

Н.В. Пырикова*, И.В. Осипова, И.Г. Полякова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии и профессиональных болезней, Барнаул, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРЕДИАБЕТА

N.V. Pyrikova*, I.V. Osipova, I.G. Polyakova

Altai State Medical University, Department of faculty therapy and occupational diseases, Barnaul, Russia

Modern Aspects of the Clinic, Diagnosis and Treatment of Prediabetes

Резюме

Предиабет является распространенным нарушением углеводного обмена, медико-социальная актуальность которого обусловлена негативным влиянием на показатели заболеваемости сахарным диабетом (СД) 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В анализируемых литературных источниках подчеркивается наличие тесной патогенетической взаимосвязи между СД 2 типа/предиабетом и ССЗ. Эта связь становится еще более актуальной, учитывая, с одной стороны, стойкую тенденцию к росту распространенности нарушений углеводного обмена в популяции, а с другой то обстоятельство, что у пациентов с дисгликемией именно сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смертности. Однако, если значимость СД 2 типа как фактора риска ССЗ широко известна и его наличие сразу стратифицирует большинство пациентов в группу высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска, то вклад предиабета в развитие ССЗ пока остается недооцененным среди терапевтического и кардиологического сообществ. Высокая распространенность предиабета создает предпосылки для дальнейшего роста заболеваемости СД 2 типа и ССЗ в РФ, что требует от врачей различных специальностей настороженности по раннему выявлению предиабета, поскольку своевременное начало профилактических мероприятий могут значительно снизить риск развития СД 2 типа и его осложнений в будущем. В настоящий момент подтверждена эффективность как немедикаментозной, так и медикаментозной стратегии в предотвращении развития СД 2 типа у лиц с предиабетом, накапливается все больше данных о возможности эффективной профилактики ССЗ при предиабете. По данным современных исследований подчеркивается первичная роль мероприятий по активному изменению образа жизни при лечении и профилактике предиабета, в то же время, эффективность данных мероприятий может быть снижена из-за недостаточной приверженности самих пациентов к их самостоятельному длительному выполнению. Поэтому стратегия назначения метформина с целью профилактики СД 2 типа является абсолютно оправданной, если врач и пациент признают неэффективность или невозможность длительно следовать рекомендациям по активному изменению образа жизни. В статье с позиций современных рекомендаций представлены данные об этиологии, эпидемиологии, диагностике, а также подходы к ведению пациентов с предиабетом.

Ключевые слова: предиабет, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, метформин, гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 30.06.2020 г.

Принята к публикации 01.09.2020 г.

Для цитирования: Пырикова Н.В., Осипова И.В., Полякова И.Г. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРЕДИАБЕТА. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(5): 327-339. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-327-339

Abstract

Prediabetes is a common violation of carbohydrate metabolism, the medical and social relevance of which is due to the negative impact on the incidence of type 2 diabetes mellitus (DM) and cardiovascular disease (CVD). The analyzed literature emphasizes the presence of a close pathogenetic relationship between type 2 DM/prediabetes and CVD. This relationship becomes even more relevant, taking into account, on the one hand, the persistent upward trend in the prevalence of carbohydrate metabolism disorders in the population, and on the other hand, the fact that in patients with dysglycemia it is

*Контакты: Наталья Викторовна Пырикова, e-mail: allinatali@mail.ru

*Contacts: Natalia V. Pyrikova, e-mail: allinatali@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4387-7737>

cardiovascular complications that are the main cause of death. However, while the significance of type 2 DM as a risk factor for CVD is widely known and its presence immediately stratifies most patients to a group of high or very high cardiovascular risk, the contribution of prediabetes to the development of CVD remains underestimated among the therapeutic and cardiological communities. The high prevalence of prediabetes creates prerequisites for a further increase in the incidence of type 2 DM and CVD in the Russian Federation, which requires doctors of various specialties to be wary of early detection of prediabetes, since timely preventive measures can significantly reduce the risk of type 2 DM and its complications in the future. Currently, the effectiveness of both non-drug and drug strategies in preventing the development of type 2 DM in people with prediabetes has been confirmed, more and more data are accumulating about the possibility of effective prevention of CVD in prediabetes. According to modern research, the primary role of measures to actively change lifestyle in the treatment and prevention of prediabetes is emphasized, at the same time, the effectiveness of these measures can be reduced due to insufficient commitment of the patients themselves to their independent long-term implementation. Therefore, the strategy of prescribing metformin for the prevention of type 2 diabetes is absolutely justified if the doctor and patient recognize the inefficiency or inability to follow the recommendations for active lifestyle changes for a long time. The article presents the data on the etiology, epidemiology, diagnosis, and approaches to the management of patients with prediabetes from the standpoint of modern recommendations.

Key words: *Prediabetes, diabetes mellitus, cardiovascular disease, metformin, fasting hyperglycemia, impaired glucose tolerance*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 30.06.2020

Accepted for publication on 01.09.2020

For citation: Pyrikova N.V., Osipova I.V., Polyakova I.G. Modern Aspects of the Clinic, Diagnosis and Treatment of Prediabetes. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(5): 327-339. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-327-339

АД — артериальное давление, ГН — гипергликемия натощак, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, МПО — миелопероксидаза, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе, ОР — отношение рисков, ОТТГ — оральный тест на толерантность к глюкозе, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФА — физическая активность, ФР — фактор риска, HbA1c — гликированный гемоглобин

Предиабет — состояние, предшествующее развитию сахарного диабета (СД) второго типа, при котором показатели гликемии превышают норму, но при этом не достигают значений, позволяющих поставить диагноз СД второго типа [1].

Эпидемиология и прогноз

По оценкам Международной федерации диабета, в 2017 году в мире насчитывалось 451 миллион человек с диабетом, а также более 318-ти миллионов человек с предиабетом с общими расходами в 850 миллиардов долларов США [2]. Ожидается, что к 2040-му году распространенность предиабета вырастет до 482-х миллионов параллельно с глобальными тенденциями ожирения, при этом в странах с низким и средним уровнем дохода особенно резко увеличится распространенность предиабета из-за быстрого изменения урбанизации и образа жизни [3].

В ходе когортных исследований получена информация о распространенности предиабета среди населения (табл. 1 [6-14]), однако, оценки варьируются в зависимости от порогов, используемых в диагностике предиабета, и основных характеристик населения [4,5]. Недавние исследования, проведенные в США и Великобритании, указывают на то, что распространенность предиабета у взрослых составляет 38% и 35% соответственно [5]. Более того, распространенность предиабета увеличилась почти в три раза между 2003 и 2011 годом в разных этнических группах Великобритании [15]. Подобные увеличе-

ния были отмечены в Юго-Восточной и Восточной Азии, в том числе в Японии и Китае [9]. Проведенное в Российской Федерации исследование NATION выявило распространенность предиабета в 19,26% случаев при ее оценке по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) 5,7-6,4% (критерий предиабета Американской ассоциации диабета (ADA) [12].

В рекомендациях ведущих эндокринологических обществ подчеркивается значимость предиабета как состояния повышающего риск развития не только СД второго типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [16, 17], но и смертности от всех причин [18,19]. Каждый год у 11% людей с предиабетом развивается СД второго типа; предиабет часто связан с другими факторами риска (ФР) ССЗ, что приводит к микрососудистым изменениям [20], и ассоциируется с более высоким риском инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС) в будущем (отношение шансов (ОШ) 1,20, 95% ДИ 1,07-1,35) [18, 21]. Пациенты с диагнозом диабета с ранним началом имеют более неблагоприятный профиль сердечно-сосудистого риска, что приводит к преждевременной смерти по сравнению с теми лицами, кому диагноз был установлен в среднем или старшем возрасте [22]. Исследователи выявили, что в течение 23-летнего периода наблюдения пожилые люди с диабетом, диагностированным до достижения возраста 45 лет, имели более высокий риск смертности от ССЗ, чем люди с нормальной толерантностью к глюкозе (отношение рисков (ОР) 1,76, 95% ДИ 1,04-2,98), однако средний возраст диабетической группы был на 12 лет меньше, чем группы здоровых [23].

