

Предиабет – окно возможностей для профилактических вмешательств. Часть 1

Т.В. Адашева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>, adashtv@mail.ru

Е.Е. Губернаторова¹, <https://orcid.org/0009-0009-4149-9497>, creativeone@list.ru

Е.И. Фомина², <https://orcid.org/0009-0005-9986-243X>, fomina.elizaveta.i@gmail.com

Е.Г. Лобанова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3426-1853>, e.g.lobanova@mail.ru

¹ Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

² Диагностический центр № 5 с поликлиническим отделением; 127572, Россия, Москва, ул. Абрамцевская, д. 16, стр. 1

Резюме

Предиабет (ПД) является ярким представителем состояний, именуемых в современной клинической медицине предболезнями. Распространенность нарушений углеводного обмена увеличивается с каждым годом. Патфизиологические изменения при предиабете многочисленны и представлены в том числе на генетическом уровне так называемой «метаболической памятью». Уже на этапе предиабета начинают формироваться изменения со стороны различных органов и систем, характерные для гипергликемии. Цель обзора – представить современные данные по эпидемиологии, патофизиологии предиабета, его осложнениям. В статье представлены статистические и прогностические данные по распространенности предиабета, приведенны эпидемиологические данные по России и в мире, обсуждаются современные представления о трансформации ранних нарушений углеводного обмена в диабет. Большой раздел посвящен описанию патофизиологии осложнений длительной гипергликемии со стороны сердечно-сосудистой системы, печени, репродуктивной системы, почек, онкогенеза. Представлены патофизиологические и клинические особенности ранних нарушений углеводного обмена – нарушенной гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе. В статье обсуждаются механизмы развития метаболической памяти и ее роль в развитии ранних осложнений предиабета. Проанализированы данные последних исследований, изучающих патогенез органных повреждений при предиабете – механизмы развития жировой болезни печени, факторы риска онкогенеза, репродуктивные нарушения, рассматриваются механизмы клеточного старения при предиабете, микрососудистые и макрососудистые осложнения с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, патофизиология нефропатии. Анализ современных эпидемиологических и прогностических данных, результатов фундаментальных и клинических исследований подтверждает актуальность проблемы ранней диагностики предиабета и обосновывает необходимость активной терапевтической тактики.

Ключевые слова: нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, инсулинорезистентность, факторы риска, метаболическая память

Для цитирования: Адашева ТВ, Губернаторова ЕЕ, Фомина ЕИ, Лобанова ЕГ. Предиабет – окно возможностей для профилактических вмешательств. Часть 1. *Медицинский совет*. 2025;19(16):128–141. <https://doi.org/10.21518/ms2025-407>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prediabetes is a window of opportunity for preventive interventions. Part 1

Tatiana V. Adasheva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>, adashtv@mail.ru

Ekaterina E. Gubernatorova¹, <https://orcid.org/0009-0009-4149-9497>, creativeone@list.ru

Elizaveta I. Fomina², <https://orcid.org/0009-0005-9986-243X>, fomina.elizaveta.i@gmail.com

Elena G. Lobanova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3426-1853>, e.g.lobanova@mail.ru

¹ Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

² Diagnostic Center No. 5 with Polyclinic Department; 16, Bldg. 1, Abramtsevskaia St., Moscow, 127572, Russia

Abstract

Prediabetes (PD) is a prominent example of conditions known as pre-existing disease in modern clinical medicine. The prevalence of carbohydrate metabolism disorders increases every year. Pathophysiological changes in prediabetes are numerous and are represented, among other things, at the genetic level, the so-called “metabolic memory”. Already at the prediabetes stage, changes in various organs and systems characteristic of hyperglycemia begin to form. The purpose of the review is to present modern data on the epidemiology, pathobiology of prediabetes, and its complications. The article presents statistical and prognostic data on the prevalence of prediabetes, provides epidemiological data for Russia and the world, and discusses modern ideas about the transformation of early carbohydrate metabolism disorders into diabetes. A large section is devoted to the description of the pathophysiology of complications of long-term hyperglycemia from the cardiovascular system, liver, reproductive system, kidneys, and oncogenesis. The pathophysiological and clinical features of early carbohydrate metabolism disorders – impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance – are presented. The article discusses the mechanisms

of metabolic memory development and its role in the development of early complications of prediabetes. The data of the latest studies studying the pathogenesis of organ damage in prediabetes are analyzed – the mechanisms of fatty liver disease development, risk factors for oncogenesis, reproductive disorders, the mechanisms of cellular aging in prediabetes, microvascular and macrovascular complications with the development of cardiovascular diseases, the pathobiology of nephropathy are considered. The analysis of modern epidemiological and prognostic data, the results of fundamental and clinical studies confirms the relevance of the problem of early diagnosis of prediabetes and substantiates the need for active therapeutic tactics.

