

Предиабет. Новая парадигма ранней профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

Т.Ю. Демидова , <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, demidova@gmail.com

В.М. Плахотняя, <https://orcid.org/0000-0003-3826-0935>, vplahotnyaya@gmail.com

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Данный литературный обзор посвящен вопросам взаимосвязи предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний. В последние годы большое внимание уделяется изучению предиабета ввиду его крайне высокой распространенности, а также наличия прочной ассоциации между ранними нарушениями углеводного обмена и высоким риском развития серьезных осложнений, ухудшающих качество жизни пациентов. Предиабет представляет собой не только метаболическое состояние высокого риска развития сахарного диабета 2-го типа, но и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти от всех причин. Эта ассоциация верна как для пациентов, еще не имеющих ССЗ, так и для лиц с ССЗ в анамнезе. Также во время пандемии COVID-19 обращает на себя внимание тот факт, что люди с предиабетом подвержены более тяжелому течению новой коронавирусной инфекции, имеют более высокий риск осложнений и менее благоприятный прогноз заболевания. Это связано с гипергликемией, наличием хронического системного воспаления низкой степени активности, нарушениями механизмов иммунного ответа в ответ на инфекцию и прокоагулянтным состоянием у лиц с предиабетом, хотя и в меньшей степени, чем у пациентов с СД2. В связи с этим ранний скрининг ранних нарушений углеводного обмена и активное ведение пациентов с предиабетом становятся крайне важной клинической задачей, т. к. активное раннее вмешательство на этапе предиабета помогает профилактировать развитие не только СД2, но и ССЗ, становясь основной стратегией сохранения кардиометаболического здоровья пациентов.

Ключевые слова: нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак, сердечно-сосудистый риск, кардиометаболическое здоровье, COVID-19

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Плахотняя В.М. Предиабет. Новая парадигма ранней профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2021;(14):124–132. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-124-132>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prediabetes. A new paradigm for early prevention of cardiovascular disease

Tatiana Y. Demidova , <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, demidova@gmail.com

Viktoria M. Plahotnyaya, <https://orcid.org/0000-0003-3826-0935>, vplahotnyaya@gmail.com

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

This literature review focuses on the association of prediabetes with cardiovascular disease (CVD). Recently, much attention has been paid to the study of prediabetes due to its extremely high prevalence and strong association with a high risk of developing serious complications that worsen the quality of life of patients. Prediabetes is not only a metabolic condition with a high risk of developing type 2 diabetes mellitus (T2DM), but also CVD and death from all causes. This association is true for both patients who do not yet have CVD and those with a history of CVD. Also during the COVID-19 pandemic, attention is drawn to the fact that people with prediabetes have a higher risk of a severe course of infection, complications and a worse prognosis of the disease. This is associated with hyperglycemia, the presence of chronic systemic inflammation of a low degree of activity, impaired immune response mechanisms and a procoagulant state in patients with prediabetes, although these disorders are less developed than in patients with T2DM. Therefore, early screening of early disorders of normal metabolism. Since active early intervention at the stage of prediabetes helps to prevent the development of type 2 diabetes and CVD.

Keywords: prediabetes, cardiovascular diseases, COVID-19, cardiometabolic health

For citation: Demidova T.Y., Plahotnyaya V.M. Prediabetes. A new paradigm for early prevention of cardiovascular disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):124–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-124-132>.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Преиабетом называют ранние нарушения углеводного обмена, которые характеризуются наличием инсулинорезистентности и первичной или вторичной дисфункции бета-клеток поджелудочной железы, которые представляют собой метаболическое состояние высокого риска развития сахарного диабета 2-го типа (СД2). Для преиабета характерны уровни глюкозы плазмы, превышающие нормальные значения гликемии, но не достаточные для постановки диагноза «сахарный диабет». Пристальное внимание ученых со всего мира в последние годы уделяется изучению преиабета ввиду его крайне высокой распространенности и наличия прочной связи между ранними нарушениями углеводного обмена и сердечно-сосудистыми рисками. Распространенность преиабета прогрессивно увеличивается во всем мире, и, согласно отчетам, к 2030 г. более 470 млн человек будут иметь преиабет [1, 2]. Важно отметить, что за последние годы в связи с ростом распространенности ожирения среди детей, подростков и лиц молодого возраста наблюдается негативная тенденция к увеличению заболеваемости преиабетом и в этой возрастной группе. По данным клинических исследований, распространенность преиабета среди детей и подростков может достигать от 1 до 30% в зависимости от популяции [3]. В свою очередь, все пациенты с преиабетом составляют группу высокого риска развития СД2 и его осложнений в будущем – примерно у 25% из них в течение 3–5 лет и у 70% в течение жизни разовьется СД [2]. Помимо высокой вероятности развития СД2, лица с преиабетом имеют повышенный риск развития осложнений диабета: диабетической ретинопатии, невропатии, хронической болезни почек (ХБП) и макрососудистых осложнений [2].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ РИСКИ ПРЕИАБЕТА: РЕАЛЬНАЯ ОПАСНОСТЬ РАННИХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Тесная связь преиабета и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) вызывает особую тревогу. И на сегодняшний день ССЗ являются основной причиной смерти во всем мире. Ежегодно от сердечно-сосудистых причин погибает около 17,9 млн человек¹. Поэтому изучение возможных модифицируемых факторов риска ССЗ и разработка эффективных профилактических мероприятий является крайне важной задачей здравоохранения.

