей. Одним из возможных решений может быть создание школы для таких пациентов.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕДИАБЕТА

Поскольку снижение массы тела за счет изменения рациона питания и физической активности может быть затруднено в долгосрочной перспективе, людям с высоким риском развития СД2 может потребоваться дополнительная поддержка и различные варианты фармакотерапии [1]. РАЭ предлагает медикаментозную терапию (при отсутствии противопоказаний), если мероприятия по ИОЖ не привели к нормализации показателей углеводного обмена или ранее эти попытки уже были неуспешны [7].

Фармакотерапевтические варианты терапии предиабета подразумевают патогенетические вмешательства, направленные на:

- 1) регуляцию углеводного обмена и профилактику СД2;
- 2) устранение ФР, формирующих НУО и их прогрессирование от предиабета до СД2.

В этом контексте могут потенциально использоваться сахароснижающие препараты, традиционно применяемые в терапии СД2, препараты для лечения ожирения и другие средства.

Был проведен ряд РКИ для оценки преимуществ различных фармацевтических вмешательств для профилактики СД2. Эти исследования показали снижение риска развития СД в диапазоне от 25% до 70% по сравнению с плацебо, в зависимости от используемого препарата и продолжительности наблюдения. Как правило, более высокую пользу от вмешательства получают лица с наибольшим риском СД. Важным условием эффективного и безопасного медикаментозного вмешательства является определение лично ориентированных целей и индивидуальная оценка соотношения риска и пользы. Лицам с НГН могут быть полезны стратегии профилактики, которые в первую очередь нацелены на поддержание массы β -клеток, в то время как пациентам с НТГ может быть полезно лечение, повышающее периферическую чувствительность к инсулину [38].

Сахароснижающие препараты

Метформин

Метформин имеет наибольшее количество данных о безопасности в качестве фармакологической терапии для профилактики диабета [1].

Метформин (диметилбигуанид) является пероральным средством, снижающим уровень глюкозы. Его происхождение можно проследить до растения *Galega officinalis*, также известного, как французская сирень или козья рута. Метформин стал базовым препаратом для терапии СД2. Всасывание препаратов метформина с немедленным высвобождением в основном ограничивается тонкой кишкой с незначительной абсорбцией в желудке или толстой кишке. Биодоступность метформина при приеме внутрь составляет от 50% до 60%, при этом примерно 30% дозы метформина выводится в неизменном виде с калом. На биодоступность влияет моторика желудка, и она может быть снижена при употреблении пищи с высоким содержанием жиров [37]. Концентрация метформина в тощей кишке достигает максимума в 500 мкг/г, что в 30-300 раз превышает концентрацию в плазме [39].

Метформин увеличивает поглощение и утилизацию глюкозы в кишечнике человека посредством не до конца понятных механизмов, одним из которых может быть подавление активности натрийглюкозного контранспортера 1. Метформин увеличивает концентрацию глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), секретируемого L-клетками кишки (в высокой концентрации – в подвздошной кишке) за счет увеличения его секреции

(основной эффект) и/или за счет уменьшения его расщепления ферментом – дипептидил пептидазой 4 типа (ДПП 4, незначительный эффект) (табл. 17).

Таблица 17

Обобщенные эффекты метформина в ЖКТ [39]

Орган	Эффекты
слюнные железы	Секретируется в слюну через ОСТ-3 (переносчик органических катионов) слюнных желез, вызывает дисгевзию
печень	Изменяет выделение желчи, может влиять на активность рецепторов желчных кислот (например, FXR, фарнезоидный X рецептор, TGR5)
кишечник	<ul style="list-style-type: none"> - биодоступность при приеме внутрь составляет 40-60%, 30% выводится в неизменном виде с калом - концентрация метформина в тощей кишке в 30-300 раз выше концентрации в плазме крови - Увеличивает поглощение глюкозы в тонкой и толстой кишке - Увеличивает анаэробное окисление глюкозы в тонкой кишке с образованием пирувата и лактата - большая часть всасывается в тонком кишечнике посредством переносчиков (ОСТ1, PMAT (переносчик моноаминов плазматической мембраны); SERT (переносчик серотонина)). Переносчики неспецифичны, лекарственные взаимодействия могут вызвать непереносимость метформина - увеличивает концентрацию ГПП-1 за счет увеличения секреции и снижения активности дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) (эффекты прямые и не прямые через нейрогормональные пути или через изменения уровня желчных кислот) - увеличивает накопление желчных кислот в кишечнике, за счет снижения абсорбции в подвздошной кишке. Может быть причиной снижения уровня ХС при длительном применении. - изменяет микробиом: снижение общего бактериального разнообразия, увеличивает уровень <i>Akkermansia muciniphila</i> (косвенно может способствовать снижению уровня глюкозы крови). Может быть причиной непереносимости, что ограничивает применение препарата

Метформин приводит к снижению абсорбции желчных кислот подвздошной кишкой. Увеличение пула желчных кислот может затем стимулировать рецепторы желчных кислот в L-клетках, вызывая увеличение секреции ГПП-1. Это нарушение энтерогепатической циркуляции солей желчных кислот имеет потенциальные последствия для гомеостаза ХС, энтероэндокринной функции и гомеостаза глюкозы: снижается уровень ХС и глюкозы.

Лечение метформином сопровождается заметным увеличением количества бактерий *Akkermansia muciniphila* и связанным с этим увеличением продуцирующих муцин

бокаловидных клеток, это косвенно может способствовать сахароснижающему эффекту метформина. Было высказано предположение, что увеличение количества бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (бутират, пропионат), может снизить гликемию: бутират и пропионат усиливают глюконеогенез в кишечнике, глюкоза поступает в портальную вену, через сложные нейрогормональные влияния это приводит к подавлению глюконеогенеза в печени и повышает чувствительность к инсулину в периферических тканях. Влияние метформина на ось кишечник–мозг укладывается в следующую гипотезу: метформин активирует рецепторы ГПП-1 для повышения активности протеинкиназы А в афферентах блуждающего нерва кишечника, далее через афферентные волокна, ядро одиночного тракта и эфферентные волокна печеночного блуждающего нерва происходит снижение выработки глюкозы печенью [39]. Метформин повышает периферическую чувствительность к инсулину в скелетных мышцах за счет увеличения активности тирозинкиназы рецептора инсулина и транслокации переносчика глюкозы (GLUT-4) в клеточную мембрану.

Метформин также улучшает чувствительность β -клеток поджелудочной железы к глюкозной нагрузке за счет коррекции глюкотоксичности [40].

Одно из самых цитируемых исследований профилактики СД2 на основе ИОЖ и метформина — исследование DPP, — многоцентровое исследование, в котором приняли участие 3234 пациента с предиабетом с рандомизацией на группы для назначения либо интенсивного ИОЖ (направленного на достижение 7% потери массы тела), либо метформина (850 мг два раза в день), либо стандартных рекомендаций по образу жизни. Участники исследования имели избыточный вес или страдали ожирением (средний ИМТ 34 кг/м²), в основном взрослые среднего возраста с уровнем глюкозы натощак 95–126 мг/дл. В последующие 2,8 года после начала вмешательства частота СД2 была снижена на 58% благодаря изменению образа жизни и на 31% при приеме метформина по сравнению с плацебо [41]. В дальнейшем, 88% когорты DPP приняли участие в долгосрочном последующем исследовании (DPPOS), в котором применение метформина было продолжено группе, принимавшей метформин исходно. Частота СД2 была снижена на 34% в группе, придерживавшейся образа жизни, и на 18% в группе, принимавшей метформин, по сравнению с плацебо в последующие 10 лет, через 15 лет (ОР 18%; $p=0,001$) и через 22 года наблюдения (ОР 18%) [42].

В большинстве крупных исследований влияние ИОЖ на заболеваемость СД сохранялось в течение нескольких лет после прекращения активного вмешательства. Действительно, в расширенных отчетах о результатах финского исследования

профилактики диабета (DPS), китайского исследования Da Qing и американского исследования DPP за период от 10 до 30 лет показатели заболеваемости СД2 в группе вмешательства были стабильно ниже [43-46].

Недавние исследования показали многообещающие эффекты метформина для профилактики СД2 в комбинации с агонистами рецепторов ГПП-1 (АргПП1) и ингибиторами ДПП-4 (иДПП-4) [47-49].

Рекомендации по профилактическому применению метформина несколько отличаются в заключениях различных экспертных групп (табл. 18).

Таблица 18

Рекомендации по применению метформина для предотвращения или отсрочки развития СД2 [1, 2, 50]

	Рекомендации
РАЭ (2023)	Рассмотреть возможность применения метформина при неэффективности немедикаментозных вмешательств. Применение метформина по 500–850 мг 2 раза в сутки или метформина с пролонгированным высвобождением 500-750 мг по 2 табл. 1 раз в сутки (в зависимости от переносимости) может быть рассмотрено у лиц с предиабетом – особенно у лиц моложе 60 лет, у лиц с ИМТ ≥ 35 кг/м ² и у женщин с ГСД в анамнезе
АДА (2024)	Рассмотрите возможность добавления метформина к вмешательству в образ жизни, особенно для пациентов с: <ul style="list-style-type: none"> ● ИМТ ≥ 35 кг / м², ● Возраст 25-59 лет ● Уровень глюкозы натощак > 6,1 ммоль / л (110 мг / дл) ● HbA1c > 6,0% ● Гестационный диабет в анамнезе.
NICE (2020)	Рассмотрите возможность назначения метформина (+ вмешательство в образ жизни) людям, у которых уровень HbA1c повышается, несмотря на вмешательство в образ жизни, или когда пациент не в состоянии принять меры по изменению образа жизни, особенно если ИМТ превышает 35 кг/м ² . Прекратите прием через 6-12 месяцев, если симптомы не улучшаются. Также рассмотрите возможность применения орлистата для снижения веса, если ИМТ превышает 28 кг / м ²
Европейская группа экспертов (2010)	Рассмотрите метформин или акарбозу для профилактики диабета у людей с НТГ. Рассмотрите орлистат для пациентов с ожирением
ESC (2019)	Учитывайте изменения образа жизни только для снижения риска, впервые возникшего СД и сердечно-сосудистого риска, без рекомендаций по фармакологическому вмешательству у людей с предиабетом

АДА рекомендует рассматривать применение метформина для профилактики СД2 у взрослых с ИМТ ≥ 35 кг/м², в возрасте ≤ 60 лет, с более высоким уровнем глюкозы в плазме крови натощак ($\geq 6,1$ ммоль/л) и более высоким уровнем HbA1C ($\geq 6,0\%$), а также у женщин с предшествующим ГСД [1]. РАЭ рекомендует применение метформина по 500–850 мг 2 раза в сутки или метформина с пролонгированным высвобождением 500-750 мг по 2 табл. 1 раз в сутки (в зависимости от переносимости) у лиц с предиабетом – особенно у лиц моложе 60 лет, у лиц с ИМТ ≥ 35 кг/м² и у женщин с ГСД в анамнезе [7]. Следует отметить, что существуют сдерживающие факторы длительного приема метформина.

Внимательный анализ крупных исследований профилактики СД2 показывает, что ИОЖ более эффективно, чем метформин, в предотвращении развития СД2. В исследовании DPP среди пациентов с предиабетом, рандомизированных для получения метформина, польза физических упражнений была снижена у пациентов, которым назначали метформин (DPP, 2002). Таким образом, хотя результаты программы DPP подтвердили долгосрочную безопасность и преимущества метформина для снижения массы тела, анализ также показал, что метформин снижает преимущества вмешательства в образ жизни [51]. В небольших краткосрочных (12-14 недель) РКИ в группах пациентов с предиабетом и в группе здоровых пожилых пациентов показано, что метформин снижает эффект физических тренировок в отношении повышения чувствительности к инсулину или прироста мышечной массы [51, 52]. Однако эти результаты противоречат накапливающимся данным, свидетельствующим о том, что метформин может различными путями регулировать воспаление, аутофагию и митохондриальный биогенез, в итоге оказывая положительное влияние скелетные мышцы при таких заболеваниях и состояниях как мышечная дистрофия Дюшенна, статин-ассоциированная миопатия, возрастассоциированная саркопения [53]. Безусловно, требуются дальнейшие исследования эффектов метформина на скелетную мускулатуру в долгосрочной перспективе.

Заслуживает внимание и тот факт, что длительное применение метформина может быть связано с дефицитом витамина B12, что может наблюдаться у 6-30% пациентов и, возможно, может быть следствием изменений в микробиоте, кишечной моторике и/или в кальций-зависимом транспорте внутреннего фактора Кастла [54]. Следует рассмотреть возможность периодической оценки уровня витамина B12 у лиц, получающих метформин, особенно у лиц с анемией или периферической нейропатией [1].

В РФ применение метформина для профилактики СД2 регламентируется актуальными клиническими рекомендациями. Рекомендуется применение метформина у лиц с предиабетом (особенно у лиц моложе 60 лет, у лиц с ИМТ ≥ 35 кг/м² и у женщин с ГСД в анамнезе), если мероприятия по изменению образа жизни неэффективны или имеется очень высокий риск развития заболевания с целью профилактики развития СД 2 (уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств – 2) [55].

Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы (ТЗД) являются сенсibilизаторами инсулина. Они активируют гамма-изоформу рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR γ), усиливают поглощение глюкозы скелетными мышцами и адипоцитами, повышают чувствительность к инсулину и, следовательно, улучшают функцию β -клеток поджелудочной железы [41].

В плацебо-контролируемом РКИ DeFronzo RA с соавт. (ACT NOW, 2013) изучалась профилактическая эффективность пиоглитазона в группе 441 пациентов с НТГ. Пациенты были рандомизированы для получения пиоглитазона (45 мг/сут) или плацебо и наблюдались в среднем 2,4 года. Индексы чувствительности к инсулину, секреции инсулина/ИР и функции β -клеток рассчитывали по концентрациям глюкозы в плазме крови, инсулина и С-пептида во время ПТТГ в начале и в конце исследования. СД2 развился у 45 пациентов, получавших плацебо, по сравнению с 15 пациентами, получавшими пиоглитазон (ОР 0,28 (95% ДИ 0,15-0,49); $p < 0,0001$); 48% пациентов, получавших пиоглитазон, вернулись к нормальной толерантности к глюкозе по сравнению с 28% пациентов, получавших плацебо ($p < 0,005$). Более высокий конечный статус толерантности к глюкозе (нормальная толерантность > НТГ > СД2) был связан с улучшением чувствительности к инсулину (ОШ 0,61 (95% ДИ 0,54-0,80)), секреции инсулина (ОШ 0,61 (95% ДИ 0,50-0,75)) и функции β -клеток (ОШ 0,26 (95% ДИ 0,19-0,37); $p < 0,0001$). Авторы заключили, что как улучшение чувствительности к инсулину, так и усиление секреции инсулина были тесно связаны с конечным статусом толерантности к глюкозе у пациентов с НТГ, получавших пиоглитазон или плацебо. Однако самым сильным фактором, связанным с окончательным статусом толерантности к глюкозе, было улучшение индекса «секреция инсулина/ИР». Был сделан вывод, что сохранение / улучшение функции β -клеток является основным механизмом, с помощью которого пиоглитазон предотвращает СД2 и улучшает толерантность к глюкозе [56]. Дополнительный анализ показал, что эффекты пиоглитазона у молодых и пожилых людей

с предиабетом, наблюдались в равной степени: у пожилых людей наблюдалось аналогичное или большее улучшение метаболических ФР, демонстрируя, что пиоглитазон полезен для профилактики СД у пожилых людей [57]. В исследовании ACT NOW у 293 пациентов (плацебо n = 138; пиоглитазон, n = 152) медиана наблюдения составила 11,7 месяца после прекращения приема препарата. Было отмечено, что 1) защитный эффект пиоглитазон на частоту развития СД ослабевал после прекращения терапии; 2) кумулятивная частота развития СД у лиц, получавших пиоглитазон, оставалась значительно ниже (на 56%), чем группе плацебо, и у большего числа лиц, получавших пиоглитазон, сохранялась нормальная толерантность к глюкозе (23% в сравнении с 13,8% в группе плацебо); 3) подтвердилось предположение о доминирующем профилактическом действии пиоглитазона на секрецию инсулина: сильным предиктором развития СД в отдаленном периоде был низкий индекс «секреция инсулина/ИР» [58].

Опасения по поводу побочных эффектов ТЗД охладили энтузиазм по поводу использования пиоглитазона для профилактики СД2. Нежелательные эффекты включают задержку жидкости, повышенный риск СН, увеличение массы тела, потерю плотности костной ткани и повышение риска остеопоротических переломов [59]. Следует отметить, что на данный момент в Российской Федерации зарегистрирован только комбинированный препарат (пиоглитазон/аглиптин), содержащий пиоглитазон и применяемый только для лечения СД2.

Ингибиторы альфа-глюкозидазы

Препараты действуют путем конкурентного ингибирования фермента альфа-глюкозидазы и уменьшения всасывания углеводов из тонкого кишечника, тем самым снижая уровень глюкозы после приема пищи [41].

Акарбоза - это средство, которое используется для лечения СД2 около 30 лет; предотвращает постпрандиальную гипергликемию, подавляя переваривание углеводов в тонком кишечнике. Некоторые исследования показали, что акарбоза также оказывает эффект снижения веса за счет увеличения количества ГПП-1 (табл. 19).