Keywords: impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, insulin resistance, risk factors, metabolic memory

For citation: Adasheva TV, Gubernatorova EE, Fomina EI, Lobanova EG. Prediabetes is a window of opportunity for preventive interventions. Part 1. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(16):128–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-407>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Предиабет (ПД) является ярким представителем состояний, именуемых в современной клинической медицине предболезнями. К подобным состояниям относятся предгипертония (высокое нормальное или повышенное артериальное давление), пре-ХОБЛ и т. д. Общей характеристикой подобных состояний является диагностический подход, основанный на цифровом значении того или иного показателя, который был выбран точкой отсечения на определенном этапе в результате проведенных на тот момент клинических и эпидемиологических исследований. Далее, с течением времени, происходило накопление новых данных о наличии повышенного риска прогрессирования заболевания и осложнений при более низких значениях показателя и выделялось понятие предболезни. В стратификации артериального давления (АД) при артериальной гипертензии (АГ) уже происходят изменения со снижением порога диагностики АГ с уровня 130/80 мм рт. ст. (Американские клинические рекомендации 2017 г.).

Предиабет – это нарушение углеводного обмена, при котором гликемия не достигает критериев сахарного диабета (СД), но превышены нормальные значения глюкозы крови (включает нарушенную гликемию натощак (НГН) и нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ)) [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

К 2021 г. распространенность предиабета составила около 720 млн человек в мире. Прогнозируют, что к 2045 г. этот показатель может приблизиться к 1 млрд человек [2].

Распространенность ПД связана с региональными особенностями. Это зависит от национальных пищевых предпочтений, генетических характеристик и критериев диагностики предиабета, принятых в стране. В России распространенность ПД по результатам исследования NATION составила 19,3% среди лиц 20–79 лет. В ходе исследования установлено, что более чем у 50% людей, имевших лабораторные признаки СД, ПД ранее не диагностировали [3]. По данным исследования ЭССЕ-РФ2 среди лиц 25–64 лет частота ПД, в частности НГН, оценивалась в 6,2% (7,7% у мужчин и 5,0% у женщин) [4]. В Индии к 2019 г. распространенность ПД достигла 25,2 млн человек с прогнозируемым ростом к 2045 г. до 35,7 млн человек [5]. Частота встречаемости ПД в Китае за 10 лет возросла с 15,5 до 38,1% [6–8].

В продольном Балтиморском исследовании старения выявлено, что ежегодный прирост ПД составляет 6,2%. А в исследовании по патофизиологии ПД у людей с отягощенной наследственностью по СД 2-го типа ежегодный прирост составил 11% [9–11].

В связи с этим многие клинические рекомендации предлагают проводить скрининг дисгликемии в целях раннего выявления заболевания.

ФАКТОРЫ РИСКА

Факторы риска ПД не отличаются от таковых у СД 2-го типа [12]:

- возраст старше 45 лет;
- избыточная масса тела и ожирение (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м²);
- семейный анамнез СД (родители или братья / сестры с СД 2-го типа);
- гестационный сахарный диабет (ГСД) или рождение крупного плода в анамнезе;
- артериальная гипертензия;
- привычно низкая физическая активность;
- уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) $\leq 0,9$ ммоль/л и/или уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 2,82$ ммоль/л;
- синдром поликистозных яичников;
- наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Рост заболеваемости СД за последние десятилетия связывают с увеличением количества людей с избыточной массой тела и ожирением. В исследовании NATION частота диагностики ПД и СД 2-го типа увеличивалась по мере увеличения ИМТ (табл. 1) [3]. В национальной выборке США более 80% людей с ПД имели избыточный вес или ожирение [3].

- **Таблица 1.** Частота выявления предиабета и сахарного диабета 2-го типа в зависимости от индекса массы тела [3]
- **Table 1.** The frequency of detection of prediabetes and type 2 diabetes mellitus depends on body mass index [3]

ИМТ	Частота предиабета	Частота СД 2-го типа
Менее 25	7,4	1,1
25–30	18,6	3,9
Более 30	33,1	12,0

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет.

В ходе Балтиморского исследования старения была выявлена прямая взаимосвязь развития ПД с увеличением массы тела и развитием инсулинорезистентности (ИР) в сочетании с дисфункцией бета-клеток, которые развивались одновременно. Однако у лиц, которые имели хороший ответ секреции инсулина на поступающую глюкозу, даже при увеличении массы тела, сохранялся нормальный уровень гликемии [13–15].

Это подтверждается также данными посмертного исследования: при ПД выявлено относительное уменьшение объема бета-клеток поджелудочной железы на 40% по сравнению с пациентами с нормогликемией [16].

Более того, недоношенные дети и с низкой массой тела при рождении имеют исходно низкий пул β -клеток поджелудочной железы и выше риск развития СД 2-го типа во взрослом возрасте. Эти изменения более выражены при задержке внутриутробного развития из-за нарушения формирования и повреждения эндокринной функции поджелудочной железы [17]. Также имеется взаимосвязь малого веса при рождении с тенденцией к более быстрому набору веса во взрослом возрасте, что значительно повышает риск развития ПД и СД.

С другой стороны, повышенные значения массы тела при рождении так же увеличивают частоту ожирения, ПД, СД, ИР. В ходе метаанализа выявлено, что при низкой массе при рождении наблюдались более высокие показатели НОМА-IR, а риск аномальной толерантности к глюкозе был выше, чем при нормальной или избыточной массе новорожденного [17].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Поскольку уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) отражает средний уровень глюкозы за 3 мес., при повышении HbA1c может наблюдаться НТГ и/или НГН [18].

