

ПРЕДИАБЕТ: ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ, СИМПТОМЫ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

С. В. Недогода, И. Н. Барыкина, А. С. Саласюк, В. О. Смирнова, Е. А. Попова

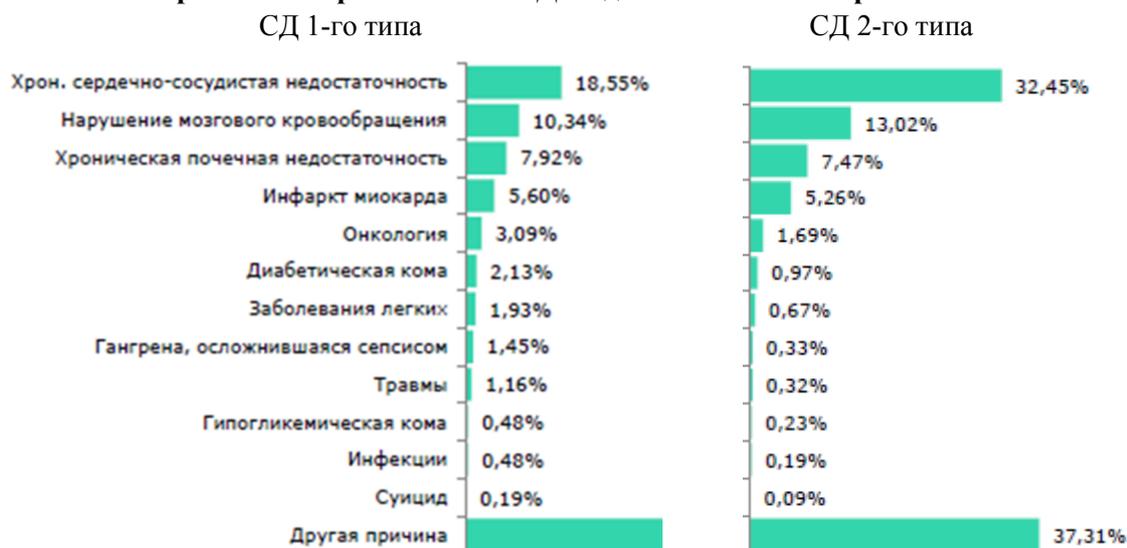
Кафедра терапии и эндокринологии ФУВ

Сахарный диабет (СД) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) взаимно отягощают друг друга. Согласно российским и западным рекомендациям, у пациентов с СД общий сердечно-сосудистый риск признается «высоким», а в случае развития поражения органов-мишеней или наличия факторов риска – «очень высоким» [5].

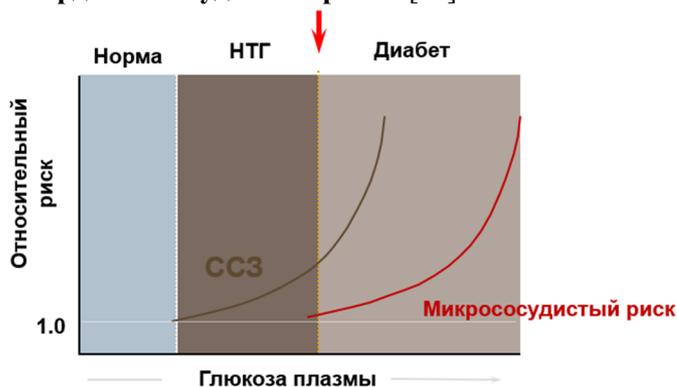
Более 50 % связанной с СД смертности опосредовано сердечно-сосудистой патологией [30], что требует от врачей эндокринологов и кардиологов совместной работы. Высокая распространенность не диагностированного СД 2-го типа (СД2), относительно большое число пациентов с имеющимися осложнениями на момент постановки диагноза, длительная бессимптомная фаза заболевания являются поводом для проведения скрининга нарушений углеводного обмена. Однако высокая распространенность заболевания не всегда означает эффективность проведения скрининговых программ. В крупных рандомизированных

клинических исследованиях, проведенных с целью оценки эффективности скрининга СД2 как в общей популяции (исследование Ely, 4936 человек), так и у лиц с высоким риском СД (исследование ADDITION-Cambridge, 16 047 человек) [27, 28], распространенность не диагностированного СД2 составила от 3 до 4,5 %. Оба исследования в ходе 10-летнего наблюдательного периода не продемонстрировали снижения как общей смертности, так и смертности от ССЗ или СД у лиц с проведенным скринингом по сравнению с отсутствием скрининга [16]. Тем не менее скрининг СД может быть оправдан в конкретных популяциях высокого риска, как, например, у женщин с гестационным СД в анамнезе. Как национальные, так и международные клинические рекомендации обозначают необходимость проведения обследования для реклассификации типа СД в послеродовом периоде [5, 13, 28]. Пациенты с ССЗ также представляют группу высокого риска по развитию СД 2.

Основные причины смерти больных СД по данным ГосРегистра больных за 2014 г.