Поскольку в течение последних 10-15 лет предпочтение отдавалось методам лечения на основе инкретинов, использование акарбозы при лечении СД2 снизилось [59].

Возможные механизмы воздействия акарбозы при СД [59]

Тип эффекта	Эффект	Механизм
Всасывание глюкозы	Снижение	Конкурентно ингибирует всасывание α -глюкозидаз в тонком кишечнике
Чувствительность к инсулину	Увеличение	Снижает уровень глюкозы в крови после приема пищи и инсулина
Активность DPP-4	Снижение	Повышает уровень глюкозы после приема пищи в тонком кишечнике
Уровень циркулирующего GLP-1	Увеличение	Стимулирует секрецию GLP-1 в тонком кишечнике
Содержимое кишечника	Увеличение	Положительно влияет на микробиоту за счет увеличения содержания олигосахаридов в пищеварительном тракте

В плацебо-контролируемом исследовании профилактического эффекта акарбозы (STOP-NIDDM, 2002) участвовало 1368 пациентов с НТГ (682 из них получали акарбозу, 686 – плацебо). У 32% пациентов, рандомизированных на прием акарбозы, и у 42% пациентов, рандомизированных на прием плацебо, развился СД2 в течение 3,3-летнего периода наблюдения (ОР 0,75 (5% ДИ 0,63-0,90); $p=0,0015$). Акарбоза значительно увеличивала возврат НТГ к нормальной толерантности к глюкозе (ОР 1,42, 95% ДИ 1,24-1,62; $p<0,0001$). В конце исследования лечение плацебо в течение 3 месяцев было связано с увеличением конверсии НТГ в СД2. Наиболее частыми побочными эффектами лечения акарбозой были метеоризм и диарея. Около четверти когорты (31% в группе акарбозы) не завершили исследование, и это было связано с побочными эффектами акарбозы со стороны ЖКТ [60].

В 2019 году были опубликованы результаты исследование Acarbose Cardiovascular Evaluation (ACE), двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ фазы 4, в котором участвовали пациенты с ИБС и НТГ. Целью исследования была оценка эффективности акарбозы в отношении снижения частоты сердечно-сосудистых событий и СД2. Регресс НУО определялся как снижение гликемии натощак $<6,1$ ммоль/л и в ППТГ $<7,8$ ммоль/л. Пациенты были рандомизированы (1:1) для перорального приема акарбозы (50 мг три раза в день; $n=3272$) или плацебо ($n=3250$). Медиана наблюдения за пациентами составила 5 лет. В результате было показано, что акарбоза не снижала риск основных нежелательных сердечно-сосудистых событий, но снижала частоту развития СД2. СД развивался реже в

группе, принимавшей акарбозу (13%; 3,17 на 100 человеко-лет), по сравнению с группой, принимавшей плацебо (16%; 3,84 на 100 человеко-лет; соотношение частот 0,82, 95% ДИ 0,71-0,94, $p=0,005$). Желудочно-кишечные подобные эффекты были наиболее частой причиной отмены препарата или изменения дозы (7% в группе акарбозы и 5% в группе плацебо; $p<0,001$) [26]. Профилактический эффект был выше у участников, не принимавших иАПФ или БРА (1,36, 95% ДИ 1,21-1,53), $p=0,0006$). Вероятность сохранения нормогликемического регресса не различалась между группами ($p=0,41$) [61, 62].

В РФ применение акарбозы для профилактики СД2 регламентируется актуальными клиническими рекомендациями. Рекомендуется применение акарбозы (при хорошей переносимости) лицам с НТГ, если мероприятия по изменению образа жизни неэффективны или имеется очень высокий риск развития заболевания с целью профилактики развития СД 2 (уровень убедительности рекомендаций А; (уровень достоверности доказательств – 2) [54].

Ингибиторы котрансформатора натрия и глюкозы-2 (иНГЛТ2)

НГЛТ2 экспрессируется в проксимальных канальцах и опосредует реабсорбцию примерно 90% отфильтрованной глюкозы в почках. Ингибиторы НГЛТ2 способствуют выведению глюкозы почками и тем самым незначительно снижают повышенный уровень глюкозы в крови [41].

Предварительный объединенный анализ исследований DAPA-CKD и DAPA-HF предполагает, что дапаглифлозин (10 мг в сутки) может снижать впервые возникший СД2 по сравнению с плацебо (ОР 0,67 (95% ДИ 0,51-0,88)). В объединенном анализе отобранных 4 003 участников, у которых ранее не было диагноза СД2 (средний возраст 63 года, среднее значение HbA1C 5,7%), дапаглифлозин снижал частоту впервые выявленного СД2 (определяемого как наличие HbA1C $\geq 6,5\%$ при двух последовательных контрольных посещениях или клинический диагноз СД2, который привел к назначению сахароснижающих средств) примерно на треть. Общая частота впервые выявленного СД2 составила 2,6 случая на 100 пациенто-лет в группе дапаглифлозина по сравнению с 3,9 случая на 100 пациенто-лет в группе плацебо (ОР 0,67; 95% ДИ 0,51-0,88; $p=0,0040$). Лечение было преимущественно полезным у участников с предиабетом.

Возможные механизмы профилактического воздействия иНГЛТ2 включают защиту β -клеток поджелудочной железы от глюкотоксичности, снижение массы тела и улучшение чувствительности печени к инсулину. Улучшение ХБП и СН, возможно,

способствует повышению чувствительности к инсулину [63]. Необходимо проспективное РКИ, чтобы подтвердить, действительно ли дапаглифлозин предотвращает СД2. В 2025 г. планируется завершение проспективного одноцентрового исследования фазы II в параллельных группах (начало скрининга - декабрь 2023 г.), целью которого является оценка эффективности дапаглифлозина в отношении профилактики СД2 в группе пациентов с предиабетом. Участники будут стратифицированы по полу, а затем случайным образом распределены по интервенционной и контрольной группам. Пациентам основной группы будет назначаться дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут в дополнение к ИОЖ, в то время как пациентам контрольной группы будет назначаться только ИОЖ [64].

Хотя эмпаглифлозин не продемонстрировал значимой пользы для профилактики СД2 у пациентов с СН и предиабетом в исследовании EMPEROR-Preserved (ОР: 0,84; 95% ДИ 0,65–1,07) и исследовании EMPEROR-Reduced (ОР: 0,86; 95% ДИ 0,62–1,19), соотношения рисков соответствовали потенциальной пользе [41].

Недавний метаанализ четырех РКИ показал (n=5655), что иНГЛТ2 (эмпаглифлозин и дапаглифлозин) были достоверно связаны с более низким риском впервые возникшего СД2 (ОР 0,79; 95% ДИ 0,68-0,93) без повышения риска гипогликемии у взрослых с предиабетом и СН или ХБП. Относительный риск впервые возникшего СД при применении дапаглифлозина и эмпаглифлозина составил 0,68 (95% ДИ 0,52-0,89) и 0,87 (95% ДИ 0,72-1,04), соответственно [65]. Необходимы дальнейшие исследования для оценки пользы иНГЛТ2 в профилактике СД2 в сочетании с ИОЖ среди населения с высоким риском развития предиабета.

Препараты класса иНГЛТ2 на сегодняшний день не имеют предиабет в качестве показания к применению.

Применение препаратов для снижения массы тела при предиабете

Орлистат

Орлистат действует путем обратимого ингибирования липаз желудка и поджелудочной железы. Он также повышает уровни ГПП-1 после приема пищи [41]. В объединенном анализе, проведенном Neumsfield et al. (2000), орлистат по сравнению с плацебо снизил совокупную заболеваемость СД за 2 года на 61% (7,6% в группе плацебо по сравнению с 3,0% в группе орлистата) среди пациентов с НТГ. Однако из-за побочных эффектов орлистата только 69% участников завершили исследование [66].

Исследование XENDOS (4-летнее двойное слепое проспективное исследование; n=3305 пациентов с ожирением и предиабетом) показало, что кумулятивная частота СД2 составила 9,0% при приеме плацебо и 6,2% при приеме орлистата (120 мг/сут), что соответствует снижению риска на 37,3% (p=0,0032). Независимо от приема орлистата или плацебо ОР развития СД2 был выше у пациентов с НТГ, мужчин, пожилых пациентов и пациентов с более высоким ИМТ [67].

Орлистат не имеет предиабет в качестве показания к применению.

Комбинированные препараты центрального действия

Фентермин/топирамат

Фентермин является симпатомиметическим препаратом, который стимулирует высвобождение норадреналина в гипоталамусе, подавляет аппетит и увеличивает чувство сытости. Действие топирамата изучено недостаточно, но предполагается, что оно воздействует на рецепторы альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) и каинитовые рецепторы для уменьшения тяги к еде, а также на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты для увеличения расхода энергии [6]. В исследовании CONQUER оценивалась эффективность комбинации фентермин/топирамат в качестве дополнения к ИОЖ для снижения веса и метаболического риска у лиц с избыточным весом и ожирением с двумя или более ФР. Развитие СД2 было меньше в группе «фентермин 15 мг/топирамат 92 мг» по сравнению с плацебо после 56 недель вмешательства (1,7% против 3,6%; ОР 0,47; 95% ДИ 0,25-0,88) [68]. Анализ подгрупп исследования CONQUER, включающий пациентов с предиабетом и/или метаболическим синдромом на исходном этапе, показал, что ежегодная частота СД2 составила 1,3% при приеме высоких доз фентермина/топирамата и 6,1% при приеме плацебо [69].

Налтрексон/бупропион

Бупропион - это ингибитор обратного захвата норэпинефрина и дофамина, который стимулирует нейроны проопиомеланокортина (POMC) в гипоталамусе с последующим эффектом увеличения чувства сытости. Налтрексон предотвращает повторное ингибирование нейронов POMC β-эндорфином и синергично работает с бупропионом, увеличивая чувство сытости. Ни в одном из известных исследований эффективности налтрексона/бупропиона среди пациентов с ожирением (COR-I, COR-II, COR-BMOD, COR-Diabetes) целенаправленно не изучалось прогрессирование предиабета в СД2, но было отмечено снижение уровня глюкозы крови по сравнению с плацебо [41].

Препараты фентермин/топирамат и налтрексон/бупропион не зарегистрированы в РФ.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

АрГПП-1 являются, пожалуй, наиболее перспективными препаратами как в терапии ожирения, так и для лечения предиабета. Считается, что помимо контроля гликемии, они также уменьшают нейровоспаление, способствуют росту нервов, улучшают сердечную функцию, подавляют аппетит, задерживают опорожнение желудка, регулируют липидный обмен и уменьшают отложение жира [41].

В исследовании SCALE (2017) по изучению ожирения и предиабета участвовало 2254 взрослых пациентов с предиабетом и ИМТ ≥ 30 кг/м² или ≥ 27 кг/м² с сопутствующими заболеваниями (средний возраст 47 лет, средний ИМТ 39 кг/м²). Участники были рандомизированы для получения лираглутида в дозе 3 мг/сут и плацебо в качестве дополнения к ИОЖ. Время до начала СД2 в группе лечения лираглутидом было в 2,7 раза больше по сравнению с плацебо (95% ДИ 1,9-3,9, $p < 0,0001$; ОР 0,21, 95% ДИ 0,13-0,34). Однако около половины участников отказались от участия в исследовании. На основании анализа, учитывающего недостающие данные, частота СД2 была снижена на 66% (ОР 0,34, 95% ДИ 0,22-0,53) при приеме лираглутида по сравнению с 36% при приеме плацебо [70].

Эффект семаглутида в профилактике СД2 оценивался в сравнении с плацебо у лиц с избыточной массой тела или ожирением в исследованиях программы STEP. В *post-hoc* анализе STEP 1 и STEP 4 было показано, что семаглутид в дозе 2,4 мг может снизить 10-летний риск прогрессирования СД2 на 61%, независимо от исходного гликемического статуса (по сравнению со снижением на 13% в группе плацебо ($p < 0,01$)). Наибольшее снижение риска произошло в первые недели (0-20 недель), с 21% до 11%. Показатели риска дополнительно снижались при продолжении приема семаглутида (20-68 недели), но увеличивались при переходе на плацебо (снижение на 32% по сравнению с увеличением на 41%, $p < 0,01$) [71].

Тирзепатид, двойной агонист рецепторов ГИП/ГПП-1, был недавно одобрен FDA (в мае 2022 года) для лечения СД2 (в РФ не зарегистрирован, 2024). В 72-недельном исследовании SURMOUNT-1 у 40,6% пациентов исходно был предиабет. В конце исследования 95,3% участников вернулись к нормогликемии по сравнению с 61,9% участников в группе плацебо. Также наблюдалось заметное снижение уровня инсулина натощак в группах лечения. Вероятно, это связано со значительной потерей массы тела, которая наблюдалась при приеме тирзепатида (снижение массы тела на 15-20,9%), однако

необходимы будущие специализированные исследования, чтобы подтвердить роль тирозина в профилактике СД2 [72].

Препараты класса АрГПП-1 не имеют предиабет в качестве показания к применению.

Возможности применения других несахароснижающих препаратов

Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) улучшают эндотелийзависимую вазодилатацию и снижают заболеваемость и смертность при СН и ХБП, включая диабетическую нефропатию. иАПФ также улучшают фибринолитическую функцию эндотелия и снижают риск тромботических осложнений, таких как ИМ. Учитывая, что ангиотензин II и альдостерон изменяют чувствительность к инсулину, был значительный интерес к применению иАПФ или БРА для предотвращения прогрессирования предиабета до СД при одновременном снижении сердечно-сосудистого риска [73].

Различные исследования показали, что ингибирование РААС может снижать частоту впервые возникшего СД2 у пациентов с АГ или без нее, или с высоким риском СД2. Снижение риска объяснялось гемодинамическими эффектами, такими как улучшение доставки инсулина и глюкозы к периферическим скелетным мышцам, негемодинамическими эффектами, включая прямое воздействие на транспорт глюкозы и сигнальные пути инсулина, которые в совокупности снижают ИР [41].

Один из первых метаанализов впервые выявленного СД2 в отдельных исследованиях, включавших использование блокады РААС, действительно показал более низкое соотношение рисков (ОР 0,78; 95% ДИ 0,74-0,88). Однако в большинстве этих исследований частота СД2 не учитывалась в качестве заранее определенной конечной точки [74]. Рамиприл (до 15 мг в день) в исследовании DREAM, двойном слепом РКИ с 5269 участниками с предиабетом (НГН, НТГ) без сердечно-сосудистых заболеваний в течение 3-летнего наблюдения не снижал частоту развития СД2, но значительно увеличивал частоту регресса НУО до нормогликемии [75].

В двойном слепом РКИ (9306 пациентов с НТГ и ССЗ или ФР) применение валсартана в течение 5 лет наряду с ИОЖ привело к относительному снижению частоты СД2 на 14% [76].

Витамин D

Гипотеза о том, что уровень витамина D может влиять на риск развития СД2, биологически правдоподобна, поскольку сообщалось о нарушении функции β -клеток поджелудочной железы и резистентности к инсулину при низком уровне 25-гидроксивитамина D в крови [77]. Однако, подобные данные нельзя экстраполировать на пациентов с нормальным уровнем витамина D, иначе – нельзя делать вывод о преимуществах дополнительного назначения витамина D вне зависимости от его исходного статуса.

В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ оценивалась безопасность и эффективность перорального приема витамина D3 (холекальциферол; 4000 МЕ в день) для профилактики СД у взрослых с высоким риском развития СД2 [78]. В исследование D2d были включены 2423 взрослых пациентов с предиабетом, рандомизированные для приема 4000 единиц витамина D3 в день или плацебо, независимо от исходного уровня витамина D. Медиана наблюдения составила 2,5 года. За время наблюдения СД2 развился у 293 участников в группе витамина D и у 323 в группе плацебо (9,39 и 10,66 случая на 100 человеко-лет соответственно). Коэффициент риска для приема витамина D по сравнению с плацебо составил 0,88 (95% ДИ 0,75-1,04; $p=0,12$), что не свидетельствует о значимом снижении частоты СД2 среди исследуемой популяции [78]. Дополнительный анализ исследования D2d показал, что участники, у которых сохранялся более высокий уровень витамина D в сыворотке крови во время наблюдения, имели сниженный риск развития СД. Исследователи сделали вывод, что ежедневный прием витамина D для поддержания уровня 25 (ОН) D в сыворотке крови ≥ 100 нмоль/л (≥ 40 нг/мл) является многообещающим подходом к снижению риска развития СД у взрослых с предиабетом [79].

Метаанализ Pittas AG с соавт. (2023) трех РКИ, в которых тестировался холекальциферол в дозе 20 000 МЕ (500 мкг) еженедельно; холекальциферол в дозе 4000 МЕ (100 мкг) ежедневно или эльдекальцитол в дозе 0.75 мкг в день по сравнению с плацебо в группах пациентов с предиабетом, показал, что у взрослых с предиабетом витамин D был эффективен в снижении риска развития СД [78, 80].

