



Инсулинорезистентность как ключевой фактор риска сердечно-сосудистых осложнений при предиабете: возможности раннего терапевтического воздействия

Скуридина Д.В., Демидова Т.Ю., Часовская Ю.С.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Несмотря на значительные успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) за последние два десятилетия, они остаются основной причиной смерти во всем мире. Сахарный диабет 2 типа (СД2) и предиабет широко распространены среди лиц с ССЗ и ассоциированы с неблагоприятными исходами. Широкая распространенность углеводных нарушений в популяции связаны преимущественно с развитием инсулинорезистентности (ИР), которая чаще всего представляет собой наиболее ранний дефект, формирующийся на самых ранних этапах кардиометаболического синдрома. Метаанализы наблюдательных исследований свидетельствуют, что взрослые среднего возраста с предиабетом имеют повышенный риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), сердечной недостаточности и смертности от всех причин. Согласно последним данным, при анализе 30-летнего риска предиабет в сравнении с нормогликемией был умеренно связан с риском развития таких осложнений, как АССЗ, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, и смертности от всех причин. Эта связь оставалась значимой даже после учета прогрессирования предиабета до СД2 (относительный риск 1,18; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,12–1,24). Таким образом, предиабет способствует риску развития неблагоприятных клинических исходов даже без прогрессирования до СД. Комплексная терапия, направленная на коррекцию ИР, может обеспечить достижение лучшей компенсации и предупредить развитие каскада кардиометаболических расстройств. В представленном обзоре освещена роль ИР и предиабета в развитии ССЗ и долгосрочные преимущества своевременной диагностики и терапии ранних нарушений углеводного обмена.

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

Для цитирования: Скуридина Д.В., Демидова Т.Ю., Часовская Ю.С. Инсулинорезистентность как ключевой фактор риска сердечно-сосудистых осложнений при предиабете: возможности раннего терапевтического воздействия. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(2): 29–37. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-04



Insulin resistance as a key risk factor for cardiovascular complications in prediabetes: Early therapeutic options

Skuridina D.V., Demidova T.Yu., Chasovskaya Y.S.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Despite significant advances in the treatment of cardiovascular diseases (CVD) over the past two decades, they remain the leading cause of death worldwide. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and prediabetes are widespread among people with CVD and are associated with adverse outcomes. The widespread occurrence of carbohydrate disorders in the population is mainly associated with the development of insulin resistance (IR), which is most often the earliest defect formed at the earliest stages of cardiometabolic syndrome. Meta-analyses of observational studies have shown that middle-aged adults with prediabetes have an increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ARVD), heart failure, and all-cause mortality. According to the latest data, in a 30-year risk analysis, prediabetes was moderately associated with the risk of complications such as CVD, chronic heart failure, chronic kidney disease, and all-cause mortality, compared with normoglycemia. This association remained significant even after taking into account the progression to T2DM (HR 1.18; 95% CI: 1.12–1.24), and 85% (95% CI: 75–94%) of the excess risk of developing any complications with prediabetes remained. That is, the progression of T2DM explains less than a quarter of the risks of clinical outcomes associated with prediabetes. In other words, prediabetes contributes to the risk of adverse clinical outcomes even without T2DM progression. And complex therapy aimed at correcting IR can ensure better compensation and prevent the development of a cascade of cardiometabolic disorders. This review will focus on the role of IR and prediabetes in the development of CVD and the long-term benefits of timely diagnosis and therapy of early carbohydrate metabolism disorders.

Key words: insulin resistance, prediabetes, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, metformin.

For citation: Skuridina D.V., Demidova T.Yu., Chasovskaya Y.S. Insulin resistance as a key risk factor for cardiovascular complications in prediabetes: Early therapeutic options. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(2): 29–37. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-04

Введение

Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) продолжают расти по мере старения населения, что представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения. С 1990 по 2019 годы количество случаев ССЗ в 204 странах мира увеличилось с 271 миллиона до 523 миллионов. Несмотря на значительные успехи в лечении ССЗ за последние два десятилетия, они остаются основной причиной смерти во всем мире. Сахарный диабет 2 типа (СД2) и предиабет широко распространены среди лиц с ССЗ, а их наличие ассоциировано с неблагоприятными исходами [1, 2].

Углеводные нарушения в популяции связаны преимущественно с развитием инсулинорезистентности (ИР), которая чаще всего представляет собой наиболее ранний дефект, формирующийся еще на этапе избыточного веса и ожирения. При этом настороженность врачей первичного звена в отношении своевременного выявления предиабета довольно низкая. Сложившаяся ситуация неизбежно повышает заболеваемость СД2 и увеличивает риски развития сердечно-сосудистых осложнений.

Определение роли ИР и предиабета в развитии ССЗ, разработка эффективных подходов к своевременной диагностике ранних нарушений углеводного обмена и снижению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, инвалидизации и смертности населения являются одними из приоритетных направлений в здравоохранении. По последним данным, в США каждый третий взрослый имеет предиабет — уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) 5,7–6,4% или уровень гликемии натощак 5,6–6,9 ммоль/л [3]. Недавний метаанализ 50 исследований из 43 стран, проведенный Rooney M. R. et al (2025), продемонстрировал, что частота нарушения гликемии натощак (НГН) в популяции достигает 5,8%, а нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) — 9,1% [4].