В последние годы было опубликовано достаточно много исследований, изучавших связь между наличием преиабета и риском ССЗ и смертности [4–12]. Однако результаты большинства исследований не позволяли сделать твердые выводы, а значимость преиабета в развитии кардиальной патологии являлась предметом оживленных дискуссий. Поворотным моментом в данном вопросе стала публикация в мае 2020 г. данных крупного

метаанализа, в который были включены результаты 129 исследований (n = 10 069 955 участников). В ходе анализа были проанализированы данные как пациентов без ССЗ в анамнезе, так и лиц, уже имеющих ССЗ. Согласно полученным данным, в общей популяции люди с преиабетом имеют гораздо более высокие риски развития ССЗ и смерти от всех причин в течение следующих 10 лет по сравнению с лицами с нормогликемией. Наличие преиабета повышает относительный риск смертности от всех причин в 1,13 раза (95% доверительный интервал (ДИ); 1,10–1,17), комбинированного ССЗ – в 1,15 раза (96% ДИ; 1,11–1,18), ишемической болезни сердца (ИБС) – в 1,16, (96% ДИ; 1,11–1,21), инсульта – в 1,14 раза (95% ДИ; 1,08–1,20) при среднем сроке наблюдения 9,8 года. В процентном соотношении это означает 13, 15, 16 и 14%-ное увеличение рисков соответственно. По результатам метаанализа абсолютная разница в риске смертности от всех причин, комбинированного ССЗ, ИБС и инсульта между пациентами с преиабетом и лицами с нормогликемией составила 7,36 (95% ДИ; 9,59–12,51), 8,75 (95% ДИ; 6,41–10,49), 6,59 (95% ДИ; 4,53–8,65) и 3,68 (95% ДИ; 2,10–5,26) на 10 000 человеко-лет соответственно [1].

Авторы также отметили, что нарушение толерантности к глюкозе несет в себе более высокий риск смерти от всех причин, ИБС и инсульта, чем нарушение гликемии натощак [1]. Подобный вывод перекликается с современной парадигмой о том, что постпрандиальная гипергликемия является независимым фактором риска развития ССЗ у пациентов с СД. Было показано, что риск сердечно-сосудистой смертности и развития макрососудистых осложнений диабета связан с постпрандиальной гликемией вне зависимости от показателей уровня глюкозы плазмы натощак [13, 14].

Что же касается лиц, уже имеющих атеросклеротические ССЗ (АССЗ), то и в этой группе пациентов, по данным метаанализа, преиабет был связан с повышенным риском смертности от всех причин (относительный риск (RR) = 1,36 [95% ДИ; 1,21–1,54]), комбинированного ССЗ (RR = 1,37 [95% ДИ; 1,23–1,53]) и ИБС (RR = 1,15 [95% ДИ; 1,02–1,29]) при среднем сроке наблюдения 3,2 года, но не было обнаружено различий в отношении риска инсульта. То есть наличие преиабета повышает риск смерти, развития ССЗ и ИБС на 36, 37 и 15% соответственно. Абсолютная разница рисков смертности от всех причин, комбинированного сердечно-сосудистого заболевания, ишемической болезни сердца и инсульта у людей с преиабетом и АССЗ по сравнению с пациентами с нормогликемией составила 66,19 (95% ДИ; 38,60–99,25), 189,77 (95% ДИ; 117,97–271,84), 40,62 (95% ДИ; 5,42–78,53) и 8,54 (95% ДИ; 32,43–61,45) на 10 000 человеко-лет соответственно. Иными словами, в данной группе на 10 000 пациентов с преиабетом ежегодно будет приходиться на 66,19 смерти и на 189,77 случая ИБС и на 854 инсульта больше по сравнению с пациентами, имеющими нормальные показатели глюкозы крови натощак и после еды [1].

Однако в отличие от СД2, который является хроническим прогрессирующим заболеванием, преиабет высту-

¹ World Health Organisation [Internet]. Cardiovascular diseases (CVDs); c2021 [updated 2021 June 11; cited 2021 July 22]. Available at: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).

пает потенциально обратимым состоянием. Поэтому именно этот этап метаболических нарушений можно считать «окном возможностей» для предотвращения развития ССЗ. Сегодня вмешательства на этапе предиабета являются наиболее перспективным направлением в области первичной и вторичной профилактики ССЗ и сердечно-сосудистой смертности.

СТРАТЕГИЯ РАННЕГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Знаменательное исследование UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) показало, что на момент дебюта СД2 почти 50% пациентов уже имеют одно или несколько осложненных диабета, в т. ч. макрососудистые: инфаркт миокарда (2%), стенокардию напряжения (3%), перемежающуюся хромоту (3%), инсульт или транзиторную ишемическую атаку в анамнезе (1%) [15]. Следовательно, на момент постановки диагноза «СД2» у части пациентов возможность эффективной профилактики первичной профилактики ССЗ безвозвратно упущена.

Кроме того, результаты 20-летнего наблюдения за пациентами в исследовании UKPDS показали, что интенсивный гликемический контроль снижает риск развития макрососудистых осложнений СД, но при этом не оказывает существенного влияния на сердечно-сосудистые осложнения. Статистически значимого снижения MACE (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть) на фоне интенсивного гликемического контроля также не было продемонстрировано и в других крупных исследованиях ACCORD, ADVANCE, VADT [16]. Соответственно, только достижение целевых значений гликемии не является эффективным методом профилактики развития АССЗ. В то же время комплексный многофакторный подход, включающий жесткий гликемический контроль, антигипертензивную терапию, прием ацетилсалициловой кислоты и статинов, снижает риск нефатальных ССЗ и смертности среди пациентов с СД2, как это было продемонстрировано в исследовании Steno-2 [17]. Однако даже комплексное лечение СД2 и сопутствующих состояний (артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушений коагуляции, гиперурикемии и др.), по сути, является симптоматическим и назначается с целью снижения влияния этих факторов на скорость прогрессирования атеросклероза. На этом этапе в патологический процесс уже включено большое количество звеньев, поэтому риск ССЗ у пациентов с СД остается крайне высоким по сравнению с общей популяцией.