В испанском проекте SUN, в котором приняли участие в общей сложности 18 594 участника (60,5% составляли женщины; средний возраст $38,0 \pm 12,2$ лет; медиана наблюдения 13,5 лет), у 209 человек был диагностирован СД2. Среднее значение прогнозируемого содержания витамина D в сыворотке крови составило $19,9 \pm 2,32$ нг/мл. Была обнаружена значительную обратную связь между прогнозируемыми уровнями витамина D в сыворотке крови и риском развития СД2 после корректировки на

потенциальные факторы. Большинство случаев СД2 (n= 118) были обнаружены в первом квартиле прогнозируемого содержания витамина Д в сыворотке крови. В этой проспективной когорте взрослых испанцев риск развития СД2 снижался в самых высоких квартилях прогнозируемого уровня витамина Д в сыворотке по сравнению с самым низким квартилем, независимо от ожирения и других потенциальных факторов, препятствующих развитию СД2. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что более высокие уровни витамина Д на исходном уровне могут быть связаны со снижением риска развития СД2 [81].

Тестостерон

Установлено, что уровни тестостерона у пациентов с СД 2 типа ниже таковых у здоровых мужчин в среднем на 2,5 нмоль/л, а распространенность гипогонадизма при СД выше, чем в общей популяции, и при СД 2 типа может превышать 50%. Терапия препаратами тестостерона у мужчин с гипогонадизмом может повышать чувствительность к инсулину. Влияние тестостерон-заместительной терапии на углеводный обмен становится очевидным спустя 3-12 мес [2]. У мужчин с избыточным весом часто наблюдается низкая концентрация тестостерона в сыворотке крови, что, в свою очередь, связано с повышенным риском СД2 [82].

В 2021 году опубликованы результаты следования T4DM, двойного слепого плацебо-контролируемого двухлетнего РКИ фазы 3b, проведенного в шести австралийских медицинских центрах. Мужчины в возрасте 50-74 лет (n=1007), с ОТ ≥ 95 см, концентрацией тестостерона в сыворотке крови $\leq 14,0$ нмоль/л (без патологического гипогонадизма) и НТГ или недавно диагностированный СД2 были включены в программу ИОЖ и рандомизированы (1:1) для получения внутримышечных инъекций тестостерона ундеcanoата (1000 мг; n=504) или плацебо (n = 503). Через 2 года 2-часовой уровень глюкозы в ПТТГ $\geq 11,1$ ммоль/л был зарегистрирован у 21% пациентов в группе плацебо и у 12% пациентов в группе тестостерона (ОР 0,59, 95% ДИ 0,43-0,80; p = 0,0007). Эффект лечения не зависел от исходного уровня тестостерона в сыворотке крови [83].

Несмотря на известные предпосылки, актуальные в настоящее время данные об эффективности тестостерона противоречивы. Так, другим крупным исследованием применимости тестостерона в профилактике СД2 стал субанализ исследования TRAVERSE [84]. Целью исследования была оценка эффективности тестостерон-заместительной терапии в предотвращении прогрессирования от предиабета к СД у мужчин с гипогонадизмом, у которых был предиабет, и в индукции ремиссии гликемии у

пациентов с СД2. TRAVERSE, - плацебо-контролируемое РКИ заместительной терапии тестостероном для оценки долгосрочных сосудистых событий у мужчин с гипогонадизмом), проводилось в 316 центрах в США. Участниками были мужчины в возрасте от 45 до 80 лет с гипогонадизмом и предиабетом или СД: 1175 человек с предиабетом (средний возраст - 63,8 года) и 3880 с СД (средний возраст - 63,2 года). Риск прогрессирования до СД существенно не различался между группами тестостерона и плацебо: 0,7% против 1,4% через 6 месяцев, 7,8% против 10,7% через 12 месяцев, 10,1% против 14,6% через 24 месяца, 12,8% против 15,8% через 36 месяцев и 13,4% против 15,7% через 48 месяцев ($p=0,49$). Доли участников с СД, у которых наблюдалась нормализация гликемии, и изменения уровней глюкозы и HbA1c также были аналогичными у мужчин с предиабетом или СД, получавших тестостерон, и у мужчин, получавших плацебо. Таким образом, у мужчин с гипогонадизмом и предиабетом частота прогрессирования от предиабета к СД существенно не различалась между мужчинами, получавшими тестостерон, и мужчинами, получавшими плацебо. Заместительная терапия тестостероном не улучшила гликемический контроль у мужчин с гипогонадизмом и предиабетом или СД. Авторы пришли к выводу, что тестостерон-заместительную терапию не следует использовать изолированно в качестве терапевтического вмешательства для профилактики СД у мужчин с гипогонадизмом [84].

На данный момент использование тестостерона для профилактики СД2 не одобрено.

Пробиотики

ВОЗ дает определение пробиотиков как “живых микроорганизмов, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью хозяина” [85]. В настоящее время пробиотики широко используются в качестве дешевого, безопасного и удобного средства лечения различных заболеваний. Все больше данных свидетельствует о том, что пробиотики могут регулировать уровень глюкозы в крови, улучшать уровень липидов в крови, контролировать воспаление, тем самым играя важную роль в регуляции метаболизма хозяина и в лечении болезней.

Sun C. и соавт. провели систематический обзор и метаанализ исследований, опубликованных до августа 2022 г. и посвященных применению пробиотиков в контексте их влияния на НУО. В метаанализ были включены семь публикаций ($n=550$). Было обнаружено, что пробиотики значительно снижают HbA1c, ИР (НОМА-IR) и повышают уровень ЛПВП по сравнению с группой плацебо. Однако не было обнаружено существенной разницы в уровне глюкозы в крови натощак, инсулина, ОХС, ТГ, ХС

ЛПНП, ИЛ-6, ФНО- α и ИМТ [86]. Для подтверждения терапевтического эффекта пробиотиков у взрослых пациентов с предиабетом в будущем необходимы: большой размер выборки, более высокое качество и долгосрочные последующие РКИ.

ЛЕЧЕНИЕ ПРЕДИАБЕТА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Стратегия лечения предиабета

Предиабет является спорной темой.

В связи с тем, что часть экспертов предпочитает в будущем снизить диагностический порог СД, включив в понятие диабета предиабетический диапазон (по критериям ВОЗ), другие предпочитают использовать термин «предиабет» для обозначения случаев предполагаемого высокого риска, Blond MB с соавт. в дискуссионной форме обсуждают плюсы и минусы различных диагностических подходов, непосредственно влияющих на тактику лечебно-профилактических мероприятий. Авторы используют актуальные на сегодняшний день данные об эпидемиологии, естественном течении и эффективности профилактики предиабета, приводя обоснования, взвешивая преимущества и недостатки того или иного варианта тактики (табл.20).

Сценарий А, предполагающий отказ от категории «предиабет», обосновывается следующими доводами: в популяции с распространенностью промежуточной гипергликемии («предиабет») 40%, 8 из 20 человек имеют предиабет. Предполагая, что частота СД у лиц с предиабетом составляет 25%, у 2/8 лиц с «предиабетом» разовьется СД в течение 5 лет, если не будет предложено вмешательство на индивидуальной основе.

Сценарий В, исходя из тех же условий, будет характеризоваться высоким значением показателя «частота больных, которых необходимо пролечить» (ЧБНЛ): проведение мероприятий на индивидуальном уровне, основанных на ИОЖ, снизит заболеваемость СД на 50%, то есть ЧБНЛ составит $8/1 = 8$).

По сценарию С снижение диагностического порога СД имеет большой профилактический потенциал, но приводит к увеличению абсолютного числа «больных СД».

Стратификация профилактических мер на основе предполагаемого риска (сценарий D) потенциально может снизить показатель ЧБНЛ. Лицам из группы высокого риска будут предложены вмешательства на индивидуальной основе, в то время как лица с низким/умеренным риском включаются в программу активного наблюдения. Чем выше

используемая пороговая точка диагностики, тем ниже ЧБЛТ; однако у большего числа людей, которым не предлагается вмешательство, разовьется СД. Сценарий D признает различный риск среди людей с предиабетом и позволяет идентифицировать тех, у кого развиваются осложнения, несмотря на отсутствие СД. Стратифицированный подход поможет обеспечить разумное значение показателя ЧБЛТ при профилактических вмешательствах при одновременном контроле затрат [87].

Предлагаемые подходы к лечению предиабета [87]

Сценарии	А. Прекращение использования термина предиабет	Б. Продолжение использования термин "предиабет"	С. Снижение диагностического порога для диабета	D. Использование оценки риска для стратификации отдельных лиц
Обоснование	Откажитесь от термина « предиабет», чтобы признать, что только у предиабетом будет, в конечном счете, развиваться СД.	Продолжайте использовать термин предиабет для обозначения промежуточной гипергликемии.	Снизьте диагностический порог диабета, чтобы включить предиабетический диапазон в категорию СД	Используйте расчетный риск заболевания (например, осложнений, связанных с СД), чтобы стратифицировать лиц с предиабетом.
Pro	<ul style="list-style-type: none"> ● Лица, у которых не разовьется СД, не помечаются как страдающие предиабетом и не будут тратить время и ресурсы на попытки предотвратить заболевание, которое у них не разовьется. ● Позволит избежать путаницы в отношении различных «отрезных точек» и определений предиабета, предложенных разными профессиональными сообществами 	<ul style="list-style-type: none"> ● Использование термина предиабет - сигнал срочных действий для организаторов, медицинских работников и населения. ● Многие, у кого разовьется СД /осложнения, будут выявлены (высокая чувствительность), и им может быть предложена профилактика заболевания. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Многие из тех, у кого позже разовьются осложнения, будут выявлены (высокая чувствительность) и пролечены на ранних стадиях. ● Существует потенциал для раннего лечения ФР, связанных с другими ХНИЗ 	<ul style="list-style-type: none"> ● Признание, что многие факторы (например, возраст и ИМТ) влияют на развитие и прогрессирование заболевания. ● Отражение того, что риск является не дихотомическим, а непрерывным. ● Вероятно, повысит положительное прогностическое значение и, следовательно, снизит ЧБНЛ и лекарственную нагрузку.
Contra	<ul style="list-style-type: none"> ● Потенциально меньше внимания к профилактике СД со стороны общества и политиков, поскольку больше не существует группы с “предзаболеванием” 	Многие, у кого не разовьется СД/осложнения, будут отмечены как имеющие предиабет (низкая специфичность). Следствия этого: а) низкая положительная	У многих, у кого не разовьются осложнения, диагностирован СД (низкая специфичность). Следствия этого: а) лекарственная нагрузка и стигматизация; б) возросшие издержки, как для общества,	<ul style="list-style-type: none"> ● Потребуется переориентация с дихотомического взгляда на риск на непрерывный ● Персонал должен быть обучен использованию, интерпретации и передаче оценки рисков

	<ul style="list-style-type: none"> ● Медицинские работники, возможно, станут уделять меньше внимания мониторингу гликемии и лечению связанных ФР 	<p>прогностическая ценность;</p> <p>б) высокое значение ЧБНЛ для предотвращения одного случая заболевания - потерянное время и ресурсы;</p> <p>в) потенциально негативные психологические последствия для многих людей (стигматизация).</p>	<p>так и для отдельного человека (стоимость лекарств, потерянный доход, более высокая стоимость страховки);</p> <p>в) высокое значение ЧБНЛ* для предотвращения одного случая заболевания - потерянное время и ресурсы;</p> <p>г) потенциальные побочные эффекты ненужного фармакологического лечения.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Пользователи / пациенты должны быть обучены использованию оценки риска при совместном принятии решений. ● Это добавит сложности и потребует подачи большего количества данных в модель риска
Комментарии		<p>Если будет выбран этот сценарий, то достижение консенсуса относительно используемых пороговых значений и предлагаемых вмешательств является важным. Минусы усиливаются при использовании нижнего уровня, одобренного АДА</p>		<p>Такие модели необходимо внедрить в электронные системы учета пациентов, чтобы они могли быть включены в напряженный клинический рабочий день</p>

По некоторым данным ежегодно примерно 5-10% пациентов с предиабетом переходят в категорию СД2. В то же время исследования показали, что после эффективных вмешательств в группе лиц с предиабетом определенный процент пациентов может восстановить уровень глюкозы в крови до нормального уровня. Таким образом, у многих пациентов с предиабетом СД прогрессирует медленно или не прогрессирует вообще. У некоторых людей, особенно у тех, у кого гликемические показатели находятся на нижней границе предиабетического диапазона, произойдет возврат к нормальной толерантности к глюкозе или нормальному состоянию гликемии натощак [4].

Очевидно, что избыточный риск прогрессирования от предиабета до СД2 является многофакторным. Это следует учитывать при разработке профилактических стратегий. Решить проблему прогностической неоднородности могут шкалы риска, на основании которых можно обоснованно планировать те или иные профилактические вмешательства.

Для облегчения целенаправленной профилактики СД2 было разработано множество моделей оценки риска для выявления людей с высоким риском развития СД2 или с недиагностированным СД2. Большинство работ в этом направлении включали сходный набор предикторов: возраст, пол, ИМТ, окружность талии, АД и семейный анамнез СД2. Chen X. с соавт. в ретроспективном анализе показали, что возраст, пол, ИМТ, САД, глюкозурия, протеинурия, АлАт, ТГ являются независимыми ФР развития СД у людей с предиабетом. Таким образом, в этом исследовании в набор ФР СД2 были включены новые ФР (протеинурия, глюкозурия, АлАТ) [88].

Выявление субфенотипов высокого риска в группе пациентов с предиабетом может привести к раннему выявлению пациентов, склонных к прогрессированию НУО и АССЗ. В исследовании Wagner R. с соавт. был предложен вариант кластеризации предиабета на основе оценки следующих параметров: ЛПВП, ИР, секреция инсулина, глюкоза натощак, генетический риск СД2, МРТ-измерения жировых компартментов и содержания жира в печени [87]. Из шести выделенных кластеров только кластеры 3 и 5 имели высокий риск развития СД и ССЗ. Кластер 3 характеризовался низкой секрецией инсулина и высоким генетическим риском, а кластер 5 - высоким содержанием жира в печени и выраженной ИР. В обоих кластерах был риск нефропатии, но только у субфенотипа 5 был высокий риск смертности [89].

На основании этого исследования Varbu E. с соавт. предложили принципиальный подход к стратификации пациентов на различные группы риска (табл.21) [38].

Стратифицированный процесс скрининга на предиабет [38].

Группа риска	Характеристика
Общая популяция, скрининг	Возраст >45 лет, ожирение
Высокий риск предиабета	АГ, дислипидемия, АССЗ, родственники первой степени родства с СД
Высокий риск СД2 и АССЗ	Кластер 3, кластер 5

Таким образом, выделив подгруппу (субфенотип) повышенного риска перехода в СД2, можно будет планировать и осуществлять индивидуализированную тактику профилактики. Именно в этой подгруппе пациентов с предиабетом, вероятно, будет целесообразен комплексный подход – сочетание немедикаментозных вмешательств и фармакотерапии предиабета.

Тактика фармакотерапии предиабета

Недавно был опубликован систематический обзор и метаанализ 47 исследований, опубликованных с 1 января 2000 года по 27 июня 2018 года (n= 26 460, средний возраст = 53 года, 46% мужчин). Исследования включали 27 групп вмешательств по ИОЖ, 25 лекарств, 5 пищевых добавок и 10 средств китайской медицины. При среднем сроке наблюдения 1,6 лет нормогликемия была достигнута у большего числа участников в группах ИОЖ в сравнении с контрольной группой (RD=0,18, NNT=6).

Тестируемые препараты включали сенситизаторы инсулина (метформин, росиглитазон и пиоглитазон), средства, стимулирующие секрецию инсулина (глипизид), ингибитор альфа-глюкозидаз (акарбоза и воглибоза), иДПП-4 (линаглиптин), АрГПП1 (лираглутид, комбинированное применение «дапаглифлозин и эксенатид»), фенофибрат, иАПФ (рампирил) и ингибитор липазы (орлистат). За средний период наблюдения 2,7 года нормогликемия была достигнута у большего числа участников, получавших АрГПП1 (RD=0,47, NNT=2), ингибиторы альфа-глюкозидазы (RD=0,29, NNT=4) и сенситизаторы инсулина (RD=0,23, NNT=4), чем в контрольной группе (табл. 22).

Объединенные эффекты для каждого варианта лечения по сравнению с контролем/плацебо [59]

Вариант терапии	Разница в риске, %	NNT	RR (95%ДИ)
Ингибиторы альфа-глюкозидаз	29	4	2,01 (1,40, 2,91)
иДПП-4	36	3	2,03 (0,63, 6,53)
Фенофибрат	37	3	1,85 (0,82, 4,19)
АрГПП1	47	2	3,53 (1,69, 7,37)
Китайская медицины	31	3	2,66 (1,93, 3,68)
Секретогоги	15	7	1,37 (0,49, 3,77)
Сенситайзеры инсулина	23	4	1,62 (1,23, 2,14)
L-аргинин	20	5	1,92 (0,79, 4,70)
Ингибитор липазы	40	3	2,57 (1,14, 5,81)
Модификация образа жизни	18	6	1,76 (1,41, 2,19)
Магний	44	2	7,25 (2,15, 24,43)
БРА	4	25	1,11 (0,54, 2,30)
Витамин Д	9	11	1,57 (0,90, 2,74)

Примечание. NNT - единица измерения, представляющая собой среднее число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного нежелательного исхода.