Согласно оценкам Международной федерации диабета (IDF), к 2030 г. от предиабета будет страдать > 470 млн людей в мире. Среди лиц 20–79 лет прогнозируется возрастание частоты НТГ с 11,0% в 2030 г. до 11,4% в 2045 г., а НГН — с 6,5 до 6,9% соответственно. По российским данным (Дедов И.И. с соавт.) число больных СД2 в нашей стране за период с 2010 по 2022 г. увеличилось с 2036,2/100 тыс. до 3158,8/100 тыс. населения, и на начало 2023 года в Федеральном регистре СД насчитывалось 4962 762 человек (3,31% населения страны) с диабетом, у 92,33% (4,58 млн) из которых был диагностирован СД2. По данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), распространенность предиабета в России, оцененная по НГН, составляет 6,2%, при этом его частота выявления у мужчин выше, чем у женщин — 7,7 против 5,0% ($p < 0,001$) [5].

Инсулинорезистентность как первичное звено кардиометаболических расстройств

Известно, что предиабет выступает фактором риска развития СД2 и его микрососудистых осложнений. Кроме того, метаанализы обсервационных исследований показали, что взрослые среднего возраста с предиабетом имеют повышенный риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), сердечной недостаточности (СН) и смертности от всех причин [6–8]. Более того, есть публикации, подтверждающие потенциальную связь предиабета с повышенным риском онкологических заболеваний — рака печени, эндометрия и желудка / колоректального рака [9].

ИР представляет собой состояние, характеризующееся снижением биологического ответа тканей-мишеней, преимущественно печени, адипоцитов и скелетных мышц, на действие эндогенного или экзогенного инсулина. Инсулин оказывает плеiotропное воздействие, регулируя все виды метаболизма (углеводный, липидный, белковый) и митогенные процессы, включая рост, дифференцировку тканей, синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и транскрипцию генов. Развитие ИР может происходить в различных органах и тканях, что приводит к глюкозотоксичности и опосредованному повышению риска сосудистых заболеваний за счет увеличения уровня липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ), а также стимуляции процессов неферментативного гликирования белков и липидов. Наряду с прочим инсулин вовлечен в регуляцию функций органов и тканей, которые не относятся к инсулинозависимым, в частности эндотелия и сосудистой стенки. В условиях гиперинсулинемии и ИР метаболические пути, регулируемые инсулином, в том числе и не связанные непосредственно с утилизацией глюкозы, подвергаются избыточной активации. Так, в почках этот гормон стимулирует усиленную реабсорбцию натрия, что способствует увеличению внутрисосудистого объема и, как следствие, повышению артериального давления (АД). В яичниках клетки экспрессируют рецепторы к инсулину, которые обладают высокой чувствительностью к изменениям его базальной концентрации. При гиперинсулинемии эти рецепторы индуцируют повышенную продукцию андрогенов, что вызывает гиперандрогению, клинически проявляющуюся гирсутизмом, олигоменореей и поликистозом яичников. В печени, несмотря на то что повышенный уровень инсулина способствует глюконеогенезу, липогенезу, являющийся инсулин-чувствительным процессом, гиперактивируется в условиях сохраненной чувствительности к гормону, что влечет за собой увеличение плотности липопротеидов. В результате развития ИР формируется дислипидемия, характеризующаяся высоким содержанием ТГ и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и сниженным уровнем липопротеидов высокой плотно-

сти (ЛПВП). Все это указывает на вклад дисфункции инсулинового сигналинга в патогенез атеросклероза. В условиях ИР свободные жирные кислоты (СЖК) оказывают повреждающее воздействие на кардиомиоциты, что приводит к гипертрофии и увеличению ригидности миокарда, формируя кардиомиопатию. Следствием этих изменений становятся повышение диастолического давления, снижение ударного объема и нарушение диастолической релаксации.

Таким образом, многообразные клинические проявления, ассоциированные с ИР, представляют собой следствие компенсаторной гиперинсулинемии, направленной на поддержание эугликемии. ИР следует рассматривать в контексте коморбидности с ожирением, нарушениями углеводного обмена, эндотелиальной дисфункцией, атеросклерозом, синдромом поликистозных яичников, липодистрофией, почечной и сердечной недостаточностью ввиду их общей патогенетической взаимосвязи. Следовательно, современная концепция ИР выходит за рамки нарушений углеводного обмена и охватывает изменения в метаболизме липидов и белков, функции эндотелиальных клеток, а также в экспрессии генов.

