

## Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений

Состав совета экспертов: Барбараш О. Л.<sup>1,8</sup>, Воевода М. И.<sup>2</sup>, Галстян Г. Р.<sup>3</sup>, Шестакова М. В.<sup>3</sup>, Бойцов С. А.<sup>4</sup>, Александрова О. Ю.<sup>5</sup>, Брызгалова С. М.<sup>6</sup>, Друк И. В.<sup>7</sup>, Каретникова В. Н.<sup>1,8</sup>, Кашталап В. В.<sup>1,8</sup>, Квиткова Л. В.<sup>8</sup>, Кореннова О. Ю.<sup>7</sup>, Огарков М. Ю.<sup>1,6</sup>, Плотникова Е. Ю.<sup>8</sup>, Цыганкова О. В.<sup>9</sup>, Сваровская А. В.<sup>10</sup>, Чумакова Г. А.<sup>1,11</sup>

**Российский кардиологический журнал.** 2019;24(4):83–91

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-83-91>

**Ключевые слова:** предиабет, сахарный диабет 2 типа, метформин, сердечно-сосудистые заболевания.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

<sup>1</sup>ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>2</sup>Федеральный исследовательский центр Фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск; <sup>3</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва; <sup>4</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; <sup>5</sup>ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва; <sup>6</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Новокузнецк; <sup>7</sup>ГБОУ ВПО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск; <sup>8</sup>ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово; <sup>9</sup>ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; <sup>10</sup>Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; <sup>11</sup>ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, Россия.

Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Воевода М. И. — д.м.н., профессор, академик РАН, врио директора, ORCID: 0000-0001-9425-413X, Галстян Г. Р. — д.м.н., профессор, и.о. директора, ORCID: 0000-0001-6581-4521, Шестакова М. В. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, и.о. директора, ORCID: 0000-0002-5057-127X,

Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Александрова О. Ю. — д.м.н., профессор, зам. директора по учебной работе, ORCID: 0000-0002-7246-4109, Брызгалова С. М. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии, ORCID: 0000-0002-5550-4113, Друк И. В. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0001-8317-7765, Каретникова В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патологии кровообращения, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-9801-9839, Кашталап В. В.\* — д.м.н., доцент, зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-3729-616X, Квиткова Л. В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, ORCID: 0000-0002-0536-2970, Кореннова О. Ю. — д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0001-8047-5521, Огарков М. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, зав. лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-7252-4845, Плотникова Е. Ю. — д.м.н., профессор, профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-6150-180, Цыганкова О. В. — д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, ORCID: 0000-0003-0207-7063, Сваровская А. В. — д.м.н., с.н.с. отдела патологии миокарда, ORCID: 0000-0001-7834-2359, Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО, в.н.с. лаборатории реабилитации, ORCID: 0000-0002-2810-6531.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): v\_kash@mail.ru

Рукопись получена 13.03.2019

Рецензия получена 03.04.2019

Принята к публикации 09.04.2019



## Pre-diabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnostics and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications

Committee of experts: Barbarash O. L.<sup>1,8</sup>, Voyevoda M. I.<sup>2</sup>, Galstyan G. R.<sup>3</sup>, Shestakova M. V.<sup>3</sup>, Boytsov S. A.<sup>4</sup>, Aleksandrova O. Yu.<sup>5</sup>, Bryzgalina S. M.<sup>6</sup>, Druk I. V.<sup>7</sup>, Karetnikova V. N.<sup>1,8</sup>, Kashtalap V. V.<sup>1,8</sup>, Kvitkova L. V.<sup>8</sup>, Korennova O. Yu.<sup>7</sup>, Ogarkov M. Yu.<sup>1,6</sup>, Plotnikova E. Yu.<sup>8</sup>, Tsygankova O. V.<sup>9</sup>, Svarovskaya A. V.<sup>10</sup>, Chumakova G. A.<sup>1,11</sup>

**Russian Journal of Cardiology.** 2019;24(4):83–91

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-83-91>

**Key words:** prediabetes, type 2 diabetes, metformin, cardiovascular diseases.

**Conflicts of interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; <sup>2</sup>Federal Research Center for Basic and Translational Medicine, Novosibirsk; <sup>3</sup>National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow; <sup>4</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; <sup>5</sup>M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow; <sup>6</sup>Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education, Novokuznetsk; <sup>7</sup>Omsk State Medical University, Omsk; <sup>8</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo; <sup>9</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; <sup>10</sup>Tomsk National Medical Research Center, Tomsk; <sup>11</sup>Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Voyevoda M. I. ORCID: 0000-0001-9425-413X, Galstyan G. R. ORCID: 0000-0001-6581-4521, Shestakova M. V. ORCID: 0000-0002-5057-127X, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Aleksandrova O. Yu. ORCID: 0000-0002-7246-4109, Bryzgalina S. M. ORCID: 0000-0002-5550-4113, Druk I. V. ORCID: 0000-0001-8317-7765, Karetnikova V. N. ORCID: 0000-0002-9801-9839, Kashtalap V. V. ORCID: 0000-0003-3729-616X, Kvitkova L. V. ORCID: 0000-0002-0536-2970, Korennova O. Yu. ORCID: 0000-0001-8047-5521, Ogarkov M. Yu. ORCID: 0000-0002-7252-4845, Plotnikova E. Yu. ORCID: 0000-0002-6150-180, Tsygankova O. V. ORCID: 0000-0003-0207-7063, Svarovskaya A. V. ORCID: 0000-0001-7834-2359, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531.