Сила доказательств в отношении этих препаратов была умеренной. Было обнаружено, что немедикаментозные подходы (ИОЖ, китайская медицина и добавки магния), а также фармакологические подходы (АрГПП-1, ингибиторы альфаглюкозидазы, сенситализаторы инсулина, ингибиторы липазы и фенофибрат) могут обратить предиабет вспять. Достигнутые уровни нормогликемии были выше при фармакологических вмешательствах (23-47%), чем при немедикаментозных подходах (18-44%). Однако, учитывая риск предвзятости, точность, гетерогенность публикаций, присутствующих во включенных исследованиях, убедительность доказательств наиболее высока для модификации образа жизни, умеренна - для фармакологических средств и низка или очень низка - для остальных подходов. Общий вывод, к которому пришли исследователи: хотя несколько фармакологических подходов могут обратить предиабет вспять, ИОЖ является самым убедительным доказательством эффективности и должно оставаться рекомендуемым подходом для лечения этого состояния. В группах, получавших вмешательства по ИОЖ, вероятность достижения нормального уровня глюкозы была на

18% выше, чем в контрольных группах, при этом 6 человек нуждались во вмешательстве для того, чтобы один человек вернулся к норме [90].

Основной вывод этого исследования совпадает с результатами ранее опубликованного систематического обзора и мета-анализа (n= 49 029; 2017): для лиц, подверженных риску развития СД, ИОЖ, снижение массы тела или использование препаратов, повышающих чувствительность к инсулину, аналогичным образом замедляют прогрессирование НУО; но стратегии ИОЖ лучше в долгосрочной перспективе [91].

Несмотря на имеющиеся доказательства преимуществ ранних и активных вмешательств при предиабете, необходимость фармакологического вмешательства по-прежнему является спорным вопросом. Следует признать, что существуют весомые контр-аргументы, наиболее существенные из которых следующие:

- вариативность диагностических критериев предиабета [92, 93];
- прогностическая неоднородность предиабета, неразработанность шкалы риска (у трети пациентов НУО не прогрессируют до СД2; у трети происходит нормализация гликемии) [1];
- многофакторность патогенеза НУО, который включает потерю бета-клеточной массы, дефекты действия и секреции инсулина, эндотелиальную дисфункцию, жесткость артерий, повышенный липолиз, снижение уровней инкретинов, повышенную выработку глюкозы печенью, повышение уровня глюкагона, нарушения регуляции цитокинов [94];
- зависимость профилактического эффекта изученных на сегодняшний день лекарственных средств от их приема (после прекращения приема лекарств положительные эффекты нивелируются);
- отсутствие клинико-экономического обоснования лекарственных вмешательств, отчасти являющееся следствием некоторых перечисленных выше факторов.

Очевидно, что большинство вышеперечисленных проблем будут неизбежно решены с появлением результатов соответствующих исследований. Одним из решений может быть внутригрупповая стратификация риска СД2 и ССЗ среди пациентов с предиабетом [95].

Лечение предиабета в профилактике ССЗ и снижении смертности

Снижение частоты СД считается основным критерием оценки эффективности вмешательств при предиабете. Существуют доказательства того, что ранние вмешательства, основанные на образе жизни, могут значительно снизить частоту развития СД. Однако вопрос о том, могут ли эффективные вмешательства снизить долгосрочные исходы у пациентов, включая смертность от всех причин, сердечно-сосудистые риски и

возникновение микрососудистых осложнений, которые являются наиболее тревожащими вопросами как для пациентов, так и для врачей, остается предметом исследований с противоречивыми результатами.

Многочисленные метаанализы больших выборок показали, что предиабет является ФР АССЗ [96]. Исходя из этого, при предиабете, как и при СД, основное внимание раннего вмешательства должно быть направлено на предотвращение возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Первый систематический обзор и метаанализ для оценки преимуществ эффективного вмешательства в отношении микрососудистых и макрососудистых событий у пациентов с предиабетом был опубликован в начале 2024 года An X. с соавт. [97]. По состоянию на 15 сентября 2023 года было включено в общей сложности 7 исследований: в исследованиях приняли участие 26 389 пациентов с общей продолжительностью наблюдения 178 038,6 человеко-лет. Участниками были пациенты с предиабетом (НГН и/или НТГ) без гендерных или расовых ограничений, в том числе с ССЗ в анамнезе или без них. Вмешательства включали ИОЖ (рекомендации по питанию и физическим упражнениям) или лекарственные препараты (включая акарбозу, метформин). Основным исходом была общая смертность, вторичные исходы включали совокупные сердечно-сосудистые исходы (включая сердечно-сосудистую смертность, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, госпитализацию по поводу СН, артериальную реваскуляризацию или госпитализацию с нестабильной стенокардией), основные сердечно-сосудистые исходы (включая сердечно-сосудистую смертность, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт), сердечно-сосудистую смертность, микрососудистые осложнения (ретинопатию, заболевания почек, периферические нейропатия). В РКИ, включенных в анализ, вмешательство, которое значительно снижало частоту развития СД, упоминалось как эффективное вмешательство.

В анализ были включены следующие исследования: исследование ACE (оценка сердечно-сосудистой системы при применении акарбозы; 2014), исследование DQ (профилактика диабета, Da Qing, 1997-2019), исследование DPP (программа профилактики диабета, 2009-2015), исследование DREAM–Rosiglitazone (профилактика СД с помощью рамиприла и росиглитазона, 2004-2006), исследование NAVIGATOR (оценка эффектов натеглинида и валсартана при НТГ, 2010-2017), исследование STOP (1998-2004), исследование FDPS (Финское исследование профилактики диабета, 1999-2019).

Результаты показали, что эффективное вмешательство может значительно снизить смертность от всех причин у пациентов с предиабетом без ССЗ в анамнезе на 17% (ОР

0,83, 95% ДИ 0,70-0,98), но не у пациентов с ССЗ. Кроме того, эффективное вмешательство снижает частоту ретинопатии на 38% (ОР 0,62, 95% ДИ 0,70-0,98) (табл. 23).

Основные и вторичные исходы в исследованиях профилактических вмешательств при предиабете, по данным систематического обзора и мета-анализа [97]

Исходы	Количество РКИ	Вмешательство, n		Контроль, n		RR (95%ДИ)	p
		События	Участники	События	Участники		
Сердечно-сосудистые исходы							
Композитный сердечно-сосудистый исход	7	1529	14034	1415	12710	0,95 (0,8,1,08)	0,42
Основной сердечно-сосудистый исход	3	693	10538	699	10559	0,99 (0,90,1,10)	0,9
Общая смертность	6	741	13352	670	12024	0,91 (0,83,1,01)	0,07
Сердечно-сосудистая смертность	7	399	14034	348	12710	0,93 (0,81,1,06)	0,28
ИМ	4	230	11220	237	11245	0,99 (0,67,1,46)	0,96
Инсульт	4	236	11220	254	11245	0,93 (0,78,1,11)	0,42
СН	2	14	3317	4	3320	1,53 (0,05,48,24)	0,81
Реваскуляризация	3	364	7948	380	7995	0,96 (0,70,130)	0,78
Микрососудистые осложнения							
Ретинопатия	2	58	522	54	231	0,62 (0,44,0,86)	0,005
ХБП	2	248	3044	287	2767	0,85 (0,72,1,00)	0,05
Периферическая нейропатия	1	22	306	7	94	0,97 (0,43,2,19)	0,08

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у женщин и лиц более молодого возраста смертность от всех причин и ССЗ ниже. Пациенты с предиабетом с 10-летним сердечно-сосудистым риском > 10% получили более значительные преимущества с точки зрения смертности от всех причин (p=0,01). При сравнении результатов смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности в продольном исследовании Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study было очевидно, что продолжительность наблюдения является ключевым фактором, влияющим на долгосрочные преимущества [96]. Исследователи пришли к выводу, что раннее эффективное вмешательство, которое значительно снижает частоту развития СД, может эффективно снизить смертность от всех причин у пациентов с предиабетом без ССЗ в анамнезе (особенно у тех, у кого 10-летний сердечно-сосудистый риск > 10%), при этом женщины и молодые люди получают более значительную пользу. Кроме того, продолжительность наблюдения является ключевым фактором, влияющим на исходы: начиная с 23 лет, преимущества в отношении смертности от всех причин (ОР) и сердечно-сосудистой смертности стали значительно заметнее [97].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S43–S51. DOI: 10.2337/dc24-S003
2. Шестакова М.В., Драпкина О.М., Бакулин И.Г. и др. Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом в условиях первичной медико-санитарной помощи. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2021. 40 с.
3. Tseng E, Durkin N, Clark JM, et al. Clinical care among individuals with prediabetes in primary care: a retrospective cohort Study. *J Gen Intern Med.* 2022; 37(16): 1-8. DOI: 10.1007/s11606-022-07412-9
4. Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Prediabetes and What It Means: The Epidemiological Evidence. *Annu Rev Public Health.* 2021;42:59-77. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-090419-102644
5. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care.* 2019;42(5):731-754. DOI: 10.2337/dci19-0014.

6. Khan R.M.M., Chua Z.J.Y., Tan J.C., et al. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina*. 2019;55:546. DOI: 10.3390/medicina55090546
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом ; Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М.; 2023. DOI: 10.14341/DM13042
8. Rondanelli M, Barrile GC, Cavioni A, et al. A Narrative Review on Strategies for the Reversion of Prediabetes to Normoglycemia: Food Pyramid, Physical Activity, and Self-Monitoring Innovative Glucose Devices. *Nutrients*. 2023;15(23):4943. DOI: 10.3390/nu15234943
9. Garber A.J., 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. *Endocrinol. Pract.* 2020;26:107–139. DOI: 10.4158/CS-2019-0472
10. Malik VS, Hu FB. Fructose and Cardiometabolic Health: What the Evidence From Sugar-Sweetened Beverages Tells Us. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(14):1615-1624. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.025
11. Drapkina O. M., Karamnova N. S., Kontsevaya A.V. and others. The Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases (ROPNIZ). Alimentary-dependent risk factors for chronic noncommunicable diseases and eating habits: dietary correction in the framework of preventive counseling. Methodological recommendations. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2021;20(5):2952. Russian (Драпкина О. М., Карамнова Н. С., Концевая А.В. и др. Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования. Методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2952). DOI:10.15829/1728-8800-2021-2952
12. Sindayikengera S., Xia W. Nutritional Evaluation of Caseins and Whey Proteins and Their Hydrolysates from Protamex. *J. Zhejiang Univ. Sci. B*. 2006;7:90–98. DOI: 10.1631/jzus.2006.B0090.
13. Drouin-Chartier JP, Schwab AL, Chen S, et al. Egg consumption and risk of type 2 diabetes: findings from 3 large US cohort studies of men and women and a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(3):619-630. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa115

14. Virtanen JK, Larsson SC. Eggs - a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res.* 2024;68. DOI: 10.29219/fnr.v68.10507
15. Sanders LM, Wilcox ML, Maki KC Red Meat Consumption and Risk Factors for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2023;77:156–165. DOI: 10.1038/s41430-022-01150-1
16. Tang J, Wan Y, Zhao M, et al. Legume and Soy Intake and Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2020;111:677–688. DOI: 10.1093/ajcn/nqz338
17. Thorisdottir B, Arnesen EK, Bärebring L, et al. Legume consumption in adults and risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Food Nutr Res.* 2023;67. DOI: 10.29219/fnr.v67.9541
18. Wu JHY, Marklund M, Imamura F, et al. Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Fatty Acids and Outcomes Research Consortium (FORCE) . Omega-6 fatty acid biomarkers and incident type 2 diabetes: pooled analysis of individual-level data for 39 740 adults from 20 prospective cohort studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:965–974.
19. Shetty S, Kumari S. Fatty Acids and Their Role in Type-2 Diabetes (Review) *Exp. Ther. Med.* 2021;22:706. DOI: 10.3892/etm.2021.10138
20. Chen GC, Arthur R, Qin LQ, et al. Association of Oily and Nonoily Fish Consumption and Fish Oil Supplements With Incident Type 2 Diabetes: A Large Population-Based Prospective Study. *Diabetes Care.* 2021;44(3):672-680. DOI: 10.2337/dc20-2328
21. Schwingshackl L, Lampousi A.-M, Portillo MP, et al. Olive Oil in the Prevention and Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Intervention Trials. *Nutr. Diabetes.* 2017;7:e262. DOI: 10.1038/nutd.2017.12
22. Banaszak M, Górna I, Przysławski J Non-Pharmacological Treatments for Insulin Resistance: Effective Intervention of Plant-Based Diets—A Critical Review. *Nutrients.* 2022;14:1400. DOI: 10.3390/nu14071400
23. Pittas AG, Balk EM. Untangling the Gordian Knot of Vitamin D Supplementation and Type 2 Diabetes Prevention. *Diabetes Care.* 2020 Jul;43(7):1375-1377. DOI: 10.2337/dci20-0011
24. Zhang Y, Tan H, Tang J, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Prevention of Type 2 Diabetes in Patients with Prediabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Care.* 2020;43:1650–1658. DOI: 10.2337/dc19-1708

25. Huang J, Wang X, Zhang Y. Specific types of alcoholic beverage consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2017;8:56–68.
26. Carroll H.A., Davis M.G., Papadaki A. Higher Plain Water Intake Is Associated with Lower Type 2 Diabetes Risk: A Cross-Sectional Study in Humans. *Nutr. Res.* 2015;35:865–872. DOI: 10.1016/j.nutres.2015.06.015
27. Carroll H.A., Betts J.A., Johnson L. An Investigation into the Relationship between Plain Water Intake and Glycated Hb (HbA1c): A Sex-Stratified, Cross-Sectional Analysis of the UK National Diet and Nutrition Survey (2008–2012) *Br. J. Nutr.* 2016;116:1–11. DOI: 10.1017/S0007114516003688
28. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, et al.. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;160:1–10.
29. De Nardi A.T., Tolves T., Lenzi T.L., et al. da High-Intensity Interval Training versus Continuous Training on Physiological and Metabolic Variables in Prediabetes and Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Diabetes Res. Clin. Pr.* 2018;137:149–159. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.12.017
30. Jadhav R.A., Maiya G.A., Hombali A., et al. Effect of Physical Activity Promotion on Adiponectin, Leptin and Other Inflammatory Markers in Prediabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Acta Diabetol.* 2021;58:419–429. DOI: 10.1007/s00592-020-01626-1
31. Yip WCY, Sequeira IR, Plank LD, Poppitt SD. Prevalence of pre-diabetes across ethnicities: a review of impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT) for classification of dysglycaemia. *Nutrients.* 2017;9:1273.
32. 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
33. Sathish T, et al. Effect of conventional lifestyle interventions on type 2 diabetes incidence by glucose-defined prediabetes phenotype: an individual participant data meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2023;46:1903–1907. DOI: 10.2337/dc23-0696
34. Thirunavukkarasu S, Taylor R, Khunti K, et al. Low-calorie diets for people with isolated impaired fasting glucose. *Commun Med (Lond).* 2024;4(1):35. DOI: 10.1038/s43856-024-00466-2
35. Zhu R, Jalo E, Silvestre MP, Poppitt SD, et al. Does the Effect of a 3-Year Lifestyle Intervention on Body Weight and Cardiometabolic Health Differ by Prediabetes Metabolic

Phenotype? A Post Hoc Analysis of the PREVIEW Study. *Diabetes Care*. 2022;45(11):2698-2708. DOI: 10.2337/dc22-0549

36. Xie Z, Sun Y, Ye Y, et al. Randomized controlled trial for time-restricted eating in healthy volunteers without obesity. *Nat Commun*. 2022;13(1):1003. DOI: 10.1038/s41467-022-28662-5

37. Bitsanis D. et al. The effect of early time-restricted feeding on glycemic profile in adults: a systematic review of interventional studies. *Review of Diabetic Studies*. 2022.18; 1: 10-19.