Предиабет и сердечно-сосудистые исходы

Количественная оценка предиабета как самостоятельного фактора риска ССЗ, независимо от прогрессирования до диабета, может подтвердить высокую важность его ранней коррекции как для снижения рисков развития самого СД2, так и улучшения клинических исходов. Задавшись этими вопросами, Rooney M. R. et al. провели анализ 30-летнего риска осложнений у 10 310 пациентов с предиабетом (табл.), данные которого были опубликованы в начале этого года [4]. Когорта пациентов была подобрана из исследования риска атеросклероза среди населения Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), при этом в 1990–1992 гг. включенные в анализ субъекты не имели установленного диагноза диабета. Среди осложнений оценивались АССЗ, СН, хроническая болезнь почек (ХБП), комбинированная конечная точка (любое осложнение). Также анализировалась смертность от всех причин до и после развития у исследуемых пациентов СД2 с течением времени. В качестве АССЗ учитывались ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ишемический инсульт. Факт ХБП устанавливался на основании госпитализации или смерти, связанных с ХБП, при исходной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин. на 1,73 м², или при ее снижении на ≥25% от исходного уровня, или при терминальной стадии заболевания почек. Из всей выборки у 60% исследуемых уже был диагностирован предиабет, за весь период наблюдения СД2 манифестировал у 30% пациентов, среднее время развития диабета составило 7 лет.

Таблица. Кумулятивная частота исходов в течение 30 лет у людей с предиабетом [4]

Осложнения	Нормогликемия	Предиабет
Любые	68%	77%
Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания	18%	23%
Сердечная недостаточность	18%	25%
Хроническая болезнь почек	32%	36%
Смертность от всех причин	43%	56%

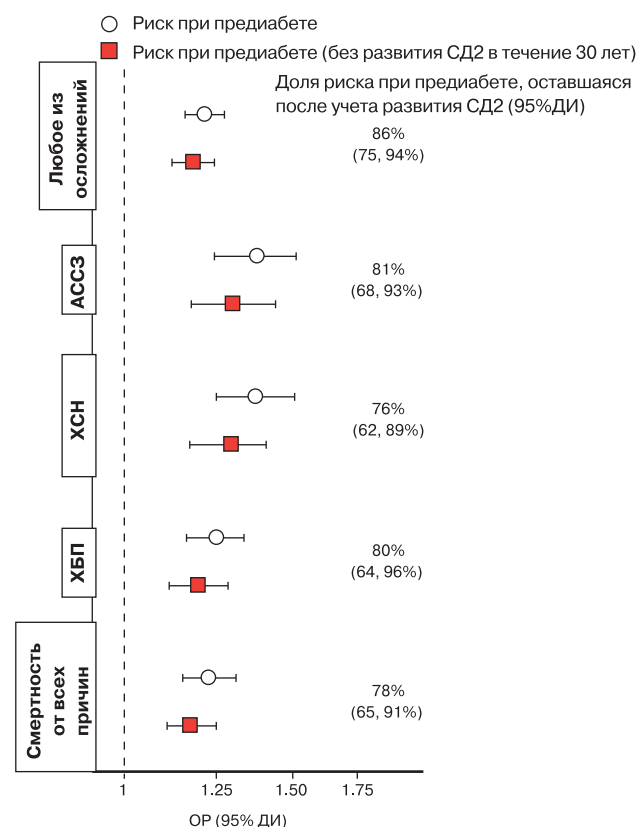


Рисунок 1. Доля риска развития осложнений после учета развития предиабета до сахарного диабета 2 типа [4]

ность от всех причин до и после развития у исследуемых пациентов СД2 с течением времени. В качестве АССЗ учитывались ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ишемический инсульт. Факт ХБП устанавливался на основании госпитализации или смерти, связанных с ХБП, при исходной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин. на 1,73 м², или при ее снижении на ≥25% от исходного уровня, или при терминальной стадии заболевания почек. Из всей выборки у 60% исследуемых уже был диагностирован предиабет, за весь период наблюдения СД2 манифестировал у 30% пациентов, среднее время развития диабета составило 7 лет.

Наличие предиабета ассоциировалось со статистически значимо повышенным долгосрочным риском любых осложнений (относительный риск (ОР) 1,21; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,15–1,27) и каждого осложнения в отдельности (ОРАССЗ 1,3 (95% ДИ: 1,25–1,52); ОР_{СН} 1,37 (95% ДИ: 1,25–1,51); ОР_{ХБП} 1,25 (95% ДИ: 1,16–1,34); ОР_{смертность} 1,23 (95% ДИ: 1,15–1,30)) после поправки на возраст и пол. К концу наблюдения люди, исходно имевшие предиабет, имели самую высокую кумулятивную частоту любых осложнений, независимо от развития диабета со временем.

После учета прогрессирования предиабета до СД2 у пациентов с исходным наличием предиабета в течение 30 лет сохранялись 85% (95% ДИ: 75–94%) избыточного риска любых осложнений (комбинированный исход; рис. 1). В отношении других долгосрочных ос-



Рисунок 2. Ключевые данные анализа 30-летнего риска осложнений у 10,310 пациентов с предиабетом [4]. Hb1Ac – гликированный гемоглобин; ГН – гликемия натощак; СД – сахарный диабет 2; АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; СН – сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

ложнений аналогичные показатели риска были следующими:

- 81% (95% ДИ: 68–93%) – для АССЗ;
- 76% (95% ДИ: 62–89%) – для СН;
- 80% (95% ДИ: 64–96%) – для ХБП;
- 78% (95% ДИ: 65–91%) – для смертности от всех причин.