Следует отметить, что пациенты с НГН, как правило, мужчины и моложе, в то время как характеристики НТГ – женщины и лица старшего возраста, и у них также есть небольшие различия в факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 2) [19–21].

При развитии изолированной НГН нарушается эндогенная выработка глюкозы в результате резистентности печени к инсулину и снижения печеночного клиренса глюкозы [22, 23]. Преимущественно нарушается ранняя и первая фазы секреции инсулина, при этом чувствительность тканей к инсулину сохраняется, что приводит к нормальным уровням постпрандиальной глюкозы при пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ) и повышенном уровне натощак (табл. 2) [24].

При НТГ в качестве очага инсулинорезистентности выступает скелетная мускулатура [25]. Доказано, что скорость утилизации глюкозы на 42–48% ниже при НТГ по сравнению с НГН [22, 26]. А чувствительность всего организма к инсулину при НТГ в среднем ниже на 15–30%, чем при изолированной НГН [27–29] (табл. 3).

Важным аспектом влияния нарушений углеводного обмена на риски осложнений является метаболическая память.

● **Таблица 2.** Отличительные особенности нарушенной гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе [18]

● **Table 2.** Distinctive features of IFG and IGT [18]

Признак	НГН	НТГ
Демография	Мужчины > Женщины	Мужчины < Женщины
	Моложе	Старше
Липиды	Высокий уровень ТГ	---
	Низкий уровень ЛПВП	---
Очаг инсулинорезистентности	Печень	Скелетные мышцы
Тип дефекта β -клеток	Нарушение 1 фазы секреции инсулина	Нарушение 2 фазы секреции инсулина

Примечание. НГН – нарушенная гликемия натощак, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе.

● **Таблица 3.** Отличительные особенности патофизиологии ранних нарушений углеводного обмена [30]

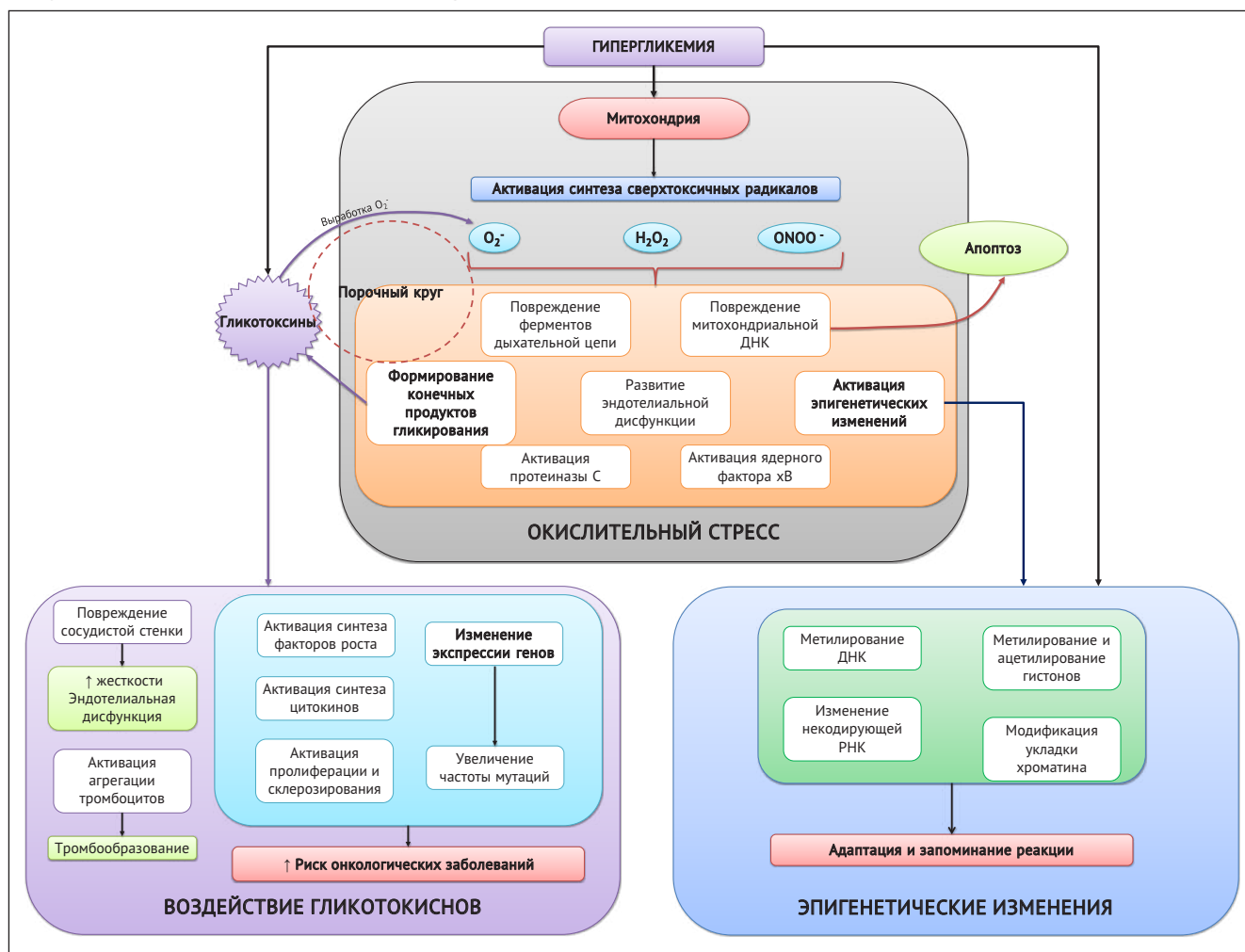
● **Table 3.** Distinctive features of the pathophysiology of early disorders of carbohydrate metabolism [30]