**Received:** 13.03.2019 **Revision Received:** 03.04.2019 **Accepted:** 09.04.2019

**Актуальность**

Предиабет — состояние, предшествующее развитию сахарного диабета 2 типа (СД2), при котором показатели гликемии уже превышают норму, но еще не достигают значений, позволяющих поставить диагноз СД2. В 2013г были опубликованы совместные рекомендации Европейского кардиологического общества (ESC) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), посвященные ведению пациентов с СД2, предиабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. В преамбуле данных рекомендаций подчеркивалось наличие тесной патогенетической взаимосвязи между СД2/предиабетом и ССЗ. Это 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 дизгликемией именно сердечно-сосудистые осложнения (ССО) являются основной причиной смертности [2]. Однако если значимость СД2 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 как среди терапевтического и кардиологического сообществ в целом, так и в рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике [3, 4]. Между тем в рекомендациях

ведущих эндокринологических обществ подчеркивается значимость предиабета как состояния повышающего риск развития не только СД2, но и ССЗ [5-7].

Целью данного совета, объединившего экспертов эндокринологов, кардиологов, терапевтов, являлась актуализация предиабета среди кардиологического и терапевтического сообществ для активного вовлечения более широкого круга специалистов в своевременное выявление этого состояния с целью снижения заболеваемости СД2 и ССЗ.

**Распространенность предиабета в Российской Федерации**

По данным исследования NATION распространенность предиабета в российской популяции высока и оставляет 19,3% среди лиц в возрасте 20-79 лет при ее оценке по уровню гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) 5,7-6,4% (критерий предиабета Американской ассоциации диабета (ADA)) [8].

Результаты международного эпидемиологического проекта HAPIEE показали, что распространенность предиабета в Российской Федерации (РФ), определяемого по нарушенной гликемии натощак, может быть еще выше — от 28,1% до 54,8% при отрезной точке по уровню глюкозы плазмы ≥6,1 ммоль/л (критерий Российской ассоциации эндокринологов) и ≥5,6 ммоль/л (критерий ADA), соответственно [9].

Таким образом, высокая распространенность предиабета создает предпосылки для дальнейшего роста заболеваемости СД2 и ССЗ в РФ, что требует от врачей различных специальностей настороженности по раннему выявлению предиабета, поскольку своевременно начатые профилактические мероприятия могут значительно снизить риск развития СД2 и его осложнений в будущем.

**Скрининг и диагностика предиабета**

Настороженность в отношении наличия у пациента предиабета или СД2 должны возникать у врача каждый раз, когда он обследует пациента не только с начальными нарушениями углеводного обмена, но и целым рядом других состояний. Данные состояния определены как факторы риска развития СД2 (табл. 1). Любой человек в возрасте старше 45 лет или

**Таблица 1**

**Факторы риска развития предиабета и СД2**

- Возраст старше 45 лет
- Избыточная масса тела и ожирение (ИМТ ≥25 кг/м<sup>2</sup>)
- Семейный анамнез СД (родители или братья/сестры с СД2)
- Гестационный сахарный диабет или рождение крупного плода в анамнезе
- Артериальная гипертензия (≥140/90 мм рт.ст. или медикаментозная антигипертензивная терапия)
- Привычно низкая физическая активность
- Холестерин ЛВП ≤0,9 ммоль/л и/или уровень триглицеридов ≥2,82 ммоль/л
- Синдром поликистозных яичников
- Наличие сердечно-сосудистых заболеваний

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, СД2 — сахарный диабет 2 типа.

**Таблица 2**

**Группы для проведения скрининга (глюкоза плазмы натощак или стандартизованный пероральный глюкозотолерантный тест с 75г глюкозы) и частота обследования**

	Частота обследования
Любой возраст с ИМТ >25 кг/м <sup>2</sup> и, хотя бы еще одним фактором риска (согласно табл. 1)	Лица с предиабетом — 1 раз в год
Любой человек в возрасте >45 лет	При нормальном результате — 1 раз в 3 года
Лица, у которых по данным опросника FINDRISC (см. приложение 1) выявлен умеренный или высокий риск развития предиабета или СД2 (≥12 баллов)	

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Таблица 3

## Диагностические критерии предиабета различных эндокринологических ассоциаций

Ассоциация	Год	ГПН	ПГТТ через 2 часа	HbA <sub>1c</sub>
ADA [5]	2017	5,6-6,9 ммоль/л	7,8-11,1 ммоль/л	5,7-6,4%
РАЭ [7], IDF [10]	2017	6,1-6,9 ммоль/л	7,8-11,1 ммоль/л	-
Diabetes Canada [11], NICE [12]	2018	6,1-6,9 ммоль/л	7,8-11,1 ммоль/л	6,0-6,4%

**Сокращения:** ГПН — глюкоза плазмы натощак, ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> плюс хотя бы еще одним из указанных факторов риска или набравший  $\geq 12$  баллов по шкале FINDRISC должен быть направлен на скрининговое обследование с целью диагностики возможных нарушений углеводного обмена (табл. 2). Если у пациента выявлен предиабет, то частота повторного обследования — 1 раз в год, если нет — 1 раз в 3 года. Если диагностирован СД2, то пациент ведется в соответствии с алгоритмами оказания медицинской помощи больным с сахарным диабетом [7].

В настоящее время отсутствуют единые позиции по критериям диагностики предиабета (табл. 3). Все экспертные общества и ассоциации относят к предиабету такие состояния как нарушенная гликемия натощак (НГН) и нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ). Правда НГН при этом трактуется различными ассоциациями по-разному. Согласно критериям Американской ассоциации диабета под НГН понимают уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) 5,6-6,9 ммоль/л [5], 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 [7, 10-12]. Кроме того, нет единого мнения по поводу включения HbA<sub>1c</sub> в критерии диагностики предиабета. Так, по рекомендациям ADA, NICE, Diabetes Canada HbA<sub>1c</sub> входит в перечень тестов для выявления предиабета, однако с разным диагностическим диапазоном: 5,7-6,4% и 6,0-6,4% согласно критериям ADA [5] и NICE, Diabetes Canada, соответственно [11, 12]. Между тем руководства IDF, РАЭ — пока не рассматривают HbA<sub>1c</sub> в качестве самостоятельного критерия диагностики предиабета [7, 10].