Ассоциации предиабета с повышенным риском любых осложнений, АССЗ и смертности сохранялись после корректировки на исходные кардиометаболические факторы риска [4]. Избыточный оставшийся риск рассчитывался по формуле: $1 - [(OP_{\text{предиабет}} - OP_{\text{предиабет с риском прогрессирования до СД2}}) / (OP_{\text{предиабет}} - 1)]$ [4].

Обращает на себя внимание тот факт, что респонденты с исходным уровнем HbA1c 6,0–6,4% имели самую сильную связь с неблагоприятными исходами, в то время как у участников с гликемией натощак 5,6–6,9 ммоль/л аналогичная связь была слабой. Вместе с тем ассоциации для предиабета, установленного на основе гликемии натощак 5,6–6,9 ммоль/л с АССЗ, ХБП и смертностью от всех причин, сохранялись после

учета его прогрессирования до диабета, но оказались ослаблены для СН. При учете исходных кардиометаболических факторов риска у пациентов ассоциации уровней HbA1c 5,7–6,4% и 6,0–6,4% с повышенным риском осложнений оставались статистически значимыми. При этом умеренная связь гликемии натощак 5,6–6,9 ммоль/л с осложнениями была полностью объяснена исходными кардиометаболическими факторами риска [4].

Таким образом, предиабет был умеренно связан с риском развития различных осложнений по сравнению с нормогликемией (рис. 2). Эта связь оставалась значимой даже после учета его прогрессирования до СД2 (ОР 1,18; 95% ДИ: 1,12–1,24): 85% (95% ДИ: 75–94%) избыточного риска любых осложнений оставались при наличии предиабета. Иными словами, прогрессирование до СД объясняет менее четверти рисков клинических исходов, связанных с предиабетом. Таким образом, предиабет способствует риску развития неблагоприятных клинических исходов даже без прогрессирования его до диабета.

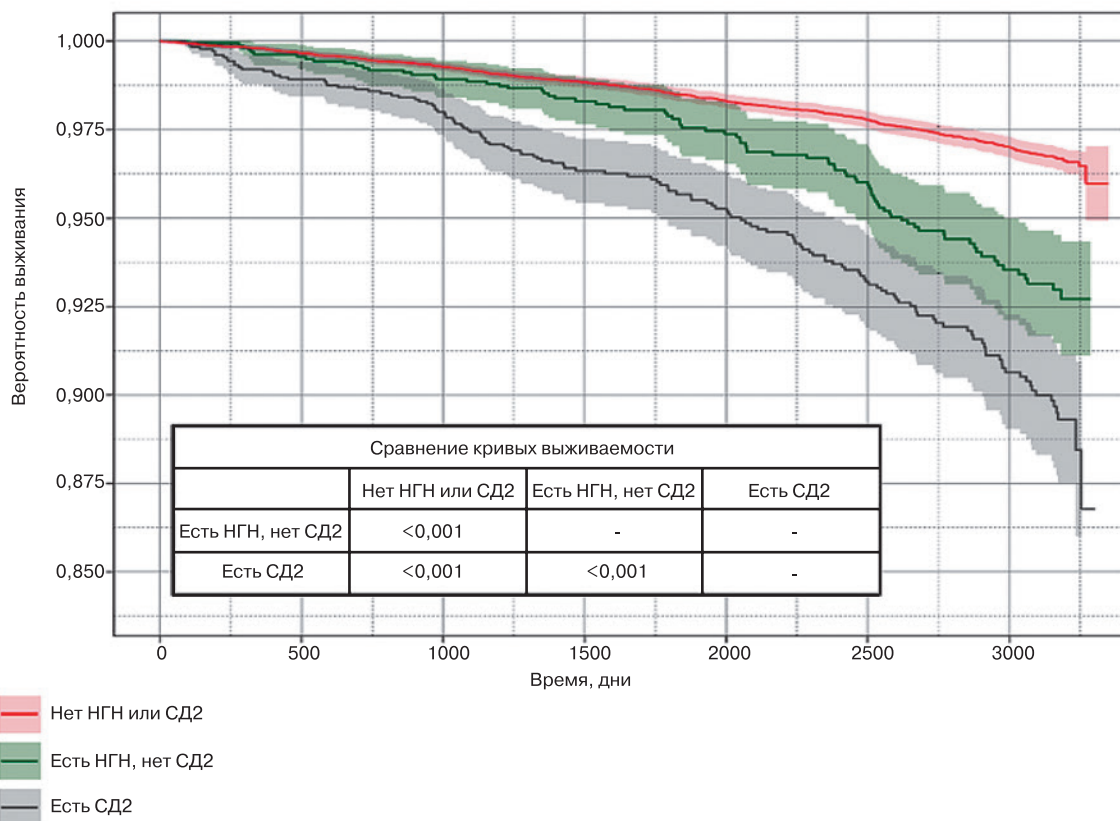


Рисунок 3. Выживаемость в российской популяции в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и нарушения гликемии натощак [5]. НГН – нарушение гликемии натощак; СД2 – сахарный диабет 2 типа.

