

Предиабет: современные подходы к диагностике и лечению

С.В. Дора ✉, А.Р. Волкова

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Описать современные подходы к диагностике и лечению предиабета.

Основные положения. С учетом роста числа пациентов с предиабетом необходима своевременная диагностика этого состояния. Крайне важным представляется в случае подтверждения нарушений углеводного обмена активное лечение уже на этапе предиабета, воздействие на разные звенья патогенеза. Ведение таких пациентов подразумевает прежде всего изменение образа жизни и решение вопроса о назначении лекарственной терапии. Выбирая вариант лечения при предиабете, важно принимать во внимание тип нарушения углеводного обмена. При нарушенной гликемии натощак в большей степени патогенетически обоснованным вариантом является метформин, а при нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) — Субетта.

Заключение. Субетта, нормализуя показатели постприандиальной гликемии и уровень гликированного гемоглобина у пациентов с предиабетом (НТГ), возможно, способствует снижению сердечно-сосудистых рисков. Однако подобных исследований в настоящее время нет, в связи с чем представляется актуальным проведение работ, оценивающих влияние терапии данным препаратом на риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с предиабетом.

Ключевые слова: предиабет, сахарный диабет 2 типа, нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе, Субетта, метформин.

Для цитирования: Дора С.В., Волкова А.Р. Предиабет: современные подходы к диагностике и лечению. Доктор.Ру. 2024;23(4):32–37. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-32-37

Prediabetes: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment

S.V. Dora ✉, A.R. Volkova

Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6-8 Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg, Russian Federation 197022

ABSTRACT

Aim. To describe modern approaches to the diagnosis and treatment of prediabetes.

Key points. Taking into account the growing number of patients with prediabetes, timely diagnosis of this condition is necessary. In case of confirmation of carbohydrate metabolism disorders, active treatment is extremely important already at the stage of prediabetes, the effect on various links of pathogenesis. The management of such patients implies, first of all, an active lifestyle change and a decision on the appointment of drug therapy. When choosing a treatment option for prediabetes, it is important to take into account the type of carbohydrate metabolism disorder. With impaired fasting glycemia, metformin is a more pathogenetically justified option, and with impaired glucose tolerance – Subetta.

Conclusion. The substrate, normalizing the indicators of postprandial glycemia and the level of glycosylated hemoglobin in patients with prediabetes (impaired glucose tolerance), may contribute to reducing cardiovascular risks. However, there are currently no such studies, and therefore it seems relevant to carry out work evaluating the effect of therapy with this drug on the risk of cardiovascular events in patients with prediabetes.

Keywords: prediabetes, type 2 diabetes mellitus, impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, Subetta, metformin.

For citation: Dora S.V., Volkova A.R. Prediabetes: modern approaches to diagnosis and treatment. Doctor.Ru. 2024;23(4):32–37. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-32-37

Предиабет определяется как раннее нарушение углеводного обмена, при котором уровень повышения глюкозы крови не достигает диагностических критериев сахарного диабета 2 типа (СД2) [1]. Предиабет является предшественником СД2, характеризуясь высоким риском его развития. Различают два варианта предиабета: нарушенная гликемия натощак (НГН) при повышении уровня глюкозы плазмы натощак не менее 6,1 ммоль/л, но не превышая 7,0 ммоль/л с нормальным уровнем постприандиальной глюкозы (менее 7,8 ммоль/л через 2 ч после нагрузки глюкозой при пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ)) и нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ), критерием которой является повышение глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой при ПГТТ до 7,8–11,0 ммоль/л. Превышение

тощаковой глюкозы плазмы крови выше 7,0 ммоль/л и/или постприандиальной глюкозы более 11,0 ммоль/л являются критериями СД 2.

Гликированный гемоглобин (HbA1c) также используется для диагностики СД. Диагностическим критерием является уровень HbA1c равный или более 6,5%.