38. Barbu E, Popescu MR, Popescu AC, Balanescu SM. Phenotyping the Prediabetic Population-A Closer Look at Intermediate Glucose Status and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6864. DOI: 10.3390/ijms22136864

39. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*. 2016;59(3):426-35. DOI: 10.1007/s00125-015-3844-9

40. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996;334(9):574–9. DOI: 10.1056/NEJM199602293340906

41. Majety P, Lozada Orquera FA, et al. Pharmacological approaches to the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1118848. DOI: 10.3389/fendo.2023.1118848

42. American Diabetes Association. New data from diabetes prevention program outcomes study shows persistent reduction of type 2 diabetes development over 22-year average follow-up (2020). Available at: <https://www.diabetes.org/newsroom/press-releases/2020/new-data-from-diabetes-prevention-program-outcomes-study-shows-persistent-reduction-of-t2d-development-over-22-year-average-follow-up>

43. Gong Q, Zhang P, Wang J, et al. Da Qing Diabetes Prevention Study Group. 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):452-461. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30093-2

44. 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

45. Li G, Zhang P, Wang J, et al. 2014. 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.* 2(6):474–80.

46. 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 Nov;3(11):866-75. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0

47. Tao T, Zhang Y, Zhu YC, et al. Exenatide, metformin, or both for prediabetes in PCOS: A randomized, open-label, parallel-group controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):e1420–32. DOI: 10.1210/clinem/dgaa692

48. Guardado-Mendoza R, Salazar-López SS, Álvarez-Canales M, et al. The combination of linagliptin, metformin and lifestyle modification to prevent type 2 diabetes (PRELLIM). A random. Clin trial. *Metab.* 2020;104:154054. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.154054

49. Daniele G, Tura A, Dardano A, et al. Effects of treatment with metformin and/or sitagliptin on beta-cell function and insulin resistance in prediabetic women with previous gestational diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(4):648–57. DOI: 10.1111/dom.13940

50. Ghannam N, Alahmed S, Aldahash R, et al. Addressing the Continuum of Dysglycaemia and Vascular Complications in Prediabetes and Type 2 Diabetes: Need for Early and Intensive Treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2023;16:105-115. DOI: 10.2147/DMSO.S396621

51. Malin SK, Braun B. Impact of Metformin on Exercise-Induced Metabolic Adaptations to Lower Type 2 Diabetes Risk. *Exerc Sport Sci Rev.* 2016;44(1):4-11. DOI: 10.1249/JES.0000000000000070

52. Walton RG, Dungan CM, Long DE, et al. Metformin blunts muscle hypertrophy in response to progressive resistance exercise training in older adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial: The MASTERS trial. *Aging Cell.* 2019;18(6):e13039. DOI: 10.1111/acel.13039

53. Shang R, Miao J. Mechanisms and effects of metformin on skeletal muscle disorders. *Front Neurol.* 2023;14:1275266. DOI: 10.3389/fneur.2023.1275266

54. Triggie CR, Mohammed I, Bshesh K, et al. Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism.* 2022;133:155223. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155223

55. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. 2022. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2

56. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. ACT NOW Study. Prevention of diabetes with pioglitazone in ACT NOW: physiologic correlates. *Diabetes*. 2013;62(11):3920-6. DOI: 10.2337/db13-0265
57. Espinoza SE, Wang CP, Tripathy D, et al. Pioglitazone is equally effective for diabetes prevention in older versus younger adults with impaired glucose tolerance. *Age (Dordr)*. 2016;38(5-6):485-493. DOI: 10.1007/s11357-016-9946-6
58. Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, et al. Diabetes Incidence and Glucose Tolerance after Termination of Pioglitazone Therapy: Results from ACT NOW. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):2056-62. DOI: 10.1210/jc.2015-4202
59. Altay M. Acarbose is again on the stage. *World J Diabetes*. 2022;13(1):1-4. DOI: 10.4239/wjd.v13.i1.1
60. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. 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
61. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):877-886. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30309-1
62. Gerstein HC, Coleman RL, Scott CAB, et al. ACE Study Group. Impact of Acarbose on Incident Diabetes and Regression to Normoglycemia in People With Coronary Heart Disease and Impaired Glucose Tolerance: Insights From the ACE Trial. *Diabetes Care*. 2020;43(9):2242-2247. DOI: 10.2337/dc19-2046
63. Rossing P, Inzucchi SE, Vart P, et al.. Dapagliflozin and new-onset type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease or heart failure: pooled analysis of the DAPA-CKD and DAPA-HF trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022.10(1):24–34. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00295-3
64. Zhu X, Xia L, Yin D, et al. Evaluating the Safety and Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Subjects with Prediabetes: A Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther*. 2024. DOI: 10.1007/s13300-024-01560-3
65. Mori Y, Duru OK, Tuttle KR, Fukuma S, Taura D, Harada N, et al.. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and new-onset type 2 diabetes in adults with prediabetes: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;108(1):221–31. DOI: 10.1210/clinem/dgac591

66. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med.* 2000. 160(9):1321–6. DOI: 10.1001/archinte.160.9.1321
67. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004. 27(1):155–61. DOI: 10.2337/diacare.27.1.155
68. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* (2011) 377(9774):1341–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60205-5
69. Garvey WT, Ryan DH, Henry R, et al.. Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended release. *Diabetes Care.* 2014. 37(4):912–21. DOI: 10.2337/dc13-1518
70. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: A randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017;389(10077):1399–409. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7
71. Timothy Garvey W, Holst-Hansen T, Laursen PN, et al. Semaglutide 2.4 mg reduces the 10-year T2D risk in people with Overweight/Obesity. In: *Diabetes: American diabetes association.* 2022; 71(Supplement_1):2–LB. DOI: 10.2337/db22-2-LB
72. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022.387(3):205–16. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038
73. Wasserman DH, Wang TJ, Brown NJ. The Vasculature in Prediabetes. *Circ Res.* 2018;122(8):1135-1150. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA
74. Jandeleit-Dahm KAM, Tikellis C, Reid CM, Johnston CI, Cooper ME. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens.*2005.23(3):463–73. DOI: 10.1097/01.hjh.0000160198.05416.72
75. DREAM Trial Investigators; Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med.* 2006;355(15):1551-62. DOI: 10.1056/NEJMoa065061
76. NAVIGATOR Study Group; McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2010, 22;362(16):1477-90. DOI: 10.1056/NEJMoa1001121

77. Kayaniyl S, Vieth R, Retnakaran R, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33: 1379–81.

78. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al. Vitamin d supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019. 381(6):520–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1900906

79. Dawson-Hughes B, Staten MA, Knowler WC, et al. Intratrial exposure to vitamin d and new-onset diabetes among adults with prediabetes: A secondary analysis from the vitamin d and type 2 diabetes (D2d) study. *Diabetes Care*. 2020;43(12):2916–22. DOI: 10.2337/dc20-1765

80. Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, Dawson-Hughes B, Vickery EM, Angellotti E, Nelson J, Trikalinos TA, Balk EM. et al. Vitamin D and Risk for Type 2 Diabetes in People With Prediabetes : A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data From 3 Randomized Clinical Trials. *Ann Intern Med*. 2023;176(3):355-363. DOI: 10.7326/M22-3018

81. Valer-Martinez A, Sayon-Orea C, Martinez JA, et al. Vitamin D and risk of developing type 2 diabetes in the SUN project: a prospective cohort study. *J Endocrinol Invest*. 2024. DOI: 10.1007/s40618-024-02324-3

82. Gyawali P, Martin SA, Heilbronn LK, et al. The role of sex hormone-binding globulin (SHBG), testosterone, and other sex steroids, on the development of type 2 diabetes in a cohort of community-dwelling middle-aged to elderly men. *Acta Diabetol*. 2018; 55(8):861–72. DOI: 10.1007/s00592-018-1163-6

83. Wittert G, Bracken K, Robledo KP, et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(1):32-45. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30367-3

84. Bhasin S, Lincoff AM, Nissen SE, et al. Effect of Testosterone on Progression From Prediabetes to Diabetes in Men With Hypogonadism: A Substudy of the TRAVERSE Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2024;184(4):353-362. DOI: 10.1001/jamainternmed.2023.7862

85. United State Food and Drug Administration. Obstetrical, and gynecological device classification panel. (Guidelines for Evaluation of Non-Drug New Iuds) Washington, D: U.S. Food and Drug Administration; 1976. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10963111/> - B11

86. Sun C, Liu Q, Ye X, et al. The Role of Probiotics in Managing Glucose Homeostasis in Adults with Prediabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2024;2024:5996218. DOI: 10.1155/2024/5996218
87. Blond MB, Færch K, Herder C, et al. The prediabetes conundrum: striking the balance between risk and resources. *Diabetologia.* 2023;66(6):1016-1023. DOI: 10.1007/s00125-023-05890-y
88. Chen X, Zhou S, Yang L, et al. Risk Prediction of Diabetes Progression Using Big Data Mining with Multifarious Physical Examination Indicators. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2024;17:1249-1265. DOI: 10.2147/DMSO.S449955
89. Wagner R, Heni M, Tabák AG, et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med.* 2021;27(1):49-57. DOI: 10.1038/s41591-020-1116-9
90. Galaviz KI, Weber MB, Suvada K BS, Gujral UP, Wei J, Merchant R, Dharanendra S, Haw JS, Narayan KMV, Ali MK. et al. Interventions for Reversing Prediabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Prev Med.* 2022;62(4):614-625. DOI: 10.1016/j.amepre.2021.10.020
91. Haw JS, Galaviz KI, Straus AN, et al. Long-term Sustainability of Diabetes Prevention Approaches: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2017;177(12):1808-1817. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.6040
92. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023;46((Suppl. S1)):S19–S40. DOI: 10.2337/dc23-S002
93. World Health Organization. International Diabetes Federation Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consultation. 2006. [(accessed on 22 August 2023)]. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43588>
94. Brannick B, Dagogo-Jack S Prediabetes and cardiovascular disease: Pathophysiology and interventions for prevention and risk reduction ben. *Physiol. Behav.* 2018;47:33–50.
95. Blond MB, Færch K, Herder C, et al. The prediabetes conundrum: striking the balance between risk and resources. *Diabetologia.* 2023;66(6):1016-1023. DOI: 10.1007/s00125-023-05890-y
96. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. 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

97. An X, Zhang Y, Sun W, et al. Early effective intervention can significantly reduce all-cause mortality in prediabetic patients: a systematic review and meta-analysis based on high-quality clinical studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1294819. DOI: 10.3389/fendo.2024.1294819

ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕДИАБЕТА

Решая задачу прогнозирования развития предиабета у пациентов с нормогликемией Chen X. с соавт. изучили факторы, независимо влияющие на переход от нормогликемии к предиабету для построения моделей прогнозирования. Был проведен ретроспективный анализ клинических данных лиц, обследованных в больнице Пекинского университета. К нормогликемической группе относили лиц с уровнем глюкозы крови натощак $<5,6$ ммоль/л и уровнем HbA1c $<5,7\%$ (n=1582), к группе с предиабетом относили тех, чей уровень глюкозы крови был более 5,6 ммоль/л, но менее 7,0 ммоль/л (n=2929), группу СД составили лица с уровнем глюкозы крови $\geq 7,0$ ммоль/л или уровнем HbA1c $\geq 6,5\%$ (n=616). Проведенный ретроспективный анализ показал, что возраст, протеинурия, общий белок и АЛат являются четырьмя независимыми ФР развития предиабета у людей с нормогликемией, а глобулин и ЛПВП являются двумя независимыми защитными факторами. Работа Chen X. с соавт. продемонстрировала, что возможно прогнозировать риск развития ранних НУО и, соответственно, начинать профилактические вмешательства, основываясь на данных рутинного обследования. Интересно, что в отличие от СД2, ИМТ или возраст не показали значимого влияния на прогноз формирования предиабета [1]. Это может свидетельствовать о различиях в наборе ФР предиабета и СД, что безусловно, требует дальнейших уточняющих исследований, в том числе в других популяциях.

Традиционные предикторы прогрессирования гликемии до СД были проанализированы в нескольких проспективных зарубежных исследованиях [2] (табл. 24), которые выявили, в том числе, расовые/этнические особенности. Независимым предиктором помимо характеристик углеводного обмена (НГН, НТГ, HbA1c) был ИМТ.

Предикторы прогрессирования диабета

Предиктор	Связь с прогрессированием диабета
НГН	Экспоненциальное прогрессирование в верхнем квартиле
НТГ	Линейное увеличение прогрессирования диабета
HbA1c	Хороший предиктор для молодого населения
Раса	Латиноамериканцы, мексиканцы, пима, науруанцы
Высокий ИМТ	Хороший предиктор в группах низкого риска
Увеличение веса	Прогрессирование диабета у афроамериканцев

Так же, лонгитюдные исследования у субъектов из группы высокого риска (индейцы племени ПИМА) с исходной нормальной толерантностью к глюкозе показали, что увеличение массы тела, ИР и прогрессирующее снижение реакции секреции инсулина на глюкозу предсказывают переход от нормогликемии к НТГ (предиабету). Среднее изменение массы тела у субъектов с нормальной толерантностью к глюкозе, сохраняющейся в течение 6-летнего проспективного наблюдения, по сравнению с изменением массы тела у пациентов с прогрессированием от нормы до НТГ, было значительно меньшим и составило 2,6 кг в сравнении с 5,2 кг. В Балтиморском лонгитюдном исследовании старения (BLSA) 62% участников первоначальной нормальной толерантностью к глюкозе прогрессировали до предиабета в течение 10 лет наблюдения, что дает ежегодный показатель предиабета 6,2% в BLSA [2]

В патофизиологии предиабета в двухрасовом когортном исследовании (POP-ABC) исходно нормогликемическое потомство афроамериканцев и европейцев от родителей с СД2 наблюдалось проспективно на предмет первичного исхода - развития предиабета (НГН или НТГ). В среднем за 2,62 года наблюдения у 101 из 343 участников POP-ABC развился предиабет, что составляет ~ 11% в годовом исчислении [3]. По сравнению с теми, у кого глюкоза крови не повышалась, участники POP-ABC, у которых развился предиабет, были старше, чаще мужского пола, имели более высокий исходный ИМТ и жировую массу, более низкий уровень физической активности (с поправкой на пищевые привычки), более низкие показатели чувствительности к инсулину, уровень адипонектина в сыворотке крови и уровни ХС ЛПВП, а также более высокие уровни ТГ [4].

В 2023 г. был опубликован систематический обзор исследований (источники - пять баз данных, - Cochrane, PubMed, Embase, Web Of Science, CNKI; на 01 марта 2023 года), связанных с моделями прогнозирования риска развития предиабета. В обзор попали

14 исследований с общим количеством моделей 15. Модели клинического прогнозирования изначально были построены для прогнозирования состояния заболевания или прогноза с помощью небольшого числа предикторов, которые легко собрать и недорого выявить. Авторы исследования обнаружили, что наиболее распространенными предикторами в моделях прогнозирования были возраст, семейный анамнез СД, пол, АГ в анамнезе и ИМТ. Большинство исследований (83,3%) имели высокий риск предвзятости, в основном связанный с недооценкой информации о результатах и плохим методологическим дизайном при разработке и валидации моделей.

Кроме того, Liu Y. с соавт. справедливо замечают, что существует множество предикторов предиабета со сложными механизмами возникновения и риска, включающими множество аспектов, таких как клинические характеристики, история заболевания, лабораторные тесты, метаболомика и факторы образа жизни, и, следовательно, существуют недостатки в скрининге предикторов. В отобранных исследованиях это привело к неполному отбору предикторов, что повлияло на прогностическую эффективность окончательной модели, что, возможно, способствовало высокому риску предвзятости исследования. Из-за низкого качества включенных исследований доказательства прогностической достоверности доступных моделей неясны [5].

Таким образом, существующие модели прогнозирования, предназначенные для оценки риска развития предиабета, неудовлетворительны. Модели демонстрируют высокий риск предвзятости, в основном из-за неправильной обработки недостающих данных и неадекватной коррекции переобучения. Большинство моделей не прошли внешнюю валидацию или не имеют адекватной отчетности о прогностических характеристиках моделей, в результате чего их достоверность по-прежнему неизвестна. Для построения моделей необходимы клинические данные большего объема, комплексные, более точные статистические методы обработки. Поэтому будущие исследования могут быть сосредоточены не на разработке новых моделей, а на повышении точности существующих [5].

Показано, что устойчивое снижение массы тела увеличивает вероятность достижения нормогликемии у пациентов с предиабетом [6]. Можно предполагать, что подход к профилактике, ориентированный на ожирение, будет также ключевым вмешательством в профилактику НУО у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе и высоким риском перехода в предиабет. ИМТ в большинстве моделей оказывается независимым предиктором НУО.

Моделирование риска имеет главную цель – выделение группы лиц, для которой эффективные профилактические вмешательства должны принести наибольшую клиническую пользу наравне с экономической оправданностью. В отсутствие общепринятых (или, возможно, специфических для конкретной популяции) стратификационных подходов можно планировать профилактику НУО, исходя из современных представлений о существовании общих механизмов патогенеза СД2 и предиабета.

При проведении скрининга на предмет риска развития предиабета, в отсутствие конкретной модели прогнозирования, практикующие врачи могут выбрать на основе фактического состояния пациента наиболее важный ФР из уже известных. В частности, понимание ключевой роли адипозопатии в развитии НУО определяет снижения массы тела ключевой задачей в ведении пациентов из группы риска НУО (пациенты с ИМТ/ожирением). Ожирение - это многофакторное, рецидивирующее хроническое заболевание, которое является независимым ФР НУО.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ

Ожирение является одним из наиболее распространенным алиментарно-зависимым ХНИЗ в российской популяции [7]:

- ~64% россиян в настоящее время имеют ИзбМТ, каждый третий — страдает ожирением;
- мужчины прибавляют в весе более стремительно, чем женщины. Процент мужчин с ожирением в России за период 1993-2003гг увеличился в 3 раза и составил 26,9 vs 8,7% исходно;
- отмечено достоверное увеличение ИМТ с возрастом: среди лиц 25-34 лет ИМТ >25 кг/м² имеют ~41,9%, тогда как у лиц 55-64 лет этот показатель возрастает до 83,1%;
- с возрастом увеличивается массовая доля висцеральной жировой ткани, тогда как объем мышечной ткани после 60 лет стремительно уменьшается и, сопровождаясь снижением уровня основного обмена, способствует развитию саркопенического ожирения.

У 33% пациентов с ИМТ >30 кг/м² имеются ранние НУО, у 12,1% лиц с ожирением зарегистрирован СД 2.

Конечной целью лечебно-профилактического вмешательства является нормализация композиционного состава тела и сохранение результата на протяжении жизни. Снижение

тела в килограммах - это не самоцель, так как весовой контроль не отвечает нам на вопрос, за счет чего снизилась масса тела (жидкость, жировая масса или скелетно-мышечная масса). Коррекция избыточной массы тела (ИЗБМТ), прежде всего, должна вести к уменьшению показателей жировой массы тела, окружности талии, улучшению кардиометаболического профиля. Это достигается уже при 5-10% снижении МТ от исходной. Акцент делается на изменении образа жизни: подборе питания и ФА, которые обеспечивают улучшение кардиометаболических параметров (рис. 8).