Согласно отечественным данным, наличие предиабета (НГН) и СД2 сопряжено со статистически значимым ухудшением выживаемости, в том числе сердечно-сосудистой (рис. 3). Однако многофакторный анализ с поправкой на пол, возраст и регион проживания свидетельствует о достоверно значимом вкладе в развитие осложнений только наличия СД2, но не НГН [5].

Новые потенциальные факторы повышения сердечно-сосудистого риска при предиабете

На сегодняшний день целый ряд исследований продемонстрировал тесную связь между статусом саркопении и здоровьем сердечно-сосудистой системы у лиц с диабетом или предиабетом. Ухудшение саркопении увеличивает вероятность ССЗ, тогда как выздоровление снижает этот риск у данной когорты пациентов [10–13].

Исследователи из Китая, используя базу данных Китайского исследования здравоохранения и пенсионного обеспечения (China Health and Retirement Longitudinal Study – CHARLS), изучили роль саркопении в повышении рисков развития ССЗ у людей с СД2 и предиабетом. Для анализа было отобрано в общей сложности 3024 участника. После корректировки данных с учетом сопутствующих факторов у пациентов с саркопенией риск развития сердечно-сосудистых заболеваний также оказался значительно повышен

по сравнению с лицами без саркопении (ОР 1,34; 95% ДИ: 1,04–1,72) [18]. По сравнению с участниками со стабильным статусом без саркопении, те, кто прогрессировал до возможной саркопении/саркопении, имели значительно более высокий риск возникновения новых ССЗ (ОР 1,37; 95% ДИ: 1,08–1,73). Напротив, у пациентов с исходной саркопенией, которые восстановились до статуса без саркопении/возможной саркопении, наблюдался значительно более низкий риск развития новых ССЗ относительно участников со стабильным статусом саркопении (ОР 0,40; 95% ДИ 0,20–0,82). Эти результаты оставались неизменными даже после дальнейшей корректировки данных с учетом использования антигипертензивных и противодиабетических препаратов.

Биологические механизмы, лежащие в основе связи между саркопенией и ССЗ, могут включать общие физиологические пути, такие как системное воспаление, окислительный стресс, чрезмерная активация убиквитин-протеасомной системы и НТГ. При этом в указанных работах результаты оставались значимыми даже после корректировки на традиционные факторы риска ССЗ, что позволяет рассматривать саркопению как дополнительный независимый кардиоваскулярный фактор риска у лиц с диабетом или предиабетом. Это свидетельствует о том, что устранение саркопении может играть существенную роль в профилактике ССЗ.

Современная концепция терапии предиабета: обзор накопленных данных

Накопленные данные свидетельствуют о том, что своевременное выявление лиц с предиабетом и эффективная терапия служат ключом к предотвращению возникновения СД2 и сердечно-сосудистых осложнений. Предполагается, что вмешательство в образ жизни является основным направлением лечения ранних нарушений углеводного обмена. Медикаментозное вмешательство может быть рекомендовано при НГН и НТГ, возрасте <60 лет, индексе массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м², семейном анамнезе СД2 у родственников первой линии, высоком уровне триглицеридов [14].

Уменьшение количества случаев СД2 считается основным критерием оценки эффективности лечебных мероприятий при предиабете. На сегодняшний день есть убедительные доказательства того, что раннее вмешательство, связанные именно с изменением образа жизни и в меньшей степени с приемом метформина, могут значительно снизить заболеваемость СД2 [14–16]. Однако вопрос о том, могут ли ранние эффективные вмешательства при предиабете уменьшить смертность от всех причин, сердечно-сосудистые риски и возникновение микрососудистых осложнений, остается предметом дискуссий [17].

An X. et al. провели в 2023 г. метаанализ 7 исследований, посвященных эффективным вмешательствам при предиабете. В них приняли участие 26 389 пациентов, а общая продолжительность наблюдения составила 178 038,6 человеко-лет. Эти исследования включали оценку влияния акарбозы на сердечно-сосудистую систему (ACE, STOP-Non-insulindependent diabetes mellitus (STOP)), анализ результатов программ профилактики диабета Da Qing и DPP, оценку снижения риска развития диабета при использовании рамиприла и росиглитазона (DREAM-Rosiglitazone), изучение применения натеглинида и валсартана при НТГ (NAVIGATOR-Valsartan), данные о возможностях интенсивного вмешательства в образ жизни в финском исследовании профилактики диабета (FDPS) [9]. Результаты показали, что раннее эффективное терапевтическое вмешательство значительно (на 18%) снизило смертность от всех причин у пациентов с предиабетом без ССЗ в анамнезе (ОР 0,82; 95% ДИ: 0,69–0,98; $p=0,03$), но не у пациентов с уже имеющимся анамнезом ССЗ ($p=0,29$).