Наряду с этим, раннее активное вмешательство на этапе ранних нарушений углеводного обмена имеет свои преимущества. Во-первых, по данным нескольких рандомизированных контролируемых исследований, эффективное лечение предиабета позволяет значимо снизить риск прогрессирования метаболических нарушений до развития СД2, а также позволяет улучшить другие кардиометаболические маркеры (уровень арте-

риального давления, липидный профиль, воспалительный статус). В исследовании DPP (Diabetes Prevention Program) вмешательство на этапе предиабета позволяет снизить заболеваемость СД2 на 58% за 3 года, в исследовании Da Qing — на 39% за 30 лет, в исследовании DPS (Diabetes Prevention Study) — на 43% за 7 лет соответственно. В исследовании DPPOS (Diabetes Prevention Program Outcomes Study) было также продемонстрировано снижение рисков на 34% через 10 лет и на 27% через 15 лет. Примечательно, что в течение 30-летнего периода наблюдения за исследованием Da Qing также отмечалось снижение смертности от всех причин, смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и макрососудистых осложнений в группах активного изменения образа жизни по сравнению с контрольной группой [18]. В свою очередь, профилактика развития СД2 является методом профилактики развития и прогрессирования связанных с диабетом осложнений.

Во-вторых, скрининг и адекватное соответствующее лечение ранних нарушений гликемии могут способствовать первичной и вторичной профилактике ССЗ [1]. Очевидно, что патологические основы будущих макрососудистых осложнений СД2 начинают формироваться уже на стадии предиабета, чему способствует наличие инсулинорезистентности, а также имеющееся у большинства пациентов ожирение.

Предиабет является одним из возможных компонентов метаболического синдрома — состояния, которое значимо повышает индивидуальный риск развития АССЗ и СД2 [19]. Однако вмешательство на этапе наличия у пациента нескольких или многих составляющих метаболического синдрома уже является запоздалым, идеальный момент влияния на кардиометаболические риски уже упущен. Поэтому мы можем предположить, что уровни гликемии являются косвенным маркером наличия в организме не только метаболических, но и кардиоваскулярных и возможных гемодинамических нарушений. Таким образом, определение гликемии является широко доступным методом, который позволяет определить необходимый момент начала активных действий по профилактике ССЗ. Своевременное выявление уровней глюкозы выше нормальных значений открывает для клинициста «окно возможностей» предотвращения ССЗ и снижения риска смертности пациентов.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОМЕНТА ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Вопрос своевременности диагностики ранних нарушений углеводного обмена в последние несколько лет подлежит активному обсуждению в профессиональных кругах. Относительно недавно были обновлены критерии ADA (American Diabetes Association), согласно которым уровни глюкозы плазмы, необходимые для постановки диагноза «предиабет», составляют от 100 до 125 мг/дл (от 5,6 до 6,9 ммоль/л) при измерении гликемии натощак и от 140 до 199 мг/дл (от 7,8 до 11,0 ммоль/л) при измерении гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой при

проведении глюкозотолерантного теста [20]. Более низкие показатели гликемии глюкозы крови натощак, свидетельствующие в пользу предиабета, открывают возможность более раннего вмешательства.

РАЗМЫШЛЕНИЯ О ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ: КАКОВЫ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ЭТАПЕ ПРЕДИАБЕТА, В ДЕБЮТЕ СД 2-ГО ТИПА И У ЛИЦ С АНАМНЕЗОМ СД 2-ГО ТИПА

В последние несколько лет активно обсуждается важность более раннего, более активного вмешательства на этапе дебюта СД2. Это связано в т.ч. с тем, что результаты исследований новых классов препаратов, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ 2-го типа) и агонистов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) продемонстрировали убедительные положительные эффекты в отношении не только углеводного обмена, но и других диабет-модифицирующих факторов [21]. Серия хорошо спланированных клинических исследований показала, что назначение иНГЛТ 2-го типа и аГПП-1 снижает риск развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), связанных с АССЗ, у пациентов с СД2. Также было показано, что иНГЛТ 2-го типа снижают риск развития сердечной недостаточности (ХСН) и ХБП, уменьшают частоту госпитализаций по поводу ХСН и приносят пользу пациентам с ранее существовавшей ХСН со сниженной фракцией выброса или ХБП, независимо от того, есть у них СД2 или нет. Таким образом, арсенал сахароснижающих препаратов за последние годы значительно расширился, позволяя клиницисту выбрать схему терапии, направленную на уменьшение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий среди пациентов с СД2 [22]. В связи с этим действующие клинические рекомендации ведущих профессиональных сообществ ADA (American Diabetes Association), EASD (European Association for the Study of Diabetes), ESC (European Society of Cardiology), РАЭ (Российская ассоциация эндокринологов) поддерживают назначение иНГЛТ 2-го типа и аГПП-1 у пациентов с СД2 с известными АССЗ или факторами риска их развития [22].

Важно отметить, что назначение этих двух классов сахароснижающих препаратов не должно зависеть от уровней гликемии, поскольку исследования сердечно-сосудистых исходов (CVOT) показали, что наблюдаемые преимущества были постоянными для всех пороговых значений гликемии и одинаковыми независимо от снижения уровня глюкозы [22–25]. Соответственно, совершенно оправданно добавление их к схеме сахароснижающей терапии на всех этапах лечения СД2 с целью профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Это относится и к пациентам с впервые выявленным СД2 даже при незначительном превышении целевых уровней гликированного гемоглобина. Ведь как показало исследование VERIFY (n = 2001, период наблюдения 5 лет), ранняя комбинированная сахароснижающая терапия обеспечивает более быстрое достижение целевых значений гликемии и устойчивые долгосрочные преимущества по сравнению с монотерапией метформином [26].

Основываясь на этих данных, можно предположить, что пациенты с АССЗ или факторами риска их развития в дебюте СД2 могут получить дополнительные преимущества от назначения комбинированной терапии с аГПП-1 или иНГЛТ 2-го типа. Хотя на настоящий момент исследований, подтверждающих превосходство ранней комбинированной терапии с использованием препаратов этих двух групп над стандартным подходом, не опубликовано, нам кажется целесообразным нацелиться на преодоление клинической инертности в данном вопросе. Для пациентов с СД2 и АССЗ или соответствующими ФР уже в дебюте заболевания должна быть рассмотрена опция назначения диабет-модифицирующих препаратов.