В то же время пограничные уровни повышения HbA1c свидетельствуют о наличии нарушений углеводного обмена и также связаны с более высоким риском развития СД2. Исследование TOPICS 4, с участием 4670 мужчин и 1571 женщины без установленного диагноза СД2, показало, что сочетание гликемии натощак 6,1–6,9 ммоль/л с уровнем HbA1c 6,0–6,4% повышает вероятность развития СД2 у обследованных в течение 5 лет до 100% [2]. Однако,

✉ Дора Светлана Владимировна / Dora, S.V. — E-mail: doras2001@mail.ru

согласно рекомендациям ВОЗ, уровень HbA1c 6,0–6,4% не позволяет поставить диагноз предиабет, и требуется дообследование (оценка гликемии натощак и/или проведение ПГТТ) [3].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПРЕДИАБЕТА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Осенью 2013 года в Российской Федерации началось масштабное эпидемиологическое исследование NATION. Основной задачей исследования была оценка распространенности СД2 в РФ. Участникам производился забор венозной крови для определения уровня HbA1c. Диагноз предиабет ставился при концентрации HbA1c от $\geq 5,7\%$ до $< 6,5\%$ (критерий предиабета Американской ассоциации диабета). В период 2013–2015 года в исследование были включены 26620 человек в возрасте от 20 до 79 лет. Участники отбирались в людных местах, торговых центрах, городских улицах [4].

По полученным данным, распространенность предиабета в российской популяции оказалась достаточно высокой — 19,3% [4]. Его частота среди людей с избыточной массой тела составила 18,6%, у лиц с ожирением — 33,1%.

Предиабет необходимо своевременно диагностировать. Он закономерно трансформируется в СД2 и повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5]. Нарушения углеводного обмена в несколько раз увеличивают частоту ишемической болезни сердца (ИБС), повышая смертность от ССЗ в 1,5 раза [3, 6].

Важно отметить, что предиабет в последнее время значимо чаще выявляется у пациентов молодого и среднего возраста, что делает это состояние все более социально и экономически значимым [7, 8].

Распространенность предиабета, принимающая масштабы эпидемии, являясь драйвером роста заболеваемости СД2 и сердечно-сосудистой смертности, требует массовых и безотлагательных мер в борьбе с этим недугом.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕДИАБЕТА

Несмотря на отсутствие жалоб у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена, любые факторы риска развития таких состояний должны настораживать врача и определять тактику обследования [1]¹. Факторы риска развития предиабета и СД2:

- возраст старше 45 лет;
- избыточная масса тела и ожирение (индекс массы тела $\geq 25 \text{ кг/м}^2$);
- семейный анамнез СД (родители или братья/сестры);
- НТГ или НГН в анамнезе;
- гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе;
- артериальная гипертензия ($\geq 140/90 \text{ мм рт. ст.}$ или медикаментозная антигипертензивная терапия);
- привычно низкая физическая активность;
- уровень холестерина липопротеинов высокой плотности $\leq 0,9 \text{ ммоль/л}$ и/или уровень триглицеридов $\geq 2,82 \text{ ммоль/л}$;
- синдром поликистозных яичников;
- сердечно-сосудистые заболевания.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПРЕДИАБЕТА

Предиабет — крайне разнородное метаболическое состояние. Патофизиологические нарушения, лежащие в основе развития НГН и НТГ, существенно различаются [9].

У пациентов с НТГ в первую очередь страдает периферическая чувствительность к инсулину в мышечной ткани, при отсутствии активации глюконеогенеза в печени и формирования инсулинорезистентности ее ткани. Развивается дефицит поздней фазы секреции инсулина, что обуславливает постпрандиальную гипергликемию при ПГТТ [10, 11].

Основы патогенеза развития НГН изучены в работе М. Kanat и соавт. в 2012 г. Было показано, что при НГН в первую очередь страдают начальные этапы инсулинового ответа, нарушается ранняя фаза (0–30 минут) и первая фаза (0–10 мин) секреции инсулина [10]. В то же время, чувствительность к инсулину у таких пациентов не страдает, что подтверждается результатами клэмп-теста. Таким образом, сохраненная инсулиночувствительность тканей и ненарушенная отсроченная, поздняя фаза секреции инсулина обеспечивает нормальные уровни постпрандиальной глюкозы при ПГТТ, при повышенной тощачковой. Таким образом дисфункция β -клеток при НГН играет очевидную роль.