Когда повышается сердечно-сосудистый риск? [10]

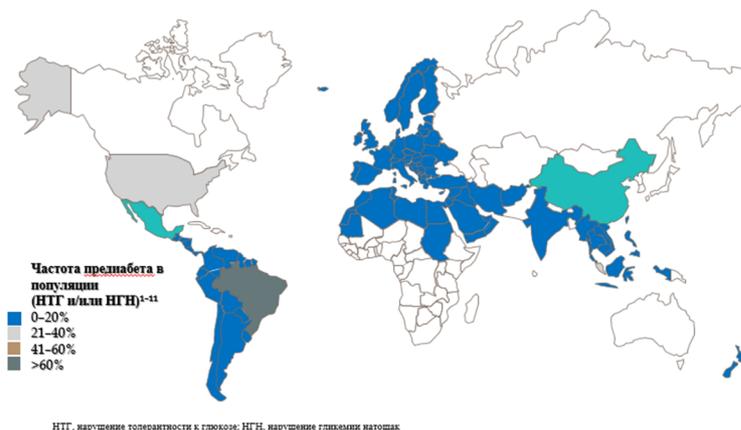


22 Апреля 2013 г. в журнале «Endocrine Practice», издаваемом под эгидой Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологов ААСЕ/АСЕ, опубликованы Обновленные клинические рекомендации ААСЕ по диагностике и лечению СД 2. Впервые клинические рекомендации по терапии диабета предполагают не только изменение образа жизни, диетотерапию и фармакологическую терапию уже страдающих СД 2 пациентов, а включают алгоритм терапии состояний, являющихся патогенетической преамбулой диабета: ожирения, предиа-

бета и сердечно-сосудистых факторов риска. Таким образом, Обновленные клинические рекомендации по ведению СД 2 ААСЕ (2013) позиционируют приоритет профилактического подхода в управлении СД 2: первичную (профилактику возникновения СД 2), вторичную (раннюю диагностику и своевременное выявление заболевания) и третичную профилактику (предотвращение осложнений СД 2) [7].

Предиабет – нарушения углеводного обмена, приводящие к высокому риску развития СД при значениях глюкозы плазмы, недостаточных для постановки диагноза СД.

Распространённость предиабета в мире



НТГ, нарушение толерантности к глюкозе; НГН, нарушение гликемии натощак

Предиабет обусловлен количественным и/или качественным дефицитом инсулина.

В основе предиабета лежат сниженная активность инсулина в гепатоцитах, адипоцитах и мышечной ткани, обусловленная недостаточностью количественной выработки инсулина β-клетками поджелудочной железы, а также снижением чувствительности рецепторов на поверхности клеток к инсулину (инсу-

линорезистентность). Имеющиеся нарушения пострецепторного действия инсулина наряду с прогрессирующим снижением выработки инсулина приводят к повышению глюкозы до значений, соответствующих НГН (6,1–6,9 ммоль/л) и/или НТГ (7,8–11,0 ммоль/л после ПГТТ с 75 г глюкозы) [3].

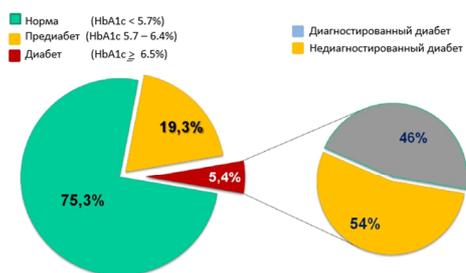
У больных с умеренной гипергликемией основной дефект заключается в снижении чув-

ствительности к инсулину на уровне периферических тканей, главным образом в мышцах. А при гипергликемии натощак дополнительным фактором может являться повышение продукции глюкозы печенью [2].

Согласно данным IDF на 2015 г., общемировая распространенность НТГ среди лиц 20–79 лет составила 6,7 % (4,5–12,1 %), по прогнозам, к 2040 г. данная цифра увеличится до 7,8 % (5,2–14,9 %) [28]. Проведенное в Рос-

сийской Федерации исследование NATION с использованием анкетирования и скринингового определения HbA1c выявило распространенность предиабета в 19,26 % случаев (20 млн) в возрастной группе 20–70 лет у активного населения. Как СД 2, так и предиабет ассоциировались с увеличением массы тела и возрастом обследуемых лиц. Гендерные различия в распространенности нарушений углеводного обмена отсутствовали [6].

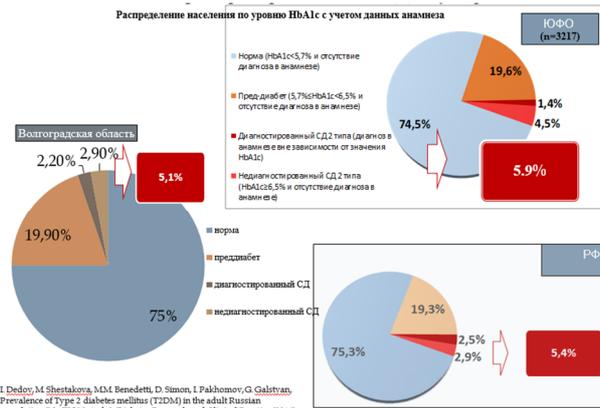
Обследовано 26 620 человек по уровню HbA1c



Более 50% пациентов в РФ не диагностировано

Ivan Dedov, Marina Shestakova, Massimo Masini Benedetti, Dominique Simon, Istvan Falusomay, Gagik Gotsyan. Diabetes Research and Clinical Practice, 2016 (in press)

Распределение населения по уровню HbA1c с учетом данных анамнеза



I. Dedov, M. Shestakova, M.M. Benedetti, D. Simon, I. Falusomay, G. Galst'yan. Prevalence of Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). Diabetes Research and Clinical Practice (2016)