Таблица 1. Данные эпидемиологических исследований по предиабету
Table 1. Epidemiological data on prediabetes

Авторы, год Authors, year	Дизайн Design	Результат Result
Andes L.J., Cheng Y.J., Rolka D.B. et al., 2019 [6]	Поперечный анализ базы Национального института здоровья и питания за 2005–2016гг. Cross-sectional analysis of the base of the National Institute of Health and Nutrition for 2005–2016	Среди молодежи распространенность предиабета — 24,0%, выше у мужчин, чем у женщин (29,1% против 18,8%), ГН составляла наибольшую долю предиабета — 15,8% Among young people, the prevalence of prediabetes is 24,0%, higher for men than for women (29,1% versus 18,8%), fasting hyperglycemia accounted for the largest share of prediabetes — 15,8%
Коннов М.В., Деев А.Д., Konnov M.V., Deev A.D., 2017 [7]	Обследовано 303 семьи: пробанды (n=285; 79,2% после инфаркта миокарда) с ранней ИБС, их супруги (n=216; 82,4% женщин) и родные дети пробандов (n=395; 55,2% мужчин) в возрасте до 38 лет 303 families were examined: probands (n=285; 79,2% after myocardial infarction) with early coronary artery disease, their spouses (n=216; 82,4% of women) and the children of probands (n=395; 55,2% of men) under the age of 38 years	Предиабет выявлен у 33 (14,1%) из 246 взрослых детей в возрасте 18–38 лет и был ассоциирован с собственным возрастом (ОШ 1,15, 95% ДИ 1,06–1,24; p=0,001) и мужским полом (ОШ 2,72, 95% ДИ 1,24–5,97; p=0,013) Prediabetes was detected in 33 (14,1%) of 246 adult children aged 18–38 years and was associated with their own age (OR 1,15, 95% CI 1,06–1,24; p=0,001) and male gender (OR 2,72, 95% CI 1,24–5,97; p=0,013)
Lyu Y.S., Kim S.Y., Bae H.Y. et al., 2019 [8]	Данные Национального института здоровья и питания Кореи. Перекрестное, общенациональное репрезентативное обследование, с 2014 по 2017гг, 4442 практически здоровых молодых человека Data from the Korea National Institute of Health and Nutrition. Cross-sectional, nationwide representative survey, from 2014 to 2017, 4,442 healthy young people	Распространенность недиагностированного предиабета составила 25,0%. Ожирение было значительным ФР предиабета независимо от пола (мужчины: ОШ 9,808, 95% ДИ 1,619–59,412; женщины: ОШ 7,719, 95% ДИ 1,332–44,747) The prevalence of undiagnosed prediabetes was 25,0%. Obesity was significant risk factor of prediabetes, regardless of gender (male: OR 9,808, 95% CI 1,619–59,412; female: OR 7,719, 95% CI 1,332–44,747)
Wang L., Gao P., Zhang M. et al., 2017 [9]	Национальное репрезентативное перекрестное обследование в 2013 году в Китае, 170287 участников National representative cross-sectional survey in 2013 in China, 170,287 participants	Распространенность общего диагностированного и недиагностированного предиабета — 35,7% (95% ДИ 34,1–37,4). В возрасте до 40 лет — 28,8% The prevalence of overall diagnosed and undiagnosed prediabetes is 35,7% (95% CI 34,1–37,4). Under the age of 40 years — 28,8%
Younes N., Atallah M., Alam R. et al., 2019 [10]	Перекрестное исследование в Бейруте, с января 2016 года по май 2018 года, 603 студента от 18 до 25 лет A cross-sectional study in Beirut, from January 2016 to May 2018, 603 students aged 18 to 25.	Распространенность предиабета составила 2,5%. HbA1c не был связан с привычками питания или ФА. Диастолическое АД было обратно связано с ФА (p=0,002), систолическое АД было положительно связано с потреблением фаст-фуда (p=0,003) The prevalence of prediabetes was 2,5%. HbA1c was not associated with eating habits or physical activity. Diastolic blood pressure was inversely associated with physical activity (p=0,002), systolic blood pressure was positively associated with fast food consumption (p=0,003)
Fazli G.S., Moineddin R., Bierman A.S. et al., 2019 [11]	Когорта взрослых в Онтарио (≥20 лет), единая база данных коммерческой лаборатории (N=1772180), с нормогликемией, 2002–2011гг. Иммиграционные данные использовались для определения этнической принадлежности. Период наблюдения 8,0 лет Cohort of adults in Ontario (≥20 years), a unified database of a commercial laboratory (N=1772180), with normoglycemia, 2002–2011. Immigration data was used to determine ethnicity. The observation period is 8,0 years.	У 337 608 человек развился предиабет, заболеваемость предиабетом была выше для иммигрантов по сравнению с долгосрочными жителями Канады (21,2% против 16,0%, p<0,001) и почти в два раза выше среди иммигрантов из Южной Азии, чем среди западноевропейских (23,6% против 13,1%) 337,608 people developed prediabetes, the incidence of prediabetes was higher for immigrants compared with long-term residents of Canada (21,2% versus 16,0%, p<0,001) and almost two times higher among immigrants from South Asia than among Western Europeans (23,6% against 13,1%)
Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R., 2016 [12]	Исследование NATION с использованием анкетирования и скринингового определения HbA1c NATION study using questionnaire and screening determination of HbA1c	Распространенность предиабета в 19,26% случаев (20 млн) в возрастной группе 20–70 лет The prevalence of prediabetes in 19,26% of cases (20 million) in the age group of 20–70 years.
Breyer M.K., Ofenheimer A., Altziebler J. et al., 2020 [13]	Обсервационное популяционное когортное исследование 11014 пациентов, Швеция Observational population cohort study of 11014 patients, Sweden	Распространенность предиабета составляла 20,2% (мужчины — 23,6%; женщины — 17,1%) The prevalence of prediabetes was 20,2% (men — 23,6%; women — 17,1%)
Al Amri T., Bahijri S., Al-Raddadi R. et al., 2019 [14]	Перекрестное исследование, стратифицированный двухэтапный метод кластерной выборки, взрослые без диабета ≥18 лет из посетителей центров первичной медико-санитарной помощи в Джидде Cross-sectional study, stratified two-stage cluster sampling method, adults without diabetes ≥18 years of age from visitors to primary health care centers in Jeddah	Включено 613 человек, 32±11,8 года, из которых 54,8% составляли женщины. Предиабет выявлен у 28,7% It included 613 people, 32±11,8 years, of which 54,8% were women. Prediabetes was detected in 28,7%

В ходе 8-летнего периода наблюдения установлено, что у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) или гипергликемией натощак (ГН), по сравнению с лицами с нормогликемией, был значительно повышенный риск смертности с учётом всех причин [24]. Стоит отметить, что риск для здоровья возрастает у лиц со значениями всего 5,6 ммоль/л для концентрации глюкозы натощак или 39 ммоль/моль для HbA1c [18]. В опубликованном в 2017 году субанализе исследования ARIC, включившем проспективное наблюдение за 10844-мя лицами, проводилось сравнение различных критериев диагностики предиабета. Было выявлено, что использование критериев HbA1c и ГН (6,1-6,9 ммоль/л) обладает наибольшей специфичностью по определению лиц, имеющих риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в течение 10-ти лет. При этом критерии, основанные на HbA1c, показали небольшое, но статистически значимое преимущество перед другими критериями по дискриминации риска для широкого спектра осложнений [25].

Наряду с приведенной проблемой широкой распространенности и прогностической значимости предиабета заслуживают внимания данные, свидетельствующие о низкой настороженности врачей в отношении предиабета, полученные в ходе исследования PARADIGM-FH. Проведенное перед началом исследования обследование выявило дополнительно 13% пациентов с СД второго типа и 25% с предиабетом, то есть у 38% пациентов, доживших до сердечной недостаточности с фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$, не были вовремя выявлены клинически значимые нарушения углеводного обмена. При этом наличие предиабета достоверно ($p < 0,001$) увеличивало риск возникновения конечной точки (госпитализация по поводу сердечной недостаточности и сердечно-сосудистая смертность) на 27% по сравнению с группой участников с HbA1c $< 6,0\%$ [26].

Факторы риска и ассоциация с другими заболеваниями

По данным исследований, ФР нарушения метаболизма глюкозы включают в себя возраст, ожирение и более высокое потребление газированных напитков, гипертонию, курение, высококалорийную диету и положительную семейную историю диабета [27]. По сравнению с людьми с нормальной толерантностью к глюкозе, подростки и молодые люди с предиабетом имеют значительно более высокие уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), систолическое артериальное давление (АД), центральное ожирение и более низкую чувствительность к инсулину ($p < 0,05$ для всех) [6].

В российской популяции проведено небольшое число эпидемиологических проектов касательно ФР предиабета. В ходе одного из них выявлено, что как СД второго типа, так и предиабет ассоциировались

с увеличением массы тела и возрастом обследуемых лиц. Частота невыявленного СД второго типа и других нарушений углеводного обмена существенно возрастала с 40-45-летнего возраста. Гендерные различия в распространенности нарушений углеводного обмена отсутствовали [12]. По результатам другого анализа, предиабет детей, подростков и молодых взрослых с родительским анамнезом ранней ИБС независимо ассоциируется прежде всего с метаболическим синдромом и его компонентами [7].

Крупное популяционное исследование, направленное на изучение ФР, связанных с невыявленной НТГ у здоровых молодых людей (моложе 40 лет), было проведено в Корее. Оно показало, что ожирение значительно связано с повышенным риском недиагностированного предиабета у молодых людей. Семейная история диабета связана только с риском недиагностированного диабета у молодых женщин. Потребление алкоголя отрицательно связано с риском предиабета у молодых женщин [8]. В испанском исследовании наиболее чувствительным ФР для выявления предиабета является возраст, за которым следуют инсулин натощак, холестерин ЛПНП, индекс массы тела (ИМТ), мужской пол и мочевиная кислота. Ученые заключили, что скрининг лиц с оценкой выбранных ФР может выявить высокую долю людей с предиабетом [28].