В вопросе ведения пациентов с впервые выявленным СД2 и АССЗ на сегодняшний день также имеются разногласия о месте метформина в схемах терапии 1-й линии. В отечественных алгоритмах по ведению пациентов с СД и рекомендациях ADA/EASD подчеркивается приоритет метформина на старте лечения в монотерапии или в комбинации с инновационными препаратами. В то время как кардиологические рекомендации (ESC-2019) предлагают первоначально назначать пациентам с СД2 и АССЗ аГПП-1 или иНГЛТ 2-го типа, а не метформин [22–25]. Эти разногласия связаны с тем, что в исследованиях CVOT аГПП-1, в частности REWIND, LEADER и Harmony Outcomes, была доказана польза применения этого класса препаратов у пациентов с СД2 вне зависимости от приема метформина. Аналогично, по данным метаанализа 6 CVOT, использование препаратов из класса иНГЛТ 2-го типа приводит к последовательному снижению показателей АССЗ, почечной и сердечной недостаточности независимо от того, принимали ли пациенты исходно метформин или нет [22]. Поэтому некоторые специалисты, в т.ч. эксперты ESC, предлагают у пациентов с повышенным риском АССЗ первоначально начать прием препаратов, которые доказанно снижают эти риски (аГПП-1 и иНГЛТ 2-го типа), а только потом при необходимости добавить к терапии метформин или другие сахароснижающие препараты для лучшего контроля гликемии [22]. Данное утверждение идет вразрез с существующей парадигмой об обязательном назначении метформина всем пациентам с СД2, не имеющим противопоказаний. Клинические исследования, напрямую оспаривающие первенство метформина в терапии СД2, в т.ч. у пациентов с впервые выявленными нарушениями углеводного обмена, пока не опубликованы. Поэтому консенсуса между противоположными точками зрения пока не достигнуто.

Но если преимущества и необходимость назначения метформина всем пациентам в дебюте СД2 в настоящий момент еще активно обсуждаются, то в рамках ведения лиц с предиабетом данный препарат занимает свою прочную нишу. Несомненно, основу лечения предиабета должна составлять активная модификация образа жизни. И как показало исследование DPP, изменение образа жизни было более эффективно в профилактике развития СД2, чем терапия метформином – 58% против 31% соответственно по сравнению с плацебо [27]. При дальнейшем наблюдении в течение 10 лет за группой исследования (DPPOS) было показано, что интенсивное изменение

образа жизни, направленное на снижение массы тела, уменьшает заболеваемость СД2 на 34%, в то время как лечение метформином снижает частоту развития СД2 на 18%. Оба вмешательства помогли снизить уровень гликированного гемоглобина, а также уменьшить риск развития сердечно-сосудистых осложнений [28]. Несмотря на очевидные преимущества интенсивной модификации образа жизни, в клинической практике отдается предпочтение назначению метформина пациентам с выявленными ранними нарушениями углеводного обмена, т. к. во многих случаях приверженность пациентов к рекомендациям по снижению массы тела, увеличению физической активности и изменению диеты, к сожалению, оказывается недостаточной. Метформин является терапией первой линии у пациентов с предиабетом, которых не удается мотивировать на активное изменение образа жизни или которые не могут быть более физически активны из-за сопутствующих заболеваний [29].

Также в исследованиях DPP, DPPOS (2002–2008 гг.) и DPPOS (2008–2014 гг.) было отмечено, что со временем приверженность пациентов комплексу мероприятий по изменению образа жизни снижается, в связи с чем уменьшается и протективный эффект в отношении профилактики развития СД2 – 58, 31 и 27% соответственно. В то время как в группе приема метформина при длительном наблюдении было отмечено стабильное снижение риска развития СД2 – 18% в исследовании DPPOS (2002–2008 гг.) и DPPOS (2008–2014 г.) [30].

Кроме того, концепция раннего вмешательства вместо «лечения до неудачи» может быть рассмотрена и в отношении пациентов с предиабетом. Назначение метформина уже в момент постановки диагноза «нарушение толерантности к глюкозе или нарушенная гликемия натощак» может обеспечить надежный гликемический контроль и снизить инсулинорезистентность у пациентов уже в самом начале лечения, а тем самым и профилактику развития СД2 и ССЗ. В то время как часть пациентов, которые при выявлении предиабета получают только рекомендации по изменению образа жизни, могут затем на длительное время ускользнуть из-под контроля лечащего врача. Значит, момент назначения медикаментозного лечения предиабета при неудаче мер по модификации образа жизни может быть упущен или значительно отсрочен. За этот промежуток времени у пациента уже могут успеть сформироваться патогенетические звенья, способствующие развитию ССЗ, что является еще одним аргументом в пользу назначения метформина всем пациентам с предиабетом, не имеющим противопоказаний. Его назначение особенно показано лицам с дополнительными факторами риска развития СД2.

ПРЕДИАБЕТ И COVID-19

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции ученых и клиницистов стал также интересовать другой немаловажный вопрос о связи и взаимодействии предиабета и COVID-19. На настоящий момент собрано большое количество доказательств того, что пациенты

с СД2, инфицированные SARS-CoV2, имеют более высокий риск тяжелого течения COVID-19, развития осложнений и более плохой прогноз заболевания [31–35]. В основе этой неблагоприятной ассоциации лежат множественные метаболические, гемодинамические и иммунные нарушения, наличие микро- и макрососудистых осложнений и провоспалительный статус пациентов с СД2. Аналогичные нарушения имеются и у пациентов с предиабетом даже на фоне более мягкой гипергликемии. Фенотип предиабета характеризуется наличием хронического системного воспаления низкой степени активности (зафиксировано повышение уровней С-реактивного белка, интерлейкина-6), нарушений механизмов врожденного иммунитета и адаптивного иммунного ответа в ответ на инфекцию, прокоагулянтным состоянием, хотя и в меньшей степени, чем СД2 [36, 37]. В этой связи еще в ноябре 2020 г. A. Sosibo et al. поставили перед нами в своей публикации важнейший вопрос: «Предиабет и COVID-19, не упускаем ли мы тихого убийцу?» [37].