Накапливается все больше данных, свидетельствующих о высокой прогностической ценности HbA<sub>1c</sub> как в определении риска развития СД2, так и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Так по данным метаанализа 16 исследований, включавшего 44203 участника, со средним периодом наблюдения 5,5 лет (2,8-12 лет), показана прямая непрерывная связь между уровнем между HbA<sub>1c</sub> и последующим риском развития СД2. В частности, было продемонстрировано, что 5-летний риск развития СД2 оказался максимальным (25-50%) в диапазоне HbA<sub>1c</sub> 6,0-6,5% [13].

В 2018г были опубликованы результаты 10-летнего наблюдения 11 тыс. ветеранов (2004-2014гг). В группе пациентов с HbA<sub>1c</sub> 6,0-6,4% риск возникновения СД2 был более чем в 5,59 раз выше по сравнению с группой с HbA<sub>1c</sub>: 5,0-5,6%, тогда как в группе с HbA<sub>1c</sub> 5,7-5,9% — аналогичный риск был выше только в 2,37 раза [14].

Особого внимания заслуживают результаты исследования TOPICS 4, включавшего 4670 мужчин и 1571 женщин без СД2, в котором сравнивалась способность сочетания различных значений НГН (ГПН 5,6-6,9 ммоль/л или 6,1-6,9 ммоль/л) и повышенного HbA<sub>1c</sub> (5,7-6,4% или 6,0-6,4%) в прогнозе развития СД2. Было показано, что при сочетании НГН 6,1-6,9 ммоль/л с HbA<sub>1c</sub> 6,0-6,4% вероятность развития СД2 у обследованных лиц в течение 5 лет составляла 100% [15].

Таким образом, диапазон HbA<sub>1c</sub> 6,0-6,4% позволяет выявить пациентов, имеющих наибольший риск развития СД2.

Кроме того, было показано, что повышение HbA<sub>1c</sub> в “предиабетическом” диапазоне имеет значение также в предсказании ССО и общей смертности. Так, в опубликованном 2017г суб-анализе исследования ARIC, включавшем проспективное наблюдение за 10844 лицами, проводилось сравнение различных критериев диагностики предиабета. Было показано, что использование критериев HbA<sub>1c</sub> и НГН (6,1-6,9 ммоль/л) обладает наибольшей специфичностью по определению лиц, имеющих риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в течение 10 лет. При этом критерии, основанные на HbA<sub>1c</sub>, показали небольшое, но статистически значимое преимущество перед другими критериями по дискриминации риска для широкого спектра осложнений [16]. В исследовании ADDITION продемонстрировано, что среди 15634 участников с высоким риском развития СД2 по данным анкетирования, но нормальной толерантностью к глюкозе, риск общей смертности в течение 7 лет был на 21% выше среди лиц с HbA<sub>1c</sub> 6,0-6,4%, по сравнению с теми, у кого HbA<sub>1c</sub> был менее 6,0% [17]. Опубликованный в 2018г анализ исследования Whitehall II (когорты 5427 лиц старшего возраста 50-79 лет, срок наблюдения 11,5 лет) подтвердил, что предиабет, диагностированный по уровню HbA<sub>1c</sub>, ассоциирован с худшим прогнозом по ССЗ и общей