При сочетании двух вариантов предиабета, НГН и НТГ, кроме дисфункции β -клеток немаловажное значение имеет инсулинорезистентность тканей. Стоит отметить, что такое сочетание нарушений углеводного обмена увеличивает риск трансформации предиабета в СД2.

ПРЕДИАБЕТ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Другой важный фактор, который присутствует при всех нарушениях углеводного обмена, и предиабета в том числе, повышенный риск кардиоваскулярных осложнений, диктующий необходимость максимально раннего выявления и коррекции таких состояний. По данным многочисленных исследований, предиабет ассоциирован со значительным риском ССЗ [12–14].

В 2020 г. был опубликован метаанализ, который включал 129 исследований (10 069 955 участников). Его результаты показали, что у лиц с предиабетом значимо выше риск ССЗ и смерти от всех причин в течение следующих 10 лет наблюдения, чем у людей с нормальным уровнем гликемии. Развитие предиабета приводило к повышению риска смерти от всех причин в 1,13 раза (95% доверительный интервал (ДИ): 1,10–1,17), от ССЗ — в 1,15 раза (95% ДИ: 1,11–1,18), инсульта — в 1,14 раза (95% ДИ: 1,08–1,20), ИБС — в 1,16 раза (96% ДИ: 1,11–1,21) [15].

Показано также, что НТГ увеличивает риск смерти как от всех причин, так и от ИБС и инсульта, значимо сильнее, чем НГН, что позволяет считать постпрандиальную гипергликемию независимым фактором риска кардиоваскулярных событий [15, 16].

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИАБЕТОМ

Основными стратегиями ведения пациентов с предиабетом в предотвращении или задержке трансформации в СД2 являются модификация образа жизни и фармакологическая коррекция углеводных нарушений.

Изменение образа жизни — первостепенная задача профилактики и лечения ранних нарушений углеводного

¹ Шестакова М.В., Драпкина О.М., Бакулин И.Г., Галстян Г.Р. и др. Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом в условиях первичной медико-санитарной помощи. Методические рекомендации. М.; 2021. 40 с.

обмена. Врачи должны при каждом визите мотивировать и поощрять пациентов, находящихся в группе высокого риска, осуществлять эти изменения.

Модификация образа жизни

Главная роль в снижении скорости и вероятности трансформации предиабета в СД2 отводится модификации образа жизни. Рекомендуется снижение массы тела на 5–10% от исходной. Пациенту даются рекомендации по регулярной физической активности умеренной интенсивности и соблюдению режима питания с ограничением калоража и значительным сокращением потребления простых углеводов и насыщенных жиров [17–19]. Максимальные результаты достигаются в случае полной приверженности пациента ко всем аспектам модификации образа жизни и снизивших массу тела до рекомендованных значений.

В исследовании Finnish Diabetes Prevention Study продолжительностью 3,2 года изучено, как изменение образа жизни людей с высоким риском развития СД2 влияет на кумулятивную заболеваемость диабетом и сердечно-сосудистый риск [20]. Оказалось, что заболеваемость СД2 снижалась на 58% у пациентов следовавших рекомендациям врачей по снижению массы тела на 5%, потребления клетчатки по 15 г на каждые 1000 килокалорий, снижение доли жиров менее 30% от суточного объема потребления пищи и выполнявших 30 минут в день физической активности по сравнению с группой контроля (отношение рисков — 0,4; $p < 0,001$) [20].

В условиях реальной клинической практики модификация образа жизни в полном объеме, как правило, трудно выполнима, так как требуется постоянный контроль врача, а также дисциплина пациента. В связи с этим большинству лиц с предиабетом показана медикаментозная терапия в целях предотвращения развития СД2.