По данным опубликованных на сегодняшний день исследований, повышенный уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) является независимым прогностическим фактором риска повышенной смертности госпитализированных пациентов, не имеющих СД [38, 39]. Например, в исследовании M. Li et al. была выявлена тенденция к более высокому риску смерти (отношение рисков 3,30 [95% ДИ; 0,65–16,6]) лиц с предиабетом (уровень ГПН 5,6–6,9 ммоль/л и/или HbA1c 5,7–6,4%) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем глюкозы [40]. По данным S. Smith et al., частота интубаций и ИВЛ среди пациентов с предиабетом была почти в пять раз выше, чем у лиц с нормогликемией (18,5% против 4%) [40].

По данным некоторых работ, от 23,9 до 28,5% пациентов, госпитализированных с тяжелой или средней тяжести инфекцией COVID-19, имеют предиабет [39, 40]. Полученные данные еще требуют изучения в более крупномасштабных исследованиях, однако мы уже сейчас должны обратить пристальное внимание на пациентов с предиабетом и рассматривать ранние нарушения углеводного обмена как потенциальный фактор риска более тяжелого течения COVID-19.

Другой стороной взаимодействия COVID-19 и предиабета является возможная трансформация ранних метаболических нарушений в манифестный СД2. Как было отмечено выше, развитие предиабета связано с состоянием инсулинорезистентности и снижением функции бета-клеток поджелудочной железы, которые и вызывают нарушения в регуляции уровня гликемии. Промежуточные показатели уровней глюкозы крови в течение продолжительного времени поддерживаются с помощью ряда компенсаторных механизмов, при истощении которых у пациента развивается СД2. По имеющимся на сегодняшний день данным, вирус SARS-CoV2 может быть именно тем фактором, который приведет к срыву этих компенсаторных механизмов, т. к. может оказывать прямое повреждающее действие на бета-клетки поджелудочной железы. Этот механизм обусловлен тем, что возбудитель инфекции COVID-19 имеет тропность к рецепторам

ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2), которые высоко экспрессированы на клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Вызванное SARS-CoV2 цитотоксическое повреждение бета-клеток поджелудочной железы может привести к усугублению имеющейся дисфункции и развитию высокой стойкой гипергликемии у пациентов с предиабетом в анамнезе [37]. Таким образом, COVID-19 может стать новым фактором риска развития СД2 наряду с другими, уже хорошо известными.

Действительно, на сегодняшний день еще точно не установлено, являются ли случаи дебюта СД2 у пациентов, перенесших COVID-19, трансформацией ранее имеющихся ранних нарушений углеводного обмена или совершенно новым типом диабета [41, 42]. Однако, учитывая вышеописанные ассоциации, мы считаем, что пациенты с предиабетом, заболевшие COVID-19, должны быть отнесены в группу высокого риска не только развития СД2, но и более тяжелого течения заболевания. Поэтому скрининг и раннее активное лечение ранних нарушений углеводного обмена приобретают еще более важное значение. В период пандемии COVID-19 первостепенной задачей становится обеспечение эффективного гликемического контроля не только среди пациентов с СД2, но и у лиц с предиабетом, в т. ч. с помощью медикаментозной терапии.

Исследования течения инфекции COVID-19 и клинических исходов пациентов с предиабетом, получающих метформин, на настоящий момент не опубликованы. Но мы имеем данные нескольких исследований, которые продемонстрировали, что предшествующее применение метформина у пациентов с СД2, заболевших COVID-19, было связано со снижением риска смерти. По данным анализа Федерального регистра сахарного диабета Российской Федерации, терапия метформином была связана со снижением риска смерти на 74% (отношение шансов 0,26 [95% ДИ; 0,14–0,5], $p < 0,0001$) [43]. Аналогичные, но менее впечатляющие результаты были получены в метаанализе 9 исследований ($n = 10\,233$ пациента с СД2): применение метформина было ассоциировано со снижением смертности на 36% (отношение шансов 0,64 [ДИ 0,43–0,97], $p = 0,035$) [44]. Вот почему будущие исследования эффективности и влияния приема метформина у пациентов с предиабетом и COVID-19 являются крайне востребованными.

На настоящий момент у пациентов с предиабетом более активное ведение с назначением медикаментозной терапии, наряду с модификацией образа жизни, кажется вполне оправданным шагом, который имеет большую перспективу и потенциальную пользу в этой группе пациентов.

ЛЕЧЕНИЕ ПРЕДИАБЕТА: ЧТО НОВОГО?

Относительно недавно, в 2017 г., Американская ассоциация сердца (American Heart Association, АНА) провела своей первый саммит по кардиометаболическому здоровью и СД. Одной из ключевых инициатив, озвученных на саммите, было улучшение клинического ведения паци-

ентов с предиабетом. Было предложено повышать осведомленность о предиабете среди населения, расширять масштаб и поддерживать программу мероприятий по профилактике развития СД2. АНА рекомендует поддерживать общественное просвещение и информационные кампании, которые помогают пациентам понять связь между предиабетом, СД, кардиометаболическими факторами риска и развитием ССЗ. Важное место также занимают образовательные программы для медицинских специалистов, где рассматриваются такие вопросы, как мотивированность пациентов на изменение образа жизни и приверженность назначенной терапии [45].

Другим перспективным направлением по профилактике развития СД2 является изменение окружающей среды. Создание более удобной среды для пешей ходьбы, контроль за качеством пищевых продуктов и пропаганда здорового образа жизни на национальном уровне являются одним из путей профилактики хронических неинфекционных заболеваний, в т. ч. СД2. Эти мероприятия могут оказаться более эффективными ввиду того, что многие пациенты могут не понимать реальной угрозы предиабета и необходимости профилактических мероприятий в отношении развития СД2. А индивидуальные превентивные стратегии могут быть более эффективны у пациентов, имеющих дополнительные ФР развития СД2 и ССЗ [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день становится очевидным, что предиабет представляет собой состояние повышенного риска развития не только СД2, но и ССЗ. Кроме того, наличие предиабета у пациента увеличивает риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. В связи с этим ранний скрининг ранних нарушений углеводного обмена и активное ведение пациентов с предиабетом становятся крайне важной клинической задачей, которая встает в первую очередь перед врачами первичного звена. Специалисты, работающие с пациентами, имеющими предиабет, должны отказаться от клинической инерции и не ограничиваться стандартными рекомендациями по изменению образа жизни. Пациенты должны быть проинформированы о реальных рисках выявленного у них состояния и мотивированы на совместную работу в направлении профилактики неблагоприятных исходов.