В зависимости от вида нарушений углеводного обмена предиабет подразделяется на НГН и НТГ [9]. Нарушение гликемии натощак диагностируется при значениях ГПН (не менее 8–12 ч после последнего приема пищи) от 6,1 до 6,9 ммоль/л. Нарушение толерантности к глюкозе представляет собой сочетание НГН и недостаточного по своей силе и активности инсулинового ответа на 75 г глюкозы, разведенной в 200–300 мл воды. Нарушение секреторного ответа оценивается в рамках ПГТТ с 75 г глюкозы. Показания к его проведению – НГН или уточнение диагноза у пациентов, относящихся к высокому риску по развитию СД, в том числе тех, у кого при случайном определении значения HbA1c составили 5,7–6,4 %. НТГ определяется при значениях глюкозы плазмы от 7,8 до 11,0 ммоль/л через 120 мин (2 ч) при проведении ПГТТ, при этом гликемия натощак составляет <7,0 ммоль/л. В рамках эпидемиологического исследования (Decode) было показано, что НТГ является мощным фактором риска сердечно-сосудистого поражения и смерти от него [21].

В настоящее время в большинстве случаев предиабет выявляют случайно, в рамках

плановых диспансерных обследований населения или прицельного обследования пациента при подтверждении/исключении нарушений углеводного обмена, в первую очередь СД 2. Особенность предиабета – отсутствие четкой клинической симптоматики, что в первую очередь объясняется незначительной глюкозурией и сохранным обеспечением энергией органов и тканей.

В редких случаях пациенты предъявляют неспецифические жалобы на снижение трудоспособности, повышенную утомляемость, худшее заживление раневых дефектов. В большинстве случаев на первый план выходят избыточная масса тела или ожирение, артериальная гипертензия (АГ) и патология сердечно-сосудистой системы. В рамках имеющейся резистентности к инсулину могут отмечаться выраженные клинические проявления неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), подагрического артрита, гиперурикемия. Часто в анамнезе у женщин прослеживается наличие гестационного СД (ГСД) или крупный плод. Проведенное в Российской Федерации исследование NATION показало корреляцию нарушений углеводного обмена с возрастом

и индексом массы тела (ИМТ) обследованных. Частота невыявленного СД 2 и других нарушений углеводного обмена существенно возрастала с 40–45-летнего возраста.

Сходные данные были получены в различных этнических группах на разных континентах. Нарушения углеводного обмена коррелировали с повышением ИМТ, отягощенным наследственным анамнезом, малоподвижным образом жизни, нарушениями липидного спектра и т. д.

Полученные данные позволили экспертам Американской диабетологической ассоциации сформировать рекомендации по скринингу на СД 2 и другие нарушения углеводного обмена [8].

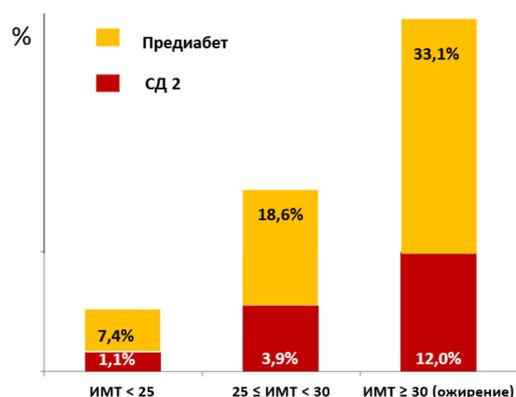
Данные, полученные в исследовании NATION, диктуют необходимость создания отечественных рекомендаций по скринингу и мерам профилактики СД 2.

У лиц с предиабетом высокий риск развития СД 2 типа:

- каждый год у 11 % людей с предиабетом развивается СД 2-го типа;

- предиабет часто ассоциируется с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и приводит к микрососудистым изменениям.

У лиц с предиабетом высокий риск развития СД 2 типа:



Факторы риска ССЗ

- Избыточная масса тела⁴
- Дислипидемия⁴
- Артериальная гипертензия⁴
- Метаболический синдром⁴
- Системное воспаление⁴
- Окислительный стресс⁴

Микрососудистые изменения

- Ретинопатия⁵
- Нефропатия⁶
- Нейропатия⁷

Патофизиология предиабета: инсулинорезистентность, которая компенсируется увеличением секреции инсулина; прогрессирующее снижение массы и функции β-клеток; снижение секреции инсулина; нарушение регуляции уровня глюкозы в крови [12].

Факторы риска развития нарушений углеводного обмена:

- лица 40 лет с ИМТ ≥ 25 кг/м²;
- низкая физическая активность;
- лица первого родства больных СД2;
- женщины с ГСД в анамнезе;
- лица с АГ: ЛПВП-хс 2,8 ммоль/л;
- синдром поликистозных яичников;
- начальные нарушения углеводного обмена.

Физикальное обследование подразумевает оценку общего физического состояния, роста и массы тела. При осмотре у пациентов с предиабетом часто отмечается увеличение окружности талии (>80 см у женщин и >94 см у мужчин), распределение жировой массы имеет место преимущественно на туловище с

относительным уменьшением в области ягодиц и бедер.

У подавляющего числа пациентов отмечаются повышение артериального давления (АД), атерогенные дислипидемии с повышением уровней триглицеридов (ТГ) и относительным снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-ХС), гиперурикемия, нарушения фибринолитических свойств крови.