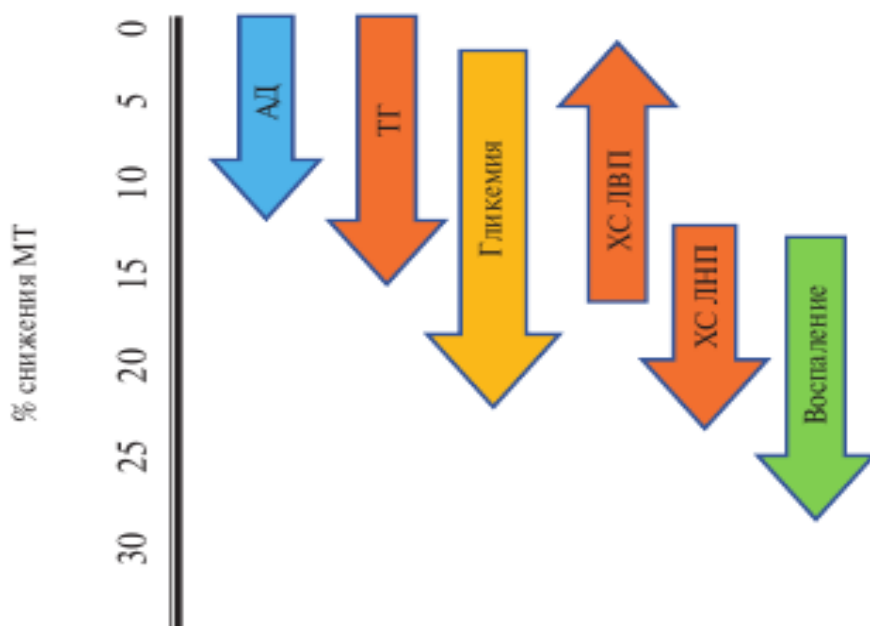


Рис. 8. Общие эффекты снижения МТ в отношении традиционных ФР [8]

Ближайшими целями являются следующие:

- оптимальная скорость снижения МТ от 0,5 кг до 1 кг/нед,
- уменьшение ИМТ с параллельным переходом из исходной классификационной группы ожирения на ступень ниже;
- 3-5% - снижение МТ при наличии сердечно-сосудистых ФР приводит к значимому снижению уровней ТГ, гликемии, риску СД 2 типа;
- 5-10%- снижение МТ в течение 6 мес. приводит к снижению уровней ХС ЛНП, АД, уменьшению доз лекарственных средств по контролю за ССЗ и СД 2 типа [8].

Российские эксперты отмечают следующее:

- не существует универсальной стратегии питания;

- степень снижения МТ напрямую зависит от степени редукции энергетической ценности пищи;

- выбор врача зависит от состояния здоровья пациента, наличия коморбидности, вкусовых предпочтений, предыдущих опытов в изменении питания [8]. Возможно, дифференцированно использовать два подхода к изменению исходного рациона: минимальных изменений и существенной модификации питания (табл. 25).

Таблица 25

Подходы к изменению исходного рациона [8]

Минимальные изменения питания	Существенные изменения питания
<ul style="list-style-type: none"> • “мягкое” снижение суточного калоража на 100-200 ккал/сут.; • уменьшение/исключение потребления сладких газированных напитков, добавленного сахара; • включение в рацион достаточного количества овощей и фруктов (600-800 г/сут.); <ul style="list-style-type: none"> ○ исключение питания категории “fast-food”; ○ контроль объема порций 	<ul style="list-style-type: none"> • Создание энергетического дефицита в 500-750 ккал/сут.; • Изменение качественного макронутриентного состава, включая низко- и очень низкоуглеводные системы питания (50-130 г/сут. или 20-49 г/сут. углеводов, соответственно), умеренная углеводная диета (>130-225 г/сут.), питание с низким содержанием жира (<30% общей энергоёмкости суточного рациона), питание с высокой белковой квотой для сохранения тощей МТ; • Использование специальных систем питания (Средиземноморская диета, DASH, растительный рацион и др.), главной целью которых является снижение ССЗ; • Применение схем с ограничением потребления продуктов в определенные периоды времени

В отечественных клинических рекомендациях по профилактике ХНИЗ приводятся данные об эффективности различных диетических паттернов в отношении МТ, демонстрирующие их сравнимую эффективность (табл. 26).

Доказательная база разных диетологических подходов для снижения избыточной массы тела (МТ) у взрослых [8]

Стратегия	Стратегия изучалась в РКИ		НД	Эффекты
	Снижает МТ	Не снижает МТ		
Увеличение квоты фруктов и овощей		✓		-
Уменьшение потребления сладких напитков	✓			↓ МТ на 2-3 кг
Исключение fast food			✓	-
Контроль порций	✓			↓ МТ на 2-3 кг
Низкокалорийный рацион (1200-1600 ккал/сут)	✓			↓ МТ на 1 кг/нед.
Низкокалорийный рацион (≤ 800 ккал/сут)	✓			↓ МТ на 1 кг/нед.
Низкоуглеводный рацион (не >20 г в сут.)	✓			↓ МТ на 0,5-1 кг/нед. ↓ риска ССЗ на 22% и общей смертности на 22%
Низкий ГИ без редукции калоража		✓		-
Высокобелковый рацион с редукцией калоража	✓			↓ МТ на 0,5-1 кг/нед.
Средиземноморская система питания с редукцией калоража	✓			↓ МТ на 1 кг/нед. ↓ риска ССЗ на 31% . ↓ риска ишемического инсульта на 34%
DASH с редукцией калоража	✓			↓ МТ на 1 кг/нед. ↓ риска ССЗ на 22%. ↓ риска общей смертности на 22%
Растительный рацион питания (низкожировой)	✓			↓ МТ на 0,5 кг/нед. ↓ сердечно-сосудистой смертности на 25%

Примечание. НД – недостаточно данных

Стратегия лечения ожирения формируется исходя из полученных данных клинико-лабораторного обследования с учетом не только ИМТ пациента, но и наличия, тяжести течения ассоциированных с ожирением заболеваний. Лечение ожирения - сложный, многокомпонентный процесс, требующий индивидуального подхода, целью которого является снижение МТ, предотвращение рикошетного набора МТ (удержание веса) и компенсация связанных с ожирением патологических состояний. При наличии показаний, в терапии ожирения возможно кратковременное применение лекарственных препаратов для снижения МТ, при морбидном ожирении возможно рассмотрение вопроса о хирургическом лечении. Следует понимать, что данные методы - лишь дополнение, фундаментом же лечения и профилактики ожирения является немедикаментозная терапия— модификация системы питания, повышение уровня ФА и изменение пищевого поведения [7].

Основной причиной избытка МТ и ожирения является высокое энергопотребление на фоне низкой физической активности [9]. Занятия физической активностью должны быть комплексными, независимо от МТ человека, включая занятия, улучшающие кардиореспираторные и нейромоторные функции и гибкость [9].

Аэробная физическая нагрузка. Примерами аэробной ФА являются ходьба, бег трусцой, езда на велосипеде и т.д. Взрослым рекомендуется выполнять не <150 мин в неделю ФА умеренной интенсивности или 75 мин ФА высокой интенсивности, или эквивалентную комбинацию того и другого, распределенную в течение всей недели. Дополнительные преимущества достигаются при еще большем количестве ФА. Практика ФА должна поощряться у людей, неспособных выполнить минимальную норму. У людей, ведущих сидячий образ жизни, рекомендуется постепенное повышение уровня активности. Если пожилые люди или люди с хроническими заболеваниями не могут достичь 150 мин умеренной ФА, рекомендуется постепенное повышение уровня активности. Если пожилые люди или люди с хроническими заболеваниями не могут достичь 150 мин ФА умеренной интенсивности в неделю, они должны быть настолько активны, насколько позволяют их возможности и состояние здоровья. Даже непродолжительная ФА с длительностью <10 мин связана с благоприятными исходами, включая снижение риска смертности. Рекомендации по ФА аэробного типа приведены в таблице 27.

**Рекомендации по аэробным упражнениям для людей с ожирением с
сопутствующими заболеваниями и без них [9]**

Аэробная программа			
Диагноз	Раз/неделю	Продолжительность (мин)	Интенсивность упражнений
Ожирение*	5 или более	30-60 (или 10+10+10)	От легкой к тяжелой
СД2	от 3 до 7	20-60	Несколько тяжелая
Остеоартрит	от 3 до 5	10-30	Несколько тяжелая
Остеопения/ остеопороз	от 3 до 5	30-60	Несколько тяжелая
Заболевания сердца**	от 3 до 5	15 (or 5+5+5) - 30	От очень легкой к тяжелой
АГ *** (контролируемая)	от 3 до 7	30-60	От легкой к тяжелой

Примечание. * В зависимости от степени ожирения и/или целей по снижению веса; ** В зависимости от уровня контроля сердечно-сосудистых заболеваний; *** В зависимости от физической работоспособности и контроля АГ. Интенсивность упражнений в соответствии с оценкой воспринимаемой нагрузки по шкале Борга (табл. 28)

Классификация относительной интенсивности нагрузки [10]

Интенсивность нагрузки	% от резерва ЧСС	% от VO₂max	% от ЧСС макс	Оценка по шкале Борга, баллы
Легкая	20-39	25-44	35-54	10-11
Средняя	40-59	45-59	55-69	12-13
Тяжелая	60-84	60-84	70-89	14-16
Очень тяжелая	Более 85	Более 85	Более 90	17-20

Примечание. VO₂max — максимальный объем кислорода, мл на 1 кг массы тела в 1 мин.

Силовые упражнения. Силовые или упражнения на сопротивление в дополнение к аэробной ФА ассоциируются с более низким риском общих событий ССЗ и смертности

от всех причин. Рекомендуется выполнять от одного до трех комплексов упражнений. Предлагается выполнять от одного до трех сетов из 8-12 повторений с интенсивностью 60-80% от максимальной физической нагрузки одного повторения с частотой по крайней мере 2 дня в неделю, выполняя 8-10 различных упражнений с участием каждой основной группы мышц. Рекомендации по силовым упражнениям приведены в таблице 29.

Таблица 29

Рекомендации по силовым упражнениям для людей с ожирением с сопутствующими заболеваниями и без них [9]

Программа силовых тренировок					
Диагноз	Раз/неделю	Подходы	Повторения	Интенсивность упражнений	Интервал (секунды)**
Ожирение	2 и более	2-3	2-20	От легкого к тяжелому	45-120
СД2	3-4	2-3	10-15	От легкого к тяжелому	60-90
Остеоартрит	2-3	1-2	Предел боли	Легкая	60-120
Остеопения/остеопороз	2-3	2-3	8-12	От легкого к тяжелому	60-120
Заболевания сердца	2-3	1-3	8-15	Легкая	90-120
АГ *(контролируемая)	2-3	1-2	8-12	От легкого к тяжелому	90-120 (и более)

Примечание. * Силовые тренировки не рекомендуются людям с САД ≥ 180 мм рт.ст. или диастолическим АД ≥ 110 мм рт.ст. **Продолжительность отдыха между подходами.

Для пожилых людей или людей с ослабленным здоровьем рекомендуется начинать с одного комплекса из 10-15 повторений с интенсивностью 40-50% от одного максимального повторения. Кроме того, пожилым людям рекомендуется выполнять многокомпонентные комплексы ФА, сочетающие аэробные нагрузки, упражнения на укрепление мышц и равновесие для профилактики падений.

Малоподвижный образ жизни. Сидячий образ жизни связан с повышенным риском развития нескольких основных хронических заболеваний и смертности от них. Для

физически неактивных взрослых ФА легкой интенсивности, даже в течение 15 мин в день, скорее всего, принесет пользу [8].

В российских клинических рекомендациях приводятся следующие рекомендации по ФА (табл.30).

Таблица 30

Классы рекомендаций по ФА и уровень доказательности [8]

Рекомендации ФА	класс	уровень
Рекомендуется взрослым любого возраста стремиться к не <150-300 мин в нед. средней интенсивности или к 75-150 мин в нед. высокой интенсивности аэробной ФА, или эквивалентной комбинации из них, для снижения общей смертности, смертности от ССЗ и заболеваемости.	I	A
Взрослые, которые не могут выполнять 150 мин ФА средней интенсивности в нед. должны оставаться активными в соответствии с их возможностями и состоянием здоровья.	I	B
Рекомендуется сократить малоподвижный образ жизни и заниматься хотя бы легкой деятельностью на протяжении всего дня, чтобы снизить смертность и заболеваемость от всех причин и ССЗ.	I	B
Выполнение упражнений с отягощениями в дополнение к аэробной ФА рекомендуется 2 или более дней в нед., чтобы уменьшить смертность от всех причин.	I	B
Следует рассмотреть возможности вмешательства в образ жизни, такие как групповое или индивидуальное обучение, методы изменения поведения, консультирование по телефону и использование носимых устройств отслеживания активности.	IIA	B

Примечание. 1 - класс рекомендаций, 2 - уровень доказательности.

Основные принципы построения занятий ФА. При выработке рекомендаций необходимо учитывать состояние здоровья пациента в настоящий момент, его образ жизни, все компоненты физической тренированности, такие как тренированность сердечно-сосудистой и дыхательной систем, гибкость, мышечная сила и выносливость, а также желаемые цели при занятиях ФА. Следует рекомендовать пациенту тот вид ФА, который приносит ему удовольствие и доступен для него. Рекомендуемая частота занятий - 4-5 раз/нед., лучше ежедневно. Общая продолжительность занятия - 20-60 мин.

Структура занятия включает разминку (разогрев), активный период и период остывания. Разминка (разогрев). Обычно длится от 5 до 10 мин. Разминка может состоять из легких потягиваний, гимнастических упражнений или физических упражнений низкой интенсивности (например, ходьбы или небыстрой езды на велосипеде). Это важная переходная фаза, позволяющая скелетно-мышечной, сердечно-сосудистой и дыхательной системам подготовиться к физической нагрузке. Активная фаза. Эта фаза сердечно-

сосудистая или аэробная. Длится 20-40 мин. На пике нагрузки предпочтительно увеличение ЧСС на 60-75% от максимальной, которую определяют по формуле: максимальная ЧСС = 220 — возраст. Период остывания. Обычно длится от 5 до 10 мин и так же, как и при разминке, в этой фазе могут использоваться упражнения низкой интенсивности, такие как ходьба или потягивания, а также упражнения на растяжку. Этот период важен для предотвращения снижения давления при резком прерывании физической нагрузки. Удобный способ управлять интенсивностью ФА: если физическая нагрузка позволяет участникам занятия комфортно беседовать, то такая нагрузка является умеренной [8].

Программы тренировок должны соответствовать основным принципам специфичности, прогрессирования, перегрузки, обратимости и биологической индивидуальности (табл. 31).

Современные рекомендации ВОЗ для разных возрастных и целевых групп населения [8]

Дети и подростки (5-17 лет)		
По крайней мере, в среднем 60 мин MVPA в день, в основном аэробные нагрузки.	VPA, а также упражнения, укрепляющие мышцы и кости, должны быть включены как минимум 3 дня в нед.	Ограничение количества времени, проводимого сидячим образом, особенно проводимое перед экраном в развлекательных целях
Взрослые (18-64 года)		
<ul style="list-style-type: none"> • Минимум 150-300 мин МРА или минимум 75-150 мин VPA, или эквивалентной комбинации в течение нед. • Для получения дополнительных преимуществ для здоровья увеличить время, проводимое в МРА, до и >300 мин или время, проводимое в VPA, до и > 150 мин в нед. 	По крайней мере, 2 дня в нед. участвовать в мероприятиях средней или большей интенсивности ФА, в которых задействованы все основные группы мышц.	<ul style="list-style-type: none"> • Ограничение сидячего образа жизни • Замена малоподвижного образа жизни большей ФА любой интенсивности
Пожилые (≥65 лет)		
<ul style="list-style-type: none"> • Минимум 150-300 мин МРА или минимум 75-150 мин VPA, или эквивалентной комбинации в течение нед. • Для дополнительной пользы для здоровья увеличить время, проводимое в МРА, до и > 300 мин или время, проводимое в VPA, до и > 150 мин в нед. 	<ul style="list-style-type: none"> • По крайней мере, 2 дня в нед. участие в мероприятиях по укреплению мышц средней или большей интенсивности, в которых задействованы все основные группы мышц. • По крайней мере, 3 дня в нед. разнообразная многокомпонентная ФА, по крайней мере, умеренной интенсивности, которая поддерживает функциональный баланс и силу. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ограничение сидячего образа жизни • Замена малоподвижного образа жизни большей ФА любой интенсивности

Беременные и женщины в послеродовом периоде		
<ul style="list-style-type: none"> • Минимум 150 мин МРА в нед. • Женщины, которые до беременности обычно занимались ВРА или были физически активными, могут продолжать эти занятия во время беременности и в послеродовой период. 		<ul style="list-style-type: none"> • Ограничение сидячего образа жизни • Замена малоподвижного образа жизни большей ФА любой интенсивности
Взрослые и пожилые люди с хроническими заболеваниями		
<ul style="list-style-type: none"> • Минимум 150-300 мин МРА или минимум 75-150 мин ВРА, или эквивалентной комбинации в течение нед. • Для получения дополнительных преимуществ для здоровья увеличить время, проводимое в МРА, до и >300 мин или время, проводимое в ВРА, до и > 150 мин в нед. 	<ul style="list-style-type: none"> • По крайней мере, 2 дня в нед. участие в мероприятиях по укреплению мышц средней или большей интенсивности, в которых задействованы все основные группы мышц. • По крайней мере, 3 дня в нед. разнообразная многокомпонентная ФА, по крайней мере, умеренной интенсивности, которая поддерживает функциональный баланс и силу. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ограничение сидячего образа жизни • Замена малоподвижного образа жизни большей ФА любой интенсивности
Дети и подростки с ограниченными возможностями (живущие с инвалидностью)		
По крайней мере, в среднем 60 мин MVPA в день, в основном аэробные нагрузки.	ВРА, а также упражнения, укрепляющие мышцы и кости, должны проводиться как минимум 3 дня в нед.	Ограничение количества времени, проводимого сидячим образом, особенно проводимое перед экраном в развлекательных целях
Взрослые с ограниченными возможностями (живущие с инвалидностью)		
<ul style="list-style-type: none"> • Минимум 150-300 мин МРА или минимум 75-150 мин ВРА, или эквивалентной комбинации в течение нед. 	<ul style="list-style-type: none"> • По крайней мере, 2 дня в нед. участие в мероприятиях средней или большей интенсивности ФА, в которых 	<ul style="list-style-type: none"> • Ограничение сидячего образа жизни • Замена малоподвижного образа жизни большей ФА любой интенсивности

<p>Для получения дополнительных преимуществ для здоровья увеличить время, проводимое в МРА, до и >300 мин или время, проводимое в VPA, до и > 150 мин в нед.</p>	<p>задействованы все основные группы мышц.</p> <ul style="list-style-type: none"> • По крайней мере. 3 дня в нед. разнообразная многокомпонентная ФА, по крайней мере, умеренной интенсивности, которая поддерживает функциональный баланс и силу. 	
--	---	--

Примечание. MVPA - moderate to vigorous physical activity (умеренная и интенсивная физическая активность), VPA - vigorous physical activity (интенсивная физическая активность), МРА - moderate physical activity (умеренная физическая активность).

