



ФГБОУ ВО
«Смоленский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России

Субдиабетическая гипергликемия: стратегия профилактики сахарного диабета

В.И. Новиков, К.Ю. Новиков

Адрес для переписки: Владимир Иванович Новиков, endo@smolgmu.ru

Нарушение метаболизма глюкозы развивается, как правило, за много лет до манифестации сахарного диабета. Приблизительно у 70% лиц с нарушенной гликемией натощак и толерантностью к глюкозе существует риск развития сахарного диабета 2 типа. Кроме того, данные состояния сами по себе ассоциируются с поражением микро- и макрососудов, а также нервной системы.

Проведенные исследования свидетельствуют о необходимости и эффективности терапии дисгликемии на стадии предиабета. Центральное место в медикаментозной коррекции указанных состояний занимает метформин. Эффективность и безопасность препаратов метформина доказана результатами многочисленных исследований.

Ключевые слова: предиабет, нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, метформин

Сахарный диабет (СД) является одной из важнейших проблем здравоохранения. Это связано прежде всего с постоянно увеличивающимся, носящим катастрофический характер, опережающим все прогнозы темпом роста заболеваемости. Так, по данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), на сегодняшний день в мире один человек из 11 страдает СД, что в абсолютных значениях составляет 415 млн. К 2040 г. количество больных увеличится до 642 млн (данные IDF за 2016 г.). Неуклонно повышается и ассоциированная с диабетом смертность. В 2015 г. зафиксировано 5 млн смертей вследствие СД (для сравнения – вследствие

ВИЧ/СПИДа и туберкулеза умирает по 1,5 млн пациентов) [1]. В то же время благодаря улучшению качества медицинского обслуживания неуклонно увеличивается продолжительность жизни больных СД. Поэтому все чаще приходится решать проблемы осложнений СД. Их решение требует больших социальных, интеллектуальных и экономических затрат. Так, в 2015 г. в мире расходы здравоохранения на оказание помощи пациентам с СД превысили 650 млрд долларов США, 14 млрд – вклад Российской Федерации [1]. В структуре заболеваемости диабетом большая доля приходится на СД 2 типа – 85–95% случаев. Бессимптомное течение и, как следствие, позднее выявление вносят

дополнительный вклад в увеличение частоты развития осложнений СД 2 типа, которые, как правило, обуславливают тяжесть заболевания и являются причиной высокой инвалидизации и смертности. Поражения сердца, почек, нервной системы, органов зрения остаются важнейшими нерешенными проблемами медицины всего мира, в особенности стран с низким и средним уровнем развития – более 80% смертельных случаев, ассоциированных с СД, зафиксировано именно в этих странах (информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения № 312). Макроангиопатией обусловлено приблизительно 70% смертей больных СД 2 типа. Доказано, что риск инфарктов при развитии СД повышается как у мужчин, так и у женщин – в 3,7 и 5,9 раза соответственно, риск кровоизлияния в мозг – в среднем в шесть раз. При этом более половины больных, которым впервые диагностирован СД 2 типа, уже имеют диабетические осложнения разных стадий [2]. Диабетическая нейропатия у таких пациентов отмечается в 60–90% случаев, диабетическая нефропатия – примерно в 41% [3]. Последняя через десять лет приводит к развитию почечной недостаточности. Ангиоретинопатия диагностируется у 38% больных СД. Заболевание не ассоциируется со смертельными исходами, однако повышает риск потери зрения в 25 раз [3].