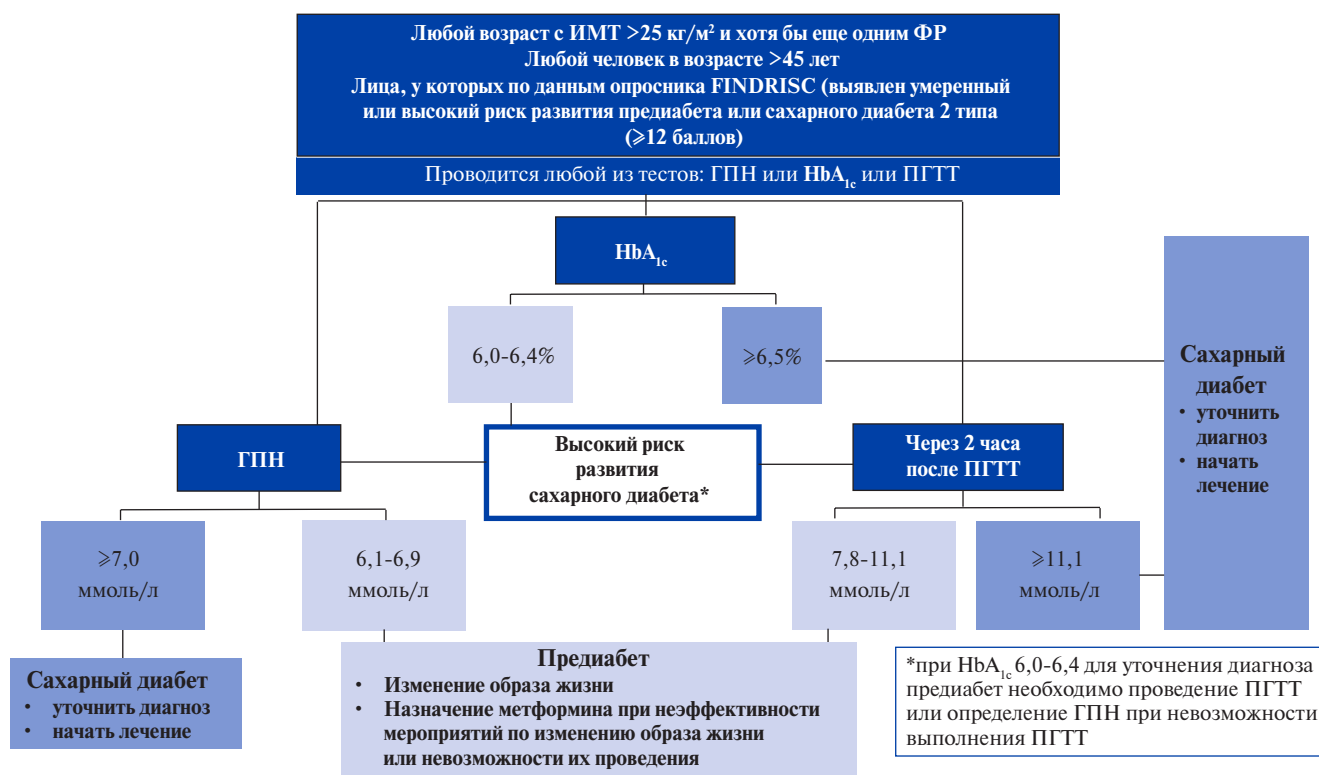


Рис. 1. Алгоритм скрининга и диагностики предиабета.

Сокращения: ГПН — глюкоза плазмы натощак, ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, ФР — фактор риска.

смертности, чем аналогичный диагноз, выставленный по критериям НГН или НТГ [18].

На основании вышеизложенного, совет экспертов предлагает рассмотреть алгоритм скрининга и диагностики предиабета, представленный на рисунке 1. У лиц с высоким риском развития нарушений углеводного обмена может быть выполнен любой из тестов: ГПН, ПГТТ или HbA<sub>1c</sub>. Однако диагноз предиабета, согласно действующим российским рекомендациям, выставляется только на основании обнаружения НГН и/или НТГ. Выявление значений HbA<sub>1c</sub> 6,0-6,4% пока не является самостоятельным диагностическим критерием и должно быть подтверждено обнаружением НГН и/или НТГ. Тем не менее, наличие у пациента с предиабетом HbA<sub>1c</sub> в диапазоне 6,0-6,4% стратифицирует его в группу наибольшего риска развития СД2.

### Роль предиабета

#### в сердечно-сосудистом континууме

СД2 является признанным фактором риска ССЗ. Между тем, еще задолго до начала СД2 на фоне формирующейся инсулинорезистентности (ИР) с компенсаторной гиперинсулинемией происходит повышение тощачковой и постпрандиальной гликемии — (т.е. формирование предиабета), а также развитие макро- и микрососудистых осложнений (рис. 2) [19].

По данным исследования Шестаковой М. В. и др. (2016), было показано, что распространённость СД2

среди пациентов с ССЗ составляет, в зависимости от диагностического метода, от 8% до 14%, а предиабета от 14,6% до 36,4%, что выше соответствующих популяционных показателей, полученных в исследовании NATION — 5,4% и 19,3% для СД2 и предиабета, соответственно. Накопленные данные свидетельствуют, что предиабет значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на всех этапах сердечно-сосудистого континуума от эндотелиальной дисфункции до сердечной недостаточности (СН) [20].

Нарушение эндотелиальной функции лежит в основе многих ССЗ и ассоциируется с их неблагоприятным прогнозом [21]. Важно, что механизмы формирования эндотелиальной дисфункции (сосудистая инсулинорезистентность, накопления висцеральной (в т.ч. периваскулярной) жировой ткани, гипергликемии) начинают реализовываться задолго до развития СД2, начиная с начальных этапов нарушений углеводного обмена, поэтому дисфункция эндотелия регистрируется уже на стадии ИР и предиабета [22, 23].

Нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка наблюдается на всех этапах диабетического континуума, включая предиабет (относительный риск диастолической дисфункции =1,77 (95% ДИ 1,10-2,86) по сравнению с нормогликемией) и прогрессирует по мере утяжеления дизгликемии.