Патофизиология	НГН	НТГ	НГН / НТГ
Мышцы			
Чувствительность к инсулину	Не изменена	Снижена	Снижена
Печень			
Чувствительность к инсулину	Снижена	Не изменена	Снижена
Продукция глюкозы печенью	Повышена	Не изменена	Повышена
Поджелудочная железа			
Первая фаза секреции инсулина	Снижена	Снижена или не изменена	Снижена
Секреция глюкагона	Повышена	Повышена	Повышена
Жировая ткань			
Чувствительность к инсулину	Снижена	Снижена	Недостаточно данных
Секреция незэстерифицированных жирных кислот	Не изменена	Повышена	Недостаточно данных

Примечание. НГН – нарушенная гликемия натощак, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе.

Метаболическая память – это сохранение эффекта предшествующего гликемического контроля. Он может быть как позитивным, так и негативным. Позитивный аспект подразумевает сохранение протективного влияния уровня нормальной гликемии на развитие осложнений даже при последующем нарушении контроля гликемии. Негативная метаболическая память при длительно повышенном уровне гликемии сохраняет высокие риски осложнений, даже после достижения контроля [31].

● **Рисунок 1.** Механизмы развития негативной метаболической памяти
 ● **Figure 1.** Mechanisms of development of negative metabolic memory



Этот эффект работает не только при наличии СД, но и в отношении ПД и при транзиторных состояниях. Доказано, что ГСД повышает число осложнений у матери и плода на этапе беременности, родов и первых лет жизни и увеличивает риски АГ, СД и хронической сердечной недостаточности (ХСН) у матери. Но также имеются исследования, которые показывают существенное увеличение числа манифестации СД у подростков и молодых людей, если у их матерей был ГСД [32].

Негативная метаболическая память развивается по 3 механизмам: воздействие окислительного стресса, воздействие гликотоксинов и эпигенетические изменения (рис. 1).

При *окислительном стрессе* гипергликемия активирует в митохондриях образование сверхтоксичных супероксиданиона (O_2^-), перекиси водорода (H_2O_2) и пероксинитрита ($ONOO^-$). Они повреждают митохондриальную ДНК и ферменты дыхательной цепи, способствуют развитию эндотелиальной дисфункции и формированию конечных продуктов гликирования, активируют протеиназу С и ядерный фактор χB , эпигенетические изменения (рис. 2). Гликованные белки, в свою очередь, продолжают продуцировать супероксиданионы, даже после

нормализации уровня гликемии [31]. Формируется порочный круг, который функционирует даже при отсутствии гипергликемии.

Воздействие гликотоксинов, или конечных продуктов гликирования. Гликотоксины образуются под воздействием окислительного стресса и гипергликемии. Они повышают синтез цитокинов, факторов роста, активируют процессы пролиферации и склерозирования, изменяют экспрессию генов и повышают частоту мутаций. Эти процессы повышают риск возникновения онкологических заболеваний.

Гликотоксины активируют тромбообразование за счет активации агрегации тромбоцитов. Также они повреждают сосудистую стенку, что ведет к увеличению ее жесткости, нарушению функции эндотелия и увеличению скорости пульсовой волны [31].

Эпигенетические изменения. Длительно существующая гипергликемия вызывает метилирование ДНК, метилирование и ацетилирование гистонов (белков, способствующих укладке нити ДНК в ядре), модификацию укладки хроматина и изменение некодирующей РНК. Это способствует адаптации клеток к изменяющимся условиям среды, а также запоминанию реакции на эти условия даже при их устранении [31].

Метилирование ДНК играет важную роль в эпигенетических изменениях. Например, ген PPARGC1A находится в островковых клетках поджелудочной железы. Этот ген кодирует белок-коактиватор транскрипции, тем самым регулирует окислительный метаболизм в митохондриях. Метилирование подавляет активность гена, что приводит к снижению высвобождения инсулина из островковых клеток в ответ на поступление глюкозы. Ген *UNC13B* кодирует белок, который активирует апоптоз клеток. Метилирование гена снижает активность апоптоза, что вносит свой вклад в повышение риска развития онкологических заболеваний. Ген *ADRB3* участвует в регуляции липолиза и теплопродукции. При метилировании этого гена наблюдается аномальное соотношение окружности талии и бедер, а также он участвует в повышении АД у мужчин с ожирением [34].