Именно поэтому усилия ученых всего мира направлены на разработку способов оптимизации диагностики и медицинской помощи пациентам с СД 2 типа. Однако из поля зрения выпадают состояния, предшествующие развитию хронической гипергликемии. Как известно, постановка диагноза СД осуществляется на основании уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) или глюкозы в плазме. Показатели гликемии, превышающие нормальные, но не достигающие диагностических критериев, очень часто не учитываются. Однако в этой ситуации уже можно говорить о предиабете или предиабетической дисгликемии [4]. Нарушение метаболизма глюкозы развивается, как правило, за много лет до манифестации диабета. Прогрессирующая инсулинорезистентность на этапе дисгликемии приводит к компенсаторной гиперинсулинемии и гиперпроинсулинемии, которые какое-то время позволяют поддерживать уровень глюкозы. Наряду с этим нарушаются секреторная функция бета-клеток и их способность поддерживать эугликемию [5]. В результате развиваются нарушения гликемии натощак (НГН) и/или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). При первом состоянии повышение уровня глюкозы не сопровождается увеличением постпрандиальной гликемии. При втором – повышается уровень постпрандиальной глюкозы при нормальном уровне глюкозы натощак. Необходимо отметить, что согласно отечественным клиническим рекомендациям комбинация указанных состояний также относится к НТГ [3]. В то же время Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association – ADA) подразделяет НТГ на изолированную (при абсолютно нормальных значениях глюкозы натощак) и комбинированную НТГ и НГН (увеличение тощачевой и постпрандиальной гликемии, не достигающее диабетических значений) [4]. Интерпретация результатов перорального глюкозотолерантного теста для диагнос-

тики дисгликемии представлена в табл. 1 [4, 6]. Распространенность предиабетических состояний изучена в ряде популяционных исследований. При анализе трех работ (более чем 4,5 тыс. обследованных) НТГ, НГН и их комбинация выявлены в среднем в 6, 21 и 9% случаев соответственно (табл. 2) [7]. Таким образом, очевидно, что распространенность дисгликемии существенно выше, чем распространенность выраженной гипергликемии, которая и верифицируется как СД. Следует также отметить, что у обследованных с субдиабетическими значениями глюкозы значения HbA1c соответствовали референсным, что еще раз подтверждает малоинформативность данного показателя при скрининге предиабета. Необходимость верификации указанных нарушений продемонстрирована в нескольких исследованиях [6, 8, 9]. Доказано, что прогрессирование инсулинорезистентности и нарушение продукции инсулина приводят к развитию СД 2 типа. Около 70% лиц с НГН и/или НТГ подвержены указанному риску в будущем [6]. Результаты исследования DPP свидетельствуют, что ежегодно

у 10% обследованных происходит манифестация СД [10]. При этом у лиц с комбинацией НТГ и НГН риск развития СД значительно выше – за три года СД диагностировался в 56% случаев. В группе НТГ этот показатель составил 34% [9]. Нормализация показателей глюкозы при сочетании НТГ и НГН наблюдалась в 18% случаев, только при наличии НТГ – в 32% [9]. Повышенный интерес ученых к дисгликемии обусловлен также риском поражения микро- и макрососудов, а также нервной системы. Так, субдиабетическое нарушение углеводного обмена признано фактором риска макроваскулярных катастроф. Речь, в частности, идет о миокардиальном инфаркте, инсульте и внезапной сердечной смерти [11, 12]. Концентрация кардиального тропонина, являющегося маркером острого коронарного синдрома [13], также была достоверно повышена при НТГ и СД – 6,4 и 10,8% пациентов соответственно по сравнению с 3,7% эугликемических обследованных [14]. Приведенные данные позволили сделать вывод о повышении сердечно-сосудистого риска и субклиническом повреждении сердца при дисгликемии.

Таблица 1. Диагностика предиабетических состояний

Состояние	Уровень глюкозы крови, ммоль/л (мг/дл)	
	натощак	через два часа после еды
Нормогликемия	< 5,6 (< 100)	< 7,8 (< 140)
НГН	5,6–6,9 (100–125)	< 7,8 (< 140)
НТГ	< 5,6 (< 100)	7,8–11,0 (140–199)
НГН + НТГ	5,6–6,9 (100–125)	7,8–11,0 (140–199)

Таблица 2. Анализ распространенности нарушений метаболизма глюкозы по данным SIGT, NHANES III, NHANES 2005–2006

