

Преддиабет: проблемы и пути решения

Т.Б. Моргунова✉, ORCID: 0000-0003-1500-1586, tanmorgun@mail.ru

И.В. Глинкина, ORCID: 0000-0001-8505-5526, irina_glinkina@rambler.ru

В.В. Фадеев, ORCID: 0000-0002-3026-6315, walfad@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

В мире число пациентов с нарушениями углеводного обмена неуклонно растет: за последние 10 лет численность больных сахарным диабетом (СД) увеличилась более чем в 2 раза. Вместе с тем отмечается не только рост числа больных сахарным диабетом, преимущественно диабетом 2-го типа, но и с преддиабетом. Термин «преддиабет» означает нарушенную толерантность к глюкозе и нарушенную гликемию натощак. На сегодняшний день очевидно, что развитие преддиабета сопровождается не только увеличением риска развития сахарного диабета в дальнейшем, но и сердечно-сосудистых заболеваний, а также микроангиопатий. К факторам, увеличивающим риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с преддиабетом, относятся: инсулинорезистентность, сопровождающаяся артериальной гипертензией и дислипидемией, и постпрандиальная гипергликемия. Поэтому очень важно своевременное выявление пациентов из группы риска, диагностика и лечение нарушений углеводного обмена уже на стадии преддиабета. Лечение пациентов с преддиабетом подразумевает прежде всего модификацию образа жизни (умеренное гипокалорийное питание с преимущественным ограничением жиров и простых углеводов и регулярная физическая активность умеренной интенсивности), направленную на снижение массы тела. При неэффективности изменения образа жизни может быть назначена медикаментозная терапия. В статье обсуждаются проведенные исследования по оценке эффективности модификации образа жизни, а также разных вариантов сахароснижающей терапии (метформина, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида, ингибиторов альфа-глюкозидаз, орлистата) для лечения пациентов с преддиабетом. Также приводятся данные отдаленных результатов наблюдения пациентов с преддиабетом, получавших разные варианты терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, лечение, метформин, нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак

Для цитирования: Моргунова Т.Б., Глинкина И.В., Фадеев В.В. Преддиабет: проблемы и пути решения. *Медицинский совет.* 2021;(12):220–227. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-220-227>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prediabetes: challenges and opportunities

Tatyana B. Morgunova✉, ORCID: 0000-0003-1500-1586, tanmorgun@mail.ru

Irina V. Glinkina, ORCID: 0000-0001-8505-5526, irina_glinkina@rambler.ru

Valentin V. Fadeev, ORCID: 0000-0002-3026-6315, walfad@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

In the world, the number of patients with carbohydrate metabolism disorders is steadily growing. Over the past 10 years, the number of patients with diabetes mellitus in the world has more than doubled. Moreover, there is not only an increase in the number of patients with diabetes mellitus, predominantly type 2 diabetes, but also with prediabetes. The term «prediabetes» means impaired glucose tolerance and impaired fasting glycemia. To date, it is obvious that the development of prediabetes lead not only to the higher risk of diabetes mellitus in the future, but also of cardiovascular diseases. Factors that increase the risk of cardiovascular events in patients with prediabetes include the following: insulin resistance, accompanied by arterial hypertension and dyslipidemia, and postprandial hyperglycemia. Therefore, it is very important to timely identify patients from the risk group, diagnose and treat carbohydrate metabolism disorders already at the stage of prediabetes. Also it is very important to identify the patients from the risk group, diagnose and treat carbohydrate metabolism disorders at the stage of prediabetes. Treatment of patients with prediabetes implies, first of all, lifestyle modification (moderate hypocaloric nutrition with predominant restriction of fats and simple carbohydrates and regular physical activity of moderate intensity) in order to reduce weight. If lifestyle changes are ineffective, drug therapy may be prescribed. The article discusses the studies conducted to assess the effectiveness of lifestyle modification, as well as various options for antihyperglycemic therapy (metformin, glucagon-like peptide receptor agonists, alpha-glucosidase inhibitors, orlistat) for the treatment of patients with prediabetes. It also provides data on long-term follow-up of patients with prediabetes who received different treatment options.

Keywords: diabetes mellitus, treatment, metformin, impaired glucose tolerance, impaired fasting glycemia

For citation: Morgunova T.B., Glinkina I.V., Fadeev V.V. Prediabetes: challenges and opportunities. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(12):220–227. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-220-227>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Число пациентов с нарушениями углеводного обмена неуклонно растет. За последние 10 лет численность больных сахарным диабетом (СД) в мире увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2017 г. превысила 425 млн человек [1]. По прогнозу Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), к 2045 г. СД будут страдать 629 млн человек¹. Причем реальное количество пациентов очевидно выше, чем число подтвержденных случаев СД и других нарушений углеводного обмена.

Согласно результатам крупного российского эпидемиологического исследования (NATION), диагностируется лишь 54% случаев СД 2-го типа. NATION представляло собой эпидемиологическое кросс-секционное исследование по оценке распространенности СД2 у взрослого населения РФ, которое проводилось с сентября 2013 г. по февраль 2015 г. Размер выборки составил 26 620 человек. В рамках исследования проводился опрос репрезентативной выборки населения в возрасте от 20 до 79 лет, а также производился забор венозной крови для определения уровня HbA1c. Диагноз «СД2» устанавливался лицам с ранее не диагностированным диабетом при выявлении уровня HbA1c $\geq 6,5\%$, диагноз «преддиабет» – на основании уровня HbA1c в диапазоне $5,7\% \leq \text{HbA1c} < 6,5\%$. В целом было диагностировано 5,4% случаев с СД2 (ранее диагностированный: 2,5%; ранее недиагностированный: 2,9%); 19,3% случаев преддиабета [2]. Распространенность СД2 среди пациентов ≥ 45 лет составила 9,5%, преддиабета – 31,3%. Распространенность СД2 у лиц моложе 45 лет была существенно меньше и составила 1,4%, распространенность преддиабета – 7,2% ($p < 0,0001$ для различий между группами) [3].