Лабораторная диагностика

Клиническое состояние	НbA1c, %	ГПН, ммоль/л	ПГТТ, ммоль/л
СД	$\geq 6,5$	$\geq 7,0$	$\geq 11,1$
НТГ	5,7–6,4	6,1–7,0	7,8–11,1
Норма	< 5,7	< 6,1	< 7,8

Исследование крови на НbA1c должно быть выполнено с использованием метода определения НbA1c, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of

Clinical Chemists (IFCC) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, при-

нятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

Кому и как часто следует проводить скрининг

Каждые 3 года	1 раз в год, при наличии
Лица старше 45 лет	<ul style="list-style-type: none"> • ИМТ > 25 кг/м² и/или ОТ > 80 см у женщин, ОТ > 94 см у мужчин; • семейного анамнеза по СД 2 (родители, родные братья и сестры); • малоподвижного образа жизни; • принадлежности к некоторым этническим группам, например, азиатской, афроамериканской, латиноамериканской; • начальных нарушений углеводного обмена по результатам предыдущих исследований; • у женщин с ГСД или рождением крупного плода (4 кг и более) в анамнезе; • ЛПВП-хс < 0,9 ммоль/л; • ТГ > 2,8 ммоль/л; • СПКЯ, черного акантоза, НАЖБП; • АГ

ПРЕДИАБЕТ: лечить или не лечить?

Микро- и макрососудистые изменения, развивающиеся на этапе предиабета, ассоциируются с увеличением риска развития ССЗ уже на этапе выявления СД 2-го типа.

У большинства пациентов с предиабетом развивается СД 2-го типа в последующие годы. Рандомизированные клинические исследования продемонстрировали, что изменение образа жизни и применение лекарственных препаратов приводят к снижению риска развития СД 2-го типа [30].

Лечение предиабета.

Немедикаментозные методы профилактики: успешное изменение образа жизни эффективно в отношении снижения прогрессирования НТГ в СД2. Интенсивное изменение образа жизни в рамках исследования DPP состояло из 16 индивидуальных учебных занятий со специалистом и последующих ежемесячных индивидуальных или групповых занятий.

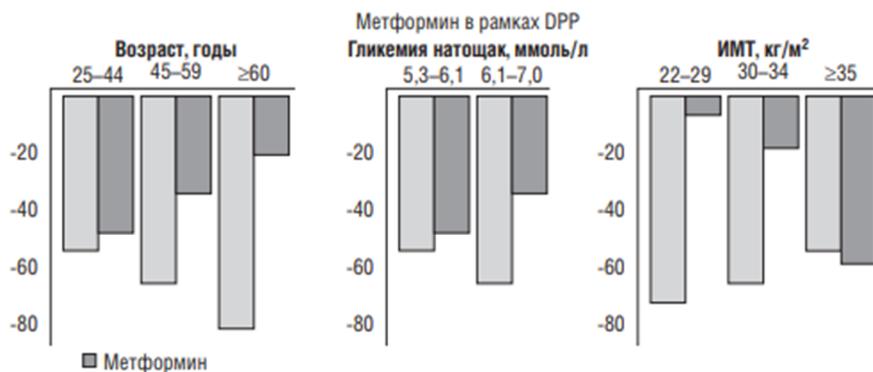
Цель занятий – снижение массы тела на 7 %, соблюдение низкокалорийной диеты с ограничением жиров и умеренные физические нагрузки –150 мин в неделю. Мероприятия по изменению образа жизни, которые проводились в исследовании, сложно применить в реальной клинической практике. Си-

стемы здравоохранения, особенно в развивающихся странах, могут иметь ограниченные экономические и технические ресурсы. Снижение веса на каждый 1 кг у пациентов с НТГ приводит к прогрессивному снижению риска развития СД 2 на 16 %.

Снижение веса на 5–10 % у пациентов с СД 2-го типа способствует снижению риска ангиопатий и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Большинство участников клинических исследований в последующем снова набирали массу тела [4, 25, 26, 31, 32].

В настоящее время наряду с немедикаментозными подходами к профилактике СД2 закончены крупномасштабные исследования с использованием фармацевтических препаратов.

Среди них значимую роль играют исследования с метформинем. В работы включены пациенты с предиабетом, преимущественно с НТГ. Средняя продолжительность наблюдения варьировала от 2,5 до 3 лет, средняя доза препарата составляла 1500–1700 мг. Снижение перехода предиабета в СД 2 в среднем отмечено в 25–40 % случаев, однако при сравнении с нефармакологическими методами у молодых пациентов с ожирением эффективность метформина повышалась и была сопоставима с таковой в группе интенсивного изменения образа жизни.



Эффективность метформина в профилактике сахарного диабета типа 2 в зависимости от массы тела и возраста (адаптировано по: N. Engl. J. Med. 2002; Vol. 346: 393-403)

Основные исследования эффективности метформина у пациентов с предиабетом – DPP [17] и DPPOS [17]. В исследовании DPP [15] было показано, что риск развития СД у лиц с предиабетом в группе изменения образа жизни (диета, 150 мин физической активности в неделю) снижался на 58 % по сравнению с группой плацебо. Прием метформина приводил к снижению риска развития СД на 31 % по сравнению с пациентами из группы плацебо. В дальнейшем исследовании DPP было продлено (DPPOS), оно проводится до настоящего времени. Цель DPPOS [17] – оценка в долгосрочной перспективе вмешательств, инициированных в DPP, по профилактике СД, оценка микрососудистых и нейропатических исходов, факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. По результатам I фазы исследования DPPOS (2002–2008 гг.) риск развития СД в группе изменения образа жизни снижался на 34 %, в группе терапии метформином – на 18 % по сравнению с пациентами из группы плацебо, что подтверждает результаты исследования DPP и демонстрирует ухудшение показателей в группе изменения образа жизни из-за снижения приверженности пациентов указанной интервенции с течением времени. Во II фазе исследования DPPOS (2008 – последний отчет за январь 2014 г.) риск развития СД снижался на 27 % в группе изменения образа жизни и на 18 % в группе терапии метформином, что также свидетельствует о снижении приверженности пациентов комплексу мероприятий, направленных на изменение образа жизни, с течением времени и в то же время демонстрирует стабильное снижение риска развития СД в группе терапии метформином. Кроме того, в данном