Показатель	SIGT	NHANES III	NHANES 2005–2006
Количество пациентов, абс.	1581	2014	1111
Возраст, лет	48,0 ± 0,3	55,0 ± 0,5	46,0 ± 1,0
Количество мужчин, %	42,0 ± 0,01	47,0 ± 1,1	49,0 ± 1,7
Индекс массы тела, кг/м ²	30,0 ± 0,2	27,0 ± 0,2	28,0 ± 0,2
HbA1c, %	5,4 ± 0,01	5,4 ± 0,02	5,3 ± 0,02
Нормогликемия, количество пациентов, %	62,1 ± 0,01	54,3 ± 1,5	59,1 ± 3,2
НГН, количество пациентов, %	18,0 ± 0,01	22,3 ± 1,4	21,8 ± 1,9
НТГ, количество пациентов, %	7,2 ± 0,007	6,4 ± 0,7	5,0 ± 0,9
НГН + НТГ, количество пациентов, %	8,2 ± 0,007	9,4 ± 0,9	9,0 ± 1,3
СД, количество пациентов, %	4,6 ± 0,005	7,6 ± 0,6	5,2 ± 0,7



Подтверждено также развитие микрососудистых осложнений при дисгликемии. Даже в отсутствие прогрессирования дисгликемии у 7,9% пациентов наблюдалось развитие ретинопатии. У больных СД частота встречаемости указанного осложнения составляет 12,6% [15]. Распространенность полинейропатии при НТГ – 13% случаев, НГН – 11%, манифестации СД – 28% случаев [16].

Следовательно, раннее нарушение углеводного обмена нельзя рассматривать как формальное, пограничное состояние перехода от нормогликемии к развитию СД. Дисгликемия сама по себе сопряжена с достоверным увеличением риска развития диабетических осложнений (нейропатии, ретинопатии) и ассоциированных с диабетом заболеваний (прежде всего сердечно-сосудистых). Поэтому, безусловно, наличие НТГ и НГН требует не только наблюдения за уровнем глюкозы пациентов, но и активных диагностических и лечебных мероприятий. Таким пациентам необходима также терапия артериальной гипертензии, дислипидемии и абдоминального ожирения. Эти заболевания часто сопутствуют дисгликемии и являются компонентами метаболического синдрома.

Рекомендации пациентам с СД 2 типа и предиабетом по сути аналогичны: немедикаментозная терапия, направленная на снижение массы тела [4, 17] (диета, повышение физической активности), и медикаментозная, направленная на лечение ожирения и коррекцию основного патогенетического звена СД 2 типа – инсулинорезистентности.

Таргетным препаратом для улучшения чувствительности к инсулину является метформин. Согласно существующим европейским, американским и российским стандартам он считается препаратом первой линии терапии СД 2 типа. Предиабетическая дисгликемия в большинстве стран не служит показанием для назначения препарата, однако в ряде национальных стандартов, например Польши, Турции и Филиппин, рекомендовано назначать метформин при пре-

диабете. Обоснованием послужили результаты исследований механизмов действия метформина.

Антигипергликемический эффект метформина связан со снижением инсулинорезистентности, что приводит к уменьшению выработки глюкозы в печени [18, 19]. Препарат также способствует увеличению утилизации глюкозы мышцами, не повышая продукцию лактата и улучшая связывание инсулина с рецептором инсулина, активируя фосфорилирование и повышая активность тирозинкиназы рецептора к инсулину [20]. В гепатоцитах метформин активирует рецептор инсулина независимо от инсулина, что обусловлено влиянием на субстрат инсулинового рецептора [21]. Предполагают, что препарат воздействует на аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу (АМПК) – сенсор клеточной энергетики, активируемый при метаболическом стрессе. Вследствие активации АМПК продукция глюкозы печенью подавляется. Это способствует улучшению чувствительности к инсулину и утилизации глюкозы мышцами, а также окислению жирных кислот. На активность АМПК также могут влиять физическая активность, отдельные гормоны, цитокины и медикаменты [22]. Активация метформином АМПК носит дозозависимый характер. Она приводит к подавлению ацетил-КоА-карбоксилазы и уменьшению экспрессии синтазы жирных кислот в гепатоцитах [23]. Препарат способен увеличивать инсулиннезависимую утилизацию глюкозы печенью [24]. Еще один механизм действия метформина обусловлен влиянием на инкретинзависимые механизмы регуляции метаболизма глюкозы. Установлено, что препарат увеличивает концентрацию инкретина, в первую очередь глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), в значительной степени обуславливающего прандиальный инсулиновый ответ [25, 26]. Этот механизм можно объяснить и снижающейся под действием метформина активностью дипептидилпептидазы 4 – физиологического инактиватора