В другом репрезентативном медицинском обследовании участникам, имеющим ГН, было предложено пройти оральный тест на толерантность к глюкозе (ОТТГ), заполнить опросник о предиабете, измерить вес, рост и АД. Была получена положительная связь адекватной осведомленности о предиабете с такими факторами, как женский пол, отсутствие курения, семейная история диабета. Несмотря на осведомленность, большинство участников были с ожирением, с повышенным АД и показали дисгликемический статус после ОТТГ [29]. В нескольких исследованиях доказана связь прогрессирования от нормогликемии до предиабета в зависимости от этнической принадлежности [30, 31].

Важное значение у лиц с предиабетом имеют нарушения липидного обмена, о чем свидетельствует ряд недавно проведенных исследований. В одно из них было включено 613 человек в возрасте $32 \pm 11,8$ лет, из которых 54,8% составляли женщины. Предиабет выявлен у 28,7%, дислипидемия у 54,2% участников. После поправки на возраст была обнаружена связь между высоким содержанием ЛПНП и предиабетом. После корректировки ИМТ связь сохранялась для любого типа дислипидемии и, в частности, высокого уровня ЛПНП. После поправки на возраст и ИМТ, значительная связь была обнаружена только между высоким уровнем ЛПНП и предиабетом (ОШ 1,50, 95% ДИ 1,02-2,19, $p = 0,037$) [14]. Известно, что нарушения липидного обмена ведут к развитию атеросклероза. Люди с предиабетом имели более высокую распространенность субклинического атеросклероза, чем участники с HbA1c $< 5,7\%$

(70,4 против 67,5%, $p=0,017$), причем в популяции с предиабетом этот процесс наблюдался на уровне сонной артерии ($p < 0,001$), но не в бедренных артериях. Участники на стадии предиабета также имели большее число локализаций атеросклеротического процесса (2 [4; 3] против 1 [0; 3], $p=0,002$), с положительной корреляцией между уровнями HbA1c и количеством пораженных территорий ($r=0,068$, $p < 0,001$) [32]. Неинвазивная магнитно-резонансная томографическая визуализация *in vivo* выявила значительные различия в составе бляшек, с более крупными некротическими ядрами, а также с кровоизлиянием в сонных артериях по сравнению с бедренными артериями [33]. В 2017 году Altin C., et al. показали, что общая толщина сонной, но не бедренной интимы была значительно выше у 113-ти пациентов с инсулинорезистентностью (индекс оценки модели гомеостаза $>2,5$) без ССЗ, по сравнению со 112-тью нормогликемическими лицами [34].

Более агрессивное течение коронарного атеросклероза на фоне предиабета подтверждено исследованием Asar B., et al. (2019), в котором 255 пациентов с впервые возникшим острым коронарным синдромом подвергались коронароангиографии с оценкой частоты трёхсосудистого поражения и расчетом индексов SYNTAX и Gensini. Выявлено, что значение каждого из индексов и частоты многососудистого поражения было достоверно выше в группах СД второго типа и предиабета по сравнению с группой контроля, при этом выраженность коронарного атеросклероза оказалась сопоставимой среди пациентов с СД второго типа и предиабетом [35]. Учёными доказано, что активный скрининг перед коронарным шунтированием на дисгликемию позволяет дополнительно выявить около 9% пациентов с СД второго типа и 10% — предиабетом. Пациенты с предиабетом и СД второго типа имеют сопоставимый профиль госпитальных осложнений коронарного шунтирования, частота которых значимо превосходила таковую в группе без нарушений углеводного обмена [36].

Значение для развития субклинического атеросклероза имеет продолжительность предиабета [37], поскольку многие из атерогенных ФР уже присутствуют на предиабетической стадии [38]. Средой, способствующей ССЗ на стадии предиабета, является не только гипергликемия в недиабетическом диапазоне и эффект резистентности к инсулину, но и различные метаболические изменения, такие как хроническое воспаление слабой степени, эндотелиальная вазодилататорная и фибринолитическая дисфункция, а также атерогенный профиль липопротеинов [39]. Однако, по данным проекта, в котором приняли участие 6434 бессимптомных пациента из Кореи, перенесшие коронарную компьютерную томографическую ангиографию, предиабет не ассоциируется с повышенным риском субклинического коронарного атеросклероза [40]. В исследовании риска развития атеросклероза коронарных артерий у молодых

взрослых, для каждого 5-летнего периода предиабета отношение риска присутствия кальцифицированной бляшки коронарной артерии составляет только 1,07 (от 1,01 до 1,13) [41]. Данный вопрос представляет научный и практический интерес и требует дальнейшего изучения [34].

Учёными доказана взаимосвязь предиабета с психосоциальными факторами и сексуальными расстройствами. Данное исследование включало четыре сопоставимые по возрасту и весу группы практически здоровых мужчин (25-50 лет): с ГН ($n=16$), с НТГ ($n=17$), с ГН+НТГ ($n=16$), а также мужчин с нормальной толерантностью к глюкозе ($n=18$). Все участники заполнили анкеты для оценки сексуального функционирования мужчин (IIEF-15) и оценки наличия и степени выраженности депрессивных симптомов (Beck Depression Inventory-Second Edition — BDI-II). В итоге, мужчины как с ГН, так и с НТГ имели более низкие показатели по эректильной функции, сексуальному желанию и общей удовлетворенности, а также более высокий общий показатель BDI-II. Лица с изолированной НТГ и ГН характеризовались более низкой оценкой только по сексуальному желанию. Во всех исследовательских группах оценка эректильной функции коррелировала с оценкой BDI-II, тогда как оценки по эректильной функции и сексуальному желанию коррелировали со степенью резистентности к инсулину. Полученные результаты свидетельствуют о том, что предиабет может нарушить сексуальное функционирование у молодых мужчин [42].

Второе исследование включало четыре группы женщин: с ГН (группа А; $n=19$), с НТГ (группа В; $n=18$), с ГН+НТГ (группа С; $n=18$), а также соответствующие здоровые (группа D; $n=19$). Все участники заполнили анкеты для оценки сексуальной функции (Индекс сексуальной функции женщин — FSFI), а также BDI-II. Общие баллы FSFI и BDI-II были ниже в группе С, чем в остальных группах женщин, в то время как общий балл FSFI был ниже в группах А и В, чем в группе D. У пациентов с ГН и НТГ баллы во всех областях (сексуальное желание, возбуждение, оргазм, сексуальное удовлетворение и диспареуния) были ниже. По сравнению с группой D, группа А характеризовалась более низкими показателями по сексуальному желанию и сексуальному удовлетворению, а группа В — более низкими показателями по желанию, возбуждению и оргазму. Во всех группах женщин, страдающих предиабетом, общий балл FSFI отрицательно коррелировал со степенью резистентности к инсулину и слабо с общим баллом BDI-II. Ученые пришли к выводу о том, что нарушение глюкозы натощак и НТГ могут нарушать сексуальное функционирование и вызывать депрессивные симптомы у женщин [43].

Люди, имеющие социальную активность, менее склонны к развитию ненормальной регуляции глюкозы. Доказано, что низкая социальная поддержка в молодом возрасте связана с высоким уровнем глю-

kozy натошак и предиабетом в среднем возрасте у женщин, а не у мужчин [44]. В другом исследовании участие в социальных мероприятиях снижало риск развития предиабета у женщин, а вступление в брак или проживание с партнером снижало риск развития предиабета только у мужчин [45].

Данные 2009-2016гг, полученные в исследовании NHANES, свидетельствуют о том, что распространенность артрита среди взрослых с предиабетом составляет 32,0% (26 миллионов). Среди взрослых, страдающих как артритом, так и предиабетом, распространенность достаточной физической активности (ФА) составляет 56,5% (95% ДИ 51,3-61,5) и 50,1% (95% ДИ 46,5-53,6), соответственно. Приблизительно 50% взрослых, страдающих как предиабетом, так и артритом, либо физически неактивны, либо имеют ожирение, что еще больше увеличивает риск развития диабета второго типа [4]. Профиль сопутствующих заболеваний у мужчин и женщин с предиабетом заметно различается: женщины чаще страдают от аритмии, некоронарогенных заболеваний сердца, остеопороза, повышенных системных воспалительных биомаркеров и депрессии, в то время как у мужчин с предиабетом чаще наблюдается стенокардия, инфаркт миокарда и атеросклероз [43].

Проблемы диагностики предиабета

В настоящее время в большинстве случаев предиабет выявляют случайно, в рамках плановых диспансерных обследований населения или прицельного обследования пациента при подтверждении/исключении нарушений углеводного обмена, в первую очередь СД второго типа. Особенность предиабета — отсутствие четкой клинической симптоматики, что в первую очередь объясняется незначительной глюкозурией и сохранным обеспечением энергией органов и тканей. В редких случаях пациенты указывают на снижение трудоспособности, повышенную утомляемость, медленное заживление раневых дефектов. В большинстве случаев на первый план выходят избыточная масса тела или ожирение, АГ и патология сердечно-сосудистой системы. В рамках имеющейся резистентности к инсулину могут отмечаться выраженные клинические проявления неалкогольной жировой болезни печени, подагрического артрита, гиперурикемия [20].