Медикаментозная терапия предиабета

Для профилактики перехода предиабета в СД2, согласно зарегистрированным показаниям в РФ, могут быть использованы два препарата — метформин и Субетта [21, 22].

Метформин

Метформин относится к гипогликемическим средствам из группы бигуанидов. Механизм его действия связан со способностью подавлять глюконеогенез в печени.

В проведенном в США исследовании Diabetes Prevention Program (DPP), изучалось воздействие модификации образа жизни и фармакотерапия метформином на развитие СД2 у пациентов с предиабетом (НГН и НТГ). 3234 пациента наблюдались в среднем 2,8 лет [23]. Пациенты первой группы вели обычный образ жизни и принимали плацебо, пациенты второй группы принимали метформин (850 мг 2 раза в день), без модификации образа жизни, в третьей группе пациенты следовали диете с ограничением калоража и жирной пищи и посвящали не менее 150 минут в неделю физическим нагрузкам. Целью модификации образа жизни было снижение веса на 5–7% от исходной [23].

Наилучшие результаты были получены у пациентов, принимавших метформин (4,8 случая развития СД2 на 100 пациенто-лет). Применение метформина снижало риск трансформации НТГ в СД2 на 31% у мужчин и на 25% у женщин

по сравнению с группой плацебо. В группе модификации образа жизни зарегистрировано 7,8 случая развития СД2 на 100 пациенто-лет, в группе плацебо — 11.

В группе метформина регистрировались ожидаемые проходящие побочные эффекты, связанные с влиянием метформина на работу желудочно-кишечного тракта, при том что в целом переносимость отмечена как хорошая [23, 24].

Субетта

Принципиально другим по своему механизму действия лекарственным средством является биологический препарат Субетта. Он комплексно влияет на основные звенья патогенеза предиабета и СД2 повышая чувствительность тканей к инсулину и нормализуя функциональную активность эндотелия сосудов.

Это биологический лекарственный препарат, созданный на основе аффинно очищенных антител к С-концевому фрагменту β -субъединицы рецептора инсулина и к эндотелиальной NO-синтазе. Подвергнутые градуальной технологии² аффинно очищенные антитела к С-концевому фрагменту β -субъединицы рецептора инсулина модифицируют (переводят в адаптивный режим работы) активность процессов фосфорилирования β -субъединиц инсулинового рецептора, что повышает чувствительность соматических клеток к инсулину и усиливает инсулин-зависимый метаболизм глюкозы, обеспечивая гипогликемическое действие препарата.

Подвергнутые градуальной технологии аффинно очищенные антитела к эндотелиальной NO-синтазе регулируют процессы синтеза оксида азота клетками эндотелия сосудов, и этим обуславливают эндотелиопротективный эффект, снижая реактивность сосудов и частоту явлений вазоспазма, улучшая микроциркуляцию.

Кроме того, за счет повышения чувствительности жировой ткани к инсулину препарат усиливает продукцию адипонектина [25] — гормона, регулирующего энергетический гомеостаз и обладающего рядом протективных эффектов (антипролиферативным, кардиопротективным, противовоспалительным, антиатерогенным и др.) [26–28].

В экспериментальных исследованиях показано, что препарат активирует рецептор инсулина путем влияния на его β -субъединицы. Он повышает соотношение фосфорилированных форм β -субъединиц инсулинового рецептора к нефосфорилированным формам при *in vitro* внесении препарата в среду без инсулина (в 3 раза по сравнению с исходными значениями; $p < 0,001$) и с добавлением инсулина (в 2 по сравнению с содержанием инсулина; $p < 0,001$), усиливая способность гормона стимулировать фосфорилирование остатков тирозина во внутриклеточном домене β -субъединицы рецептора [29]. Последнее особенно актуально для пациентов с предиабетом, т. к. секреция инсулина у них еще сохранена.