ГПП-1 [26]. Метформин также может вызывать активацию экспрессии ГПП-1-рецепторов на поверхности бета-клеток поджелудочной железы [27].

Метформин положительно влияет на гомеостаз глюкозы путем коррекции инсулярных нарушений вследствие островковых амилоидных отложений. Известно, что накопление амилоида приводит к уменьшению массы бета-клеток. В результате снижается продукция инсулина. Препарат уменьшает активность и накопление этого белка [28].

Таким образом, положительное влияние метформина на метаболизм глюкозы не ограничивается коррекцией инсулинорезистентности. Он оказывает воздействие и на второй важнейший патогенетический механизм развития СД 2 типа и дисгликемии – нарушение синтеза инсулина, как базального (через островковый амилоид), так и стимулированного (через ГПП-1).

Кроме того, доказана способность метформина подавлять липогенез через независимые от аденозинмонофосфата пути регуляции формирования адипоцитов.

Метформин положительно влияет на процессы остеогенной дифференцировки. Следовательно, может быть перспективным в терапии остеопороза и переломов костей [29, 30].

Как было отмечено выше, лица с НТГ и/или НГН относятся к группе высокого риска развития не только СД, но и сердечно-сосудистых патологий. Эффективность метформина в улучшении прогноза развития сердечно-сосудистых заболеваний продемонстрирована в исследовании UKPDS [31]: зафиксировано клинически значимое снижение риска целого ряда неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, смертности от всех причин. За десять лет наблюдения отмечено уменьшение риска развития инфаркта миокарда на 39% [31]. Вне зависимости от уровня HbA1c метформин снижал частоту смертей, ассоциированных с СД, и инфарктов миокарда [32]. Ре-

эндокринология



зультаты еще одного плацебоконтролируемого исследования также подтвердили улучшение прогноза относительно развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов, получавших метформин [33].

Проводимое в настоящее время мультицентровое проспективное исследование GLINT должно окончательно установить степень эффективности метформина в профилактике сердечно-сосудистых исходов у лиц с предиабетом [34]. На данный момент собрана большая доказательная база в отношении антидиабетической эффективности метформина на стадии предиабета. Характеристика наиболее масштабных работ представлена в табл. 3 [35].

Наиболее интересным и продолжительным было исследование DPP [10], в котором приняло участие более 3 тыс. лиц с НТГ и, как следствие,

очень высоким риском развития СД. Первая группа помимо выполнения стандартных рекомендаций по изменению образа жизни получила метформин, вторая – только немедикаментозное лечение. Контрольную группу составили лица с НТГ, получавшие плацебо. В основной части исследования (три года наблюдения) установлено, что по сравнению с группой плацебо риск манифестации СД в группе метформина снизился на 31%, в группе интенсивной модификации образа жизни – на 58%. Особый интерес вызывает анализ эффективности метформина внутри группы. Показано, что риск развития диабета снижался в большей степени у молодых участников исследования – пропорционально индексу массы тела и уровню глюкозы. Эффект терапии метформином у данных лиц оказался сравним с эффектом

интенсивной модификации образа жизни [10]. По окончании этой части исследования DPP наблюдение за пациентами было продолжено (исследование DPP OS, длительность – семь лет). Результаты исследования DPP OS продемонстрировали, что сочетание метформина и интенсивной модификации образа жизни способствует снижению риска развития диабета на 13%. В отсутствие метформина указанный риск увеличился на 5% [36].