В настоящий момент предиабет является той областью медицины, в направлении которой развитие превентивных мероприятий является наиболее перспективным. На данном этапе метаболические, кардиоваскулярные и гемодинамические нарушения являются обратимыми, поэтому нам кажется абсолютно оправданным активное ведение пациентов с предиабетом. Широкий скрининг, раннее назначение адекватного лечения, постоянное обучение и консультирование пациентов ложатся в основу обеспечения кардиометаболического здоровья лиц с выявленными ранними нарушениями углеводного обмена.



Поступила / Received 20.06.2021
Поступила после рецензирования / Revised 07.07.2021
Принята в печать / Accepted 15.07.2021

- Cai X, Zhang Y, Li M, Wu J.H., Mai L, Li J. et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2297. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2297>.
- Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes – present and future perspectives. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2019;5:5. <https://doi.org/10.1186/s40842-019-0080-0>.
- Weiss R., Santoro N., Giannini C., Galderisi A., Umamo G.R., Caprio S. Prediabetes in youth – mechanisms and biomarkers. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(3):240–248. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30044-5](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30044-5).
- Wang T, Lu J, Su Q, Chen Y, Bi Y, Mu Y. et al. Ideal cardiovascular health metrics and major cardiovascular events in patients with prediabetes and diabetes. *JAMA Cardiol*. 2019;4(9):874–883. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2499>.
- Lu J, He J, Li M, Tang X, Ruying H, Shi L. et al. Predictive value of fasting glucose, postload glucose, and hemoglobin A1c on risk of diabetes and complications in Chinese adults. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1539–1548. <https://doi.org/10.2337/dc18-1390>.
- Hubbard D., Colantonio L.D., Tanner R.M., Carson A.P., Sakhuja S., Jaeger B.C. et al. Prediabetes and risk for cardiovascular disease by hypertension status in black adults: the Jackson heart study. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2322–2329. <https://doi.org/10.2337/dc19-1074>.
- Tang K., Cores O., Matsushita J., Sharrett A.R., McEvoy J.W., Windham B.G. et al. Mortality implications of prediabetes and diabetes in older adults. *Diabetes Care*. 2020;43(2):382–388. <https://doi.org/10.2337/dc19-1221>.
- Welsh C., Welsh P., Celis-Morales C.A., Mark P.B., Mackay D., Ghouri N. et al. Glycated hemoglobin, prediabetes, and the links to cardiovascular disease: data from UK Biobank. *Diabetes Care*. 2020;43(2):440–445. <https://doi.org/10.2337/dc19-1683>.
- Vistisen D., Witte D.R., Brunner E.J., Kivimaki M., Tabak A., Jorgensen M.E., Færch K. Risk of cardiovascular disease and death in individuals with prediabetes defined by different criteria: the Whitehall II study. *Diabetes Care*. 2018;41(4):899–906. <https://doi.org/10.2337/dc17-2530>.
- Kim N.H., Kwon T.Y., Yu S., Kim N.H., Choi K.M., Baik S.H. et al. Increased vascular disease mortality risk in prediabetic Korean adults is mainly attributable to ischemic stroke. *Stroke*. 2017;48(4):840–845. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015947>.
- Warren B., Pankow J.S., Matsushita K., Punjabi N.M., Daya N.R., Grams M. et al. Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(1):34–42. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30321-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30321-7).
- Zand A., Ibrahim K., Patham B. Prediabetes: Why Should We Care? *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2018;14(4):289–297. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30788015>.
- DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ*. 1998;317(7155):371–375. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7155.371>.
- Takao T., Suka M., Yanagisawa H., Iwamoto Y. Impact of postprandial hyperglycemia at clinic visits on the incidence of cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2017;8(4):600–608. <https://doi.org/10.1111/jdi.12610>.
- UK Prospective Diabetes Study Group. UK prospective diabetes study (UKPDS). *Diabetologia*. 1999;34(12):877–890. <https://doi.org/10.1007/bf00400195>.
- Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O., Buse J., Deedwania P., Gale E.A. et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care*. 2009;32(1):187–192. <https://doi.org/10.2337/dc08-9026>.
- Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580–591. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706245>.
- American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1 Suppl):32–36. <https://doi.org/10.2337/dc20-S003>.
- Swarup S., Goyal A., Grigорова Y., Zeltser R. Metabolic Syndrome. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459248>.
- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1 Suppl):14–31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>.
- Мкртумян А.М. Актуальные возможности современных инновационных препаратов в достижении долговременного контроля сахарного диабета 2 типа и снижении риска развития его осложнений. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2020;16(26):26–30. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/aktualnye_vozmozhnosti_sovremennykh_innovatsionnykh_preparatov_v_dostizhenii_dolgovremennogo_kontrola.html.
- Sattar N., McGuire D.K. Prevention of CV outcomes in antihyperglycaemic drug-naïve patients with type 2 diabetes with, or at elevated risk of, ASCVD: to start or not to start with metformin. *Eur Heart J*. 2021;42(26):2574–2576. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa879>.
- Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
- Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A., Rossing P., Mingrone G., Mathieu C. et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(2):487–493. <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(1S1):1–144. <https://doi.org/10.14341/DM221S1>.
- Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P., Chiang Y., Stumvoll M., Del Prato S.; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1519–1529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2).
- Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393–403. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>.
- Knowler W.C., Fowler S.E., Hamman R.F., Christophi C.A., Hoffman H.J., Brenneman A.T. et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374(9702):1677–1686. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61457-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61457-4).
- Imdieke B.H. Metformin versus Lifestyle Modification in Diabetes Prevention: *New Considerations in the Age of Healthcare Reform*. Sophia: the St. Catherine University repository website; 2013. Available at: https://sophia.stkate.edu/ma_nursing/64.
- Абусев С.А., Аметов А.С., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Бардымова Т.П., Беловалова И.М. и др. Профилактика развития сахарного диабета 2 типа: роль и место метформина. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017;1(1):78–87. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2017-00061>.
- Abdi A., Jalilian M., Sarbarzeh P.A., Vlaisavljevic Z. Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108347. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108347>.
- Corrao S., Pinelli K., Vacca M., Raspani M., Argano C. Type 2 Diabetes Mellitus and COVID-19: A Narrative Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:609470. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.609470>.
- Gazzaz Z.J. Diabetes and COVID-19. *Open Life Sci*. 2021;16(1):297–302. <https://doi.org/10.1515/biol-2021-0034>.
- Li G., Chen Z., Lv Z., Li H., Chang D., Lu J. Diabetes Mellitus and COVID-19: Associations and Possible Mechanisms. *Int J Endocrinol*. 2021;2021:7394378. <https://doi.org/10.1155/2021/7394378>.
- Landstra C.P., de Koning E.J.P. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. *Front Endocrinol*. 2021;12:649525. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.649525>.
- Sathish T., Cao Y., Kapoor N. Preexisting prediabetes and the severity of COVID-19. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(1):28–29. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.09.002>.
- Sosibo A.M., Khathi A. Pre-diabetes and COVID-19, could we be missing the silent killer? *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021;246(4):369–370. <https://doi.org/10.1177/1535370220973451>.
- Wang S., Ma P., Zhang S., Song S., Wang Z., Ma Y. et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia*. 2020;63:2102–2111. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05209-1>.
- Li H., Tian S., Chen T., Cui Z., Shi N., Zhong X. et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1897–1906. <https://doi.org/10.1111/dom.14099>.
- Smith S.M., Boppa A., Traupman J.A., Unson E., Maddock D.A., Chao K. et al. Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, pre-diabetes and obesity is associated with severe COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(1):409–415. <https://doi.org/10.1002/jmv.26227>.
- Sathish T., Cao Y., Kapoor N. Newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(1):194. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.08.014>.
- Sathish T., Kapoor N., Cao Y., Tapp R.J., Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(5):870–874. <https://doi.org/10.1111/dom.14269>.
- Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра

- сахарного диабета Российской Федерации. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(1):35–46. <https://doi.org/10.14341/probl12458>.
44. Lukito A.A., Pranata R., Henrina J., Lim M.A., Lawrensia S., Suastika K. The Effect of Metformin Consumption on Mortality in Hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2177–2183. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.11.006>.
45. Sasson C., Eckel R., Alger H., Bozkurt B., Carson A., Daviglius M. et al. American Heart Association Diabetes and Cardiometabolic Health Summit: Summary and Recommendations. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(15):e009271. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009271>.
46. Gerstein H.C., Harmel M. *The Best Way to Prevent Type 2 Diabetes? Change Our Target*. Medscape; 2021. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/953961>.

References

1. Cai X., Zhang Y., Li M., Wu J.H., Mai L., Li J. et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2297. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2297>.
2. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes – present and future perspectives. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2019;5:5. <https://doi.org/10.1186/s40842-019-0080-0>.
3. Weiss R., Santoro N., Giannini C., Galderisi A., Umano G.R., Caprio S. Prediabetes in youth – mechanisms and biomarkers. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(3):240–248. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30044-5](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30044-5).
4. Wang T., Lu J., Su Q., Chen Y., Bi Y., Mu Y. et al. Ideal cardiovascular health metrics and major cardiovascular events in patients with prediabetes and diabetes. *JAMA Cardiol*. 2019;4(9):874–883. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2499>.
5. Lu J., He J., Li M., Tang X., Ruying H., Shi L. et al. Predictive value of fasting glucose, postload glucose, and hemoglobin A1c on risk of diabetes and complications in Chinese adults. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1539–1548. <https://doi.org/10.2337/dc18-1390>.
6. Hubbard D., Colantonio L.D., Tanner R.M., Carson A.P., Sakhuja S., Jaeger B.C. et al. Prediabetes and risk for cardiovascular disease by hypertension status in black adults: the Jackson heart study. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2322–2329. <https://doi.org/10.2337/dc19-1074>.
7. Tang K., Cores O., Matsushita J., Sharrett A.R., McEvoy J.W., Windham B.G. et al. Mortality implications of prediabetes and diabetes in older adults. *Diabetes Care*. 2020;43(2):382–388. <https://doi.org/10.2337/dc19-1221>.
8. Welsh C., Welsh P., Celis-Morales C.A., Mark P.B., Mackay D., Ghouri N. et al. Glycated hemoglobin, prediabetes, and the links to cardiovascular disease: data from UK Biobank. *Diabetes Care*. 2020;43(2):440–445. <https://doi.org/10.2337/dc19-1683>.
9. Vistisen D., Witte D.R., Brunner E.J., Kivimaki M., Tabak A., Jorgensen M.E., Færch K. Risk of cardiovascular disease and death in individuals with prediabetes defined by different criteria: the Whitehall II study. *Diabetes Care*. 2018;41(4):899–906. <https://doi.org/10.2337/dc17-2530>.
10. Kim N.H., Kwon T.Y., Yu S., Kim N.H., Choi K.M., Baik S.H. et al. Increased vascular disease mortality risk in prediabetic Korean adults is mainly attributable to ischemic stroke. *Stroke*. 2017;48(4):840–845. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015947>.
11. Punjabi N.M., Daya N.R., Grams M. et al. Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(1):34–42. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30321-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30321-7).
12. Zand A., Ibrahim K., Patham B. Prediabetes: Why Should We Care? *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2018;14(4):289–297. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30788015>.
13. DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ*. 1998;317(7155):371–375. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7155.371>.
14. Takao T., Suka M., Yanagisawa H., Iwamoto Y. Impact of postprandial hyperglycemia at clinic visits on the incidence of cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2017;8(4):600–608. <https://doi.org/10.1111/jdi.12610>.
15. UK Prospective Diabetes Study Group. UK prospective diabetes study (UKPDS). *Diabetologia*. 1999;34(12):877–890. <https://doi.org/10.1007/bf00400195>.
16. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O., Buse J., Deedwania P., Gale E.A. et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care*. 2009;32(1):187–192. <https://doi.org/10.2337/dc08-9026>.
17. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580–591. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706245>.
18. American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1 Suppl):32–36. <https://doi.org/10.2337/dc20-S003>.
19. Swarup S., Goyal A., Grigorova Y., Zeltser R. Metabolic Syndrome. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459248>.
20. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1 Suppl):14–31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>.
21. Mkrtyumyan A.M. Current Opportunities of Modern Innovate Drugs in Achievement of Type 2 Diabetes Long-Term Control and Reduction of the Risk of Its Complications. *Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya = Effective Pharmacotherapy. Endocrinology*. 2020;16(26):26–30. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/aktualnye_vozможnosti_sovremennykh_innovatsionnykh_preparatov_v_dostizhenii_dolgovremennogo_kontrol.html.
22. Sattar N., McGuire D.K. Prevention of CV outcomes in antihyperglycaemic drug-naïve patients with type 2 diabetes with, or at elevated risk of, ASCVD: to start or not to start with metformin. *Eur Heart J*. 2021;42(26):2574–2576. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa879>.
23. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
24. use J.B., Wexler D.J., Tsapas A., Rossing P., Mingrone G., Mathieu C. et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(2):487–493. <https://doi.org/10.2337/dc19-0066>.
25. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds). *Standards of specialized diabetes care*. 9th ed. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(151):1–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
26. Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P., Chiang Y., Stumvoll M., Del Prato S.; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with wildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1519–1529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2).
27. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393–403. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>.
28. Knowler W.C., Fowler S.E., Hamman R.F., Christophi C.A., Hoffman H.J., Brenneman A.T. et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374(9702):1677–1686. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61457-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61457-4).
29. Imdieke B.H. Metformin versus Lifestyle Modification in Diabetes Prevention: New Considerations in the Age of Healthcare Reform. *Sophia: the St. Catherine University repository website*; 2013. Available at: https://sophia.stkate.edu/ma_nursing/64.
30. Abusuyev S.A., Ametov A.S., Andreyeva Ye.N., Antsiferov M.B., Bardymova T.P., Belovalova I.M. et al. Prophylaxis of diabetes mellitus type 2: the role and place of Metformin. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2017;1(18):78–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2017-00061>.
31. Abdi A., Jalilian M., Sarbarzeh P.A., Vlasisavljevic Z. Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108347. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108347>.
32. Corrao S., Pinelli K., Vacca M., Raspanti M., Argano C. Type 2 Diabetes Mellitus and COVID-19: A Narrative Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:609470. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.609470>.
33. Gazzaz Z.J. Diabetes and COVID-19. *Open Life Sci*. 2021;16(1):297–302. <https://doi.org/10.1515/ol-2021-0034>.
34. Li G., Chen Z., Lv Z., Li H., Chang D., Lu J. Diabetes Mellitus and COVID-19: Associations and Possible Mechanisms. *Int J Endocrinol*. 2021;2021:7394378. <https://doi.org/10.1155/2021/7394378>.
35. Landstra C.P., de Koning E.J.P. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. *Front Endocrinol*. 2021;12:649525. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.649525>.
36. Sathish T., Cao Y., Kapoor N. Preexisting prediabetes and the severity of COVID-19. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(1):28–29. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.09.002>.

37. Sosibo A.M., Khathi A. Pre-diabetes and COVID-19, could we be missing the silent killer? *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021;246(4):369–370. <https://doi.org/10.1177/1535370220973451>.
38. Wang S., Ma P., Zhang S., Song S., Wang Z., Ma Y. et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia*. 2020;63:2102–2111. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05209-1>.
39. Li H., Tian S., Chen T., Cui Z., Shi N., Zhong X. et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1897–1906. <https://doi.org/10.1111/dom.14099>.
40. Smith S.M., Boppana A., Traupman J.A., Unson E., Maddock D.A., Chao K. et al. Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, pre-diabetes and obesity is associated with severe COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(1):409–415. <https://doi.org/10.1002/jmv.26227>.
41. Sathish T., Cao Y., Kapoor N. Newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(1):194. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.08.014>.
42. Sathish T., Kapoor N., Cao Y., Tapp R.J., Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(3):870–874. <https://doi.org/10.1111/dom.14269>.
43. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of Russian diabetes registry. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):35–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12458>.
44. Lukito A.A., Pranata R., Henrina J., Lim M.A., Lawrensia S., Suastika K. The Effect of Metformin Consumption on Mortality in Hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2177–2183. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.11.006>.
45. Sasson C., Eckel R., Alger H., Bozkurt B., Carson A., Daviglius M. et al. American Heart Association Diabetes and Cardiometabolic Health Summit: Summary and Recommendations. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(15):e009271. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009271>.
46. Gerstein H.C., Harmel M. *The Best Way to Prevent Type 2 Diabetes? Change Our Target*. Medscape; 2021. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/953961>.

Вклад авторов

Концепция статьи – Демидова Т.Ю.
 Написание текста – Плахотная М.В.
 Редактирование текста – Демидова Т.Ю.
 Обзор литературы – Плахотная М.В.
 Утверждение рукописи для публикации – Демидова Т.Ю.

Contribution of authors

Concept of the article – Tatiana Y. Demidova
 Text development – Viktoria M. Plakhotnyaya
 Editing – Tatiana Y. Demidova
 Literature review – Viktoria M. Plakhotnyaya
 Approval of a manuscript for publication – Tatiana Y. Demidova

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; demidova@gmail.com
Плахотная Виктория Михайловна, клинический ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; vplakhotnyaya@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana Y. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Endocrinology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; demidova@gmail.com
Viktoria M. Plakhotnyaya, Clinical Resident, Department of Endocrinology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; vplakhotnyaya@gmail.com