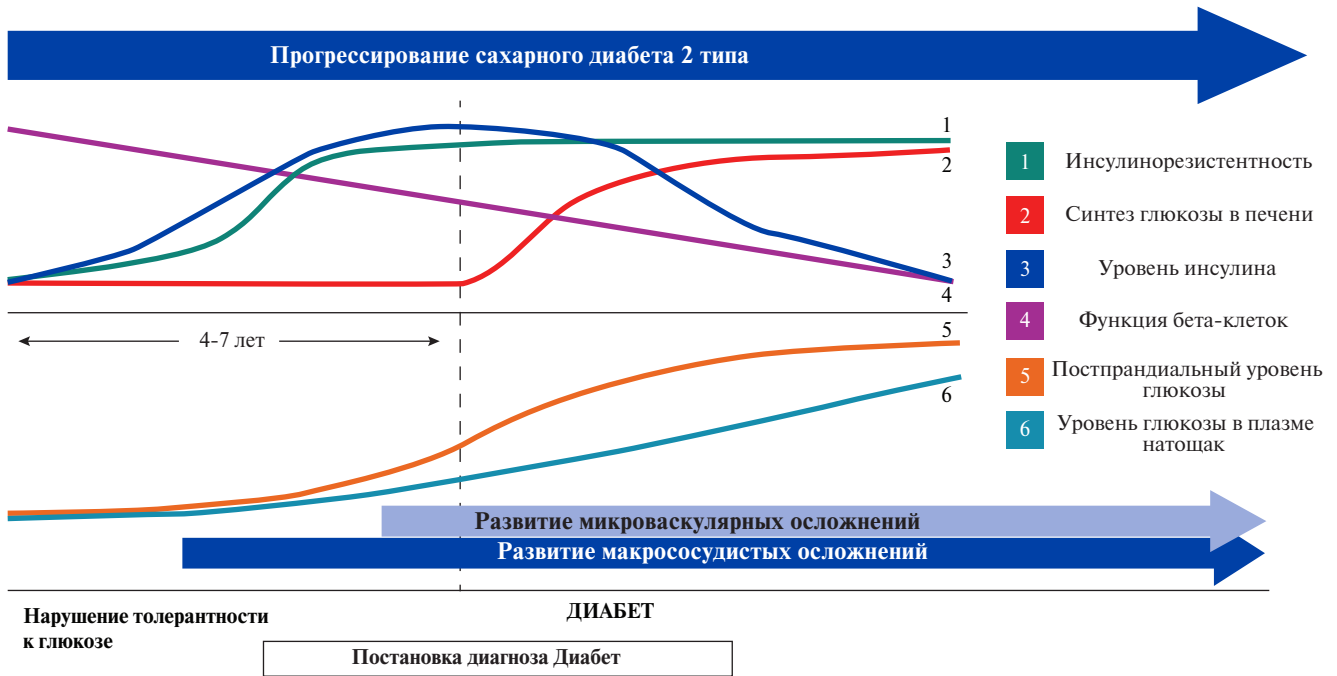


Рис. 2. Естественное течение СД2.

Примечание: адаптировано из Ramlo-Halsted BA et al. Prim Care. 1999;26:771-89.

Важно отметить, что статистически значимое негативное влияние нарушений углеводного обмена на диастолическую функцию сохранялось при многофакторном регрессионном анализе, учитывающем такие переменные, как частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное давление (АД), анамнез СН [24].

Артериальная жесткость — еще один хорошо изученный интегральный показатель сердечно-сосудистого риска [25]. В исследовании Park, et al. (2012), проводилась оценка артериальной жесткости методом CAVI (cardio-ankle vascular index) и коронарного атеросклероза путем определения индекса коронарного кальция CACS (coronary artery calcium score). Было показано, что у лиц с предиабетом был выше индекс CAVI, а также индекс CACS и выраженность коронарного стенозирования по сравнению с участниками без нарушений углеводного обмена. При этом была выявлена значимая прямая корреляционная связь между CAVI и CACS, а также выраженностью стенозирования [26].

Более агрессивное течение коронарного атеросклероза на фоне предиабета было подтверждено в исследовании Açar, et al. (2018), в котором 255 пациентов с впервые возникшим острым коронарным синдромом (ОКС) подвергались коронароангиографии с оценкой частоты трёхсосудистого поражения и расчетом индексов SYNTAX и Gensini. Показано, что значение каждого из индексов и частоты многососудистого поражения было достоверно выше в группах СД2 и предиабета по сравнению с группой

контроля, при этом выраженность коронарного атеросклероза оказалась сопоставимой среди пациентов с СД2 и предиабетом [27]. Таким образом, кардиологи и терапевты должны быть нацелены на активное выявление предиабета и СД2 у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), и в том числе, с ОКС. Важность такого подхода была продемонстрирована при оценке предоперационного статуса нарушений углеводного обмена и связанными с ним госпитальными осложнениями коронарного шунтирования (КШ). Доказано, что активный скрининг перед КШ на дизгликемию позволяет дополнительно выявить около 9% пациентов с СД2 и 10% — с предиабетом. Было продемонстрировано, что пациенты с предиабетом и СД2 имели сопоставимый профиль госпитальных осложнений КШ, частота которых значимо превосходила таковую в группе лиц без нарушений углеводного обмена [28].

В ходе 14-летнего наблюдения за 11057 лицами, исходно не имевшими СД2, было показано повышение риска развития СН на 40% у пациентов с предиабетическим уровнем  $HbA_{1c}$  (6,0-6,5%), по сравнению с теми, у кого была нормогликемия ( $p=0,008$ ) [29]. Интересные данные, свидетельствующие о низкой настороженности врачей в отношении предиабета и СД2, получены в исследовании PARADIGM-FH, в котором было показано, что среди 8274 пациентов с систолической СН указания на наличие СД2 в анамнезе имели 35%. Проведенное перед началом исследования обследование выявило дополнительно 13% пациентов с СД2 ( $HbA_{1c} >6,5\%$ ) и 25% с предиабетом

(HbA<sub>1c</sub> 6,0-6,4%). То есть у 38% пациентов, доживших до СН с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ≤40%, не были вовремя выявлены клинически значимые нарушения углеводного обмена (предиабет и СД2). Более того, в этом же исследовании продемонстрировано, что у пациентов с не диагностированным ранее или же известным СД2 (HbA<sub>1c</sub> <6,0%) риск развития комбинированной точки (госпитализация по поводу СН и сердечно-сосудистая смертность) был достоверно ( $p < 0,001$ ) выше на 39 и 64%, соответственно, по сравнению с лицами без СД2 (HbA<sub>1c</sub> <6,0%). При этом наличие предиабета также достоверно ( $p < 0,001$ ) увеличивало риск возникновения этой конечной точки на 27% по сравнению с группой участников с HbA<sub>1c</sub> <6,0% [30].

Таким образом, приведенные данные демонстрируют, что предиабет является состоянием, негативно влияющим на все этапы сердечно-сосудистого континуума, начиная с эндотелиальной дисфункции и заканчивая СН. Поэтому, учитывая высокую распространенность предиабета, необходимо активное участие не только эндокринологов, но и кардиологов и терапевтов в его выявлении с целью своевременной профилактики развития связанных с ним ССО и СД2.