Таким образом, изменение образа жизни и прием метформина ассоциируются с достоверным уменьшением риска манифестации СД (34 и 18% соответственно) по сравнению с плацебо [36].

Аналогичные исследования A. Ramachandran и соавт. с участием более 500 лиц с предиабетом показали сопоставимый эффект метформина и изменения образа

Таблица 3. Исследование эффективности метформина в профилактике СД при НТГ

Исследование/ исследователь (страна)	Количество участников, абс.	Продолжительность исследования, лет	Терапия в контрольной группе	Терапия в основной группе	Риск развития СД, %
DPP (США) [10]	3234	3,0	Плацебо + стандартные рекомендации по изменению образа жизни	Метформин + стандартные рекомендации по изменению образа жизни	-31,0
				Рекомендации по интенсивному изменению образа жизни	-58,0
DPP Outcome Study (США) [36]	2766	5,7	Плацебо + рекомендации по интенсивному изменению образа жизни	Метформин 1700 мг/сут + рекомендации по интенсивному изменению образа жизни	-13,0
				Рекомендации по интенсивному изменению образа жизни	+5,0
IDPP (Индия) [9, 37]	531	2,5	Стандартные рекомендации по изменению образа жизни	Метформин + стандартные рекомендации по изменению образа жизни	-26,0
				Метформин + рекомендации по интенсивному изменению образа жизни	-28,0
				Рекомендации по интенсивному изменению образа жизни	-29,0
Y. Wenyng и соавт. (Китай) [38]	321	3,0	Стандартные рекомендации по изменению образа жизни	Метформин	-88,0
				Акарбоза	-87,0
				Рекомендации по интенсивному изменению образа жизни	-43,0
С.L. Li и соавт. (Китай) [39]	70	1,0	Плацебо	Метформин	-66,0
M.Z. Iqbal Hydrie и соавт. (Пакистан) [40]	317	1,5	Стандартные рекомендации по изменению образа жизни	Метформин	-76,5
				Рекомендации по интенсивному изменению образа жизни	-71,0
CANOE (Канада) [41]	207	3,9	Плацебо	Метформин 500 мг два раза в сутки + росиглитазон 2 мг два раза в сутки	-66,0



жизни. За два с половиной года риск развития СД в группах метформина, изменения образа жизни, метформина и модификации образа жизни снизился на 26,4, 28,5 и 28,2% соответственно по сравнению с контрольной группой [37].

В другом трехлетнем исследовании, проведенном Y. Wenyang и соавт., получены одинаковые результаты в отношении снижения риска развития СД при терапии метформином и ингибитором альфа-глюкозидазы акарбозой: 88 и 87% соответственно. Интенсивное изменение образа жизни способствовало сокращению указанного риска только на 43% [38]. Протективные свойства метформина при НТГ подтверждены С.Л. Ли и соавт. [39]. Снижение риска развития СД в основной группе

по сравнению с группой плацебо составило 66%.

M.Z. Iqbal Hydrie и соавт. у более чем трехсот человек с дисгликемией зафиксировали уменьшение риска развития СД в группах метформина и интенсивной модификации образа жизни – на 76,5 и 71% соответственно [40]. Интересные результаты получены и в исследовании CANOE. Эффект метформина в сочетании с ризиглитазоном по снижению риска развития СД при НТГ превосходил эффект плацебо – 66% [41]. Приведенные данные стали поводом внесения изменений в отечественные рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [3]. Именно поэтому пациентам группы риска развития СД 2 типа помимо активного

изменения образа жизни (диеты и регулярной физической активности) показана также терапия метформином. Лицам с НТГ и НГН метформин назначается в дозе 250–850 мг два раза в сутки, особенно пациентам моложе 60 лет с индексом массы тела > 30 кг/м² [3].