Эпигенетические изменения участвуют в развитии ожирения, СД, гипертонической болезни, ССЗ. В исследовании по метилированию в висцеральной жировой ткани, выявлено 3258 метилированных генов. В глобальном анализе метилирования ДНК жировой ткани выявлены участки чрезмерного метилирования тканеспецифичных молекул по всему геному. Они регулируют экспрессию генов и подверженность к метаболическим нарушениям [34].

Вышеизложенные эффекты начинают развиваться до дебюта СД на этапе НТГ, НГН, поэтому важно своевременно диагностировать ранние нарушения углеводного обмена и начинать коррекцию гликемии и ИР (рис. 3) [35].

Предиабет как состояние с высоким риском развития сахарного диабета

В США ежегодно у 10% людей с ПД диагностируют СД. По данным центра по контролю заболеваниями США (CDC), по состоянию на 2023 г. примерно у каждого 3-го американца имеется ПД и у 81% он не диагностирован¹.

В рандомизированных клинических испытаниях по профилактике диабета в Азии, Европе и США выявлены ежегодные темпы прогрессирования в диабет от 5,8 до 18,3% [36–39]. Согласно исследованию Hoorn, прогрессирование в СД у пациентов с НГН и НТГ произошло у 64,5% пациентов [40]. В исследовании Finnish Diabetes Study прогрессирование в СД произошло у 23% пациентов в течение 4 лет [41]. В китайском исследовании Da Qing за 30 лет наблюдения пациентов с ПД 95,9% достигли СД [42].

Метаанализ 2018 г. по развитию СД 2-го типа у пациентов с промежуточной гликемией показал, что при НГН в течение 12 лет заболеваемость СД составила 31%, при НТГ – 41%, среди лиц с ПД и уровнем HbA1c 5,7–6,4% в течение 10 лет – 31% [43].

При сочетании НГН и НТГ риск возникновения СД 2-го типа в 3 раза выше, чем при изолированных формах.

В исследовании TOPICS 4 выявлено, что через 5,6 года после первичного обследования у людей с ПД, у которых уровень HbA(1с) составлял 42–46 ммоль/моль (6,0–6,4 %), а уровень глюкозы в плазме натощак – 6,1–6,9 ммоль/л, совокупный риск развития диабета составлял 100% [44].

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРЕДИАБЕТЕ

Осложнения при ПД, как и при СД, затрагивают весь организм. Часто в клинической практике речь об осложнениях начинает идти при уже установленном СД, однако, развиваться они начинают задолго до этого (рис. 3).

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП)

Печень имеет ключевое значение в поддержании углеводного гомеостаза, этим же объясняется ее роль в развитии инсулинорезистентности. В связи с этим не всегда понятно, что было первично: гипергликемия или МАЗБП. У пациентов с ПД МАЗБП выявляется в 59% случаев, против 26% при нормогликемии [45]. Это еще раз подтверждает связь этих двух состояний.

Существует две теории взаимосвязи МАЗБП и СД.

Во-первых, при МАЗБП происходит избыточное накопление липидов и свободных жирных кислот в гепатоцитах, что приводит к повреждению рецепторов к инсулину и нарушению ответа гепатоцитов на воздействие инсулина – инсулинорезистентности, что далее приводит к развитию ПД и СД 2-го типа [46].

Во-вторых, наоборот, периферическая инсулинорезистентность вызывает повышенный синтез свободных жирных кислот, их накопление в гепатоцитах, развивается стеатоз печени, стеатогепатит. Эти два состояния создают порочный круг, а именно могут провоцировать развитие друг друга, и при сосуществовании взаимно отягощают течение (рис. 4) [47, 48].

Онкологический риск

Последние десятилетия активно изучается взаимосвязь нарушения обмена глюкозы с онкологическими заболеваниями (рис. 5) [49]. В исследованиях выявлена взаимосвязь ПД с достоверным повышением риска развития рака желудка, прямой кишки, печени, поджелудочной железы, молочной железы и эндометрия. Самые высокие риски наблюдались для рака печени, эндометрия, желудка и колоректального рака [50].