исследовании продемонстрировано достоверно более значимое снижение гликемии натощак и более редкое применение сахароснижающих препаратов в группе терапии метформином.

Основное действие метформина направлено на снижение продукции глюкозы печенью посредством повышения чувствительности клеток печени к инсулину, подавления глюконеогенеза из таких его предшественников, как лактат, пируват, глицерол, что нормализует тощачковый уровень глюкозы [2]. К тому же механизм действия метформина направлен на преодоление резистентности тканей к действию инсулина, в основном это касается печени и мышечной ткани, что повышает утилизацию глюкозы тканями и опосредованно улучшает секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы (снижение компенсаторной гиперинсулинемии). Метформин снижает гипергликемию, не приводя к развитию гипогликемии. Препарат не стимулирует секрецию инсулина и не оказывает гипогликемического эффекта у здоровых лиц.

Метформин оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и ТГ. На фоне приема препарата масса тела либо остается стабильной, либо умеренно снижается. При предиабете метформин обычного высвобождения (время достижения максимальной концентрации в плазме крови составляет 2,5 ч) целесообразно принимать 2 раза в сутки с целью улучшения секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы (снижение компенсаторной гиперинсулинемии). Перед назначением препарата следует убедиться в отсутствии противопоказаний к назначению метформина.

Клинические исследования применения метформина при предиабете [10, 14, 15, 16, 17, 22, 23]

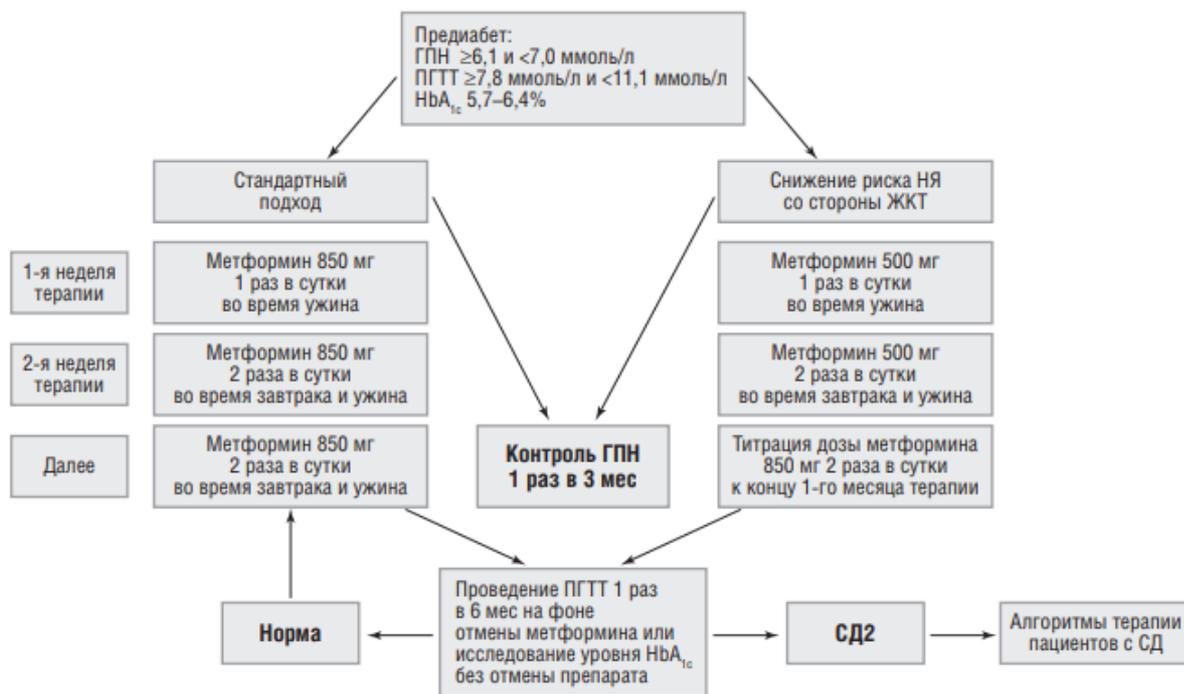
Исследование	Вид	Количество участников, длительность	Критерии отбора	Дозировка	Сравнение	Изменение риска (%)
DPP ¹	РКИ	3234, 2.8 года	НТГ/НГН	2x850мг	Плацебо+сИОЖ	-31
DPPOS ^{2,3}	РКИ, открытое, продленный период наблюдения	2766, 10.7 года	НТГ/НГН	2x850мг	Плацебо+нИОЖ	-18
IDPP ⁴	РКИ	531, 2.5 года	НТГ	2x500мг	Плацебо+сИОЖ	-26
Wenying ⁵	КИ	321, 3 года	НТГ	3x250мг	Плацебо+сИОЖ	-77
Li ⁶	РКИ, двойное слепое	70, 1 год	НТГ	3x250мг	Плацебо	-66
Iqbal Hydrie ⁷	РКИ	317, 1.5 года	НТГ	3x250мг	сИОЖ	-77
CANOE ⁸	РКИ, двойное слепое	207, 3.9 года	НТГ	2x250мг+росиглитазон	Плацебо+сИОЖ	-66



По результатам исследований DPP и DPPOS в России 6 июля 2016 г. в инструкции по медицинскому применению препарата «Глюкофаж» было одобрено показание: профилактика СД 2 у пациентов с предиабетом и дополнительными факторами риска развития СД 2.