Сказанное выше позволяет утверждать, что единственным способом кардинально изменить ситуацию с катастрофическим ростом заболеваемости СД и ассоциированной с ним патологией является его профилактика. На стадии предиабета доказанной эффективностью в отношении снижения риска развития СД 2 типа среди медикаментозных методов лечения обладает только метформин. Препарат хорошо зарекомендовал себя на протяжении многих лет применения. ●

Литература

1. International Diabetes Federation Diabetes Atlas. 7th ed., 2015.
2. Маслова О.В., Сунцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений // Сахарный диабет. 2011. № 3. С. 6–11.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М., 2015.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes –2014 // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. Suppl. 1. P. S31–33.
5. Merlotti C., Morabito A., Pontiroli A.E. Prevention of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 8. P. 719–727.
6. Nathan D.M., Davidson M.B., DeFronzo R.A. et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. № 3. P. 753–759.
7. Rhee M.K., Herrick K., Ziemer D.C. et al. Many Americans have pre-diabetes and should be considered for metformin therapy // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 1. P. 49–54.
8. Buysschaert M., Bergman M. Definition of prediabetes // Med. Clin. North Am. 2011. Vol. 95. № 2. P. 289–297.
9. Ramachandran A., Arun N., Shetty A.S., Snehalatha C. Efficacy of primary prevention interventions when fasting and postglucose dysglycemia coexist: analysis of the Indian Diabetes Prevention Programmes (IDPP-1 and IDPP-2) // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 10. P. 2164–2168.
10. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. № 6. P. 393–403.
11. DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose // Am. J. Cardiol. 2011. Vol. 108. № 3. Suppl. P. 3B–24B.
12. Ryde'n L., Mellbin L. Glucose perturbations and cardiovascular risk: challenges and opportunities // Diab. Vasc. Dis. Res. 2012. Vol. 9. № 3. P. 170–176.
13. Dingisser R., Cairns C., Christ M. et al. Cardiac troponin: a critical review of the case for point-of-care testing in the ED // Am. J. Emerg. Med. 2012. Vol. 30. № 8. P. 1639–1649.
14. Selvin E., Lazo M., Chen Y. et al. Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage // Circulation. 2014. Vol. 130. № 16. P. 1374–1382.
15. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program // Diabet. Med. 2007. Vol. 24. № 2. P. 137–144.
16. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T. et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3 // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. № 3. P. 464–469.
17. Paulweber B., Valensi P., Lindström J. et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes // Horm. Metab. Res. 2010. Vol. 42. Suppl. 1. P. S3–36.
18. Stumvoll M., Nurjhan N., Perriello G. et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 333. № 9. P. 550–554.
19. Scarpello J.H., Howlett H.C. Metformin therapy and clinical uses // Diab. Vasc. Dis. Res. 2008. Vol. 5. № 3. P. 157–167.
20. Bailey C.J., Turner R.C. Metformin // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 334. № 9. P. 574–579.
21. Gunton J.E., Delhanty P.J., Takahashi S., Baxter R.C. Metformin rapidly increases insulin receptor activation