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

В основе диагностики нарушений углеводного обмена лежит определение уровня глюкозы в крови и гликированного гемоглобина (HbA1c). Чаще всего определяют уровень глюкозы в плазме крови натощак. В сомнительных случаях для уточнения состояния углеводного обмена проводится пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ): сначала производится забор крови натощак, затем пациент должен выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в 250–300 мл воды; через 2 ч осуществляется повторный забор крови. Сахарный диабет диагностируется при уровне глюкозы в венозной плазме $\geq 7,0$ ммоль/л натощак и $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 ч после нагрузки глюкозой при проведении ПГТТ или в любое время суток (случайное определение) [1]. Термин *преддиабет* характеризует промежуточное состояние нарушенной регуляции метаболизма между нормальным гомеостазом глюкозы и сахарным диабетом и отражает высокий риск развития СД в будущем [4]. У пациентов с преддиабетом риск развития СД в 5 раз выше, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена [5].

Нарушенная гликемия натощак определяется как уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л и уровень глюкозы через 2 ч после нагрузки при ПГТТ $< 7,8$ ммоль/л. Нарушенная толерантность к глюкозе определяется как уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой при ПГТТ в диапазоне 7,8–11,0 ммоль/л при условии, что глюкоза плазмы натощак менее 7,0 ммоль/л.

В 2011 г. ВОЗ одобрила возможность использования HbA1c для диагностики СД. В качестве диагностического критерия СД выбран уровень HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль). Нормальным считается уровень HbA1c до 6,0% (42 ммоль/моль). Согласно рекомендациям ВОЗ, уровень HbA1c 6,0–6,4% (42–47 ммоль/моль) сам по себе не позволяет ставить какие-либо диагнозы, но не исключает возможности диагностики СД по уровню глюкозы крови [1].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПРЕДИАБЕТА

Популяция пациентов с преддиабетом является достаточно неоднородной. К развитию НГН и НТГ приводят разные патофизиологические нарушения. НГН и НТГ отличаются не только уровнем глюкозы в плазме натощак (ГПН) и через 2 ч после нагрузки глюкозой, но и в целом формой кривой концентрации глюкозы в плазме после ПГТТ и смешанного приема пищи [6]. Помимо повышения ГПН, у пациентов с изолированной НГН отмечается чрезмерное раннее (0–60 мин) повышение уровня глюкозы в плазме при проведении ПГТТ или после смешанного приема пищи. Концентрация глюкозы в плазме через 1 ч при проведении ПГТТ – сильный прогностический фактор развития СД 2-го типа в дальнейшем. У пациентов с НГН уровень глюкозы через 1 ч после нагрузки обычно выше, чем у пациентов с НТГ и нормальным углеводным обменом. Несмотря на выраженное повышение глюкозы через 1 ч, при НГН уровень глюкозы в плазме через 2 ч возвращается к нормальным значениям ($< 7,8$ ммоль/л). И наоборот, у пациентов с НТГ, несмотря на концентрацию ГПН в норме ($< 5,6$ ммоль/л), уровень глюкозы постепенно повышается после нагрузки и остается повышенным через 2 ч [6].

Основным звеном в патогенезе изолированной НГН служит инсулинорезистентность печени. Кроме того, нарушена ранняя (0–30 мин) фаза инсулинового ответа и первая фаза (0–10 мин) секреции инсулина [7]. При этом вторая фаза (60–120 мин) секреции инсулина сохранена. При проведении зугликемического гиперинсулинемического клэмпа было показано, что у пациентов с изолированной НГН чувствительность к инсулину нормальна или практически нормальна. Таким образом, несмотря на выраженное раннее (0–60 мин) повышение уровня глюкозы в плазме крови после нагрузки глюкозой, нормальная чувствительность к инсулину мышечной ткани и неизменная поздняя фаза секреции инсулина обеспечивают нормализацию уровня гликемии через 2 ч.

При НТГ снижается периферическая чувствительность к инсулину (мышечной ткани), но нет повышения продукции глюкозы печенью и инсулинорезистентности ткани

¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/en/>.

печени. У этих пациентов отмечается выраженный дефицит поздней фазы секреции инсулина (через 60–120 мин), что приводит к гипергликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой при ПГТТ.

У части пациентов есть и НГН, и НТГ и, соответственно, в патогенезе гипергликемии будет влияние как инсулинорезистентности печени и мышц, так и дисфункция β -клеток. Учитывая такое сочетание звеньев патогенеза, у этой когорты пациентов будет наиболее высоким риск развития СД 2-го типа в дальнейшем.

ПРЕДИАБЕТ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Еще один важный фактор, определяющий необходимость своевременной диагностики различных нарушений углеводного обмена, в т. ч. преддиабета, – это высокий риск сердечно-сосудистых событий у пациентов. По данным многочисленных исследований, не только СД 2-го типа, но и преддиабет ассоциирован с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Инсулинорезистентность мышечной ткани, характерная для НТГ, сопровождается увеличением частоты артериальной гипертензии и дислипидемии (повышение уровня триглицеридов, снижение липопротеидов высокой плотности) – основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, постпрандиальная гипергликемия является мощным независимым фактором риска СС-событий. По данным ряда проспективных исследований (DECODE, Hoorn, DECODA, Funagata), уровень сердечно-сосудистой смертности у пациентов с НТГ – высокий и сопоставим со смертностью у пациентов с СД 2-го типа [8].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕДИАБЕТА И СД

Учитывая высокую распространенность нарушений углеводного обмена в популяции, разработаны рекомендации по скринингу у взрослых. В основе лежит выявление пациентов с факторами риска, которым необходима оценка углеводного обмена: возраст ≥ 45 лет, избыточная масса тела и ожирение ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$), семейный анамнез СД (родители или сибсы с СД 2-го типа), привычно низкая физическая активность, гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе, артериальная гипертензия ($\geq 140/90$ мм рт. ст. или медикаментозная антигипертензивная терапия), холестерин ЛВП $\leq 0,9$ ммоль/л и/или уровень триглицеридов $\geq 2,82$ ммоль/л, синдром поликистозных яичников, наличие сердечно-сосудистых заболеваний [1].

В популяционном исследовании NATION было показано, что распространенность СД 2-го типа и преддиабета возрастала последовательно среди лиц со следующими факторами риска: низкая физическая активность, редкое употребление овощей/фруктов, семейный анамнез СД2, возраст ≥ 45 лет, ожирение, наличие артериальной гипертензии, а также диагноз гестационного СД во время беременности. Наиболее значимыми факторами, определяющими высокую распространенность СД2 и преддиабета, являлись возраст ≥ 45 лет, а также наличие ожирения и АГ [3].

ОСНОВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ СД 2-ГО ТИПА

Модификация образа жизни

В 1997 г. было опубликовано первое исследование, посвященное вопросу эффективности диеты и физических нагрузок для предупреждения развития СД2 у пациентов с преддиабетом. В дальнейшем были опубликованы результаты еще двух крупных исследований. В исследовании Finnish Diabetes Prevention Study пациентам с преддиабетом давали рекомендации по снижению веса ($>5\%$ от исходного), уменьшению потребления жиров с пищей ($<30\%$ от суточного калоража), а также насыщенных жиров ($<10\%$ от общего количества жиров), увеличению потребления клетчатки (15 г на каждые 1 000 килокалорий) и расширению физической активности (30 мин/день). Длительность наблюдения составила 3,2 года. Заболеваемость СД была на 58% ниже в группе вмешательства по сравнению с контролем ($\text{HR} = 0,4, p < 0,001$). Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от достигнутых целей через 1 год наблюдения. У пациентов, достигших 4–5 целей, СД не развился [9]. Сходные результаты были получены в исследовании DPP: изменение образа жизни привело к снижению риска СД 2-го типа на 58%. Если пациент снижал вес и соблюдал рекомендации по физической активности, то риск СД снижался более чем на 90%.

Применение метформина

Метформин относится к классу бигуанидов, он способствует снижению продукции глюкозы печенью и инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани. Одним из основных исследований по профилактике развития СД 2-го типа было исследование Diabetes Prevention Program (DPP). Это крупное многоцентровое исследование проводилось в Соединенных Штатах Америки, в него вошли 3 234 пациента с НГН или НТГ [10]. Включенные пациенты были рандомизированы в группу стандартного образа жизни в сочетании с плацебо, стандартного образа жизни с метформином (850 мг 2 раза в день) и группу интенсивного изменения образа жизни (диета с ограничением калорийности и жиров, не менее 150 мин физических нагрузок с целью снижения не менее 7% веса) [10]. Длительность наблюдения составила в среднем 2,8 года. И к окончанию исследования в группе терапии метформином и модификации образа жизни частота развития СД 2-го типа была значимо ниже, чем в группе плацебо (11,0; 7,8 и 4,8 случаев на 100 пациенто-лет). Таким образом, снижение риска развития СД2 составило 58% в группе модификации образа жизни, 31% в группе терапии метформином в сравнении с плацебо. Закономерно, что в группе модификации образа жизни снижение веса было более значимым в сравнении с группами метформина и плацебо (в среднем снижение веса составило 5,6; 2,1 и 0,1 кг соответственно; $p < 0,001$). Модификация образа жизни была одинаково эффективна как у пациентов более молодого, так и старшего возраста, а также у мужчин и женщин. Метформин был более эффективен

у пациентов с исходно более высоким индексом массы тела или более высоким уровнем ГПН. Замедление прогрессирования НТГ при СД 2-го типа также было показано на индийской популяции [11].

После завершения исследования DPP пациентам из группы модификации образа жизни предложили дальнейшее наблюдение, а пациентам из группы метформина продолжить прием препарата. Всем пациентам исследования было предложено консультирование по модификации образа жизни. За период последующего наблюдения (15 лет) заболеваемость СД 2-го типа по сравнению с плацебо была на 27% ниже у пациентов, изначально рандомизированных в группу модификации образа жизни, и на 18% ниже у пациентов, получавших метформин, в сравнении с группой плацебо. С увеличением периода наблюдения различия между группами уменьшались. К концу исследования, через 15 лет, совокупная частота СД 2-го типа составила 55% в группе модификации образа жизни, 56% в группе терапии метформином и 62% в группе плацебо [12]. В группе терапии метформином было отмечено снижение массы тела и уменьшение окружности талии в сравнении с плацебо (масса тела на $-2,06 \pm 5,65\%$ по сравнению с $-0,02 \pm 5,52\%$, $P < 0,001$ и окружность талии на $-2,13 \pm 7,06$ см по сравнению с $-0,79 \pm 6,54$ см, $P < 0,001$ для метформина по сравнению с плацебо соответственно). Потеря массы тела и уменьшение окружности талии было выше у пациентов с лучшей приверженностью к терапии. И в исследовании DPP, и в продолжении исследования – DPPOS переносимость метформина была в целом хорошей. Ожидаемо чаще, чем в группе контроля, были нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (вздутие, диарея), которые с течением времени купировались [13].

Применение тиазолидиндионов

Тиазолидиндионы (глитазоны) – группа препаратов, устраняющих инсулинорезистентность мышечной и жировой тканей путей воздействия на рецепторы ядер клеток (PPAR γ -рецепторы). В результате их применения в клетках-мишенях увеличивается экспрессия генов, влияющих на метаболизм глюкозы и липидов [14–17]. Инсулинорезистентность является одним из основных звеньев патогенеза СД 2-го типа, и поэтому назначение препаратов, влияющих на инсулинорезистентность, представляется перспективным. Кроме того, тиазолидиндионы могут способствовать сохранению функции β -клеток [18]. Одно из основных исследований по изучению глитазонов в профилактике СД 2-го типа – исследование ACT NOW (Actos Now for Prevention of Diabetes). Исследование проводилось в США, было включено 602 пациента с НТГ (рандомизация на терапию пиоглитазоном и плацебо). Медиана наблюдения составила 2,4 года. По сравнению с плацебо пиоглитазон снижал риск прогрессирования НТГ до СД 2-го типа на 72%, но сопровождался значимой прибавкой веса и увеличением частоты отеков [19].

В дальнейшем были проанализированы результаты исследования ACT NOW в подгруппах пациентов более старшего (≥ 61 года) и молодого возраста. Интересен тот факт, что у пациентов старшего возраста пиоглитазон был

более эффективен в предупреждении развития СД 2-го типа, чем у более молодых пациентов. Кроме того, применение пиоглитазона в старшей группе сопровождалось более выраженной положительной динамикой метаболических параметров: функция β -клеток улучшилась на 35,0% в старшей группе и на 26,7% у более молодых пациентов ($p = 0,83$), чувствительность к инсулину возросла в 5,2 и 3,8 раза соответственно; более выраженным было увеличение адипонектина у пациентов старшего возраста ($22,9 \pm 3,2$ мкг/мл по сравнению с $12,7 \pm 1,4$ мкг/мл соответственно; $p = 0,04$) [20].

После завершения исследования ACT NOW 293 пациента продолжили наблюдение (138 из группы плацебо и 152 из группы пиоглитазона) в течение еще 11,7 мес. После прекращения терапии у 23,0% (35/152) пациентов, получавших пиоглитазон, сохранялась нормальная толерантность к глюкозе по сравнению с 13,8% (19/138) пациентов, получавших плацебо ($p = 0,04$). Таким образом, совокупная частота СД у пациентов, получавших пиоглитазон, оставалась значительно (56%) ниже, чем у получавших плацебо [21].