Любой человек в возрасте старше 45-ти лет или с ИМТ ≥ 25 кг/м² и хотя бы еще одним из ФР (семейный анамнез СД, гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе, АГ, низкая ФА, холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) $\leq 0,9$ ммоль/л и/или уровень триглицеридов $\geq 2,82$ ммоль/л, синдром поликистозных яичников, наличие ССЗ) или набравший ≥ 12 баллов по шкале FINDRISC, должен быть направлен на скрининговое обследование с целью диагностики возможных

нарушений углеводного обмена. Если у пациента выявлен предиабет, то частота повторного обследования — 1 раз в год, если нет — 1 раз в 3 года [4].

В настоящее время отсутствуют единые позиции по критериям диагностики предиабета. Все экспертные общества и ассоциации относят к предиабету такие состояния как ГГН и НТГ [4]. Правда ГГН при этом трактуется различными ассоциациями по-разному. Согласно критериям ADA, под ГГН понимают уровень глюкозы плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л [46], тогда как по критериям IDF (Международная федерация диабета), РАЭ (Российская ассоциация эндокринологов), NICE (Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи, Великобритания), Diabetes Canada (Канадская ассоциация диабета) — 6,1-6,9 ммоль/л [46,47,48]. Как показывают исследования, уровень глюкозы натощак в верхних пределах нормального диапазона был связан с повышенным риском развития предиабета (ОШ 2,74, 95% ДИ 1,78-4,23 и 3,08, 95% ДИ 1,69-5,58) среди взрослых с нормальным весом и с избыточной массой тела/ожирением, соответственно, по сравнению с низким уровнем глюкозы натощак [49].

Кроме того, нет единого мнения по поводу включения HbA1c в критерии диагностики предиабета. Так, по рекомендациям ADA, NICE, Diabetes Canada HbA1c входит в перечень тестов для выявления предиабета, однако с разным диагностическим диапазоном: 5,7-6,4% и 6,0-6,4%, согласно критериям ADA и NICE, Diabetes Canada, соответственно. Между тем руководства IDF, РАЭ в настоящее время не рассматривают HbA1c в качестве самостоятельного критерия диагностики предиабета. Преимущества, связанные с использованием HbA1c в качестве критерия предиабета включают в себя: отсутствие тощачкового периода, отсутствие появления ежедневных изменений в периоды болезни или стресса и его более высокая преаналитическая стабильность. Кроме того, диагностика предиабета с помощью HbA1c является более конкретной и обеспечивает улучшения в оценке риска ССЗ и других клинических осложнений, чем определения, основанные на уровне глюкозы в плазме натощак [50, 51]. Это подтверждается научными данными: в исследование были включены 817 участников с предиабетом (HbA1c 5,7-6,4% (39-47 ммоль/моль). Гликемический статус при последующем наблюдении был классифицирован как диагностированный диабет (диагноз врача или антидиабетический препарат), недиагностированный диабет (HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 ммоль/моль), предиабет и нормогликемия (HbA1c $< 5,7\%$ (< 39 ммоль/моль). В течение среднего периода наблюдения (12 лет) 33,8% участников вернулись к нормогликемии, 7,2% прогрессировали к недиагностированному диабету, 12,8% прогрессировали к диагностированному диабету и 46,2% оставались предиабетиками [52].

Важно отметить, что исследование крови на HbA1c должно быть выполнено с использованием метода

определения HbA1c, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [1]. НТГ представляет собой сочетание ГГН и недостаточного по своей силе и активности инсулинового ответа на 75 г глюкозы на 200–300 мл воды. НТГ определяется при значениях глюкозы плазмы от 7,8 до 11,0 ммоль/л через 120 мин (2 ч.) при проведении ОТТГ, при этом гликемия натощак составляет <7,0 ммоль/л [20].

По последним данным оценка глюкозы в слюне может служить надежным и неинвазивным тестом для скрининга и диагностики предиабета. Учёными было проведено сравнительное исследование, которое включало 204 взрослых в 3-х группах (104 больных СД второго типа, 50 — с предиабетом, 50 контрольных пациентов без диабета) в возрасте 18–65 лет. Средний уровень глюкозы в слюне составлял $23,40 \pm 12,755$ мг/дл в контрольной группе, $42,68 \pm 20,830$ мг/дл в предиабетической группе и $59,32 \pm 19,147$ мг/дл в диабетической группе со значительной разницей между 3-мя группами (значение $p < 0,004$). Слюнная глюкоза может дифференцировать недиабетиков от лиц с предиабетом с чувствительностью 94,2% и специфичность 62% [53].

Предиабет является хроническим воспалительным заболеванием, поэтому в настоящее время идет активный поиск скрининговых маркеров в данном направлении. Известно, что миелопероксидаза (МПО) является ферментом, происходящим из лейкоцитов, который связан как с окислительным стрессом, так и с воспалением, и предложен в качестве возможного медиатора атеросклероза. Группа ученых поставила цель оценить уровень МПО у лиц с предиабетом и сопоставить его с другими ФР ССЗ. В перекрестном исследовании приняли участие 400 субъектов, из них 200 были с предиабетом и 200 — контрольная группа, сопоставимая по возрасту и полу. Для каждого субъекта измеряли АД, вес, рост, обхват талии, обхват бедер и параметры липидов, МПО. МПО была значительно увеличена у лиц с предиабетом по сравнению с контролем. Результаты корреляционного анализа показали, что МПО достоверно и положительно коррелирует со всеми ФР ССЗ, такими как возраст, ИМТ, отношение талии к бедрам, АД, липидные параметры, за исключением ЛПВП, с которой она имела отрицательную корреляцию. Таким образом, МПО может быть использована для оценки сердечно-сосудистого риска среди предиабетических субъектов, а также в качестве раннего биомаркера окислительного стресса и воспаления при предиабете [54].

В ходе другого исследования было отобрано 400 человек, 200 были с предиабетом, 200 — контрольная группа, сопоставимые по возрасту и полу. Образцы крови были собраны у всех участников и исследова-

ны на 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG), малоновый диальдегид (MDA), восстановленный глутатион (GSH) и высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP). Было выявлено, что маркеры окислительного стресса, то есть 8-OHdG и MDA, значительно повышены у субъектов, страдающих предиабетом, по сравнению с контрольными субъектами, за исключением GSH, который значительно снижается у лиц с предиабетом. Точно так же hs-CRP был значительно повышен у предиабетических субъектов по сравнению с контрольной группой. При корреляционном анализе 8-OHdG, MDA и hs-CRP достоверно и положительно коррелировали с НТГ при предиабете, тогда как GSH показал значительную отрицательную корреляцию с НТГ [55].

В ряде исследований изложена попытка оценить потенциальную взаимосвязь между уровнем креатинина в сыворотке крови и появлением нарушенной глюкозы натощак. Выявлено, что уровень креатинина в сыворотке отрицательно связан с появлением нарушенной гликемии натощак у мужчин (ОР 0,98; 95% ДИ 0,96–0,99; $p = 0,008$) и женщин (ОР 0,94; 95% ДИ 0,91–0,97; $p < 0,001$). Низкий уровень креатинина может быть связан с появлением нарушенной гликемии натощак [56].

Еще одно исследование CORDIOPREV посвящено выявлению изменения уровня циркулирующих микроРНК в зависимости от СД второго типа или предиабетического статуса и возможности использоваться в качестве биомаркеров для оценки риска развития заболевания. В него было включено 462 пациента без СД второго типа в начале исследования. После наблюдения в течение 60 месяцев у 107-ми пациентов развился СД второго типа, у 253 — предиабет. Уровни четырех микроРНК в плазме, связанные с передачей сигналов инсулина и функцией бета-клеток, измеряли с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Учёные проанализировали взаимосвязь между уровнями микроРНК и показателями передачи сигналов и высвобождения инсулина на исходном уровне и после периода наблюдения. Исследование показало, что нерегулируемые уровни в плазме miR-150, miR-30a-5p, miR-15a и miR-375 наблюдаются за год до появления СД второго типа и предиабета и могут использоваться для оценки риска развития заболевания [57].

Таким образом, на сегодняшний день, у лиц с высоким риском развития нарушений углеводного обмена может быть выполнен любой из тестов: ГГН, НТГ или HbA1c. Однако, диагноз предиабета, согласно действующим российским рекомендациям, выставляется только на основании обнаружения ГГН и/или НТГ. Выявление значений HbA1c 6,0–6,4% пока не является самостоятельным диагностическим критерием и должно быть подтверждено обнаружением ГГН и/или НТГ. Тем не менее, наличие у пациента с предиабетом HbA1c в диапазоне 6,0–6,4% стратифицирует его в группу наибольшего риска развития СД второго типа [1].

Подходы к лечению

Для остановки роста распространения предиабета популяционное обучение здоровому питанию и образ жизни имеют важное значение. Цель данных мероприятий определена как снижение массы тела на 5-7% от исходной за счет соблюдения умеренно гипокалорийного питания с преимущественным ограничением потребления жиров и простых углеводов, так и регулярная ФА умеренной интенсивности. Исследователями доказано, что только у лиц с высокой приверженностью к коррекции образа жизни, достигших рекомендованного снижения массы тела, наблюдается наибольший эффект по профилактике СД второго типа [16, 17, 46-48].