- in human liver and signals preferentially through insulin-receptor substrate-2 // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. № 3. P. 1323–1332.
22. Luo Z., Zang M., Guo W. AMPK as a metabolic tumor suppressor: control of metabolism and cell growth // Future Oncol. 2010. Vol. 6. № 3. P. 457–470.
 23. Zhou G., Myers R., Li Y. et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action // J. Clin. Invest. 2001. Vol. 108. № 8. P. 1167–1174.
 24. Yoshida T., Okuno A., Tanaka J. et al. Metformin primarily decreases plasma glucose not by gluconeogenesis suppression but by activating glucose utilization in a non-obese type 2 diabetes Goto-Kakizaki rats // Eur. J. Pharmacol. 2009. Vol. 623. № 1–3. P. 141–147.
 25. Mannucci E., Ognibene A., Cremasco F. et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects // Diabetes Care. 2001. Vol. 24. № 3. P. 489–494.
 26. Green B.D., Irwin N., Duffy N.A. et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-IV activity by metformin enhances the anti-diabetic effects of glucagon-like peptide-1 // Eur. J. Pharmacol. 2006. Vol. 547. № 1–3. P. 192–199.
 27. Thondam S.K., Cross A., Cuthbertson D.J. et al. Effects of chronic treatment with metformin on dipeptidyl peptidase-4 activity, glucagon-like peptide 1 and ghrelin in obese patients with type 2 diabetes mellitus // Diabet. Med. 2012. Vol. 29. № 8. P. e205–210.
 28. Hull R.L., Shen Z.P., Watts M.R. et al. Long-term treatment with rosiglitazone and metformin reduces the extent of, but does not prevent, islet amyloid deposition in mice expressing the gene for human islet amyloid polypeptide // Diabetes. 2005. Vol. 54. № 7. P. 2235–2244.
 29. Gu Q., Gu Y., Yang H., Shi Q. Metformin enhances osteogenesis and suppresses adipogenesis of human chorionic villous mesenchymal stem cells // Tohoku J. Exp. Med. 2017. Vol. 241. № 1. P. 13–19.
 30. Chen S.C., Brooks R., Houskeeper J. et al. Metformin suppresses adipogenesis through both AMP-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent mechanisms // Mol. Cell. Endocrinol. 2017. Vol. 440. P. 57–68.
 31. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
 32. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 15. P. 1577–1589.
 33. Kooy A., de Jager J., Lehert P. et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus // Arch. Intern. Med. 2009. Vol. 169. № 6. P. 616–625.
 34. Glucose Lowering in Non-diabetic hyperglycaemia Trial // www.dtu.ox.ac.uk/GLINT/.
 35. Hostalek U., Gwilt M., Hildemann S. Therapeutic use of metformin in prediabetes and diabetes prevention // Drugs. 2015. Vol. 75. № 10. P. 1071–1094.
 36. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler W.C., Fowler S.E. et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study // Lancet. 2009. Vol. 374. № 9702. P. 1677–1686.
 37. Ramachandran A., Snehalatha C., Mary S. et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1) // Diabetologia. 2006. Vol. 49. № 2. P. 289–297.
 38. Wenying Y., Lixiang L., Jinwu Q. et al. The preventive effect of acarbose and metformin on the IGT population from becoming diabetes mellitus: a 3-year multicenter prospective study // Chin. J. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 17. P. 131–134.
 39. Li C.L., Pan C.Y., Lu J.M. et al. Effect of metformin on patients with impaired glucose tolerance // Diabet. Med. 1999. Vol. 16. № 6. P. 477–481.
 40. Iqbal Hydrie M.Z., Basit A., Shera A.S., Hussain A. Effect of intervention in subjects with high risk of diabetes mellitus in Pakistan // J. Nutr. Metab. 2012. Vol. 2012. ID 867604.
 41. Zinman B., Harris S.B., Neuman J. et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study // Lancet. 2010. Vol. 376. № 9735. P. 103–111.

Subdiabetic Hyperglycemia: a Strategy for Preventing Diabetes Mellitus

V.I. Novikov, K.Yu. Novikov

FSBEI HE 'Smolensk State Medical University'

Contact person: Vladimir Ivanovich Novikov, endo@smolgm.ru

Usually, impaired glucose metabolism develops many years before overt manifestations of diabetes mellitus. A risk of developing type 2 diabetes mellitus exists in approx. 70% persons with impaired fasting glycemia and glucose tolerance. Moreover, such conditions per se are associated with damaged micro- and macrovessels as well as nervous system.

Previous studies evidence about necessity and efficacy of treating dysglycemia at prediabetes stage.

Metformin holds a central place in medicated correction of such conditions. Efficacy and safety of metformin was proved by the results from multiple studies.

Key words: prediabetes, impaired glucose tolerance, impaired fasting glycemia, metformin

Эндокринология