Также у женщин с гестационным сахарным диабетом в анамнезе было отмечено, что на фоне применения тиазолидиндионов риск прогрессирования НТГ до СД 2-го типа ниже [22–24].

Применение орлистата

В 2004 г. были опубликованы результаты исследования XENDOS по применению препарата орлистат у пациентов из группы риска развития СД. В 4-летнем двойном слепом проспективном исследовании участвовали 3 305 пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² и нормальной (79%) или нарушенной (21%) толерантностью к глюкозе. Пациенты были рандомизированы в группу терапии препаратом орлистат в дозе 120 мг или плацебо три раза в день в сочетании с модификацией образа жизни. После 4 лет лечения суммарная частота развития СД составила 9,0% в группе плацебо и 6,2% в группе орлистата, что соответствует снижению риска на 37,3% ($p = 0,0032$) [25].

Применение ингибиторов α -глюкозидазы

При применении обоих препаратов из класса ингибиторов α -глюкозидазы (акарбозы и воглибозы) было отмечено снижение риска прогрессирования НТГ до СД 2-го типа [26, 27].

В многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование STOP-NIDDM по изучению акарбозы для профилактики СД 2-го типа было включено 714 пациентов с НТГ. Пациенты были рандомизированы в группу терапии акарбозой 100 мг 3 раза в день или плацебо. У 221 (32%) пациента из группы терапии акарбозой и у 285 человек (42%) из группы плацебо развился СД 2-го типа (ОР 0,75 [95% ДИ 0,63–0,90]; $p = 0,0015$). Кроме того, на фоне терапии акарбозой чаще отмечалась нормализация углеводного обмена по сравнению с плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами лечения акарбозой были метеоризм и диарея [27].

Изначально достигнутый эффект расценивали как следствие ингибирования всасывания углеводов, позже

было показано, что ингибиторы α -глюкозидазы повышают секрецию инкретинов, тем самым улучшая функцию β -клеток. Кроме того, ингибиторы α -глюкозидазы оказывают влияние на микрофлору кишечника. Этим и объясняется положительное влияние этих препаратов на гомеостаз глюкозы [28, 29].

Применение агонистов рецепторов ГПП-1

Очень перспективным считается применение арГПП-1 у пациентов из группы высокого риска СД 2-го типа. В исследовании, проведенном Carel W. le Roux et al., пациентам с преддиабетом и ИМТ ≥ 30 кг/м² или ≥ 27 кг/м² при наличии сопутствующей патологии назначали лираглутид в дозе 3,0 мг в день или плацебо в сочетании с модификацией образа жизни. К 160-й нед. терапии у 26 (2%) из 1 472 человек в группе лираглутида по сравнению с 46 (6%) из 738 в группе плацебо был диагностирован СД. Также на терапии лираглутидом отмечено значимое по сравнению с плацебо снижение массы тела [30].

В 2018 г. были опубликованы результаты ретроспективного исследования в реальной клинической практике STOP DIABETES (Successful Treatment of Prediabetes), проведенного De Fronzo R. et al., с участием 422 пациентов из группы риска развития СД 2-го типа. Пациентам проводили ПГТТ, по результатам которого стратифицировали на группы риска в зависимости от выраженности инсулинорезистентности, дисфункции β -клеток и гликемии (т. е. уровня глюкозы в плазме через 1 ч более 8,6 ммоль/л во время ПГТТ). Пациентам из группы высокого риска был назначен метформин, пиоглитазон, арГПП-1 и модификация образа жизни; пациентам из группы промежуточного риска назначен метформин, пиоглитазон и модификация образа жизни. В случае отказа от медикаментозной терапии пациенту была рекомендована модификация образа жизни. Пациентам проводили ПГТТ через 6 мес. и в дальнейшем через 2 года или раньше. Целью исследования была оценка частоты развития СД 2-го типа у данной когорты пациентов. Период наблюдения в среднем составил 32,09 мес. Из 422 человек у 28 (7%) развился СД 2-го типа: у 7 из 141 (5%), получавших метформин, пиоглитазон и находившихся на модификации образа жизни, ни у одного из 81 пациента, получавших метформин, пиоглитазон, арГПП-1 и находившихся на модификации образа жизни, и у 21 из 200 (11%), находившихся на модификации образа жизни. В сравнении с пациентами, не получавшими лекарственную терапию, скорректированное отношение рисков прогрессирования до СД 2-го типа составило 0,29 (95% ДИ 0,11–0,78, $p = 0,00009$) для пациентов, получавших метформин и пиоглитазон, и 0,12 (95% ДИ 0,02–0,94, $p = 0,04$) для тех, кто получали метформин, пиоглитазон и арГПП-1. Улучшение функции β -клеток было самым сильным предиктором профилактики СД 2-го типа. Поскольку, как известно, на момент развития преддиабета снижение функции β -клеток достигает 80%, то одновременное воздействие на разные звенья патогенеза (на инсулинорезистентность и на функцию β -клеток) может предотвратить развитие СД 2-го типа [31].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИАБЕТОМ

Пациенты с преддиабетом, как с НТГ, так и с НГН, относятся к группе высокого риска развития СД в дальнейшем [1, 32–36]. Основная задача при ведении пациентов с преддиабетом – это снижение массы тела у людей с избыточной массой тела или ожирением. Достигается ли снижение массы тела только путем модификации образа жизни или в сочетании с лекарственной терапией и/или хирургическим вмешательством, в любом случае снижение веса будет уменьшать инсулинорезистентность и способствовать предотвращению развития СД 2-го типа, а также окажет положительное влияние на уровень артериального давления и липидный спектр. Согласно рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской коллегии эндокринологов, пациентам с сохраняющейся гипергликемией на фоне модификации образа жизни могут быть назначены метформин или акарбоза, которые снижают риск развития СД в будущем на 25–30% [36].

В исследованиях тиазолидинионы продемонстрировали снижение риска развития СД у пациентов с преддиабетом на 65–70% [31, 37, 38]. Глитазоны значительно снижают риск развития крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2-го типа и преддиабетом, ранее перенесших инсульт. Вместе с тем их применение сопряжено с прибавкой веса за счет накопления подкожного жира, задержкой жидкости и развития/утяжеления сердечной недостаточности у пациентов из групп риска.