Анализ подгрупп, основанный на разнице в индексе массы тела, не продемонстрировал существенных отличий в смертности от всех причин между обычными пациентами ($p=0,08$) и больными с избыточным весом ($p=0,28$). Раннее терапевтическое вмешательство эффективно (на 21%) снизило смертность от всех причин для пациентов с 10-летним сердечно-сосудистым риском $>10\%$ (ОР 0,79; 95% ДИ: 0,66–0,95; $p=0,01$), в то время как эффект не был значимым для пациентов с 10-летним сердечно-сосудистым риском $<10\%$ ($p=0,67$). Получено, что раннее эффективное вмеша-

тельство может снизить сердечно-сосудистую смертность на 23% у пациентов без анамнеза ССЗ (ОР 0,77, 95% ДИ 0,60; 1,00), однако этот результат не достиг статистической значимости ($p=0,05$). У женщин отмечались более низкие показатели сердечно-сосудистой смертности. Уменьшение сердечно-сосудистой смертности на 23% также наблюдалось у молодых людей (ОР 0,77; 95% ДИ: 0,60–1,00), но оно не было статистически значимым ($p=0,05$) [18].

Повышение риска смерти от всех причин и новых случаев нефатальных сердечно-сосудистых событий, возникновения ИБС, ИМ, СН, фибрилляции предсердий, ХБП, некоторых видов рака, деменции при наличии предиабета установлено «зонтичным» обзоре 16 метаанализов проспективных исследований, выполненном Schlesinger S. et al. [19]. В исследовании Rooney M. R. et al. также было обнаружено, что предиабет ассоциируется с повышенным долгосрочным риском осложнений (комбинированные и индивидуальные исходы АССЗ, СН, ХБП, смертность от всех причин) [4]. При этом такие ассоциации сохранялись даже после учета промежуточного прогрессирования предиабета в СД2. Таким образом, предиабет в среднем возрасте может указывать на состояние высокого кардиоренометаболического риска даже тогда, когда СД2 не развивается.

Важно отметить, что сила ассоциаций предиабета с клиническими исходами варьирует в зависимости от критериев постановки диагноза. Наиболее сильная связь с клиническими исходами наблюдается для HbA1c 5,7–6,4% и самая слабая — для гликемии натощак 5,6–6,9 ммоль/л. При этом определение гликемии натощак 5,6–6,9 ммоль/л является высокочувствительным методом диагностики предиабета и охватывает большую часть населения, тогда как выявление предиабета, основанное только на показателе HbA1c, является более специфичным методом и охватывает меньшее количество лиц, но имеющих более высокий сердечно-сосудистый риск. Предиабет, установленный на основе оценки уровня HbA1c, был более тесно связан с осложнениями (ОР 1,4) [4].

В то же время, по данным Schlesinger S. et al., ассоциация со смертностью от всех причин была сильнее для предиабета, определяемого по НТГ, чем по HbA1c [19]. При этом китайскими исследователями Cai X et al. не было обнаружено значительной гетерогенности в отношении риска всех исходов, наблюдаемых для различных определений предиабета (НТГ или НГН) у пациентов с АССЗ, ($p>0,10$) [7].

Так или иначе существующее на сегодняшний день представление о предиабете как о самостоятельном факторе риска развития АССЗ и общей смертности диктует необходимость его ранней коррекции. Современная терапия первой линии при предиабете включает модификацию образа жизни. Лицам с этим состоянием для уменьшения риска развития СД2 рекомендуется снижение массы тела минимум на 5–7%

**Как деревья
жизненно важны
для природы, так
метформин незаменим
для лечения диабета**

Выдающаяся терапия в лечении сахарного диабета 2 типа/ предиабета



**Инструкция по медицинскому
применению ЛП Глюкофаж® Лонг**
ссылка на Государственный реестр
лекарственных средств:



1000 мг



750 мг



500 мг

Информация для специалистов здравоохранения.

СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ГПН — глюкоза плазмы натощак, HbA1c — гликированный гемоглобин (%), ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

1. Timmins P et al. Clin. Pharmacokinet. 2005; 44 (7): 721–729. 2. Derosa G. et al. Drug Design, Development and Therapy. 2017;11:148 1–1488. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственных препаратов Глюкофаж® Лонг 500 мг (ЛРС-002098/10), 750 мг (ЛП-000509) и 1000 мг (ЛП-002396). 4. Blonde L et al. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20:565–72.

5. Russia Pharma Awards 2020 от 15.12.2020 (Премия в области фармации) 1-ое место в номинации «Сахароснижающий препарат с обширной доказательной базой».

от исходной (при наличии ожирения), увеличение физической активности до 150 мин. в неделю (уровень физических нагрузок подбирается индивидуально). Достижение большего снижения массы тела (10% и более) может обеспечить получение более значимых преимуществ. Медикаментозная терапия предиабета (особенно у лиц моложе 60 лет, у пациентов с ИМТ ≥ 35 кг/м² и у женщин с гестационным СД в анамнезе) при отсутствии противопоказаний возможна в тех случаях, если мероприятия по изменению образа жизни не приводят к нормализации показателей углеводного обмена или же имеется очень высокий риск развития СД2 (с целью профилактики последнего). Оценку эффективности немедикаментозной терапии целесообразно осуществлять через 3–6 мес. после постановки диагноза.