#### **Правовые аспекты ведения пациентов с предиабетом кардиологами и терапевтами**

Согласно Порядку оказания медицинской помощи больным с ССЗ (от 15 ноября 2012г № 918н) медицинская помощь может быть оказана в виде первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), которая, согласно п. 7, предусматривает "...мероприятия по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний и состояний, медицинской реабилитации, формированию здорового образа жизни".

ПМСП оказывается врачами терапевтами, врачами общей практики амбулаторно и в условиях дневного стационара, а также кардиологами, сердечно-сосудистыми хирургами, врачами по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению в амбулаторных условиях и в условиях стационара [31].

Таким образом, диагностика предиабета с целью профилактики развития связанных с ним ССЗ и состояний, а также СД2, является составляющей медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных, стационарных (в т.ч. дневном стационаре) условиях как кардиологами (в т.ч. сердечно-сосудистыми и рентгенэндоваскулярными хирургами), так и терапевтами (в т.ч. врачами общей практики).

Кроме того, в профессиональном стандарте по профилю "Врач-кардиолог" основная цель вида профессиональной деятельности определена, как "Профилактика, диагностика, лечение заболеваний и (или) состояний сердечно-сосудистой системы, медицинская реабилитация пациентов" [32]. Учиты-

вая значимость предиабета как состояния, увеличивающего сердечно-сосудистые риски, данный стандарт определяет возможность его диагностики кардиологами для профилактики развития СД2 и ССО. Аналогично из профессионального стандарта "Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)" следует возможность ведения пациентов с предиабетом терапевтами [33].

#### **Ведение пациентов с предиабетом**

Основная цель ведения пациентов с предиабетом заключается в профилактике развития СД2 и ССО. В настоящий момент подтверждена эффективность как немедикаментозной, так и медикаментозной стратегии в предотвращении развития СД2 у лиц с предиабетом. Между тем накапливается все большее количество данных о возможности эффективной профилактики ССЗ при предиабете.

**Профилактика развития новых случаев СД2.** В рекомендациях по профилактике СД2 у лиц с предиабетом подчеркивается первичная роль мероприятий по активному изменению образа жизни (ИОЖ). 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, а также регулярной физической активности умеренной интенсивности [7, 10-12, 34]. Показано, что только у лиц с высокой приверженностью к ИОЖ, достигших рекомендованного снижения массы тела, наблюдается наибольший эффект по профилактике СД2. В то же время мероприятия по ИОЖ, которые проводились в клинических исследованиях, сложно применить в реальной клинической практике. Кроме того, большинство участников клинических исследований в последующем снова набирали вес [35, 36]. Поэтому применение медикаментозной стратегии профилактики СД2 у лиц с предиабетом и неэффективностью мероприятий по ИОЖ является обоснованным. Различные фармакологические препараты показали свою эффективность в снижении риска развития СД2: метформин, ингибиторы  $\alpha$ -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 СД2 при неэффективности мероприятий по ИОЖ [7, 10-12, 34]. Данное показание нашло свое отражение в инструкции по применению метформина, в т.ч. и в РФ, которое звучит как: "Профилактика сахарного диабета 2 типа у пациентов с предиабетом с дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа,

у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля”. Рекомендованная при предиабете доза метформина составляет 1000-1700 мг/сут. после или во время приема пищи, разделенная на 2 приема [37].

Эффективность и безопасность метформина в плане профилактики СД2 были изучены сначала в исследовании DPP (Diabetes Prevention Program) и сейчас продолжают оцениваться уже в течение более чем 15 лет в следующей части этого исследования DPPOS (Diabetes Prevention Program Outcomes Study), посвященной оценке возможности длительной профилактики СД2 и ССО. В DPP было включено 3234 человека с предиабетом (ГПН 5,3-6,9 ммоль/л и НТГ), в возрасте >25 лет и с ИМТ >25 кг/м<sup>2</sup>, которые были разделены на три группы: плацебо (стандартные рекомендации по ИОЖ), метформин 1700 мг/сут. и группа активного ИОЖ (16 индивидуальных учебных занятий со специалистом с учетом индивидуальных особенностей и последующие ежемесячные индивидуальные или групповые занятия). Средняя продолжительность наблюдения составила 2,8 года. Было показано снижение массы тела на 0,1 кг, 2,1 кг и 5,6 кг в группах плацебо, метформина и ИОЖ, соответственно. Риск развития СД2 снизился максимально на 58% в группе ИОЖ ( $p < 0,001$  vs плацебо и метформин). В группе метформина снижение составило 31% ( $p < 0,001$  vs плацебо). Большая эффективность метформина была продемонстрирована для пациентов с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> (максимально  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>), в возрасте до 60 лет (максимально в 25-44 года), а также с уровнем ГПН 6,1-6,9 ммоль/л. Важно отметить, что метформин не вызывал гипогликемии у пациентов с предиабетом [35]. В дальнейшем значительная часть участников (88%) перешла под наблюдение в исследование DPPOS. В группах плацебо и метформина не было изменений по ведению пациентов, тогда как в группе ИОЖ частота занятий была снижена до 6 в год. Это привело к тому, что в группе метформина достигнутое в ходе DPP снижение веса сохранилось, тогда как в группе ИОЖ оно достаточно быстро оказалось нивелировано [36].

Таким образом, эффективность активных мероприятий по ИОЖ может быть снижена из-за недостаточной приверженности самих пациентов к их самостоятельному длительному выполнению. Поэтому стратегия назначения метформина с целью профилактики СД2 является абсолютно оправданной, если врач и пациент признают неэффективность или невозможность длительно следовать рекомендациям по активному ИОЖ.