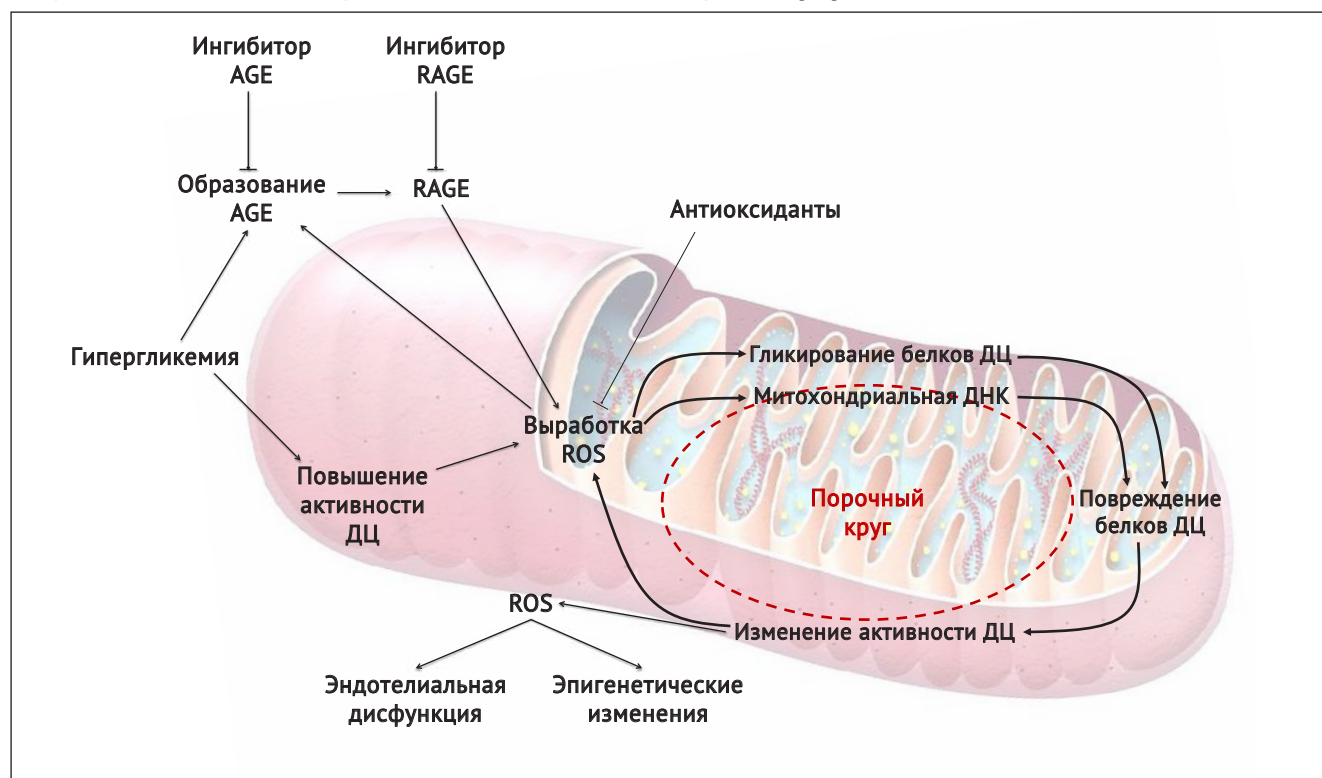
Отмечено повышение риска развития онкологических заболеваний в течение 1 года после постановки СД и небольшое снижение показателя в последующие годы. Заболеваемость раком щитовидной железы и молочной железы не зависит от наличия / отсутствия СД, а риск рака простаты наоборот снижается при гипергликемии [51].

Метаанализ 16 проспективных когортных исследований наоборот показывал связь ПД с повышением риска развития рака всех локализаций, в том числе рака молочной железы, но не рака бронхов, легких, простаты, яичников, мочевого пузыря, почек [50].

В исследовании 2024 г. выявлена прямая взаимосвязь с ПД и риском колоректального рака [52]. При колоректальном раке наблюдалось нарушение углеводного обмена с накоплением промежуточных продуктов гликолиза, что в свою очередь приводило к повышенной выработке липидов, аминокислот и нуклеотидных молекул, которые поддерживают пролиферацию и выживаемость клеток [53].

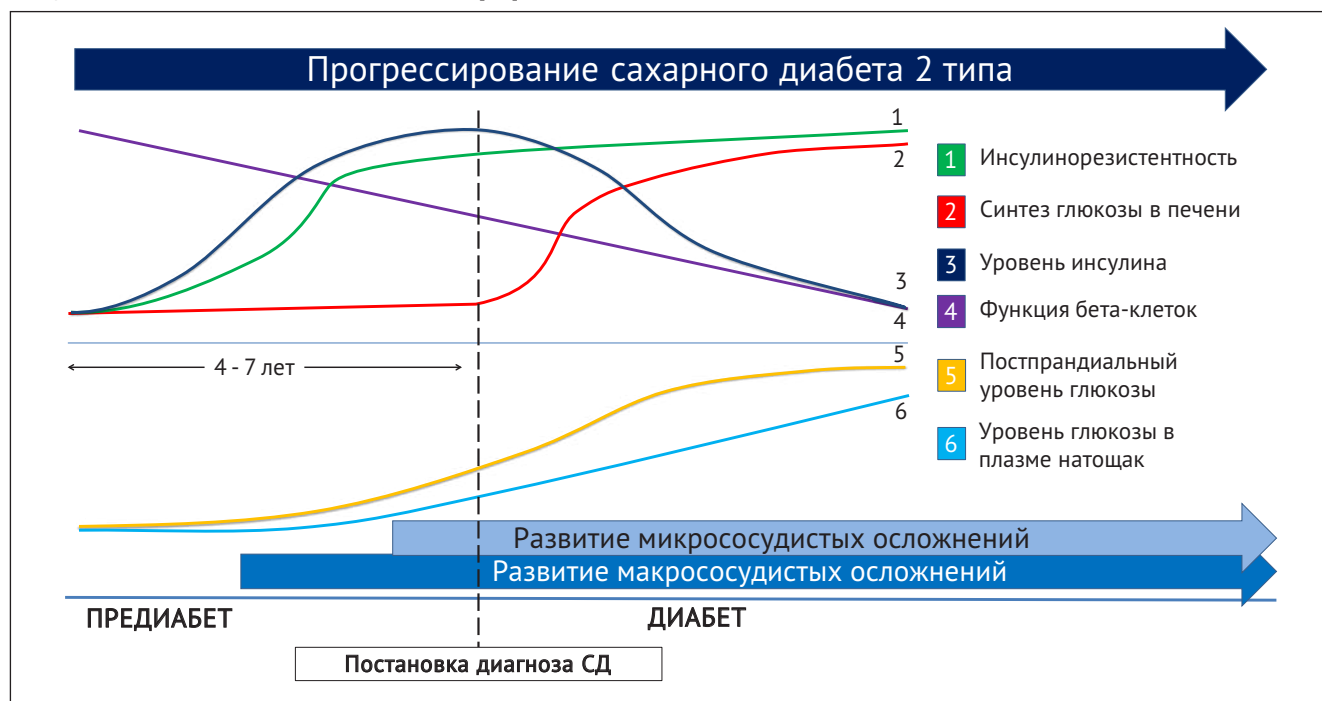
¹ Центр по контролю заболеваний США. Режим доступа: <https://www.cdc.gov/media/releases/2023/p1114-adult-diabetes.html>.