В качестве начальной дозы препарата при предиабете целесообразно применять 850 мг 1 раз в сутки во время ужина в течение 1-й недели терапии. Со 2-й недели терапии рекомендуется увеличить дозу препарата до 850 мг 2 раза в сутки (во время завтрака и ужина) и

продолжить прием препарата по данной схеме в последующем. С целью снижения риска развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта можно начинать терапию с 500 мг 1 раз в сутки в течение 1-й недели терапии (во время последнего приема пищи) с последующим увеличением дозы до 850 мг 2 раза в сутки к концу первого месяца терапии. ГПН следует контролировать с частотой 1 раз в 3 месяц. Целесообразно проводить ПГТТ 1 раз в 6 месяцев на фоне отмены препарата или исследование HbA1c без отмены препарата с целью исключения СД 2.

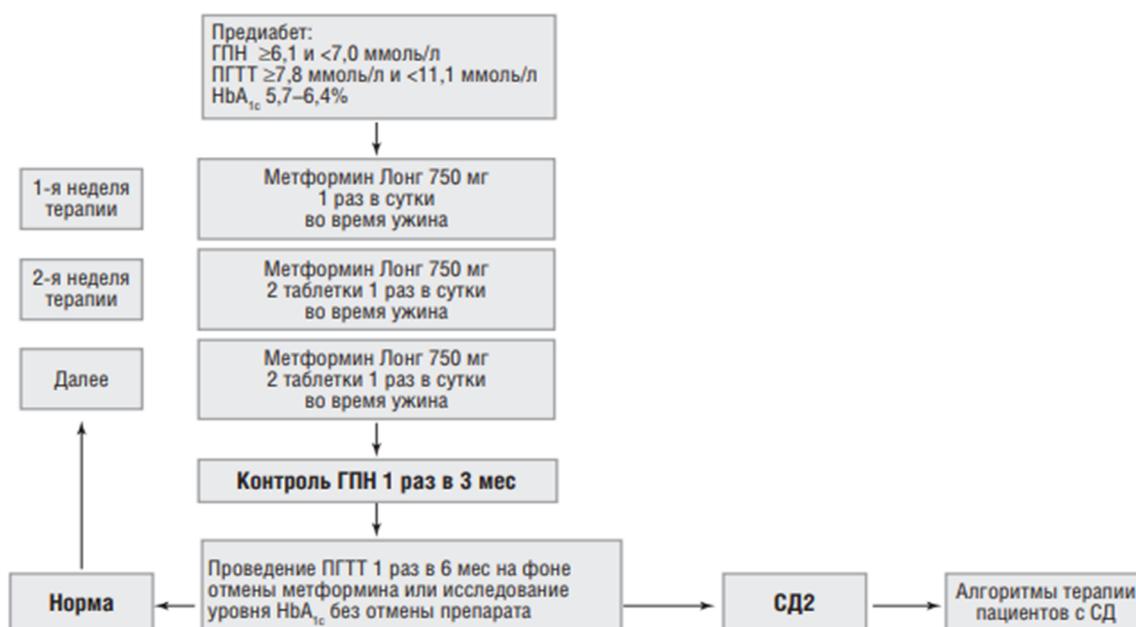


Алгоритм терапии преиабета метформином
НЯ – нежелательные явления; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

При условии непереносимости метформина обычного высвобождения или низкой приверженности пациента терапии из-за кратности приема (2 раза в сутки) целесообразно рекомендовать применение метформина замедленного высвобождения (пролонгирован-

ного действия) 750 мг – 2 таблетки во время ужина.

Эти данные, а также фармакоэкономические расчеты позволяют рекомендовать назначение метформина пациентам с преиабетом на территории РФ.



Алгоритм терапии преиабета метформином пролонгированного действия

Другие препараты для лечения предиабета

Исследование	Вид	Количество участников, продолжительность	Критерии отбора	Препарат	Доза	Сравнение	Изменение риска (%)
CANOE ¹	РКИ, ДСИ	207 3,9 года	НТГ	Росиглитазон	2x2мг + метформин	Плацебо + сИОЖ	-66
DREAM ²	РКИ	5269 3 года	НТГ/НГН	Росиглитазон	8мг	Плацебо + сИОЖ	-60
TRIPOD ³	РКИ, ДСИ	266 2,5 года	ГСД в анамнезе	Троглитазон	400мг	Плацебо	-55
Act NOW ⁴	РКИ, ДСИ	602 2,4 года	НТГ	Пиоглитазон	45мг	Плацебо + сИОЖ	-72
IDPP-2 ⁵	РКИ, ДСИ	407 5 лет	НТГ	Пиоглитазон	30мг	Плацебо + сИОЖ	---