Препарат существенно увеличивает чувствительность тканей к инсулину, стимулируя перенос глюкозы в миоциты посредством ее основного транспортера GLUT-4. Комбинация его с инсулином *in vitro* на 47,5% ($p < 0,001$) повышала инсулинозависимый захват глюкозы миоцитами, в то время как плацебо существенно не влияло на данный показатель [30].

Инкубация препарата Субетта со зрелыми адипоцитами человека в среде, не содержащей инсулин, приводила

² Биологические лекарственные препараты, полученные на основе градуальной технологии. Общая фармакопейная статья № ОФС.1.7.0001. Дата введения в действие: 01.09.2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-9/biologicheskie-lekarstvennye-preparaty-poluchennye-na-osnove-gradualnoy-tehnologii> (дата обращения — 25.02.2024).

к значимому возрастанию продукции клетками адипонектина (в 3–5 раз по сравнению с контролями без инкубации с препаратом Субетта; $p = 0,001$), важнейшим эффектом которого является снижение глюк- и липогенеза в печени [25].

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) с участием пациентов 18–70 лет с НТГ продемонстрировано, что 12-недельный курс терапии этим препаратом уменьшал уровень НГН (по данным ПГТТ) на 2,05 ммоль/л ($p < 0,0001$). Важно отметить, что состояние нормогликемии достигнуто у 65,2% пациентов (постпрандиальные значения $< 7,8$ ммоль/л). Значимых различий по нежелательным явлениям между группами не было. Таким образом, результаты данного исследования показали, что применение препарата продлевало период нормогликемии у пациентов с НТГ и снижало риск развития СД2 [31].

В другом исследовании с участием пациентов с СД2 изучали динамику состояния микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма с помощью лазерной доплеровской флоуметрии и лазерной флуоресцентной спектроскопии на фоне монотерапии метформин или его комбинации с препаратом Субетта. Через 3 мес от начала сочетанной терапии метформин и препаратом Субетта отмечено улучшение состояния микроциркуляторно-тканевой системы, в то время как монотерапия метформин не приводила к улучшению показателей микроциркуляции и тканевого метаболизма [32]. Препарат Субетта можно применять как для лечения предиабета и профилактики его перехода в СД2, так и для коррекции проявлений СД2 в составе комплексной терапии [31, 33].

В настоящее время отсутствуют прямые сравнительные исследования влияния метформина и препарата Субетта на риск развития СД2 у пациентов с предиабетом. В связи с этим выполнен анализ (скорректированное не прямое сравнение) результатов двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ эффективности и безопасности препарата у пациентов с НТГ [31] данных ряда исследований метформина, аналогичных по критериям включения и эффективности.

В исследовании препарата Субетта у пациентов с НТГ ($n = 202$) в качестве первичной конечной точки оценивали динамику уровня глюкозы плазмы через 2 ч после ПГТТ через 12 нед терапии, в качестве вторичных конечных точек — долю пациентов с уровнем глюкозы плазмы через 2 ч после ПГТТ $< 7,8$ ммоль/л, динамику концентраций глюкозы плазмы натощак и HbA1c через 12 нед лечения [31].

В рамках упомянутого выше исследования DPP [23] в качестве первичной конечной точки фиксировали частоту развития СД, диагностированного по результатам ПГТТ (гипер-

гликемия $> 11,0$ ммоль/л) или по содержанию глюкозы плазмы натощак $> 7,0$ ммоль/л, оцениваемых каждые 6 мес. Кроме того, определяли динамику концентрации глюкозы через 2 ч после ПГТТ, уровней глюкозы плазмы натощак и HbA1c, долю пациентов с концентрацией глюкозы через 2 ч после ПГТТ $< 7,8$ ммоль/л.

При межгрупповом сравнении изучаемых показателей установлено, что эффективность препарата Субетта в снижении уровней HbA1c и глюкозы через 2 ч после ПГТТ значительно превышает таковую метформина. Рассчитанный на основании отношения шансов (ОШ) (по доле пациентов, достигших через 12 нед лечения значений гликемии через 2 ч после ПГТТ $< 7,8$ ммоль/л) риск развития СД2 у пациентов с предиабетом на фоне применения препарата был в 3,47 раза ниже, чем на фоне приема метформина (ОШ = 3,47, 95% ДИ: 2,18–5,62; $p < 0,005$, разница рисков — 30,2%).