- **Рисунок 2.** Схема повреждения дыхательной цепи при гипергликемии [33]
 ● **Figure 2.** The scheme of damage to the respiratory chain in hyperglycemia [33]



Примечание. AGE – конечные продукты гликирования; RAGE – рецепторы AGE; ROS – активные формы кислорода; ДЦ – дыхательная цепь.

- **Рисунок 3.** Континуум СД 2-го типа [35]
 ● **Figure 3.** The continuum of type 2 diabetes [35]



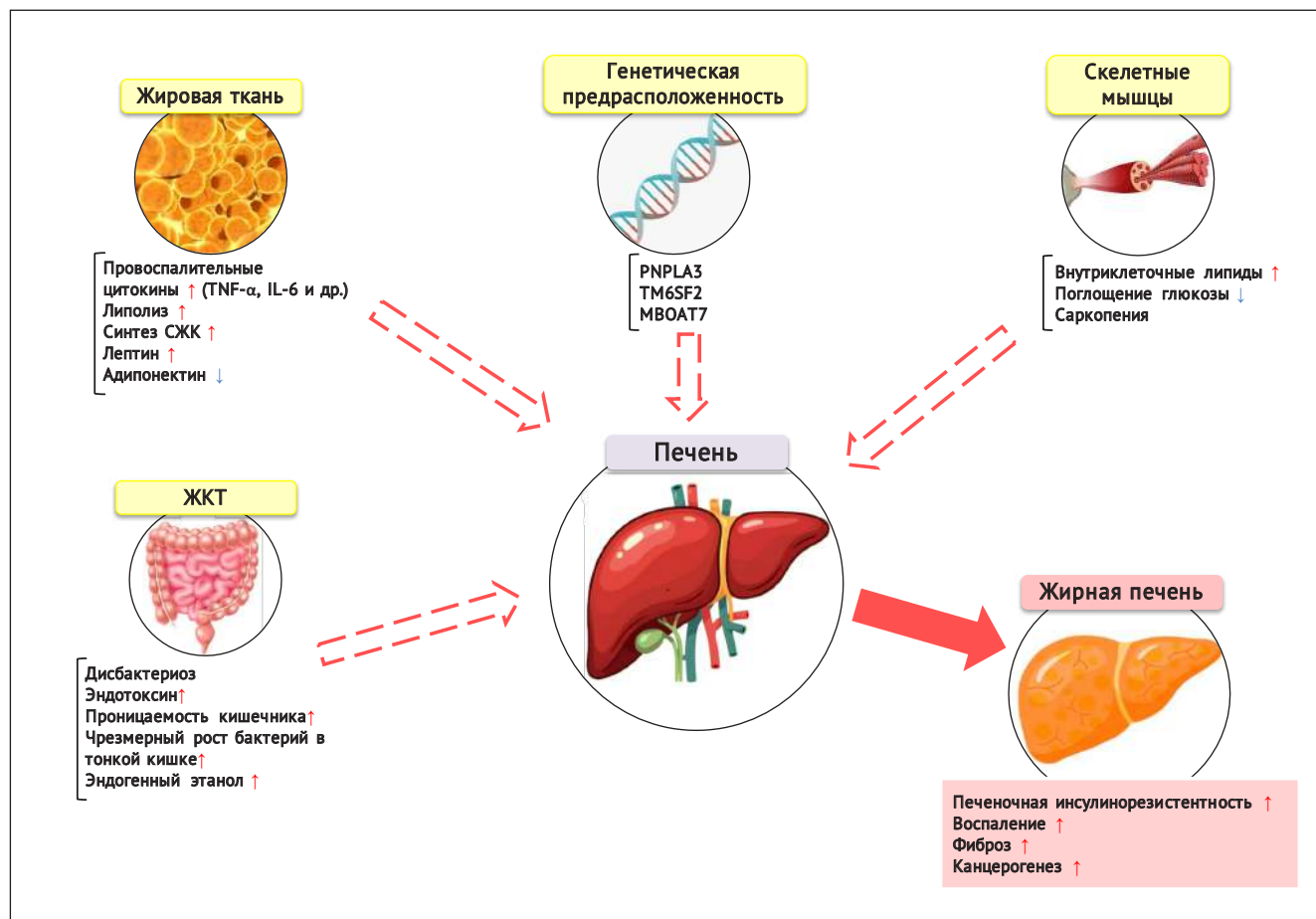
Репродуктивное здоровье

Мужское бесплодие. В данном случае развитие бесплодия связано с андрогенным дефицитом, который находится в обратной связи с наличием у пациента инсулинорезистентности, гипергликемии и ожирения [54, 55]. Более очевидно эта