Фармакотерапия при ожирении используется при неэффективности немедикаментозных методов коррекции МТ или дополнительно к модификации рациона питания у пациентов с ожирением (при ИМТ ≥ 30 кг/м²) или у пациентов с ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии заболевания/осложнения, ассоциированного с ожирением.

В случае средней или тяжелой стадии течения ожирения при наличии хотя бы одного осложнения, ассоциированного с ожирением, назначение фармакотерапии показано сразу на фоне немедикаментозных методов лечения [11].

В РФ в качестве медикаментозной терапии ожирения, согласно инструкции препаратов, возможно использование сибутрамина, орлистата, лируглютида (табл.32).

Фармакотерапия ожирения [11]

	орлистат	сIBUTРАМИН	лиРАГЛЮТИД
Показания	Пациентам с ИМТ ≥ 30 кг/м ² или ИМТ ≥ 27 кг/м ² при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний*		
Механизм действия	Периферическое действие. Препятствует расщеплению и последующему всасыванию жиров, поступающих с пищей (около 30%), создавая тем самым дефицит энергии, что приводит к снижению МТ	Центральное действие. Является ингибитором обратного захвата серотонина, норадреналина и, в меньшей степени, допамина, в синапсах ЦНС. Имеет двойной механизм действия: ускоряет чувство насыщения, снижая количество потребляемой пищи, и увеличивает энергозатраты организма, что приводит к отрицательному балансу энергии	Периферическое и центральное действие. Аналог человеческого ГПП-1. Регулирует аппетит с помощью усиления чувства наполнения желудка (замедляет опорожнение желудка) и чувства насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи.
Режим назначения	120 мг 3 раза в сутки во время еды или не позже часа после нее для снижения МТ	10 мг утром, ежедневно. Если МТ за первый месяц лечения снизилась менее чем на 2 кг, рекомендуется увеличить дозу до 15 мг при условии хорошей переносимости	начальная доза составляет 0,6 мг подкожно 1 раз в сутки, с последующей стандартной титрацией (доза увеличивается на 0,6 мг с интервалами не менее одной недели для улучшения желудочно-кишечной переносимости до достижения терапевтической - 3,0 мг в сутки)
Контроль эффективности	Оценка эффективности проводится спустя 3 месяца после начала лечения. Неэффективным может считаться снижение МТ менее чем на 5% от исходной в течение 3 месяцев **		
Контроль безопасности	Оценку рекомендуется проводить спустя 1-3 месяца от момента назначения препарата и не реже, чем раз в 3 месяца в дальнейшем		
Разрешенная максимальная длительность лечения	4 года	1 год	Не требует ограничений

Примечание. * Лираглутид может рассматриваться как предпочтительный вариант для пациентов с ожирением и наличием сопутствующих ССЗ в связи с доказанным снижением сердечно-сосудистых рисков, устойчивым снижением МТ в течение трех лет терапии, снижением

тяжести ночного апноэ, значительным снижением риска развития СД2 и благоприятным профилем безопасности и переносимости.

****Контроль безопасности сибутрамина:** контроль АД и пульса необходим у всех больных до начала лечения, далее с 1-го по 3-й месяц лечения – каждые 2 недели, с 4-го по 6-й месяц – ежемесячно, с 6-го по 12-й месяц – каждые 3 месяца. Препарат отменяют при двукратном учащении пульса более чем на 10 уд. в минуту, повышении АД более чем на 10 мм рт.ст., а также в случае, если оно при двух повторных измерениях превышает 140/90 мм рт.ст. при ранее компенсированной АГ.

У пациентов с предиабетом возможно также применение комбинированного препарата, содержащего сибутрамин и метформин [11]. Рекомендуется принимать препарат в начальной дозе 1 таблетку, содержащую 10 мг сибутрамина и 850 мг метформина в сутки. Если в течение 4-х недель от начала лечения не достигнуто снижение массы тела на 5% и более, то доза увеличивается до 15 мг сибутрамина + 850 мг метформина. Лечение не должно продолжаться более 3 месяцев у пациентов, которым не удалось за этот период добиться снижения массы тела на 5% от исходного уровня. Длительность лечения не более 1 года.

Бариатрическая хирургия - хирургическое лечение ожирения- может быть рекомендована больным с ИМТ ≥ 40 кг/м² и выше или ≥ 35 кг/м² при наличии ассоциированных с ожирением заболеваний [8, 12]. Рекомендовано выполнение следующих операций: лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка, продольная резекция желудка, гастрошунтирование, а также билиопанкреатическое шунтирование с выключением двенадцатиперстной кишки. При выборе того или иного вида бариатрической операции рекомендуется учитывать возраст пациента, степень ожирения, наличие тех или иных коморбидных и сопутствующих заболеваний, риск оперативного вмешательства и возможность постоянного регулярного наблюдения в послеоперационном периоде [11].

Поведенческая терапия и психологическая поддержка играют особую роль при коррекции рациона питания. Крайне важна поддержка близких и пересмотр культуры питания всей семьи. Серьезным мотивирующим аспектом должно стать информирование пациента о благоприятном влиянии нормализации МТ практически на все органы и системы организма. Эффективным снижением МТ считается редукция МТ на 5-10% за 3-6 мес. лечения [7].

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИАБЕТОМ: АКТУАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При выявлении предиабета в ходе диспансеризации, профилактического медицинского осмотра или по обращению пациенту устанавливается IIIА группа здоровья и согласно приказа №173н МЗ РФ от 29.03.2019 он подлежит пожизненному диспансерному наблюдению у врача-терапевта (здесь и далее врач-терапевт это - врач-терапевт участковый, врач-терапевт участковый цехового врачебного участка, врач общей практики (семейный врач)), с частотой диспансерных приемов не реже 1 раза в год, при необходимости возможна консультация врача-эндокринолога [13].

Следует учитывать, что наибольшая эффективность мероприятий по модификации образа жизни достигается в первые несколько месяцев, в связи с чем для сохранения приверженности к выполнению рекомендаций оправданным является осуществление контроля за пациентом в первые 1-3 мес и далее через 6 мес после выявления нарушения углеводного обмена с оценкой поведенческих ФР. Дальнейшая частота определяется индивидуально, но не реже 1 раза в год. С целью осуществления контроля и повышения приверженности к соблюдению рекомендаций в ранние сроки могут использоваться различные методы, включая, например, телефонный контакт.

На каждого пациента с предиабетом при постановке на диспансерный учет заполняется учетная форма № 030/у «Контрольная карта диспансерного наблюдения».

На диспансерном приеме врача-терапевта у пациента с предиабетом необходимо:

1. При оценке состояния, сбор жалоб и анамнеза, физикальном исследовании, назначении и оценке лабораторных исследований учитывать необходимость мониторинга показателей, перечисленных в разделе 2.5:

- у лиц с предиабетом необходимо выполнение диагностического теста (ГПН или HbA1c или ПГТТ) не реже 1 раза в год;

- у лиц, получающих медикаментозную терапию, необходима оценка ГПН не реже 1 раза в 6 мес, при возможности выполнение HbA1c или ПГТТ 1 раз в год;

- у лиц, получающих медикаментозную терапию метформином, необходимо оценивать pСКФ не реже 1 раза в год (при СКФ 45-59 мл/мин/1,73м² не реже 2 раз в год);

- частота назначения контроля показателей липидного спектра определяется индивидуально (в том числе в зависимости от наличия гиполипидемической терапии и достижения индивидуальных целей лечения);

2. В случае установления диагноза СД 2 далее руководствоваться Клиническими рекомендациями «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» МЗ РФ, 2019 г.;

3. Провести оценку приверженности к лечению, эффективности ранее назначенного лечения, достижения целевых показателей состояния здоровья, а также повышение мотивации к лечению. При неэффективности рекомендаций по модификации образа жизни рассмотреть назначение медикаментозной терапии;

4. Провести краткое профилактическое консультирование;

5. Назначить по медицинским показаниям дополнительные профилактические, диагностические, лечебные и реабилитационные мероприятия, направление в отделение (кабинет) медицинской профилактики или центр здоровья для углубленного профилактического консультирования.

Таким образом, диагностировав предиабет, врач-терапевт должен:

- поставить пациента на диспансерное наблюдение (заполнить форму № 030/у),
- оценить риск развития СД 2 (максимальный риск развития заболевания имеют лица с сочетанием HbA_{1c} 6,0-6,4% и ГПН 6,1-6,9 ммоль/л, а также лица с НТГ, у которых одновременно показатель ГПН в пределах 6,1-6,9 ммоль/л);
- оценить эффективность проводившихся ранее мероприятий по изменению образа жизни (при необходимости направляет на углублённое консультирование в отделения/кабинеты медицинской профилактики и центры здоровья);
- принять решение о начале медикаментозной терапии предиабета [13].

Действия врача первого контакта в рамках диспансерного наблюдения пациентов с предиабетом представлены в виде алгоритма (рис. 9). Консультация врача-эндокринолога лицам с предиабетом показана в случае, когда, несмотря на проводимую медикаментозную терапию, имеет место дальнейшее прогрессирование нарушений углеводного обмена, в частности развитие СД 2, либо при наличии сопутствующих эндокринопатий, требующих наблюдения в общем порядке (например, патология щитовидной железы). При этом нельзя забывать о возможности вторичных на фоне некоторых эндокринопатий [13].

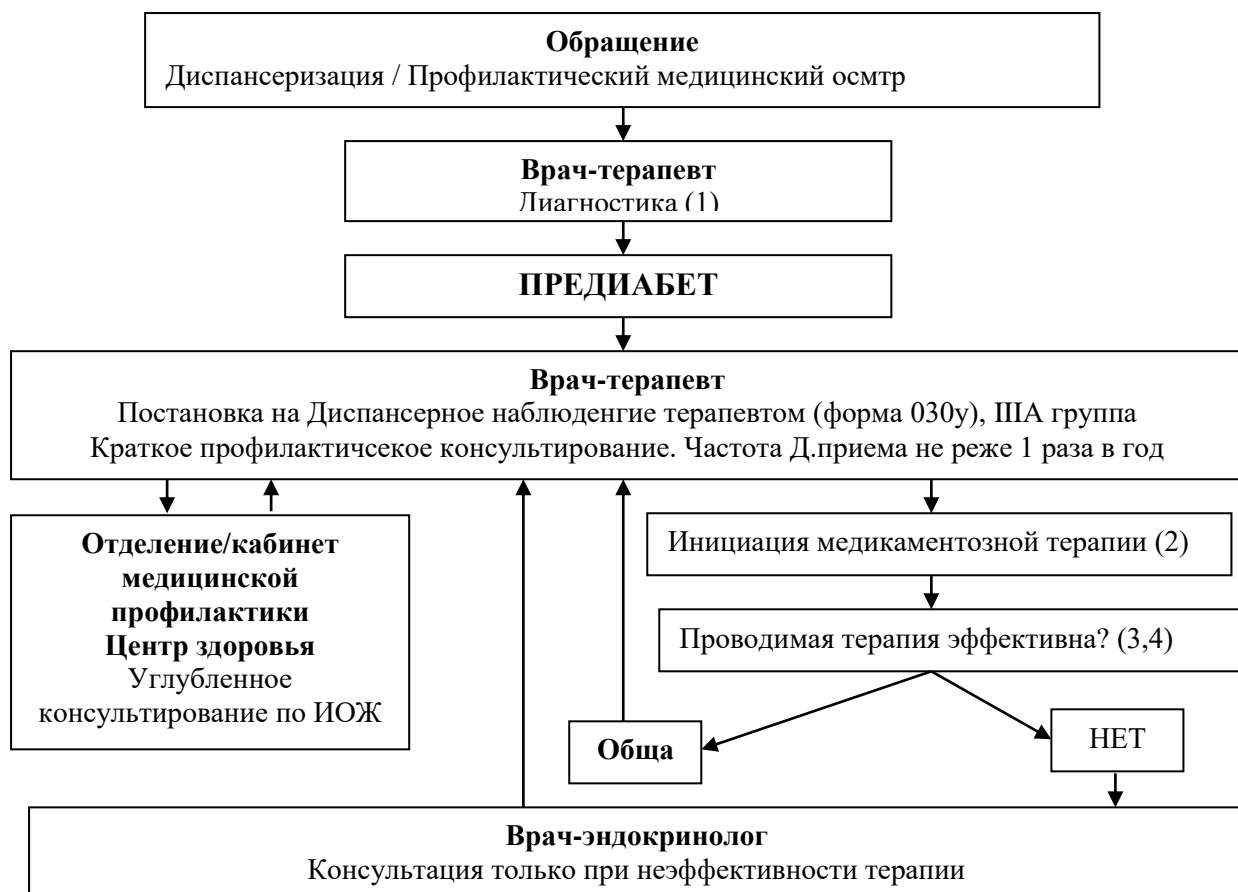


Рис. 9. Алгоритм диспансерного наблюдения врачом-терапевтом пациентов с предиабетом [13]. (1) Оценка факторов риска НУО (FINDRISC), определение ГПН (у всех входит в I этап диспансеризации) или ПГТТ или HbA1c; (2) Лучшая переносимость и большая приверженность к лечению у метформина пролонгированного высвобождения по сравнению метформином с немедленным высвобождением; (3) Эффективность определяется как отсутствие трансформации НУО в СД2. Эффективность терапии оценивается по показателям ГПН каждые 6 месяцев и ПГТТ или HbA1c 1 раз в год; (4) Необходимо убедиться в приверженности пациента к соблюдению рекомендаций [13]

Отечественные специалисты предлагают следующие варианты медикаментозной профилактики СД2 у пациентов с предиабетом (табл. 33).