Фокус на инсулинорезистентность как ключевой механизм медикаментозной коррекции ранних нарушений углеводного обмена

С учетом накопленных данных в качестве средств лекарственной терапии предиабета на сегодняшний день рассматривают инсулиносенситизирующие препараты, в первую очередь бигуаниды (метформин) [15, 20].

Нарушения чувствительности к инсулину могут возникать на трех уровнях: пререцепторном, рецепторном и пострецепторном. На пререцепторном уровне ИР обусловлена патологическими изменениями молекулы инсулина, секрецией проинсулина вместо инсулина β -клетками поджелудочной железы, а также блокадой взаимодействия этого гормона со своим рецептором на поверхности клеток (например, при ХБП). ИР, развивающаяся на пререцепторном уровне, может быть следствием мутаций в гене, кодирующем инсулин. Наконец, на рецепторном уровне ИР характеризуется снижением количества инсулиновых рецепторов на поверхности клеток или уменьшением их аффинности к инсулину. Однако в большинстве случаев ИР обусловлена дефектами передачи инсулинового сигнала на пострецепторном уровне вследствие структурно-функциональных нарушений белков, участвующих в регуляции сигнальных каскадов.

Основные метаболические эффекты инсулина, в том числе стимуляция захвата глюкозы клетками-мишенями, реализуются посредством сигнального пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и протеинкиназы B (Akt). Под воздействием PI3K происходит образование вторичного мессенджера – фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3) из фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP2), который обеспечивает последующую активацию PI3K/Akt пути. Влияние инсулина на транспорт глюкозы в периферических тканях посредством активации PI3K/Akt пути реализуется путем транслокации транспортера глюкозы GLUT 4 из цитозоля в плазматическую мембрану и по-

следующего переноса глюкозы через мембрану внутрь клетки. Белок IRS-1 связывается с PI3K и активирует ее, что вызывает фосфорилирование и активацию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Исследования демонстрируют, что ингибиторы PI3K и Akt снижают инсулин-стимулированную продукцию оксида азота (NO) [21].

Метформин оказывает многогранное влияние на ИР посредством нескольких взаимосвязанных механизмов. Основным из них считается стимуляция АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK), ключевого регулятора энергетического баланса клетки. Это, в свою очередь, запускает каскад событий, способствующих восстановлению нормального инсулинового сигналинга. Активация AMPK ингибирует mTORC1 (Mammalian Target of Rapamycin Complex 1), снижая фосфорилирование IRS-1 (Insulin Receptor Substrate-1) по сериновым остаткам, что препятствует отрицательной обратной связи и повышает способность инсулина к взаимодействию с рецептором. Кроме того, метформин посредством AMPK стимулирует транслокацию транспортера глюкозы GLUT4 на плазматическую мембрану адипоцитов и мышечных клеток, увеличивая захват глюкозы и уменьшая внутриклеточную глюкозотоксичность. Также этот препарат влияет на экспрессию генов, которые кодируют белки, участвующие в инсулиновом сигналинге, повышая их уровни и способствуя восстановлению нормальной чувствительности к инсулину. Ингибирование протеинтирозинфосфатазы 1B (PTP1B), негативного регулятора инсулинового сигналинга, тоже может быть одним из механизмов действия метформина. Совокупность этих сложных молекулярных механизмов позволяет метформину восстанавливать нарушенные пострецепторные процессы и снижать ИР, улучшая метаболический контроль.

Известно, что СД2 и предиабет имеют общие факторы риска, следовательно, и соответствующие профилактические программы должны иметь общие точки приложения. Для надлежащего управления сердечно-сосудистым риском у взрослых среднего возраста с предиабетом крайне важно достижение целевых значений кардиометаболических параметров, в том числе показателей артериального давления и уровня липидов [22]. Исследование DPP показало, что метформин не имеет преимуществ в лечении предиабета по сравнению с модификацией образа жизни, однако обладает эффективностью в снижении скорости конверсии предиабета в СД2 [9]. Согласно результатам DPP, прием метформина в течение 3 лет уменьшал риск развития СД2 на 31%. Профилактический эффект препарата сохранялся при продлении наблюдения в исследовании DPPOS (оценка проводилась через 10 и 15 лет после рандомизации в DPP) – риск СД2 в группе приема метформина было на 18% ниже по сравнению с плацебо. Длительное наблюдение (до 15 лет) продемонстрировало, что у лиц с предиа-

бетом применение метформина для профилактики СД2 было более эффективным у лиц со следующими исходными характеристиками: уровнем гликемии натощак 6,1–6,9 ммоль/л либо HbA1c 6,0–6,4% или у женщин с гестационным СД в анамнезе [9, 20].

Заключение

Таким образом, ИР является важным патогенетическим звеном, лежащим в основе глюкозо-, инсулино-, липотоксичности и приводящим к развитию СД2, ССЗ, неалкогольной жировой болезни печени

и других заболеваний. В связи с этим на сегодняшний день представляется очевидной необходимость раннего эффективного терапевтического вмешательства при ранних нарушениях углеводного обмена, которое служит не только мерой первичной профилактики диабета и его осложнений, но и путем снижения смертности от всех причин независимо от прогрессирования в СД2. Комплексная терапия, направленная на коррекцию ИР, может обеспечить достижение лучшей компенсации и предупредить развитие каскада кардиометаболических расстройств.