Касательно изменения образа жизни и привычек питания можно отметить ряд последних исследований. В рамках одного из таких исследований были выбраны женщины с предиабетом в возрасте 48-55-ти лет из 190 участников и случайным образом распределены для получения 3-месячной индивидуальной интенсивной модификации образа жизни (группа вмешательства, $n=95$) или стандартного ведения (контрольная группа, $n=95$). Участники заполнили анкеты о рационе питания и ФА. Образцы крови были собраны в начале исследования, через 3 и 6 месяцев. В общей сложности 123 человека завершили исследование (74 из группы вмешательства (возраст $40,6 \pm 9,8$ года; ИМТ $31,2 \pm 7,0$ кг/м²) и 49 из контрольной группы (возраст $40,6 \pm 12,7$ года; ИМТ $32,3 \pm 5,4$ кг/м²). Через 6 месяцев HbA1c (первичная конечная точка) значительно улучшился в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Сравнительный анализ групп показал снижение калорийности рациона, показателей общего холестерина и повышение ЛПВП в пользу исследуемой группы (значения $p < 0,001$, 0,04 и $< 0,001$ соответственно), в то время, как ИМТ и изменение веса не были клинически значимыми между группами [58].

Более длительное наблюдение (23 года), выполненное Da Qing Diabetes Prevention Study ($n=577$), показало, что активное изменение образа жизни в течение 6 лет достоверно, по сравнению с группой контроля, снижает риск развития сердечно-сосудистой, общей смертности и СД второго типа на 41%, 29% и 45%, соответственно [59].

Известно, что вопросы здорового питания являются проблемными при профилактике и лечении предиабета: снижение веса на каждый 1 кг у пациентов с НТГ приводит к прогрессивному снижению риска развития СД второго типа на 16%. Образовательный ресурс, включающий обучающее видео и пред- и пост-анкетирование, был разработан и протестирован онлайн среди 156-ти участников (17 с предиабетом и СД второго типа, 118 заинтересованных граждан и 21 специалист здравоохранения). Выявлена высокая мотивация у данных лиц к изучению вопросов питания через простые, наглядные, прак-

тические и культурно приемлемые образовательные онлайн-ресурсы. После взаимодействия с образовательным ресурсом точность определения продуктов, повышающих концентрацию глюкозы в крови, улучшилась на 17,4% ($p=0,013$) у людей с предиабетом и СД второго типа, на 12,8% ($p=0,003$) у медицинских работников ($p < 0,001$) [19].

Еще одно исследование, касательно диеты, имело следующий характер: исследователи рандомизировали взрослых ($n=34$) с HbA1c $> 6,0\%$ и повышенной массой тела на две группы: первая — кетогенная диета с очень низким содержанием углеводов ($n=16$), вторая — умеренно-углеводная диета с низким содержанием жира ($n=18$). Через 12 месяцев участники первой группы имели большее снижение уровней HbA1c (с 6,6 до 6,1%), чем участники второй группы (с 6,9 до 6,7%, $p=0,007$). Пациенты первой группы потеряли больше веса (с 99,9 до 92,0 кг), чем второй группы (с 97,5 до 95,8 кг, $p < 0,001$), сократили использование связанных с диабетом лекарств, 6 из 10-ти лиц прекратили прием этих препаратов ($p=0,005$) [60].

Было доказано, что более высокое потребление общего белка связано с более низким уровнем предиабета (ОШ 0,49, 95% ДИ 0,28-0,83), при этом основным определяющим фактором является потребление именно растительного белка (ОШ 0,53, 95% ДИ 0,36-0,76). Замена белка на 2 энергетических процента (Е%) за счет углеводов выявила повышенный риск предиабета (ОШ 1,09, 95% ДИ 1,01- 1,18) [61].

Существует ряд исследований, посвященных изучению эффективности средиземноморской диеты. В рамках одного из исследований была проведена выборка, в которую вошли 42 пациента с предиабетом и с ИМТ > 25 кг/м², получившие рекомендации по средиземноморской диете от диетологов во время групповых сеансов каждые 2 недели в течение 4-х месяцев. Данные о потреблении калорий и макронутриентов были собраны с использованием дневника в течение 7 дней, приверженность диете исследовалась с помощью вопросника PREvención con DIeta MEDiterránea (PREDIMED). Пациентам не было дано никаких рекомендаций относительно ограничения калорийности и ФА. В начале и в конце исследования каждый субъект прошел антропометрическую, метаболическую и пищевую оценку. Приблизительно 40,5% субъектов достигли восстановления нормальной толерантности к глюкозе к концу исследования. Уровень глюкозы в плазме натощак, HbA1C, ИМТ, окружность талии, АД, индекс висцерального ожирения, триглицериды и уровни общего холестерина и ЛПНП были значительно снижены, в то время как уровень ЛПВП значительно увеличился к концу исследования. Лица с предиабетом значительно повысили приверженность к средиземноморской диете, что оценивалось в соответствии с опросником PREDIMED при последующем наблюдении. Также сообщалось о снижении распространенности метаболического синдрома [62].

Последние данные касаются такой привычки питания, как употребление кофе. Более низкий риск предиабета (ОШ 0,73, 95% ДИ 0,62-0,86) наблюдался у людей, употребляющих кофе, по сравнению с неупотребляющими. Более высокое потребление кофеина с пищей (≥ 152 по сравнению с < 65 мг/сут) сопровождается пограничным ($p=0,053$) снижением риска предиабета (ОШ 0,45, 95% ДИ 0,19-1,00) [63]. Хороший эффект показали проекты по повышению уровня ФА. Рандомизированное контролируемое исследование было проведено для сравнения влияния низкоинтенсивной ФА с высокоинтенсивной интервальной ФА на HbA1c и уровень глюкозы в крови натощак у молодых людей с избыточной массой тела и предиабетом (60 человек). Были выявлены статистически значимые эффекты на HbA1c и уровень глюкозы в крови натощак от обоих упражнений ($p < 0,05$), однако высокоинтенсивная ФА привела к большему снижению HbA1c (26,07 против 14,50%) и глюкозы натощак (17,80 против 13,22%) соответственно [64].

В другом исследовании доказана эффективность домашних тренировок с применением видеопособия по сравнению со стандартными физическими упражнениями (например, беговая дорожка, езда на велосипеде) и состояние контроля среди лиц с повышенным уровнем HbA1c (группа предиабета). На 12-ой неделе участники экспериментальной группы продемонстрировали снижение HbA1c в среднем на 2% по сравнению со снижением на 0,6% в стандартной и контрольной группах ($p=0,04$ и $0,03$). Участники имели снижение ЛПНП ($p=0,05$) и тенденции, указывающие на снижение жира в организме ($p=0,10$), сообщили о более высоком уровне ФА и мотивации по сравнению с другими участниками [65]. Данные Национального обследования здоровья и питания за 2011-2014гг (NHANES) в США были использованы для определения предикторов недостаточной ФА в большой выборке взрослых с предиабетом в возрасте 20-ти лет и старше ($n=2536$). При экстраполяции на более чем 45 миллионов взрослых в США в возрасте 20 лет с предиабетом, у 42,7% была недостаточная ФА.

Доказано, что рекомендации по ФА для людей с низкой активностью и другими ограничениями необходимо индивидуализировать в рамках специальной программы упражнений, чтобы учесть их конкретные ограничения [66, 67]. Однако, вмешательства в образ жизни, протестированные в клинических испытаниях, были плохо реализованы в условиях первичной медицинской помощи из-за растущего числа людей, живущих с предиабетом и ограниченными инфраструктурой, ресурсами и координацией усилий по профилактике диабета [68]. Системы здравоохранения, особенно в развивающихся странах, могут иметь ограниченные экономические и технические ресурсы. Кроме того, большинство участников клинических исследований в последующем снова набирали вес [4].

В настоящее время наряду с немедикаментозными подходами к профилактике СД второго типа закончены крупномасштабные исследования с использованием фармацевтических препаратов.

Различные фармакологические препараты показали свою эффективность в снижении риска развития СД второго типа: метформин, ингибиторы α -глюкозидазы, орлистат, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1) и тиазолидиндионы. Однако, по соотношению эффективность/безопасность, доказанному в длительных исследованиях (наблюдение более 15 лет), метформин занимает лидирующую позицию среди медикаментозных средств, рекомендованных к применению у лиц с предиабетом с целью профилактики СД второго типа при неэффективности мероприятий по изменению образа жизни [16, 17, 48].

В исследованиях с метформином были включены пациенты с предиабетом, преимущественно с НТГ. Средняя продолжительность наблюдения варьировала от 2,5 до 3-х лет, средняя доза препарата составляла 1500-1700 мг. Снижение перехода предиабета в СД второго типа в среднем отмечено в 25-40% случаев, однако при сравнении с нефармакологическими методами у молодых пациентов с ожирением эффективность метформина повышалась и была сопоставима с таковой в группе интенсивного изменения образа жизни [20].