Согласно российским клиническим рекомендациям «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», для профилактики сахарного диабета пациентам рекомендуется прежде всего активное изменение образа жизни с целью снижения массы тела – умеренное гипокалорийное питание с преимущественным ограничением жиров и простых углеводов и регулярная физическая активность умеренной интенсивности. В случае если мероприятия по изменению образа жизни не привели к нормализации показателей углеводного обмена или имеется очень высокий риск развития заболевания, возможно назначение медикаментозной терапии. Пациентам с преддиабетом может быть назначен метформин по 500–850 мг 2 раза в день или метформин пролонгированного действия 500–750 мг по 2 таблетке 1 раз в день. Также можно рассмотреть вопрос о назначении акарбозы у лиц с НТГ при хорошей переносимости. Длительность медикаментозной терапии у пациентов определяется индивидуально [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая рост числа пациентов с нарушениями углеводного обмена, очевидна актуальность проблемы своевременной диагностики этих состояний. Крайне важным является раннее выявление пациентов из группы риска развития сахарного диабета с целью проведения скринин-

га, и в случае подтверждения нарушений углеводного обмена – активное лечение уже на этапе преддиабета, воздействуя на разные звенья патогенеза [39–43]. Ведение пациентов с преддиабетом подразумевает прежде всего модификацию образа жизни, нацеленную на снижение массы тела. При недостаточной эффективности модификации образа жизни целесообразно назначение лекарственной терапии. Одновременно с этим, учитывая высокий риск сердечно-сосудистой патологии у пациентов с пред-

диабетом, необходима коррекция таких классических факторов риска атеросклероза, как артериальная гипертензия и дислипидемии [1, 44–46]. Следует отметить, что нормализация гликемии у пациентов с преддиабетом снижает риск не только сердечно-сосудистых событий в дальнейшем, но, возможно, и микроангиопатий [47–50].

Поступила / Received 20.03.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 22.04.2021
 Принята в печать / Accepted 18.05.2021

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 9. Сахарный диабет. 2019;22(1S1):1–144. <https://doi.org/10.14341/DM221S1>.
2. Dedov I., Shestakova M., Benedetti M.M., Simon D., Pakhomov I., Galstyan G. Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in the Adult Russian Population (NATION Study). *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;115:90–95. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.02.010>.
3. Шестакова Е.А., Лунина Е.Ю., Галстян Г.Р., Шестакова М.В., Дедов И.И. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с различными сочетаниями факторов риска сахарного диабета 2-го типа в когорте пациентов исследования NATION. *Сахарный диабет.* 2020;23(1):4–11. <https://doi.org/10.14341/DM12286>.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. (ред.). Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. М.: Медицинское информационное агентство; 2011. 808 с. Режим доступа: https://www.euni.cz/files/fileUploader/download/dia_ru/Textbook_Hybrid%20diabetic%20forms.pdf.
5. Garber AJ., Handelsman Y., Einhorn D., Bergman D.A., Bloomgarden Z.T., Fonseca V. et al. Diagnosis and Management of Prediabetes in the Continuum of Hyperglycemia: When Do the Risks of Diabetes Begin? A Consensus Statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2008;14(7):933–946. <https://doi.org/10.4158/EP.14.7.933>.
6. Kanat M., DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M. Treatment of Prediabetes. *World J Diabetes.* 2015;6(12):1207–1222. <https://doi.org/10.4239/wjdv6.i12.1207>.
7. Kanat M., Mari A., Norton L., Winnier D., DeFronzo R.A., Jenkinson Ch., Abdul-Ghani M.A. Distinct B-Cell Defects in Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes.* 2012;61(2):447–453. <https://doi.org/10.2337/db11-0995>.
8. Abdul-Ghani M., DeFronzo R.A., Jayyousi A. Prediabetes and Risk of Diabetes and Associated Complications: Impaired Fasting Glucose versus Impaired Glucose Tolerance: Does It Matter? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016;19(5):394–399. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000307>.
9. Tuomilehto J., Lindström J., Eriksson J.G., Valle T.T., Hämäläinen H., Ilanne-Parikka P. et al. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1343–1350. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105033441801>.
10. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A., Nathan D.M. 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>.
11. Ramachandran A., Snehalatha C., Mary S., Mukesh B., Bhaskar A.D., Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme Shows That Lifestyle Modification and Metformin Prevent Type 2 Diabetes in Asian Indian Subjects with Impaired Glucose Tolerance (DPP-1). *Diabetologia.* 2006;49(2):289–297. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0097-z>.
12. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-Term Effects of Lifestyle Intervention or Metformin on Diabetes Development and Microvascular Complications over 15-Year Follow-Up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(11):866–875. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00291-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00291-0).
13. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-Term Safety, Tolerability, and Weight Loss Associated with Metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care.* 2012;35(4):731–737. <https://doi.org/10.2337/dc11-1299>.
14. DeFronzo R.A. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 2009;58(4):773–795. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>.
15. DeFronzo R.A. Insulin Resistance, Lipotoxicity, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis: the Missing Links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia.* 2010;53(7):1270–1287. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1684-1>.
16. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004;351(11):1106–1118. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041001>.
17. Spiegelman B.M. PPAR-Gamma: Adipogenic Regulator and Thiazolidinedione Receptor. *Diabetes.* 1998;47(4):507–514. <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.4.507>.
18. Gastaldelli A., Ferrannini E., Miyazaki Y., Matsuda M., Mari A., DeFronzo R.A. Thiazolidinediones Improve Beta-Cell Function in Type 2 Diabetic Patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(3):E871–E883. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00551.2006>.
19. DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C., Banerji M.A., Bray G.A., Buchanan T.A. et al. Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1104–1115. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1010949>.
20. Espinoza S.E., Wang C.P., Tripathy D., Clement S.C., Schwenke D.C., Banerji M.A. et al. Pioglitazone Is Equally Effective for Diabetes Prevention in Older versus Younger Adults with Impaired Glucose Tolerance. *AGE.* 2016;38(5–6):485–493. <https://doi.org/10.1007/s11357-016-9946-6>.
21. Tripathy D., Schwenke D.C., Banerji M.A., Bray G.A., Buchanan T.A., Clement S.C. et al. Diabetes Incidence and Glucose Tolerance after Termination of Pioglitazone Therapy: Results from ACT NOW. *Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):2056–2062. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4202>.
22. Berkowitz K., Peters R., Kjos S.L., Goico J., Marroquin A., Dunn M.E. et al. Effect of Troglitazone on Insulin Sensitivity and Pancreatic Beta-Cell Function in Women at High Risk for NIDDM. *Diabetes.* 1996;45(11):1572–1579. <https://doi.org/10.2337/diab.45.11.1572>.
23. Xiang A.H., Peters R.K., Kjos S.L., Marroquin A., Goico J., Ochoa C. et al. Effect of Pioglitazone on Pancreatic Beta-Cell Function and Diabetes Risk in Hispanic Women with Prior Gestational Diabetes. *Diabetes.* 2006;55(2):517–522. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1066>.
24. Buchanan T.A., Xiang A.H., Peters R.K., Kjos S.L., Marroquin A., Goico J. et al. Preservation of Pancreatic Beta-Cell Function and Prevention of Type 2 Diabetes by Pharmacological Treatment of Insulin Resistance in High-Risk Hispanic Women. *Diabetes.* 2002;51(9):2796–2803. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.9.2796>.
25. Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., Sjörström 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):155–161. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.1.155>.
26. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R., Hanefeld M., Karasik A., Laakso M. Acarbose for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: the STOP-NIDDM Randomised Trial. *Lancet.* 2002;359(9323):2072–2077. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08905-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08905-5).
27. Kawamori R., Tajima N., Iwamoto Y., Kashiwagi A., Shimamoto K., Kaku K. Voglibose for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomised, Double-Blind Trial in Japanese Individuals with Impaired Glucose Tolerance. *Lancet.* 2009;373(9675):1607–1614. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60222-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60222-1).
28. DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M. Type 2 Diabetes Can Be Prevented with Early Pharmacological Intervention. *Diabetes Care.* 2011;34(2 Suppl):S202–S209. <https://doi.org/10.2337/dc11-s221>.
29. Slack E., Hapfelmeier S., Stecher B., Velykoredko Y., Stoeckl M., Lawson M.A. et al. Innate and Adaptive Immunity Cooperate Flexibly to Maintain Host-Microbiota Mutualism. *Science.* 2009;325(5940):617–620. <https://doi.org/10.1126/science.1172747>.
30. Le Roux C.W., Astrup A., Fujioka K., Greenway F., Lau D., Gaal L.C. 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):1399–1409. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30069-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7).
31. Armato J.P., DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M., Ruby R.J. Successful Treatment of Prediabetes in Clinical Practice Using Physiological Assessment (STOP DIABETES). *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(10):781–789. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30234-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30234-1).
32. Abdul-Ghani M.A., Stern M.P., Lyssenko V., Tuomi T., Groop L., DeFronzo R.A. Minimal Contribution of Fasting Hyperglycemia to the Incidence of Type 2 Diabetes in Subjects with Normal 2-h Plasma Glucose. *Diabetes Care.* 2010;33(3):557–561. <https://doi.org/10.2337/dc09-1145>.
33. Cowie C.C., Harris M.I., Silverman R.E., Johnson E.W., Rust K.F. Effect of Multiple Risk Factors on Differences between Blacks and Whites in the Prevalence of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in the United States. *Am J Epidemiol.* 1993;137(7):719–732. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116732>.
34. Jarrett R.J., Keen H., McCartney P. The Whitehall Study: ten year follow-up report on men with impaired glucose tolerance with reference to worsening