**Профилактика развития ССЗ у пациентов с предиабетом.** В настоящий момент не так много данных исследований, специально спланированных для оценки влияния терапии предиабета на сердечно-

сосудистые исходы. Так, в исследовании ACE (Acarbose Cardiovascular Evaluation) не было выявлено влияния терапии акарбозой в течение 5 лет на риск ССО у пациентов с НТГ и ИБС, хотя риск развития СД2 при этом снижался на 18% ( $p=0,005$ ) [38]. С другой стороны, результаты работы Da Qing Diabetes Prevention Study ( $n=577$ ) показали, что активное ИОЖ в течение 6 лет достоверно, по сравнению с группой контроля, снижает риск развития сердечно-сосудистой, общей смертности и СД2 на 41%, 29% и 45%, соответственно, в ходе 23-летнего наблюдения [39]. Другие интересные данные, полученные в упомянутом выше исследовании DPPOS, свидетельствуют, что среди мужчин в группе терапии метформином частота развития и выраженность коронарного атеросклероза, оценивавшаяся по индексу коронарного кальция, были достоверно ниже, чем в группах плацебо и ИОЖ. Причем антиатерогенный эффект метформина в этом исследовании не зависел от демографических, антропометрических или метаболических факторов, использования статинов и от того, развился ли СД2 в последующем [40]. Такой эффект метформина может быть следствием наличия у него не только и не столько гипогликемических свойств, сколько дополнительных кардиопротективных эффектов. Так, было показано, что помимо уменьшения массы тела у лиц с предиабетом, метформин снижает уровни С-реактивного белка и тканевого активатора плазминогена (t-PA) [41], продуктов перекисного окисления липидов [42], улучшает эндотелиальную функцию [43] и липидный профиль [44]. Также для пациентов с предиабетом продемонстрирована эффективность метформина в снижении систолического АД (особенно у лиц с НТГ и ожирением) [45] и уменьшении гипертрофии миокарда левого желудочка [42].

Таким образом, представленные данные позволяют говорить о перспективности подходов, связанных с активным ИОЖ и применением метформина для снижения риска развития ССО у пациентов с предиабетом.

#### **Заключение совета экспертов:**

1) Предиабет является распространенным нарушением углеводного обмена, медико-социальная актуальность которого обусловлена негативным влиянием на показатели заболеваемости СД2 и ССЗ;

2) Диагностикой предиабета и профилактикой развития связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний и СД2 должны заниматься терапевты, эндокринологи и кардиологи, что соответствует положениям профессиональных стандартов по данным специальностям;

3) Для повышения эффективности ведения пациентов необходимо создание клинических рекомендаций по предиабету, учитывающих современные

Таблица 4

**Место предиабета в основных российских клинических рекомендациях и клинических руководствах**

Название клинических рекомендаций	Общество
Кардиоваскулярная профилактика	РКО/НОПК/РОПНЗ
Артериальная гипертензия у взрослых	РМОАГ
Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы у взрослых	ОСНК
Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы	ОСНК
Стабильная ишемическая болезнь сердца	РКО/НОА/НОАТ
Реабилитация и вторичная профилактика у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	РосОКР/РКО/ССХ
Коронарное шунтирование больных ИБС: реабилитация и вторичная профилактика	РосОКР/ АССХ/РКО/ССХ
Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение	ОССН/РКО/РММОТ

**Сокращения:** РКО — Российское кардиологическое общество, НОПК — Национальное общество профилактической кардиологии, РОПНЗ — Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний, РМОАГ — Российское медицинское общество артериальной гипертензии, ОСНК — общество специалистов по неотложной кардиологии, НОА — Национальное общество по изучению атеросклероза, НОАТ — Национальное общество по атеротромбозу, РосОКР — Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, АССХ — Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, СССХ — Союз реабилитологов России, ОССН — общество специалистов по сердечной недостаточности, РММОТ — Российское научное медицинское общество терапевтов.

научно-обоснованные подходы к ведению данного состояния;

4) Рекомендуется профильным научным медицинским обществам рассмотреть возможность включения информации по предиабету в издаваемые ими клинические рекомендации (табл. 4);

5) Рекомендуется с целью повышения осведомленности о предиабете широкого круга кардиологов

и терапевтов включить информацию о нем в программу курсов усовершенствования и переподготовки врачей.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Литература/References**

1. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(39):3035-87. doi:10.1093/eurheartj/ehf108.
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet Med*. 2007 May;24(5):451-63. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02157.x.
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 13;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
4. Cardiovascular Prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная Профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
5. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes — 2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl 1):S13-S27. doi:10.2337/dc18-S002.
6. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1327-34. doi:10.2337/dc09-9033.
7. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. 2017; 20,1S:1-121. doi:10.14341/DM20171S8.
8. Dedov I, Shestakova M, Galstyan G, et al. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 May;115:90-5. doi:10.1016/j.diabres.2016.02.010.
9. Simonova GI, Mustafina SV, Pechenkina EA. Prevalence of metabolic syndrome in Siberia: population study in Novosibirsk. *BULLETIN SB RAMS*. 2011;31(5):100-6. (In Russ.) Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печенкина Е.А. Распространённость метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске. *БЮЛЛЕТЕНЬ СО РАМН*. 2011;31(5):100-6.
10. The 2017 IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html>.
11. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Ekoe JM, Goldenberg R, Katz P. Screening for Diabetes in Adults. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42 Suppl 1:S16-S19. doi:10.1016/j.jcjd.2017.10.004.
12. NICE 2017 Type 2 diabetes: prevention in people at high risk nice.org.uk/guidance/ph38.
13. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C Level and Future Risk of Diabetes: A Systematic Review. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1665-73. doi:10.2337/dc09-1939.
14. Davis PJ, Liu M, Sherman S, Natarajan 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.
15. Heianza Y, Arase Y, Fujihara K, 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 Sep;29(9):e279-85. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03686.x.
16. Warren B, Pankow JS, 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.
17. Skriver MV, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, et al. HbA1c as predictor of all-cause mortality in individuals at high risk of diabetes with normal glucose tolerance, identified by screening: a follow-up study of the Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION), Denmark. *Diabetologia*. 2010 Nov;53(11):2328-33. doi:10.1007/s00125-010-1867-9.
18. Vistisen D, Witte DR, Brunner EJ, 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.
19. Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. The natural history of type 2 diabetes. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 1999;26(4):771-90. doi:10.1016/S0095-4543(05)70130-5.
20. Shestakova MV, Chazova IE, Shestakova EA. Russian multicenter screening study to detect undiagnosed type 2 diabetes in patients with cardiovascular disease. *Diabetes*. 2016;19(1):24-9. (In Russ.) Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Сахарный диабет*. 2016;19(1):24-9. doi:10.14341/DM7765.
21. Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014 Oct 16;2014(3):291-308. doi:10.5339/gcsp.2014.43.
22. Eringa EC, Serne EH, Meijer RJ, et al. Endothelial dysfunction in (pre)diabetes: Characteristics, causative mechanisms and pathogenic role in type 2 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013 Mar;14(1):39-48. doi:10.1007/s11154-013-9239-7.