Основное исследование эффективности метформина у пациентов с предиабетом — DPPOS [69], проводилось с целью выявления оценки в долгосрочной перспективе вмешательств по профилактике СД, оценки микрососудистых и нейропатических исходов, ФР развития ССЗ. Во II фазе исследования DPPOS (последний отчет за январь 2014г.) риск развития СД снижался на 27% в группе изменения образа жизни и на 18% в группе терапии метформином, что также свидетельствует о снижении приверженности пациентов комплексу мероприятий, направленных на изменение образа жизни, с течением времени и в то же время демонстрирует стабильное снижение риска развития СД в группе терапии метформином. Кроме того, в данном исследовании продемонстрировано достоверно более значимое снижение гликемии натощак и более редкое применение сахароснижающих препаратов в группе терапии метформином. Эти данные, а также фармакоэкономические расчеты позволяют рекомендовать назначение метформина пациентам с предиабетом [70]. Важное значение имеет тот факт, что наряду с гипогликемическими свойствами метформин обладает дополнительными кардиопротективными эффектами, снижает уровни С-реактивного белка и тканевого активатора плазминогена (t-PA) [71], продуктов перекисного окисления липидов [72], улучшает эндотелиальную функцию и липидный профиль [71]. Также для пациентов с предиабетом продемонстрирована эффективность метформина в снижении систолического АД (особенно у лиц с НТГ и ожирением) [73] и уменьшении

гипертрофии миокарда левого желудочка [72], выявлен антиатерогенный эффект, который не зависел от демографических, антропометрических или метаболических факторов, использования статинов [74].

Ингибиторы α -глюкозидазы уменьшают всасывание глюкозы в кишечнике и, соответственно, уровень глюкозы крови. В исследовании STOP-NIDDM с участием 1429-ти пациентов с НТГ лечение акарбозой привело к снижению относительного риска развития СД на 25% через 3,3 года наблюдения по сравнению с таковым показателем в группе плацебо. К сожалению, в реальной клинической практике не угрожающие жизни гастроинтестинальные побочные эффекты (метеоризм и диарея) этих препаратов тяжело переносятся пациентами, что становится серьезным препятствием к их широкому применению [16, 46].

Орлистат — это ингибитор желудочно-кишечной липазы, используется для лечения ожирения, так как подавляет абсорбцию пищевых жиров (примерно на 30%), тем самым существенно снижая общую энергетическую ценность рациона. Положительные результаты получены в масштабном контролируемом исследовании XENDOS, в котором применение орлистата в течение 4 лет обеспечило снижение риска развития СД второго типа на 37%. Таким образом, у пациентов с ожирением и предиабетом можно рассмотреть назначение орлистата, что позволяет не только снизить массу тела, но и риск развития СД второго типа [47].

Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1) повышают секрецию инсулина, глюкагона и подавляют продукцию глюкозы в печени, замедляют опорожнение желудка, снижают аппетит и тем самым способствуют уменьшению массы тела у лиц с ожирением. Экзенатид и лираглутид продемонстрировали долгосрочную эффективность в отношении устойчивого снижения веса у тучных пациентов, а также в экспериментальных работах показали способность сокращать частоту предиабета и диабета. Однако этот эффект еще необходимо подтвердить в контролируемых рандомизированных клинических исследованиях. Наиболее распространенными побочными действиями этого класса препаратов являются тошнота и рвота, что может существенно снижать приверженность к терапии. Также ограничение их широкого клинического применения связано с достаточно высокой стоимостью данных лекарственных средств и парентеральным путем введения [16, 48].

Тиазолидиндионы, как и метформин, повышают поглощение и утилизацию глюкозы в периферических органах и уменьшают глюконеогенез в печени, тем самым снижая инсулинорезистентность. В рамках исследования DREAM розиглитазон снизил заболеваемость СД второго типа на 60% в течение 3-х лет, однако его применение ассоциируется со значительными побочными эффектами, такими как прибавка веса (в среднем на 2,2 кг в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой), повышение риска сердечной недостаточности (0,5% против 0,1%)

и общей частоты сердечно-сосудистых событий (2,9% против 2,1%). В более позднем канадском исследовании CANOE была показана эффективность комбинации низких доз розиглитазона и метформина в отношении уменьшения заболеваемости СД второго типа с низким риском развития побочных эффектов. Так, частота новых случаев СД в группе активного лечения составила 14%, а в группе плацебо — 39%. В целом в настоящее время тиазолидиндионы, несмотря на их значительный профилактический эффект, не могут быть рекомендованы для применения у пациентов с предиабетом из соображений безопасности, так как эти препараты способствуют прибавке веса, обладают гепатотоксичностью, повышают частоту сердечно-сосудистых осложнений и, возможно, рака мочевого пузыря [47, 48].

В последнее время широко обсуждается использование пробиотической биотерапии для поддержания соответствующей кишечной флоры, что может представлять собой эффективное раннее вмешательство при гипергликемии. Существует исследование, которое разработано для определения гипогликемического эффекта и безопасности введения бифидобактерий и берберина недавно диагностированным пациентам с предиабетом. Оно выявило снижение глюкозы в плазме натощак по сравнению с исходным уровнем через 16 недель лечения [75].

В настоящее время проведено исследование, посвященное эффективности нормализации кишечной микрофлоры, как метода профилактики и лечения предиабета. Вмешательства представляют собой капсулированный *Lactobacillus rhamnosus* HN001 (6×10^9 колониеобразующих единиц/день) (А) и злаки, содержащие 4 г β -глюкана (В), капсулы плацебо (О1) и каша с низким содержанием калорий (О2). В рамках данного исследования участники получали 6-месячное вмешательство в следующих группах: АВ, АО1, ВО2 и О1О2. Первичный результат — уровень HbA1c через 6 месяцев, последующее наблюдение через 9 месяцев оценит долгосрочную эффективность данных вмешательств [76].

Учеными доказано, что абсцизовая кислота может улучшить гомеостаз глюкозы и уменьшить воспаление у млекопитающих, активируя лантионин-синтетазу C-like 2 (LANCL2). Данное исследование посвящено изучению двух экстрактов плодов инжира (FFE) с разной концентрацией абсцизовой кислоты: экстракт FFE-10X содержал ≥ 300 ppm абсцизовой кислоты, а экстракт FFE-50X — ≥ 50 ppm абсцизовой кислоты. Применяли четыре напитка: 1) 100 мг FFE-50X, 2) 200 мг FFE-50X, 3) 600 мг FFE-10X и 4) 1200 мг FFE-10X. В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании 10 здоровых взрослых потребляли 4 тестовых напитка, оценивали гликемический индекс (GI) и инсулинемический индекс (II). Тестовые напитки, содержащие 200 мг FFE-50X и 1200 мг FFE-10X, значительно снижали значения GI на 25% ($p=0,001$) и 24% ($p=0,002$) соответственно. Добавление FFE к раствору глюкозы

значительно снижало значения Π при всех дозировках и демонстрировало явное снижение доза-эффект: FFE-50X при 100 мг и 200 мг (-14% ($p < 0,05$) и -24% ($p = 0,01$)), соответственно) и FFE-10X в дозах 600 и 1200 мг (-16% ($p < 0,05$) и -24% ($p = 0,01$)), соответственно). Таким образом, добавка FFE является многообещающим вмешательством для коррекции постпрандиального уровня глюкозы и гомеостаза инсулина и является возможным дополнительным лечением при хронических нарушениях обмена веществ, таких как предиабет [77].

Ещё одно исследование включало пациентов с предиабетом, которым вводили коэнзим Q10, показало значительное снижение значений индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, на основании чего сделано предположение, что введение коэнзима Q10 пациентам с НТГ может замедлить прогрессирование от предиабета до явного диабета [78].

Таким образом, предиабет, особенно у лиц молодого и среднего возраста, является важной медико-социальной проблемой. Однако, представленные методы коррекции нарушений углеводного обмена не имеют на сегодняшний день достаточной доказательной базы, активно ведутся исследования в данном направлении, изучается эффективность и безопасность применяемых средств. До сих пор остается актуальным вопрос разработки комплекса целевых мероприятий по профилактике, раннему выявлению и своевременному началу лечения предиабета, что представляет научно-практический интерес.

Вклад авторов рукописи в работу

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Пырикова Н.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4387-7737>): разработка концепции и дизайна, обоснование и написание рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи, ответственный за все аспекты работы

Осипова И.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6845-6173>): проверка критически важного интеллектуального содержания

Полякова И.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5575-2451>): обоснование и написание рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Pyrikova N.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4387-7737>): development of the concept and design, justification and writing of the manuscript, final approval for the publication of the manuscript, responsible for all aspects of the work

Osipova I.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6845-6173>): verification of critical intellectual content

Polyakova I.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5575-2451>): substantiation and writing of the manuscript

Список литературы/ References:

1. Барбараш О.Л., Воевода М.И., Галстян Г.Р. и др. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного

диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений.

Российский кардиологический журнал. 2019; 24(4): 83-91. doi: 10.15829/1560-4071-2019-4-83-91.