- to diabetes and predictors of death. *Diabet Med*. 1984;1(4):279–283. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1984.tb01973.x>.
35. Eriksson K.F., Lindgärde F. Prevention of Type 2 (Non-Insulindependent) Diabetes Mellitus by Diet and Physical Exercise. The 6-Year Malmö Feasibility Study. *Diabetologia*. 1991;34(12):891–898. <https://doi.org/10.1007/BF00400196>.
 36. Ryder R.E.J. Real-World Diabetes Prevention: From Theory to Practice. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(10):756–757. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30267-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30267-5).
 37. Gerstein H.C., Yusuf S., Bosch J., Pogue J., Sheridan P., Dinccag N. et al. Effect of Rosiglitazone on the Frequency of Diabetes in Patients with Impaired Glucose Tolerance or Impaired Fasting Glucose: A Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2006;368(9541):1096–1105. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69420-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69420-8).
 38. Knowler W.C., Hamman R.F., Edelstein S.L., Barrett-Connor E., Ehrmann D.A., Walker E.A. Prevention of Type 2 Diabetes with Troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes*. 2005;54(4):1150–1156. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.4.1150>.
 39. Ferrannini E., Gastaldelli A., Miyazaki Y., Matsuda M., Mari A., DeFronzo R.A. Beta-Cell Function in Subjects Spanning the Range from Normal Glucose Tolerance to Overt Diabetes: A New Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):493–500. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1133>.
 40. Abdul-Ghani M.A., Tripathy D., DeFronzo R.A. Contributions of Beta-Cell Dysfunction and Insulin Resistance to the Pathogenesis of Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1130–1139. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.5.1130>.
 41. Abdul-Ghani M.A., Jenkinson C.P., Richardson D.K., Tripathy D., DeFronzo R.A. Insulin Secretion and Action in Subjects with Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance: Results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes*. 2006;55(5):1430–1435. <https://doi.org/10.2337/db05-1200>.
 42. Weyer C., Tataranni P.A., Bogardus C., Pratley R.E. Insulin Resistance and Insulin Secretory Dysfunction Are Independent Predictors of Worsening of Glucose Tolerance during Each Stage of Type 2 Diabetes Development. *Diabetes Care*. 2001;24(1):89–94. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.1.89>.
 43. Abdul-Ghani M.A., Lysenko V., Tuomi T., DeFronzo R.A., Groop L. Fasting versus Postload Plasma Glucose Concentration and the Risk for Future Type 2 Diabetes: Results from the Botnia Study. *Diabetes Care*. 2009;32(2):281–286. <https://doi.org/10.2337/dc08-1264>.
 44. Khetan A.K., Rajagopalan S. Prediabetes. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):615–623. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.030>.
 45. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.10.001>.
 46. Wasserman D.H., Wang T.J., Brown N.J. The Vasculature in Prediabetes. *Circ Res*. 2018;122(8):1135–1150. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311912>.
 47. Perreault L., Temprosa M., Mather K.J., Horton E., Kitabchi A., Larkin M. et al. Regression from Prediabetes to Normal Glucose Regulation Is Associated with Reduction in Cardiovascular Risk: Results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2622–2631. <https://doi.org/10.2337/dc14-0656>.
 48. Yakubovich N., Gerstein H.C. Is Regression to Normoglycaemia Clinically Important? *Lancet*. 2012;379(9833):2216–2218. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60828-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60828-9).
 49. Perreault L., Pan Q., Schroeder E.B., Kalyani R.R., Bray G.A., Dagogo-Jack S. et al. Regression from Prediabetes to Normal Glucose Regulation and Prevalence of Microvascular Disease in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPPOS). *Diabetes Care*. 2019;42(9):1809–1815. <https://doi.org/10.2337/dc19-0244>.
 50. Vistisen D., Kivimäki M., Perreault L., Hulman A., Witte D.R., Brunner E.J. et al. Reversion from Prediabetes to Normoglycaemia and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: the Whitehall II Cohort Study. *Diabetologia*. 2019;62(8):1385–1390. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4895-0>.