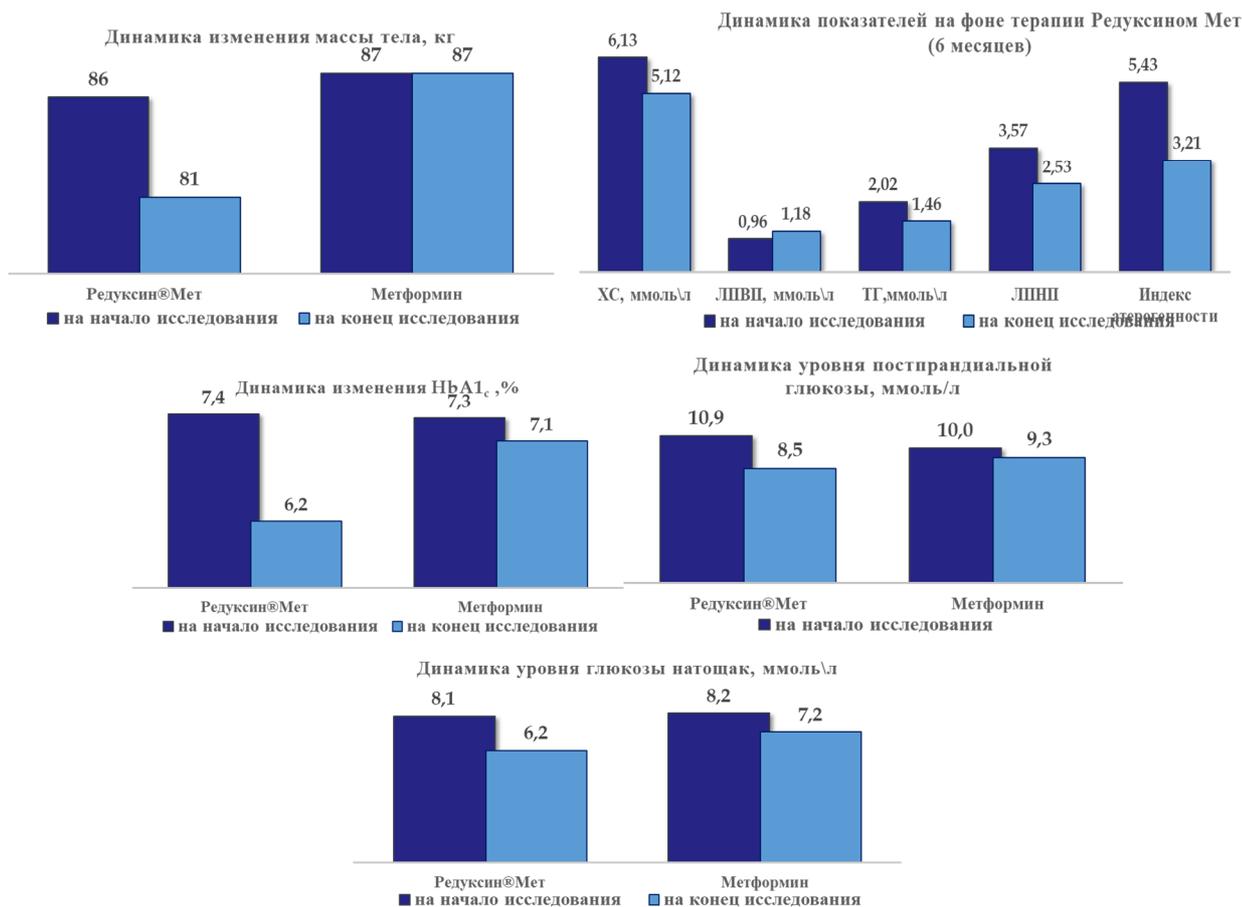
Исследование	Вид	Количество участников, продолжительность	Критерии отбора	Препарат	Доза	Сравнение	Изменение риска (%)
STOP NIDDM ¹	РКИ, ДСИ	1429 3.3 года	НТГ/НГН	Акарбоза	3x100мг	Плацебо	-25
Kawamori ²	РКИ, ДСИ	1780 1 год	НТГ	Воглибоза	3x0.2мг	Плацебо+сИОЖ	-41
XENDOS ³	РКИ, ДСИ	3305 4 года	НТГ/ожирение	Орлистат	3x120мг	Плацебо+сИОЖ	-37
SEQUEL ⁴	РКИ, ДСИ	475 2 года	НТГ/НГН/МС	Фентермин, топирамат	7.5-15мг 46-92мг	Плацебо+сИОЖ	-71 до -79
BLOOM /BLOSSOM ⁵	РКИ, ДСИ	6136 1 год	НГН/*ГГ	Лоркасерин	2x10мг	Плацебо+сИОЖ	-36 (ГГ)
NAVIGATOR ⁶	РКИ, ДСИ	9306 5 лет	НТГ	Натеглинид	3x60мг	Плацебо+сИОЖ	+7

Изменение в инструкции к применению РедуксинаМет: показан для снижения массы тела при алиментарном ожирении с индексом массы тела 27 кг/м² и более в сочетании с СД 2-го типа и дислипидемией.