Тактика титрации дозы метформина и акарбозы с целью профилактики СД 2 у лиц с предиабетом [13]

	Метформин 1		Акарбоза ¹
	Немедленного высвобождения	Пролонгированного высвобождения	
Начало терапии	1 таблетка 1 раз в сутки во время ужина (500/850 мг в сутки)	1 таблетка 1 раз в сутки во время ужина (500/750 мг в сутки)	1 таблетка 50мг (или 1/2 таблетки 100мг) во время еды
Титрация дозы	Через 10-15 дней: 1 таблетка 2 раза в сутки во время завтрака и ужина (1000/1700 мг в сутки)	Через 10-15 дней: 2 таблетки 1 раз в сутки во время ужина (1000/1500 мг в сутки)	В течение 3-х месяцев: Постепенное увеличение до 100мг x 3 раза в сутки.
Особенности терапии	<p>Частые побочные эффекты метформина: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, отсутствие аппетита. Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин вовремя или после приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость. Использование пролонгированной формы позволяет значительно снизить риск развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ, в том числе у пациентов с непереносимостью метформина немедленного высвобождения.</p> <p>Метформин противопоказан при СКФ <30 мл/мин/1,73м². Функция почек должна оцениваться до начала терапии метформином, а затем не реже 1 раза в год (при рСКФ 45-59 мл/мин - каждые 6 месяцев). На настоящий момент нет однозначных данных по применению метформина по показанию «профилактика СД2» у лиц с СКФ 30-44 мл/мин/1,73м².</p> <p>Длительное назначение метформина может приводить к дефициту витамина В12. Необходима настороженность у лиц с анемией и периферической нейропатией</p>		<p>Основными нежелательными эффектами при применении акарбозы являются метеоризм, диарея, боли в животе.</p> <p>Если несмотря на соблюдение диеты усиливаются метеоризм и диарея, то дальнейшее увеличение дозы препарата следует прекратить, а в ряде случаев уменьшить.</p>
Наблюдение	<p>Контрольное обследование каждые 6 месяцев ГПН и каждые 12 месяцев ПГТТ или НвА1с:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Норма или предиабет: продолжение терапии метформином или решение вопроса об отмене терапии - СД2: обследование, обучение и лечение в соответствии с клиническими рекомендациями по СД2 у взрослых 		

Примечание: ¹ Помимо метформина у пациентов, у которых диагностическим критерием предиабета является НТГ, может быть рассмотрено применение акарбозы при ее хорошей переносимости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chen X, Zhou S, Yang L, et al. Risk Prediction of Diabetes Progression Using Big Data Mining with Multifarious Physical Examination Indicators. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2024;17:1249-1265. DOI: 10.2147/DMSO.S449955
2. Brannick B, Dagogo-Jack S. Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(1):33-50. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.10.001
3. Dagogo-Jack S, Edeoga C, Ebenibo S, et al. Pathobiology of Prediabetes in a Biracial Cohort (POP-ABC) Research Group Lack of racial disparity in incident prediabetes and glycemic progression among black and white offspring of parents with type 2 diabetes: the pathobiology of prediabetes in a biracial cohort (POP-ABC) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E1078–1087.
4. Boucher AB, Adesanya EA, Owei I, et al. Dietary habits and leisure-time physical activity in relation to adiposity dyslipidemia and incident dysglycemia in the pathobiology of prediabetes in a biracial cohort study. *Metabolism.* 2015;64:1060–1067.
5. Liu Y, Feng W, Lou J, et al. Performance of a prediabetes risk prediction model: A systematic review. *Heliyon.* 2023;9(5):e15529. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15529
6. Sallar A, Dagogo-Jack S. Regression from prediabetes to normal glucose regulation: state of the science. *Exp Biol Med (Maywood).* 2020;245:889–896.
7. Drapkina O. M., Karamnova N. S., Kontseva A.V., et al. The Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases (ROPNIZ). Alimentary-dependent risk factors for chronic noncommunicable diseases and eating habits: dietary correction in the framework of preventive counseling. Methodological recommendations. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2021;20(5):2952. Russian (Драпкина О. М., Карамнова Н. С., Концевая А.В. и др. Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования. Методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2952). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2952
8. Drapkina O. M., Kontseva A.V., Kalinina A.M., et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. *National Leadership 2022. Cardiovascular therapy and prevention.* 2022;21(4):3235. Russian (Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в

Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235). DOI:10.15829/1728-8800-2022-3235

9. Livzan M. A., Lyalyukova E. A., Druk I. V. and others. Obesity: the current state of the problem, an interdisciplinary approach. (based on the consensus of the World Gastroenterological Organization "Obesity 2023" and the European Guidelines for the treatment of obesity in patients with diseases of the gastrointestinal tract and liver, 2022). Experimental and clinical gastroenterology. 2023; 218(10): 5–47. Russian (Ливзан М. А., Лялюкова Е. А., Друк И. В. и др. Ожирение: современное состояние проблемы, междисциплинарный подход. (по материалам консенсуса Всемирной Гастроэнтерологической Организации «Ожирение 2023» и Европейского руководства по лечению ожирения у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени, 2022). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; 218(10): 5–47). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-5-47

10. Persyanova-Dubrova A.L., Matveeva I.F., Bubnova M.G. The Borg scale in cardiac rehabilitation: methodology and prospects of use. Preventive medicine. 2022;25(9):90–96. Russian (Персиянова-Дуброва А.Л., Матвеева И.Ф., Бубнова М.Г. Шкала Борга в кардиореабилитации: методология и перспективы использования. Профилактическая медицина. 2022;25(9):90–96). DOI: 10.17116/profmed20222509190

11. Ожирение. Клинические рекомендации. 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/28_2

12. National clinical guidelines for the treatment of morbid obesity in adults. 3rd revision. Obesity and metabolism. 2018;15(1):53-70. Russian (Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр. Ожирение и метаболизм. 2018;15(1):53-70). DOI:10.14341/ ОМЕТ2018153-70

13. Шестакова М.В., Драпкина О.М., Бакулин И.Г. и др. Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом в условиях первичной медико-санитарной помощи. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2021. 40 с.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преиабет - состояние, предшествующее развитию СД2, при котором показатели гликемии уже превышают норму, но еще не достигают значений, позволяющих поставить диагноз СД2.

Преиабет включает клинические варианты, отличающиеся механизмами развития и прогнозом: изолированное нарушение гликемии натощак, изолированное нарушение толерантности к глюкозе и их сочетание. Такое понимание патофизиологии преиабета определяет обоснованность индивидуализированного подхода к его профилактике и лечению. Однако индивидуализированный подход в реальной клинической практике зачастую упускается из виду и рекомендации оказываются едиными для всех клинических вариантов, что вполне может быть причиной неудач профилактики.

Согласно существующим подходам к диагностике, преиабет может быть установлен на основании оценки глюкозы крови натощак, уровня гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой, уровня HbA1c. Эти три варианта диагностических процедур не равнозначны по чувствительности и специфичности, не взаимозаменяемы. Наилучший вариант диагностической процедуры для преиабета не определен. Единые диагностические критерии отсутствуют, а основные разногласия экспертных сообществ касаются отрезных точек для гликемии натощак и для HbA1c. Следствием этого является отсутствие достоверной оценки глобальной распространенности преиабета, сложность интерпретации данных о вкладе преиабета в развитие ССЗ и метаболических расстройств, невозможность выработки единой тактики ведения.

В России диагноз преиабет устанавливается при выполнении критериев, рекомендованных ВОЗ.

Несмотря на то, что истинная распространенность преиабета неизвестна, текущие данные, основанные на применении всех существующих критериев диагностики, свидетельствуют об увеличении распространенности преиабета во всем мире. Таким образом, можно предполагать перспективы нарастающего бремени преиабета. Это определяет необходимость скорейшего создания глобального консенсусного заключения по преиабету, соответствующего современному уровню знаний с возможностью дальнейших уточнений и поправок по мере накопления новых данных. Безусловно, это очень непростая задача. Вопросов и противоречий на сегодняшний день больше, чем однозначных ответов.

Если рассматривать предиабет с точки зрения континуума нарушений углеводного обмена, то следует отметить, что не все случаи предиабета при естественном течении прогрессируют в диабет. В зависимости от используемых критериев от 10% до 50% пациентов с предиабетом перейдут в категорию диабета в ближайшие 5-10 лет. Но, по крайней мере, не меньшая доля пациентов с предиабетом вернется к нормогликемии. ФР развития предиабета у людей с исходной нормогликемией точно не установлены.

Существует общность ФР предиабета и ХНИЗ. Имеются данные исследований, демонстрирующие общность (возраст, избыточная МТ, курение, уровень АД, низкая ФА, не связанная с работой) и различия ФР (наследственный анамнез СД не имеет значимого влияния на формирование риска предиабета) предиабета и СД. Так же, точно не установлены и ФР прогрессирования, а значит, мы не можем различать сценарии развития событий и, соответственно, но может предложить индивидуальную тактику наблюдения. Таким образом, применение единых лечебно-профилактических подходов для некоторых пациентов может оказаться избыточно жестким вмешательством в образ жизни, излишней лекарственной нагрузкой и, возможно, окажется стрессовым фактором. Другая крайность – отношение к предиабету как к некоему лабораторному феномену, примеру согласительного выделения некой «промежуточной» категории в континууме нарушений углеводного обмена. Такой подход маскирует клиническую значимость предиабета, способствует самоуспокоенности пациентов и врачей, и может приводить к потере профилактических преимуществ для другой части пациентов. В целом, решение обозначившейся проблемы предиабета имеет целью достижение обоснованного баланса, который снизит последствия предиабета для здоровья при оптимизации расходов и исключения излишней стигматизации.

Крайне важно привлечь внимание к проблеме предиабета врачей всех специальностей. С одной стороны, известно, что классические «диабетические» симптомы при предиабете отсутствуют. С другой стороны, у части пациентов с предиабетом могут выявляться признаки диабетических микрососудистых поражений. К сожалению, механизмы «преждевременного» формирования диабетических микрососудистых осложнений неясны, и мы не можем сформировать соответствующую группу риска. Столкнувшись с клинической ситуацией «хронических диабетических осложнений» у пациента с предиабетом может врач любой специальности.

Совершенно очевидно, что хроническая гипергликемия у людей с предиабетом может быть связана с субклиническим поражением миокарда. Установлено, что предиабет является независимым предиктором как ССЗ, так и общей, сердечно-сосудистой

смертности вне зависимости от используемых диагностических критериев. Однако, существует большая неоднородность индивидуального сердечно-сосудистого риска среди лиц с предиабетом. У части пациентов могут выявляться кардиальная форма автономной диабетической нейропатии, диабетическая кардиомиопатия. Эти «диабетические осложнения» могут быть факторами, повышающим риск развития СН при предиабете. Следует отметить, что прогностическая неоднородность, противоречия в оценке клинического значения предиабета в плане ССЗ может отчасти объясняться возрастными особенностями пациентов. Действительно, возраст оказался важным фактором, определяющим клиническую значимость предиабета для развития и прогноза течения ССЗ. Одним из решений проблемы оценки прогноза может быть внутригрупповая стратификация риска СД2 и ССЗ среди пациентов с предиабетом. Соответственно, перспективы индивидуализации профилактики и лечения предиабета в зависимости от возрастной группы, других пока неустановленных значимых характеристик пациентов, так же выглядят вполне разумными, но на сегодняшний день такой подход не реализован.

В целом, можно полагать, что прогрессирование предиабета до диабета потенциально предотвратимо. ФР, определяющие среди всех пациентов с предиабетом группу с наибольшей вероятностью развития СД2, как уже говорилось, неизвестны. Это формирует проблему индивидуализации профилактики СД2 среди пациентов с предиабетом и определяет важнейшее направление дальнейших исследований. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют об эффективности немедикаментозных вмешательств, включающих диетические рекомендации и повышение физической активности, для предупреждения развития СД2. Медикаментозная терапия предиабета с целью профилактики СД2 по рекомендациям различных экспертных групп подразумевает применение метформина, акарбозы, орлистата. Продолжают изучаться в качестве средств профилактики другие сахароснижающие препараты и средства терапии ожирения. Недостаточно данных об эффективности блокаторов РААС, витамина Д, тестостерона, пробиотиков.

При всех недостатках современных подходов к диагностике, прогнозированию и лечению предиабета, в интересах пациентов целесообразно пользоваться имеющимися рекомендациями по профилактике и лечению НУО. Так, в соответствии с рекомендациями РАЭ, МЗ РФ, согласно инструкции к препарату на сегодняшний день на территории РФ в качестве средства профилактики СД2 может применяться метформин и акарбоза. Кроме того, в отсутствие качественной модели (моделей) риска развития предиабета у пациентов с исходной нормогликемией, исходя из современных представлений о патогенезе НУО,

профилактика предиабета может заключаться в предупреждении развития и лечении избыточной массы тела/ожирения.

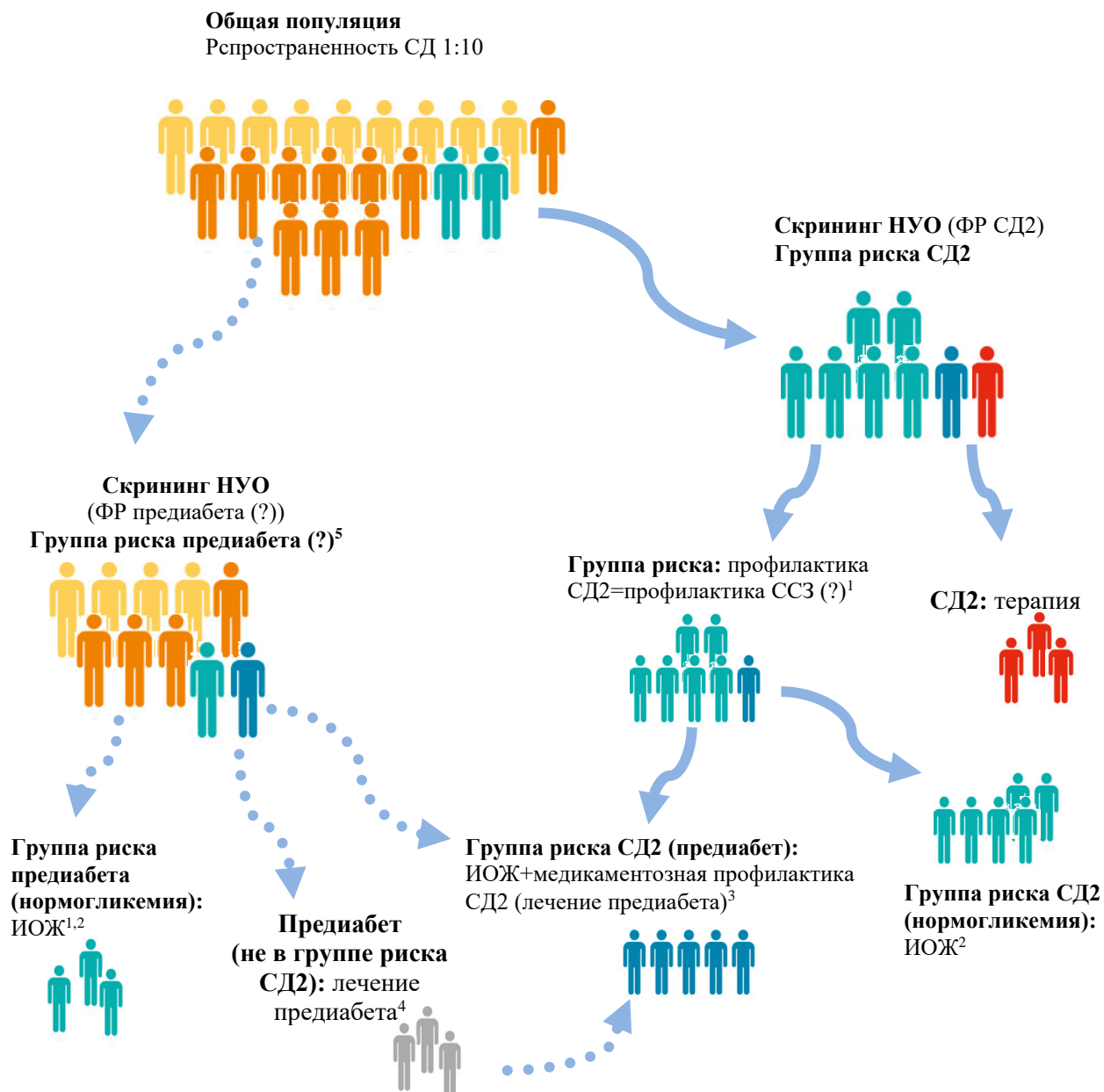


Рис. 10. Современные представления о тактике ведения НУО (скрининг, профилактика, терапия)

Примечание. сплошные линии – установленная тактика вмешательств; пунктирные линии – перспективные подходы, требуются исследования; ¹ – возможность предупреждать ССЗ одновременно с профилактикой НУО неясна; ² – ИОЖ может сочетаться с терапией ожирение (по показаниям: медикаментозная терапия, бариатрическая хирургия); ³ – **текущие рекомендация по медикаментозной профилактике СД2 в РФ: метформин или акарбоза;** - перспективные направления: препараты для лечения СД2 (инГЛТ2, ТЗД), препараты для лечения ожирения (АрГПП-1, орлистат, комбинированные препараты центрального действия), другие препараты; ⁴ – ИОЖ может сочетаться с терапией ожирение; преимущества медикаментозной терапии предиабета в этой группе неопределены (у трети пациентов с предиабетом НУО не прогрессируют в СД2; представляется возможным общий подход (3) с целью снижения рисков, ассоциированных с предиабетом); ⁵ - предполагается, что ФР предиабета могут отличаться от ФР СД2. Кроме того, не все случаи предиабета при естественном течение завершаются переходом в СД2 (возможен регресс до нормогликемии). Данные о самостоятельном значении предиабета как ФР ССЗ (возможно, вне зависимости от риска перехода в СД2) говорят в пользу активной тактики вмешательства.

Вопрос о том, влияет ли профилактика прогрессирования предиабета в диабет на риск развития ССЗ и их исходы, в настоящее время не имеет однозначного ответа.

Предиабет является серьезным бременем для здоровья, а уровень наших знаний, как свидетельствуют текущие наблюдения, несоизмеримо мал. Но выявление проблемы - это первый этап на пути ее решения. Можно с уверенностью сказать, что большинство вышеперечисленных проблем будут неизбежно решены с появлением результатов соответствующих исследований.

В монографии представлены международные и российские данные о выявлении и лечении ранних нарушений углеводного обмена в системе первичного здравоохранения. Приводится определение, эпидемиология, патогенез, связь с различными соматическими заболеваниями, критерии диагностики, лечебные и профилактические мероприятия для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Рассматриваются вопросы диспансеризация и диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом. В приложении показаны алгоритмы стратификации и лечения лиц с различными видами предиабета.

Книга предназначена для терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, неврологов, эндокринологов, семейных врачей и клинических ординаторов.

ISBN 978-5-6040456-2-6



9 785604 045626