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. (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>.
2. Dedov I., Shestakova M., Benedetti M.M., Simon D., Pakhomov I., Galstyan G. Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in the Adult Russian Population (NATION Study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;115:90–95. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.02.010>.
3. Shestakova E.A., Lunina E.Y., Galstyan G.R., Shestakova M.V., Dedov I.I. Type 2 Diabetes and Prediabetes Prevalence in Patients with Different Risk Factor Combinations in the NATION study. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12286>.
4. Dedov I.I., Shestakova M.V. (eds.) *Diabetes Mellitus: Diagnosis, Treatment, Prevention*. Moscow: Medical Information Agency; 2011. 808 p. (In Russ.) Available at: https://www.euni.cz/files/fileUploader/download/dia_ru/Textbook_Hybrid%20diabetic%20forms.pdf.
5. Garber A.J., Handelsman Y., Einhorn D., Bergman D.A., Bloomgarden Z.T., Fonseca V. et al. Diagnosis and Management of Prediabetes in the Continuum of Hyperglycemia: When Do the Risks of Diabetes Begin? A Consensus Statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract*. 2008;14(7):933–946. <https://doi.org/10.4158/EP.14.7.933>.
6. Kanat M., DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M. Treatment of Prediabetes. *World J Diabetes*. 2015;6(12):1207–1222. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i12.1207>.
7. Kanat M., Mari A., Norton L., Winnier D., DeFronzo R.A., Jenkinson Ch., Abdul-Ghani M.A. Distinct B-Cell Defects in Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes*. 2012;61(2):447–453. <https://doi.org/10.2337/db11-0995>.
8. Abdul-Ghani M., DeFronzo R.A., Jayyousi A. Prediabetes and Risk of Diabetes and Associated Complications: Impaired Fasting Glucose versus Impaired Glucose Tolerance: Does It Matter? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(5):394–399. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000307>.
9. Tuomilehto J., Lindström J., Eriksson J.G., Valle T.T., Hämäläinen H., Ilanne-Parikka P. et al. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343–1350. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105033441801>.
10. Knowler W.C., Barret-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A., Nathan D.M. 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>.
11. Ramachandran A., Snehalatha C., Mary S., Mukesh B., Bhaskar A.D., Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme Shows That Lifestyle Modification and Metformin Prevent Type 2 Diabetes in Asian Indian Subjects with Impaired Glucose Tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006;49(2):289–297. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0097-z>.
12. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-Term Effects of Lifestyle Intervention or Metformin on Diabetes Development and Microvascular Complications over 15-Year Follow-Up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(11):866–875. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00291-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00291-0).
13. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-Term Safety, Tolerability, and Weight Loss Associated with Metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2012;35(4):731–737. <https://doi.org/10.2337/dc11-1299>.
14. DeFronzo R.A. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773–795. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>.
15. DeFronzo R.A. Insulin Resistance, Lipotoxicity, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis: the Missing Links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53(7):1270–1287. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1684-1>.
16. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1106–1118. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041001>.
17. Spiegelman B.M. PPAR-Gamma: Adipogenic Regulator and Thiazolidinedione Receptor. *Diabetes*. 1998;47(4):507–514. <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.4.507>.
18. Gastaldelli A., Ferrannini E., Miyazaki Y., Matsuda M., Mari A., DeFronzo R.A. Thiazolidinediones Improve Beta-Cell Function in Type 2 Diabetic Patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292(3):E871–E883. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00551.2006>.
19. DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C., Banerji M.A., Bray G.A., Buchanan T.A. et al. Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1104–1115. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1010949>.
20. Espinoza S.E., Wang C.P., Tripathy D., Clement S.C., Schwenke D.C., Banerji M.A. et al. Pioglitazone Is Equally Effective for Diabetes Prevention in Older versus Younger Adults with Impaired Glucose Tolerance. *AGE*. 2016;38(5–6):485–493. <https://doi.org/10.1007/s11357-016-9946-6>.
21. Tripathy D., Schwenke D.C., Banerji M.A., Bray G.A., Buchanan T.A., Clement S.C. et al. Diabetes Incidence and Glucose Tolerance after Termination of Pioglitazone Therapy: Results from ACT NOW. *Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):2056–2062. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4202>.
22. Berkowitz K., Peters R., Kjos S.L., Goico J., Marroquin A., Dunn M.E. et al. Effect of Troglitazone on Insulin Sensitivity and Pancreatic Beta-Cell Function in Women at High Risk for NIDDM. *Diabetes*. 1996;45(11):1572–1579. <https://doi.org/10.2337/diab.45.11.1572>.
23. Xiang A.H., Peters R.K., Kjos S.L., Marroquin A., Goico J., Ochoa C. et al. Effect of Pioglitazone on Pancreatic Beta-Cell Function and Diabetes Risk in Hispanic Women with Prior Gestational Diabetes. *Diabetes*. 2006;55(2):517–522. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1066>.
24. Buchanan T.A., Xiang A.H., Peters R.K., Kjos S.L., Marroquin A., Goico J. et al. Preservation of Pancreatic Beta-Cell Function and Prevention of Type 2 Diabetes by Pharmacological Treatment of Insulin Resistance in High-Risk Hispanic Women. *Diabetes*. 2002;51(9):2796–2803. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.9.2796>.

25. Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., 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):155–161. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.1.155>.
26. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R., Hanefeld M., Karasik A., Laakso M. Acarbose for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: the STOP-NIDDM Randomised Trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2072–2077. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08905-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08905-5).
27. Kawamori R., Tajima N., Iwamoto Y., Kashiwagi A., Shimamoto K., Kaku K. Voglibose for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomised, Double-Blind Trial in Japanese Individuals with Impaired Glucose Tolerance. *Lancet*. 2009;373(9675):1607–1614. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60222-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60222-1).
28. DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M. Type 2 Diabetes Can Be Prevented with Early Pharmacological Intervention. *Diabetes Care*. 2011;34(2 Suppl):S202–S209. <https://doi.org/10.2337/dc11-s221>.
29. Slack E., Hapfelmeier S., Stecher B., Velykoredko Y., Stoel M., Lawson M.A. et al. Innate and Adaptive Immunity Cooperate Flexibly to Maintain Host-Microbiota Mutualism. *Science*. 2009;325(5940):617–620. <https://doi.org/10.1126/science.1172747>.
30. Le Roux C.W., Astrup A., Fujioka K., Greenway F., Lau D., Gaal L.C. 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):1399–1409. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30069-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7).
31. Armato J.P., DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M., Ruby R.J. Successful Treatment of Prediabetes in Clinical Practice Using Physiological Assessment (STOP DIABETES). *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(10):781–789. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30234-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30234-1).
32. Abdul-Ghani M.A., Stern M.P., Lyssenko V., Tuomi T., Groop L., DeFronzo R.A. Minimal Contribution of Fasting Hyperglycemia to the Incidence of Type 2 Diabetes in Subjects with Normal 2-h Plasma Glucose. *Diabetes Care*. 2010;33(3):557–561. <https://doi.org/10.2337/dc09-1145>.
33. Cowie C.C., Harris M.I., Silverman R.E., Johnson E.W., Rust K.F. Effect of Multiple Risk Factors on Differences between Blacks and Whites in the Prevalence of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in the United States. *Am J Epidemiol*. 1993;137(7):719–732. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116732>.
34. Jarrett R.J., Keen H., McCartney P. The Whitehall Study: ten year follow-up report on men with impaired glucose tolerance with reference to worsening to diabetes and predictors of death. *Diabet Med*. 1984;1(4):279–283. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1984.tb01973.x>.
35. Eriksson K.F., Lindgärde F. Prevention of Type 2 (Non-Insulindependent) Diabetes Mellitus by Diet and Physical Exercise. The 6-Year Malmö Feasibility Study. *Diabetologia*. 1991;34(12):891–898. <https://doi.org/10.1007/BF00400196>.
36. Ryder R.E.J. Real-World Diabetes Prevention: From Theory to Practice. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(10):756–757. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30267-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30267-5).
37. Gerstein H.C., Yusuf S., Bosch J., Pogue J., Sheridan P., Dinccag N. et al. Effect of Rosiglitazone on the Frequency of Diabetes in Patients with Impaired Glucose Tolerance or Impaired Fasting Glucose: A Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2006;368(9541):1096–1105. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69420-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69420-8).
38. Knowler W.C., Hamman R.F., Edelstein S.L., Barrett-Connor E., Ehrmann D.A., Walker E.A. Prevention of Type 2 Diabetes with Troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes*. 2005;54(4):1150–1156. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.4.1150>.
39. Ferrannini E., Gastaldelli A., Miyazaki Y., Matsuda M., Mari A., DeFronzo R.A. Beta-Cell Function in Subjects Spanning the Range from Normal Glucose Tolerance to Overt Diabetes: A New Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):493–500. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1133>.
40. Abdul-Ghani M.A., Tripathy D., DeFronzo R.A. Contributions of Beta-Cell Dysfunction and Insulin Resistance to the Pathogenesis of Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1130–1139. <https://doi.org/10.2337/diacare.2951130>.
41. Abdul-Ghani M.A., Jenkinson C.P., Richardson D.K., Tripathy D., DeFronzo R.A. Insulin Secretion and Action in Subjects with Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance: Results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes*. 2006;55(5):1430–1435. <https://doi.org/10.2337/db05-1200>.
42. Weyer C., Tataranni P.A., Bogardus C., Pratley R.E. Insulin Resistance and Insulin Secretory Dysfunction Are Independent Predictors of Worsening of Glucose Tolerance during Each Stage of Type 2 Diabetes Development. *Diabetes Care*. 2001;24(1):89–94. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.1.89>.
43. Abdul-Ghani M.A., Lyssenko V., Tuomi T., DeFronzo R.A., Groop L. Fasting versus Postload Plasma Glucose Concentration and the Risk for Future Type 2 Diabetes: Results from the Botnia Study. *Diabetes Care*. 2009;32(2):281–286. <https://doi.org/10.2337/dc08-1264>.
44. Khetan A.K., Rajagopalan S. Prediabetes. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):615–623. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.030>.
45. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.10.001>.
46. Wasserman D.H., Wang T.J., Brown N.J. The Vasculature in Prediabetes. *Circ Res*. 2018;122(8):1135–1150. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311912>.
47. Perreault L., Temprosa M., Mather K.J., Horton E., Kitabchi A., Larkin M. et al. Regression from Prediabetes to Normal Glucose Regulation Is Associated with Reduction in Cardiovascular Risk: Results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2622–2631. <https://doi.org/10.2337/dc14-0656>.
48. Yakubovich N., Gerstein H.C. Is Regression to Normoglycaemia Clinically Important? *Lancet*. 2012;379(9833):2216–2218. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60828-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60828-9).
49. Perreault L., Pan Q., Schroeder E.B., Kalyani R.R., Bray G.A., Dagogo-Jack S. et al. Regression from Prediabetes to Normal Glucose Regulation and Prevalence of Microvascular Disease in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPPOS). *Diabetes Care*. 2019;42(9):1809–1815. <https://doi.org/10.2337/dc19-0244>.
50. Vistisen D., Kivimäki M., Perreault L., Hulman A., Witte D.R., Brunner E.J. et al. Reversion from Prediabetes to Normoglycaemia and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: the Whitehall II Cohort Study. *Diabetologia*. 2019;62(8):1385–1390. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4895-0>.

Информация об авторах:

Моргунова Татьяна Борисовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; SPIN-код: 3705-8599; tanmorgun@mail.ru

Глинкина Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, врач-эндокринолог, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; SPIN-код: 2731-2400; irina_glinkina@rambler.ru

Фадеев Валентин Викторович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; SPIN-код: 6825-8417; walfad@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana B. Morgunova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; tanmorgun@mail.ru

Irina V. Glinkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Endocrinologist, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; irina_glinkina@rambler.ru

Valentin V. Fadeev, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of the Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; walfad@mail.ru