Для снижения массы тела при алиментарном ожирении с индексом массы тела более 30 кг/м² у пациентов с предиабетом и дополнительными факторами риска развития

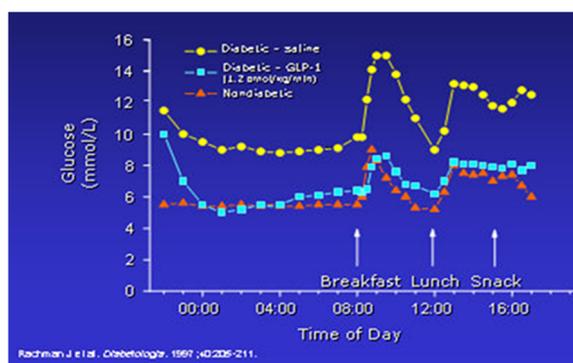
СД 2-го типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля.

Снижение веса на фоне комбинированной терапии сибутрамина и метформина способствует улучшению показателей углеводного и липидного обмена, способствует профилактике развития сосудистых осложнений СД 2-го типа.



Гипотеза: назначение иДПП-4 пациентам с предиабетом может быть профилактикой развития СД 2. Пациенты с предиабетом требуют ежегодного диспансерного наблюдения врачом-эндокринологом или терапевтом. Основная задача назначения метформина – про-

филактика ухудшения состояния углеводного обмена и развития СД 2. В этой связи целесообразно исследовать ГПН и HbA1c как наиболее простые маркеры нарушений углеводного обмена. При невозможности определения HbA1c целесообразно проведение ПГТТ.



Заключение

Таким образом, изменение образа жизни с низкокалорийным питанием, физические нагрузки не менее 150 минут в неделю и снижение массы тела на 5–7 % – первичная стратегия профилактики СД. Изменение образа жизни со снижением массы тела может быть трудно осуществимым мероприятием в повсе-

дневной практике. Медикаментозное лечение является обоснованным выбором как дополнение к диете и физическим нагрузкам у пациентов без достаточного клинического ответа на изменение образа жизни. Польза от терапии должна быть сопоставима с безопасностью и переносимостью лечебного воздействия [9, 19, 24, 29].

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой (7-й выпуск) / И. И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18.
2. Аметов А. С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения / А. С. Аметов. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Т. 1. – С. 84–85.
3. Атлас IDF. 7-е изд. – 2015.
4. Бурков, С. Г. Избыточный вес и ожирение – проблема медицинская, а не косметическая / С. Г. Бурков, А. Я. Ивлева // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 3. – С. 15–19.
5. Дедов, И. И. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, № 3 – С. 5–22.
6. Дедов, И. И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. П. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104–112.
7. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 / A. J. Garber [et al.] // J. Endocr. Pract. – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 327–336.
8. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017 // J. Clin. Appl. Res. Educ. – 2007. – Vol. 40, Supp. 1 – 2017.
9. Can. J. Diabet / Lau W. C. [et al.]. – 2015. – № 39. – P. 134–141.
10. Chin. J. Endocrinol. Metab. / Y. Wenying [et al.]. – 2001. – № 17. – P. 131–134;
11. Diabet Med. / C. L. Li [et al.]. – 1999. – № 16. – P. 477–481.
12. Diabetes Care / D. M. Nathan [et al.]. – 2007. – № 30 (3). – P. 753–759.
13. Diabetes in Pregnancy // Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period. – London, 2008.
14. Diabetologia / A. Ramachandran [et al.]. – 2006. – № 49. – P. 289–297.
15. DPP Research Group // Lancet. – 2009. – № 374. – P. 1677–1686.
16. DPP Research Group // N. Engl. J. Med. – 2002. – № 346. – P. 393–403.
17. DPPOS // Lancet Diabetes Endocrinol, published online September 14. – 2015.
18. Effect of population screening for type 2 diabetes on mortality: long-term follow-up of the Ely cohort / Simmons R. K. [et al.] // Diabetologia. – 2010. – № 54 (2). – P. 312–319.
19. Expert opin Pharmacother / G. Daniele [et al.]. – 2014. – № 15 (14). – P. 283–288.
20. Gerstein // Diabetes Medicine. – 1997.
21. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and ADA diagnostic criteria. The DECODE study group // Lancet. – 1999. – Vol. 354, № 9179. – P. 617–621.
22. J. Nutr. Metab. / M. Z. Iqbal Hydrie [et al.]. – 2012. – P. 867604.
23. Lancet / B. Zinman [et al.]. – 2010. – № 376. – P. 103–111.
24. Med. Clin. N. Am. / R. Ratner [et al.]. – 2011. – № 95. – P. 385–395.
25. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or met-formin / W. C. Knowler [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2002. – № 346. – P. 393–403.
26. Sarwer, D. B. A review of the relationships between extreme obesity, quality of life, and sexual function / D. B. Sarwer, M. Lavery, J. C. Spitzer // Obesity surgery. – 2012. – Vol. 22, № 4. – P. 668–676.
27. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial / R. K. Simmons [et al.] // The Lancet. – 2012. – № 380 (9855). – P. 1741–1748.
28. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV (7th edition). / I. I. Dedov [et al.] // Diabetes mellitus. – 2018. – № 18.
29. Ther Adv Endocrinol Metab / G. Matfin [et al.]. – 2010. – № 1 (1). – P. 14.
30. Therapeut Clin Risk Managem / K. C. Portero McLellan [et al.]. – 2014. – № 10. – P. 173–188.
31. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. – 1998. – № 352. – P. 837–853.
32. Xavier Pi-Sunyer F. Weight Loss and Mortality in Type 2 Diabetes / F. Xavier Pi-Sunyer // Diabetes care. – Vol. 23, № 10. – 2000.