2. Barbarash O.L., Voevoda M.I., Galstyan G.R. Prediabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnosis and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications. Russian Journal of Cardiology. 2019; 24(4): 83-91. doi: 10.15829/1560-4071-2019-4-83-91 [in Russian].
3. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S. et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2018; 138: 271-281.
4. International diabetes federation. Diabetes Atlas 7th edition. [Electronic resource]. URL: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>. (date of the application: 17.06.2020).
5. Gujral U.P., Mohan V., Pradeepa R. et al. Ethnic variations in diabetes and prediabetes prevalence and the roles of insulin resistance and cell function: the CARRS and NHANES studies. J ClinTransl Endocrinol. 2016; 4: 19-27. doi: 10.1016/j.jcte.2016.02.004.
6. Menke A., Casagrande S., Geiss L. et al. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988–2012. J Am Med Assoc. 2015; 314: 1021-1029. doi: 10.1001/jama.2015.10029.
7. Andes L.J., Cheng Y.J., Rolka D.B. et al. Prevalence of Prediabetes Among Adolescents and Young Adults in the United States, 2005–2016. JAMA Pediatr. 2019:e194498. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.4498.
8. Коннов М.В., Деев А.Д. Собственные и родительские предикторы предиабета у детей лиц с ранней ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2017; 57(6): 16-21. doi: 10.18087/cardio.2019.7.10266.
9. Konnov M.V., Deev A.D. Own and parental predictors of prediabetes in children of individuals with early coronary heart disease. Cardiology. 2017; 57(6): 16-21. doi: 10.18087/cardio.2019.7.10266 [in Russian].
10. Lyu Y.S., Kim S.Y., Bae H.Y. et al. Prevalence and Risk Factors for Undiagnosed Glucose Intolerance Status in Apparently Healthy Young Adults Aged <40 Years: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2014–2017. Int J Environ Res Public Health. 2019; 16(13). pii: E2393. doi: 10.3390/ijerph16132393.
11. Wang L., Gao P., Zhang M. et al. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. JAMA. 2017; 27:2515-2523. doi: 10.1001/jama.2017.7596.
12. Younes N., Atallah M., Alam R. et al. HbA1c and blood pressure measurements: relation with gender, body mass index, study field and lifestyle in Lebanese students. Endocr Pract. 2019; 25(11): 1101-1108. doi: 10.4158/EP-2019-0163.
13. Fazli G.S., Moineddin R., Bierman A.S. et al. Ethnic differences in prediabetes incidence among immigrants to Canada: a population-based cohort study. BMC Med. 2019; 17(1): 100. doi: 10.1186/s12916-019-1337-2.
14. 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): 104-112. doi:10.1016/j.diabres.2016.02.010.
15. Dedov I., Shestakova M., Galstyan G. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes. 2016; 19(2): 104-112. doi:10.1016/j.diabres.2016.02.010 [in Russian].
16. Breyer M.K., Ofenheimer A., Altziebler J. et al. Marked differences in prediabetes and diabetes associated comorbidities between men and women — epidemiological results from a general population-based cohort aged 6–80 years — the LEAD (Lung, hEart, sociAl, boDy) study. Eur J Clin Invest. 2020:e13207. doi: 10.1111/eci.13207.
17. Al Amri T., Bahijri S., Al-Raddadi R. et al. The Association Between Prediabetes and Dyslipidemia Among Attendants of Primary Care Health Centers in Jeddah, Saudi Arabia. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019; 12: 2735-2743. doi: 10.2147/DMSO.S233717.

15. Mainous A.G., Tanner R.J., Baker R. et al. Prevalence of prediabetes in England from 2003 to 2011: population-based, cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014; 4:e005002. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005002.
16. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes — 2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl 1):S13–S27. doi: 10.2337/dc18-S002.
17. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. 8th edition. 2017; 20,15:1-121. doi: 10.14341/DM20171S8.
18. Huang Y., Cai X., Mai W. et al. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 355:i5953. doi: 10.1136/bmj.i5953
19. Zhang Z., Monro J., Venn B.J. Development and Evaluation of an Internet-Based Diabetes Nutrition Education Resource. *Nutrients*. 2019 May 28;11(6). pii: E1217. doi: 10.3390/nu11061217.
20. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. и др. Предиабет: основные причины, симптомы, профилактика и лечение. *Лекарственный вестник*. 2018; 12, 70(2): 3-13. Nedogoda S.V., Barykina I.N., Salasyuk A.S. Prediabetes: the main causes, symptoms, prevention and treatment. *Medicinal Bulletin*. 2018; 12, 70(2): 3-13 [in Russian].
21. Lee M., Saver J.L., Hong K.S. et al. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *Br Med J*. 2012; 344:e3564. doi: 10.1136/bmj.e3564.
22. Huo X., Gao L., Guo L. et al. Risk of non-fatal cardiovascular diseases in early-onset versus late-onset type 2 diabetes in China: A cross-sectional study. *Lancet. Diabetes Endocrinol*. 2016; 4: 115-124. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00508-2.
23. Hui Y., Wang J., An Y. et al. Premature death and risk of cardiovascular disease in young-onset diabetes: A 23-year follow-up of the Da Qing Diabetes Study. *Endocrine*. 2019; 65: 46-52. doi: 10.1007/s12020-019-01928-7.
24. Lee G., Kim S.M., Choi S. et al. The effect of change in fasting glucose on the risk of myocardial infarction, stroke, and all-cause mortality: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17: 51. doi: 10.1186/s12933-018-0694-z.
25. Warren B., Pankow J.S., Matsushita K. et al. Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Jan; 5(1): 34-42. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30321-7.
26. Kristensen S.L., Preiss D., Jhund P.S. et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2016; 9(1). pii: e002560. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560.
27. Saleem S.M., Jan S.S., Haq I. et al. Identification of risk factors affecting impaired glucose metabolism among the adult population of district Srinagar. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13(2): 1047-1051. doi: 10.1016/j.dsx.2019.01.023.
28. Rodriguez-Segade S., Rodriguez J., Camiña F. et al. Prediabetes defined by HbA1c and by fasting glucose: differences in risk factors and prevalence. *Acta Diabetol*. 2019; 56(9): 1023-1030. doi: 10.1007/s00592-019-01342-5.
29. Cuschieri S., Grech S. Closing the gap — Is type 2 diabetes awareness enough to prevent the growing epidemic? *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13(3): 1739-1744. doi: 10.1016/j.dsx.2019.03.044.
30. Man REK, Charumathi S., Gan ATL. et al. Cumulative incidence and risk factors of prediabetes and type 2 diabetes in a Singaporean Malay cohort. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017; 127: 163-171. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.007.
31. Ligthart S., van Herpt T.W., Leening M.J.G. et al. Lifetime risk of developing impaired glucose metabolism and eventual progression from prediabetes to type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4: 44-51. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00362-9.
32. Sánchez E., Betriu À., López-Cano C. et al. ILERVAS project collaborators. Characteristics of atheromatosis in the prediabetes stage: a cross-sectional investigation of the ILERVAS project. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18(1): 154. doi: 10.1186/s12933-019-0962-6.
33. Helck A., Bianda N., Canton G. et al. Intra-individual comparison of carotid and femoral atherosclerotic plaque features with in vivo MR plaque imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015; 31: 1611-1618. doi: 10.1007/s10554-015-0737-4.
34. Altin C., Sade L.E., Gezmiş E. et al. Assessment of epicardial adipose tissue and carotid/femoral intima media thickness in insulin resistance. *J Cardiol*. 2017; 69: 843-850. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.08.006.
35. Acar B., Ozeke O., Karakurt M. et al. Association of Prediabetes With Higher Coronary Atherosclerotic Burden Among Patients With First Diagnosed Acute Coronary Syndrome. *Angiology*. 2019; 70(2): 174-180. doi: 10.1177/0003319718772420.
36. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В. и др. Предоперационный статус и госпитальные осложнения коронарного шунтирования у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2018; (5): 40-48. doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-40-48. Sumin A.N., Bezdenzhnykh N.A., Bezdenzhnykh A.V. Pre-surgery status and in-hospital complications of coronary bypass grafting in prediabetes and type 2 diabetes patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; (5): 40-48. doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-40-48 [in Russian].
37. Ferrannini E. Definition of intervention points in prediabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 667-675. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70175-X.
38. Buysschaert M., Medina J.L., Bergman M. et al. Prediabetes and associated disorders. *Endocrine*. 2015; 48: 371-393. doi: 10.1007/s12020-014-0436-2.
39. Wasserman D.H., Wang T.J., Brown N.J. The vasculature in prediabetes. *Circ Res*. 2018; 122: 1135-1150. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311912.
40. Park G.M., Cho Y.R., Lee S.W. et al. Prediabetes is not a risk factor for subclinical coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol*. 2017; 243: 479-484. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.073.
41. Reis J.P., Allen N.B., Bancks M.P. et al. Duration of diabetes and prediabetes during adulthood and subclinical atherosclerosis and cardiac dysfunction in middle age: the CARDIA study. *Diabetes Care*. 2018; 41: 731-738. doi: 10.2337/dc17-2233.
42. Krysiak R., Szkróbka W., Okopień B. Sexual functioning and depressive symptoms in men with various types of prediabetes: a pilot study. *Int J Impot Res*. 2018; 30(6): 327-334. doi: 10.1038/s41443-018-0050-6.
43. Krysiak R., Drosdzol-Cop A., Skrzypulec-Plinta V. et al. Sexual functioning and depressive symptoms in women with various types of prediabetes — a pilot study. *Endokrynol Pol*. 2018; 69(2): 175-181. doi: 10.5603/EP.2018.0021.
44. Serlachius A., Elovainio M., Juonala M. et al. The Association Between Social Support, Body Mass Index and Increased Risk of Prediabetes: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Int J Behav Med*. 2017; 24(2): 161-170. doi: 10.1007/s12529-016-9597-0.
45. Hilding A., Shen C., Östenson C.G. Social network and development of prediabetes and type 2 diabetes in middle-aged Swedish women and men. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015; 107(1): 166-177. doi: 10.1016/j.diabres.2014.09.057.
46. 2017 IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. [Electronic resource]. URL: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-formanaging-type-2-diabetes-in-primary-care.html>. (date of the application: 17.06.2020).
47. NICE 2017 Type 2 diabetes: prevention in people at high risk. [Electronic resource]. URL: [nice.org.uk/guidance/ph38](https://www.nice.org.uk/guidance/ph38). (date of the application: 17.06.2020).

48. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Ekoe JM, Goldenberg R, Katz P. Screening for Diabetes in Adults. *Can J Diabetes*. 2018; 42 Suppl 1:S16-S19. doi:10.1016/j.cjcd.2017.10.004.
49. Wang G., Radovick S., Xu X. et al. Strategy for early identification of prediabetes in lean populations: New insight from a prospective Chinese twin cohort of children and young adults. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 146: 101-110. doi: 10.1016/j.diabres.2018.10.003.
50. Davis P.J., Liu M., Sherman S. et al. HbA1c, lipid profiles and risk of incident type 2 Diabetes in United States Veterans. *PLoS One*. 2018 Sep 13; 13(9):e0203484. doi:10.1371/journal.pone.0203484.
51. Vistisen D., Witte D.R., Brunner E.J. et al. Risk of Cardiovascular Disease and Death in Individuals With Prediabetes Defined by Different Criteria: The Whitehall II Study. *Diabetes Care*. 2018 Apr; 41(4): 899-906. doi:10.2337/dc17-2530.
52. Paprott R., Scheidt-Nave C., Heidemann C. Determinants of Change in Glycemic Status in Individuals with Prediabetes: Results from a Nationwide Cohort Study in Germany. *J Diabetes Res*. 2018; 2018: 5703652. doi: 10.1155/2018/5703652.
53. Fares S., Said MSM., Ibrahim W. et al. Accuracy of salivary glucose assessment in diagnosis of diabetes and prediabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13(2): 1543-1547. doi: 10.1016/j.dsx.2019.03.010.
54. Mahat R.K., Singh N., Rathore V. Association of myeloperoxidase with cardiovascular disease risk factors in prediabetic subjects. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13(1): 396-400. doi: 10.1016/j.dsx.2018.10.016.
55. Mahat R.K., Singh N., Rathore V. et al. Cross-sectional correlates of oxidative stress and inflammation with glucose intolerance in prediabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13(1): 616-621. doi: 10.1016/j.dsx.2018.11.045.
56. Yoshida N., Miyake T., Yamamoto S. et al. The Serum Creatinine Level Might Be Associated with the Onset of Impaired Fasting Glucose: A Community-based Longitudinal Cohort Health Checkup Study. *Intern Med*. 2019; 58(4): 505-510. doi: 10.2169/internalmedicine.0760-18.
57. Jiménez-Lucena R., Camargo A., Alcalá-Díaz J.F. et al. A plasma circulating miRNAs profile predicts type 2 diabetes mellitus and prediabetes: from the CORDIOPREV study. *Exp Mol Med*. 2018; 50(12): 168. doi: 10.1038/s12276-018-0194-y.
58. Al-Hamdan R., Avery A., Salter A. et al. Identification of Education Models to Improve Health Outcomes in Arab Women with Pre-Diabetes. *Nutrients*. 2019; 11(5): pii: E1113. doi: 10.3390/nu11051113.
59. Li G., Zhang P., Wang J. et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing diabetes prevention study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(6): 474-480. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70057-9.
60. Saslow L.R., Daubenmier J.J., Moskowitz J.T. et al. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutr Diabetes*. 2017; 7(12): 304. doi: 10.1038/s41387-017-0006-9.
61. Sluik D., Brouwer-Brolsma E.M., Berendsen AAM. et al. Protein intake and the incidence of pre-diabetes and diabetes in 4 population-based studies: the PREVIEW project. *Am J Clin Nutr*. 2019; 109(5): 1310-1318. doi: 10.1093/ajcn/nqy388.
62. Muscogiuri G., Barrea L., Di Somma C. et al. Patient empowerment and the Mediterranean diet as a possible tool to tackle prediabetes associated with overweight or obesity: a pilot study. *Hormones (Athens)*. 2019; 18(1): 75-84. doi: 10.1007/s42000-018-0090-9.
63. Mirmiran P., Carlström M., Bahadoran Z. et al. Long-term effects of coffee and caffeine intake on the risk of pre-diabetes and type 2 diabetes: Findings from a population with low coffee consumption. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018; 28(12): 1261-1266. doi: 10.1016/j.numecd.2018.09.001.
64. RezkAllah S.S., Takla M.K. Effects of Different Dosages of Interval Training on Glycemic Control in People With Prediabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Spectr*. 2019; 32(2): 125-131. doi: 10.2337/ds18-0024.
65. Bock B.C., Dunsiger S.I., Wu W.C. et al. Reduction in HbA1c with Exercise videogames among participants with elevated HbA1c: Secondary analysis of the Wii Heart Fitness trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019; 154: 35-42. doi: 10.1016/j.diabres.2019.06.011.
66. Strauss S.M., McCarthy M. Arthritis-Related Limitations Predict Insufficient Physical Activity in Adults With Prediabetes Identified in the NHANES 2011-2014. *Diabetes Educ*. 2017; 43(2): 163-170. doi: 10.1177/0145721717691849.
67. Sandoval-Rosario M., Nayeri B.M., Rascon A. et al. Prevalence of Arthritis Among Adults with Prediabetes and Arthritis-Specific Barriers to Important Interventions for Prediabetes — United States, 2009-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018; 67(44): 1238-1241. doi: 10.15585/mmwr.mm6744a4.
68. Dunbar J.A., Hernan A.L., Janus E.D. on behalf of the Melbourne Diabetes Prevention Study (MDPS) research group, et al. Challenges of diabetes prevention in the real world: results and lessons from the Melbourne Diabetes Prevention Study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015; 3:e000131. doi: 10.1136/bmjdr-2015-000131.
69. DPPOS. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Published online September 14, 2015. [Electronic resource]. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00291-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00291-0) (date of the application: 17.06.2020).
70. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. AACE/ACE Comprehensive type 2 diabetes management algorithm 2017. *Endocrine Practice*. 2017; 23(2): 207-227. doi:10.4158/CS-2018-0535.
71. Goldberg R.B., Temprosa M.G., Mather K.J. et al. Lifestyle and metformin interventions have a durable effect to lower CRP and tPA levels in the Diabetes Prevention Program except in those who develop diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37(8): 2253-2260. doi: 10.2337/dc13-2471.
72. Mohan M., Al-Talabany S., McKinnie A. et al. Metformin regresses left ventricular hypertrophy in normotensive patients with coronary artery disease without type 2 diabetes mellitus — the met-remodel trial. *Heart*. 2018; 104:A6. doi: 10.1136/heartjnl-2018-BCS.6.
73. Zhou L., Liu H., Wen X. et al. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients. *J Hypertens*. 2017; 35(1): 18-26. doi: 10.1097/HJH.0000000000001119.
74. Goldberg R.B., Aroda V.R., Bluemke D.A. et al. Effect of Long-Term Metformin and Lifestyle in the Diabetes Prevention Program and Its Outcome Study on Coronary Artery Calcium. *Circulation*. 2017; 136(1): 52-64. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025483.
75. Ming J., Xu S., Liu C. et al. Effectiveness and safety of bifidobacteria and berberine in people with hyperglycemia: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018; 19(1): 72. doi: 10.1186/s13063-018-2438-5.
76. Barthow C., Hood F., McKinlay E. et al. Food 4 Health — He Oranga Kai: Assessing the efficacy, acceptability and economic implications of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and β -glucan to improve glycated haemoglobin, metabolic health, and general well-being in adults with pre-diabetes: study protocol for a 2 x 2 factorial design, parallel group, placebo-controlled randomized controlled trial, with embedded qualitative study and economic analysis. *Trials*. 2019; 20(1): 464. doi: 10.1186/s13063-019-3553-7.
77. Atkinson F.S., Villar A., Mulà A. et al. Absciscic Acid Standardized Fig (*Ficus carica*) Extracts Ameliorate Postprandial Glycemic and Insulinemic Responses in Healthy Adults. *Nutrients*. 2019; 11(8): pii: E1757. doi: 10.3390/nu11081757.
78. Yoo J.Y., Yum K.S. Effect of Coenzyme Q10 on Insulin Resistance in Korean Patients with Prediabetes: A Pilot Single-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Biomed Res Int*. 2018; 2018:1613247. eCollection 2018. doi: 10.1155/2018/1613247.