23. Caballero AE, Arora S, Saouaf R, et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999 Sep;48(9):1856-62.
24. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum *Diabetologia*. 2010 Jul;53(7):1331-40. doi:10.1007/s00125-010-1718-8.
25. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 30;55(13):1318-27. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.061.
26. Park HE, Choi SY, Kim MK, et al. Cardio-ankle vascular index reflects coronary atherosclerosis in patients with abnormal glucose metabolism: Assessment with 256 slice multi-detector computed tomography. *J Cardiol*. 2012 Nov;60(5):372-6. doi:10.1016/j.jcc.2012.07.005.
27. Açar 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 Feb;70(2):174-80. doi:10.1177/0003319718772420.
28. Sumin AN, Bezdenzhnykh NA, Bezdenzhnykh AV, et al. Pre-surgery status and in-hospital complications of coronary bypass grafting in prediabetes and type 2 diabetes patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(5):40-8. (In Russ.) 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):40-8. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-40-48.
29. Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, et al. The association of hemoglobin a1c with incident heart failure among people without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2010 Aug;59(8):2020-6. doi:10.2337/db10-0165.
30. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2016 Jan;9(1). pii: e002560. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560.
31. The order of the Ministry of health of the Russian Federation of November 15, 2012 No. 918n "About the statement of the Order of rendering medical care to patients with cardiovascular diseases". (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями". <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9130-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-918n-ob-utverzhdenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-s-serdechno-sosudistymi-zabolevaniyami>.
32. Register of professional standards. Professional standard "Cardiologist". (In Russ.) Реестр профессиональных стандартов. Профессиональный стандарт "Врач-кардиолог". [http://profstandart.rosmintrud.ru/obshchiy-informatsionnyy-blok/natsionalnyy-reestr-professionalnykh-standartov/reestr-professionalnykh-standartov/index.php?ELEMENT\\_ID=72087](http://profstandart.rosmintrud.ru/obshchiy-informatsionnyy-blok/natsionalnyy-reestr-professionalnykh-standartov/reestr-professionalnykh-standartov/index.php?ELEMENT_ID=72087).
33. Register of professional standards. Professional standard "Physician-physician (General practitioner)". (In Russ.) Реестр профессиональных стандартов. Профессиональный стандарт "Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)". [http://profstandart.rosmintrud.ru/obshchiy-informatsionnyy-blok/natsionalnyy-reestr-professionalnykh-standartov/reestr-professionalnykh-standartov/index.php?ELEMENT\\_ID=66226](http://profstandart.rosmintrud.ru/obshchiy-informatsionnyy-blok/natsionalnyy-reestr-professionalnykh-standartov/reestr-professionalnykh-standartov/index.php?ELEMENT_ID=66226).
34. American Diabetes Association. 5. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl 1):S51-S54. doi:10.2337/dc18-S005.
35. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403. doi:10.1056/NEJMoa012512.
36. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Nov;3(11):866-75. doi:10.1016/S2213-8587(15)00291-0.
37. Instructions for use of the drug for medical use Glucophage P N014600/01. (In Russ.) Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Глюкофаж® П N014600/01.
38. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Nov;5(11):877-86. doi:10.1016/S2213-8587(17)30309-1.
39. 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 Jun;2(6):474-80. doi:10.1016/S2213-8587(14)70057-9.
40. Goldberg RB, Aroda VR, Blumke DA, et al. Effect of Long-Term Metformin and Lifestyle in the Diabetes Prevention Program and Its Outcome Study on Coronary Artery Calcium. *Circulation*. 2017 Jul 4;136(1):52-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025483.
41. Goldberg RB, Temprosa MG, Mather KJ, 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 Aug;37(8):2253-60. doi:10.2337/dc13-2471.
42. 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.
43. Vitale C, Mercurio G, Cornoldi A, et al. Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *J Intern Med*. 2005 Sep;258(3):250-6. doi:10.1111/j.1365-2796.2005.01531.x.
44. Goldberg R, Temprosa M, Otvos J, et al. Lifestyle and metformin treatment favorably influence lipoprotein subfraction distribution in the Diabetes Prevention Program. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Oct;98(10):3989-98. doi:10.1210/jc.2013-1452.
45. Zhou L, Liu H, Wen X, et al. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients. *J Hypertens*. 2017 Jan;35(1):18-26. doi:10.1097/HJH.0000000000001119.