В то же время сравнение влияния препарата Субетта и метформина на уровень глюкозы плазмы натощак свидетельствует в пользу большей эффективности метформина в отношении данного параметра. Конечные значения гликемии натощак в группе метформина ниже.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом роста числа пациентов с предиабетом необходима своевременная диагностика этого состояния. Вместе с тем, активная коррекция нарушений углеводного обмена на самых ранних этапах, с учетом различных патогенетических механизмов, лежащих в их основе, позволит снизить риски развития СД2 [34–36]. Ведение таких пациентов подразумевает прежде всего активное изменение образа жизни и решение вопроса о назначении лекарственной терапии. Выбирая вариант лечения при предиабете, важно принимать во внимание тип нарушения углеводного обмена. При НГН в большей степени патогенетически обусловленным вариантом является метформин, а при НТГ — Субетта.

Не менее важным вектором ведения пациентов с предиабетом является контроль факторов риска атеросклероза [37]. Показано, что нормогликемия значительно уменьшает частоту развития кардиоваскулярных событий и, возможно, предотвращает формирование микроангиопатий [37–40].

Субетта, нормализуя показатели постпрандиальной глюкозы и уровень HbA1c у пациентов с предиабетом (НТГ), возможно, способствует снижению сердечно-сосудистых рисков. Однако подобных исследований в настоящее время нет, в связи с чем представляется актуальным проведение работ, оценивающих влияние терапии данным препаратом на риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с предиабетом.

Статья печатается в авторской редакции.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Дора С.В. — создание концепции статьи, составление черновика рукописи и его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант; Волкова А.Р. — составление черновика рукописи и его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Dora, S.V. — the article conception, drafting of a manuscript and its critical revision with a valuable intellectual comment, taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version; Volkova, A.R. — drafting of a manuscript and its critical revision with a valuable comment intellectual content, taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Статья опубликована при финансовой поддержке компании ООО «НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ФИРМА «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», однако это не оказало влияния на мнение авторов.

The article has been funded by the financial support from Research and Production Company Materia Medica Holding LLC; however, it has not influenced the authors' own opinions.

Об авторах / About the authors

Дора Светлана Владимировна / Dora, S.V. — д. м. н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 9845-0065. <http://orcid.org/0000-0002-8249-6075>. E-mail: doras2001@mail.ru