Литература/References

- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141(9): e139–e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO et al.; Global burden of cardiovascular diseases writing group. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(25): 2982–3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- Centers for Disease Control and Prevention (2024). National Diabetes Statistics Report. URL: <https://www.cdc.gov/diabetes/php/data-research/index.html> (date of access – 11.03.2025).
- Rooney MR, Wallace AS, Echouffo Tcheugui JB et al. Prediabetes is associated with elevated risk of clinical outcomes even without progression to diabetes. *Diabetologia*. 2025; 68(2): 357–66. doi: 10.1007/s00125-024-06315-0.
- Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. с соавт. Предиабет: распространенность, ассоциации с сердечно-сосудистыми факторами риска и вклад в выживаемость в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024; 23(5): 4022. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4022.
- Cai X, Liu X, Sun L et al. Prediabetes and the risk of heart failure: A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021; 23(8): 1746–53. doi: 10.1111/dom.14388.
- Cai X, Zhang Y, Li M et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: Updated meta-analysis. *BMJ*. 2020; 370: m2297. doi: 10.1136/bmj.m2297.
- Zhang X, Wu H, Fan B et al. The role of age on the risk relationship between prediabetes and major morbidities and mortality: analysis of the Hong Kong diabetes surveillance database of 2 million Chinese adults. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023; 30: 100599. doi: 10.1016/j.lanwpc.2022.100599.
- An X, Zhang Y, Sun W et al. Early effective intervention can significantly reduce all-cause mortality in prediabetic patients: A systematic review and meta-analysis based on high-quality clinical studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 15: 1294819. doi: 10.3389/fendo.2024.1294819.
- Guo J, Wei Y, Heiland EG, Marsaglia A. Differential impacts of fat and muscle mass on cardiovascular and non-cardiovascular mortality in individuals with type 2 diabetes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024; 15(5): 1930–41. doi: 10.1002/jcsm.13542.
- Zeng F, Huang L, Zhang Y et al. Additive effect of sarcopenia and anemia on the 10-year risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2022; 2022: 2202511. doi: 10.1155/2022/2202511.
- Boonpor J, Pell JP, Ho FK et al. In people with type 2 diabetes, sarcopenia is associated with the incidence of cardiovascular disease: A prospective cohort study from the UK Biobank. *Diabetes Obes Metab*. 2024; 26(2): 524–31. doi: 10.1111/dom.15338.
- Wang X, Zeng Q, Yu X, Li S. Sarcopenia and cardiovascular diseases in individuals with diabetes or prediabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2025; 27(3): e70024. doi: 10.1111/jch.70024.
- Aschner P. IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care chair: Core contributors. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017; 132: 169–70. doi: 10.1016/j.diabres.2017.09.002.
- Echouffo-Tcheugui JB, Perreault L, Ji L, Dagogo-Jack S. Diagnosis and management of prediabetes: A review. *JAMA*. 2023; 329(14): 1206–16. doi: 10.1001/jama.2023.4063.
- Blond MB, Færch K, Herder C et al. The prediabetes conundrum: Striking the balance between risk and resources. *Diabetologia*. 2023; 66(6): 1016–23. doi: 10.1007/s00125-023-05890-y.
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet (London, England)*. 2010; 375(9733): 2215–22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
- Gong Q, Zhang P, Wang J et al.; Da Qing Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(6): 452–61. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30093-2.
- Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresco J et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: Umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia*. 2022; 65(2): 275–85. doi: 10.1007/s00125-021-05592-3.
- Драпкина О.М., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В. с соавт. Диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом врачом-терапевтом в первичном звене здравоохранения. Методические рекомендации. 2-е изд. М.: ООО «Силиция-Полиграф». 2024; 36 с. ISBN 978-5-605-25982-4. doi: 10.15829/ROPNIZ-d100-2024.
- White MF. IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002; 283(3): E413–22. doi: 10.1152/ajpendo.00514.2001.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024; 47(Suppl 1): S179–S218. doi: 10.2337/dc24-S010.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Скуридина Дарья Викторовна — ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID: 0000-0002-6899-4457; e-mail: shurpesha@mail.ru

Демидова Татьяна Юльевна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Часовская Юлия Сергеевна — клинический ординатор кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ORCID: 009-0006-5531-8202; e-mail: g.chasowskaya@gmail.com

*Автор, ответственный за контакт с редакцией.

Рукопись получена 11.03.2025. Рецензия получена 12.05.2025. Принята к публикации 20.05.2025.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

*Daria V. Skuridina — assistant at the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6899-4457; e-mail: shurpesha@mail.ru

Tatiana Yu. Demidova — D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. E-mail: t.y.demidova@gmail.com ORCID: 0000-0001-6385-540X

Yuliya S. Chasovskaya — clinical resident, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 009-0006-5531-8202; e-mail: g.chasowskaya@gmail.com

*Corresponding author.

Received: 11.03.2025. Revision Received: 12.05.2025. Accepted: 20.05.2025.