Волкова Анна Ральфовна / Volkova, A.R. — д. м. н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 4007-1288. <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>. E-mail: volkovaa@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й вып. М.; 2023. 236 с. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. Standards of specialized diabetes care. 11 ed. M.; 2023. 236 p. (in Russian). DOI: 10.14341/DM13042
- Heianza Y., Arase Y., Fujihara K., Tsuji H. et al. Screening for pre-diabetes to predict future diabetes using various cut-off points for HbA(1c) and impaired fasting glucose: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 4 (TOPICS 4). *Diabet. Med.* 2012;29(9):e279–85. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03686.x
- Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Дедов И.И. и др. Сахарный диабет 2-го типа: клинические рекомендации против реальной клинической практики. *Терапевтический архив.* 2023;95(10):833–8. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Dedov I.I. et al. Diabetes mellitus type 2: National Russian guidelines vs real clinical practice. *Therapeutic Archive.* 2023;95(10):833–8. (in Russian). DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202424
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016;19(2):104–12. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):104–12. (in Russian). DOI: 10.14341/DM2004116-17
- Garber A.J., Handelsman Y., Einhorn D., Bergman D.A. 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):933–46. DOI: 10.4158/EP.14.7.933
- Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Шепель Р.Н., Раковская Ю.С. и др. Анализ распространенности предиабета и реальная клиническая практика назначения медикаментозной терапии пациентам с предиабетом. *Профилактическая медицина.* 2022;25(12):96–105. Drapkina O.M., Drozdova L.Yu., Shepel R.N., Rakovskaya Yu.S. et al. Analysis of prediabetes prevalence and real-world practice in prescribing drug therapy to prediabetic patients. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2022;25(12):96–105. (in Russian). DOI: 10.17116/profmed20222512196
- Овсянникова А.К., Зубарева Д.Ю. Особенности течения сахарного диабета 2-го типа у лиц молодого возраста. *Медицинский совет.* 2022;10:57–61. Ovsyannikova A.K., Zubareva D.Yu. Features of the course of type 2 diabetes mellitus in young people. *Medical Council.* 2022;10:57–61. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-10-57-61
- Magliano D.J., Sacre J.W., Harding J.L., Gregg E.W. et al. Young-onset type 2 diabetes mellitus — implications for morbidity and mortality. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020;16(6):321–31. DOI: 10.1038/s41574-020-0334-z
- Бирюкова Е.В., Шинкин М.В., Старшинова А.А. Предиабет — актуальная медико-социальная проблема современности. *Эффективная фармакотерапия.* 2023;19(12):42–50. Biryukova E.V., Shinkin M.V., Starshinova A.A. Prediabetes is an urgent medical and social problem of our time. *Effective Pharmacotherapy.* 2023;19(12):42–50. (in Russian). DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-12-42-50
- Kanat M., Mari A., Norton L., Winnier D. et al. Distinct B-cell defects in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes.* 2012;61(2):447–53. DOI: 10.2337/db11-0995
- Моргунова Т.Б., Глинкина И.В., Фадеев В.В. Предиабет: проблемы и пути решения. *Медицинский совет.* 2021;12:220–7. Morgunova T.B., Glinkina I.V., Fadeev V.V. Prediabetes: challenges and opportunities. *Medical Council.* 2021;12:220–7. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-220-227
- Wang T., Lu J., Su Q., Chen Y. et al. Ideal cardiovascular health metrics and major cardiovascular events in patients with prediabetes and diabetes. *JAMA Cardiol.* 2019;4(9):874–83. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.2499
- Lu J., He J., Li M., Tang X. 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):1539–48. DOI: 10.2337/dc18-1390
- Hubbard D., Colantonio L.D., Tanner R.M., Carson A.P. et al. Prediabetes and risk for cardiovascular disease by hypertension status in black adults: the Jackson heart study. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2322–9. DOI: 10.2337/dc19-1074
- Tang K., Cores O., Matsushita J., Sharrett A.R. et al. Mortality implications of prediabetes and diabetes in older adults. *Diabetes Care.* 2020;43(2):382–8. DOI: 10.2337/dc19-1221
- Welsh C., Welsh P., Celis-Morales C.A., Mark P.B. et al. Glycated hemoglobin, prediabetes, and the links to cardiovascular disease: data from UK Biobank. *Diabetes Care.* 2020;43(2):440–5. DOI: 10.2337/dc19-1683
- Cai X., Zhang Y., Li M., Wu J.H. et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m2297. DOI: 10.1136/bmj.m2297
- 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):371–5. DOI: 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):600–8. DOI: 10.1111/jdi.12610
- Lindström J., Peltonen M., Eriksson J.G., Ilanne-Parikka P. et al. Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetologia.* 2013;56:284–93. DOI: 10.1007/s00125-012-2752-5
- Мкртумян А.М., Егшатыан Л.В. Субетта — новый активатор рецептора инсулина. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(12):12–7. Mkrtumyan A.M., Yegshatyan L.V. Subetta — a new activator of the insulin receptor. *Effective Pharmacotherapy.* 2019;15(12):12–7. (in Russian). DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-12-12-17

22. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Мкртумян А.М., Дудинская Е.Н. и др. Вызов современной эндокринологии: поиски комбинированной терапии в условиях инсулинорезистентности (лекция). *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2020;9(1):60–9. Ametov A.S., Demidova T.Yu., Mkrtyan A.M., Dudinskaya E.N. et al. Challenge in modern endocrinology: search for combined treatment on the back of insulin resistance (lecture). *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2020;9(1):60–9. (in Russian). DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-1-60-69
23. 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):731–7. DOI: 10.2337/dc11-1299
24. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002;346(6):393–403. DOI: 10.1056/NEJMoa012512
25. Nicoll J., Gorbunov E.A., Tarasov S.A., Epstein O.I. Subetta treatment increases adiponectin secretion by mature human adipocytes in vitro. *Int. J. Endocrinol.* 2013;2013:925874. DOI: 10.1155/2013/925874
26. Quedraogo R., Wu X., Xu S.Q., Fuchsel L. et al. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. *Diabetes*. 2006;55(6):1840–6. DOI: 10.2337/db05-1174
27. Goldstein B.J., Scalia R.G., Ma X.L. Protective vascular and myocardial effects of adiponectin. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2009;6(1):27–35. DOI: 10.1038/ncpcardio1398
28. Tao L., Gao E., Jiao X., Yuan Y. et al. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves oxidative/nitrative stress. *Circulation*. 2007;115(11):1408–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666941
29. Gorbunov E.A., Nicoll J., Kachaeva E.V., Tarasov S.A. et al. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor β -subunit alone and in the presence of insulin. *Nutr. Diabetes*. 2015;5(7):e169. DOI: 10.1038/nutd.2015.20
30. Gorbunov E.A., Nicoll J., Myslivets A.A., Kachaeva E.V. et al. Subetta enhances sensitivity of human muscle cells to insulin. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015;159(4):463–5. DOI: 10.1007/s10517-015-2992-8
31. Mkrtyan A., Ametov A., Demidova T., Volkova A. et al. A new approach to overcome insulin resistance in patients with impaired glucose tolerance: the results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety of Subetta. *J. Clin. Med.* 2022;11(5):1390. DOI: 10.3390/jcm11051390
32. Шинкин М.В., Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М. Использование лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии для оценки состояния микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии препаратом Субетта. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(12):8–14. Shinkin M.V., Zvenigorodskaya L.A., Mkrtyan A.M. Laser Doppler flowmetry and fluorescence spectroscopy use to assess the condition of the microcirculatory bed and tissue metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus on the background of Subetta therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(12):8–14. (in Russian). DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-12-8-14
33. Мкртумян Ф.М., Воробьев С.В., Волкова А.Р., Ворохобина Н.В. Влияние препарата Субетта на гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Фарматека*. 2020;27(12):38–48. Mkrtyan A.M., Vorobyev S.V., Volkova A.R., Vorokhobina N.V. Effects of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Farmateka*. 2020;27(12):38–48. (in Russian). DOI: 10.18565/pharmateka.2020.12.38-48
34. Madsen K.S., Chi Y., Metzendorf M.I., Richter B. et al. Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;12(12):CD008558. DOI: 10.1002/14651858.CD008558.pub2
35. Abdul-Ghani M.A., Lyssenko V., Tuomi T., DeFronzo R.A. et al. Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes: results from the Botnia Study. *Diabetes Care*. 2009;32(2):281–6. DOI: 10.2337/dc08-1264
36. Khetan A.K., Rajagopalan S. Prediabetes. *Can. J. Cardiol.* 2018;34(5):615–23. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.030
37. Brannick B., Dagogo-Jack S. Prediabetes and cardiovascular disease: pathophysiology and interventions for prevention and risk reduction. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2018;47(1):33–50. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.10.001
38. Perreault L., Temprosa M., Mather K.J., Horton E. 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):2622–31. DOI: 10.2337/dc14-0656
39. Yakubovich N., Gerstein H.C. Is regression to normoglycaemia clinically important? *Lancet*. 2012;379(9833):2216–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60828-9
40. Perreault L., Pan Q., Schroeder E.B., Kalyani R.R. 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):1809–15. DOI: 10.2337/dc19-0244

Поступила / Received: 01.06.2024

Принята к публикации / Accepted: 18.06.2024