связь выявляется, когда инсулинорезистентность выступает ключевым компонентом метаболического синдрома, приводя как к эректильной дисфункции, так и к повреждению ДНК сперматозоидов за счет увеличения содержания свободных радикалов кислорода в эякуляте [56, 57] (рис. 6).

● **Рисунок 4.** Краткое описание факторов, участвующих в патогенезе метаболически ассоциированной жировой болезни печени [48]

● **Figure 4.** Brief description of the actors involved in the pathogenesis of metabolically associated fatty liver disease [48]



При развитии инсулинорезистентности происходит повышение выработки лептина в жировой ткани, который нарушает функциональную связь гипофиза и гонад, что приводит к андрогенному дефициту [58].

Инсулинорезистентность приводит к нейропатии периферических нервных окончаний, в том числе в половых органах. Развивается вазоконстрикция, эндотелиальная дисфункция, активируется перекисное окисление липидов, которое нарушает сперматогенез или стероидогенез, эректильную функцию [58].

Женское бесплодие возникает часто в рамках синдрома поликистозных яичников (СПЯ) и гиперандрогении. Предиабет встречается в 25% случаев СПЯ, инсулинорезистентность играет в патогенезе одну из ключевых ролей. Гиперинсулинемия ингибирует синтез ИФР-1-связывающих белков, повышая уровень ИФР-1, который воздействует на клетки яичников, вызывая активацию яичникового стероидогенеза, повышение количества рецепторов лютеинизирующего гормона и повышение продукции андрогенов [59–61]. Кроме того, повышение уровня ИФР-1 подавляет фолликулогенез, приводя к бесплодию [62].

Инсулин вызывает сенсibilизацию клеток гипофиза к действию релизинг-гормонов, что приводит к повышению выработки лютеинизирующего гормона [59, 63].

В печени избыток инсулина снижает концентрацию глобулина, связывающего половые стероиды, увеличивая тем самым уровень биологически активных андрогенов, усиливая андрогенизацию [59, 60, 63, 64].

Клеточное старение

При ИР и НТГ наблюдается ускорение процессов старения. Это напрямую связано с изменением структуры ДНК. Маркером клеточного старения является теломера – концевой участок ДНК. Длина теломеры укорачивается в ходе каждого деления, в связи с чем эукариотические клетки имеют запрограммированное определенное количество клеточных делений. За синтез теломера отвечает белок теломеразы. В ходе исследований доказано, что при ИР и НТГ активность теломеразы существенно снижается, что приводит к ускорению процессов старения [65].

Также имеются доказательства того, что активность теломеразы возрастает при снижении калорийности потребляемой пищи и увеличении двигательной активности, аэробной нагрузки, снижении массы тела. Это доказывает существенную роль модификации образа жизни в профилактике ПД [66]. В ходе Фремингемского исследования доказано, что укорочение теломер при АГ в большинстве случаев связано с ИР, хроническим воспалением и оксидативным стрессом [67].

● **Рисунок 5.** Факторы риска развития рака, связанные с гипергликемией [50]
 ● **Figure 5.** Cancer risk factors associated with hyperglycemia [50]



Примечание. ГКС – глюкокортикостероиды, mRNA – матричная РНК, miRNA – микроРНК – малые некодирующие молекулы РНК, lncRNA – длинные не кодирующие РНК.

Микрососудистые и макрососудистые осложнения

Риски сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ПД выше, чем при нормогликемии [68, 69].

Помимо повреждающего действия гликотоксина на эндотелий сосудов, гиперинсулинемия и ИР способствуют развитию атеросклероза в результате прогрессирования дислипидемии. ИР адипоцитов способствует повышению концентрации в крови свободных жирных кислот, которые в свою очередь приводят к нарушению транспорта глюкозы, уменьшению действия инсулина на клетки печени и мышечной ткани, увеличению продукции гепатоцитами ЛПОНП (липопротеины очень низкой плотности), вслед за чем повышается концентрация в плазме ТГ, АпоВ и снижается ЛПВП. В результате развивается дислипидемия IV типа по Фредриксону, достаточно атерогенный тип дислипидемии, с высоким уровнем ТГ, низким содержанием ЛПВП и незначительным повышением ХС и ЛПНП. Данный тип часто наблюдается в отсутствии СД 2-го типа (рис. 7).

Повышение уровня инсулина повышает чувствительность клеток гладкой мускулатуры и эндотелия к ростовым факторам, приводя к сосудистому ремоделированию, развитию атеросклероза, ускоренному сосудистому старению [66].

У пациентов с нарушением углеводного обмена подтверждено более агрессивное течение коронарного

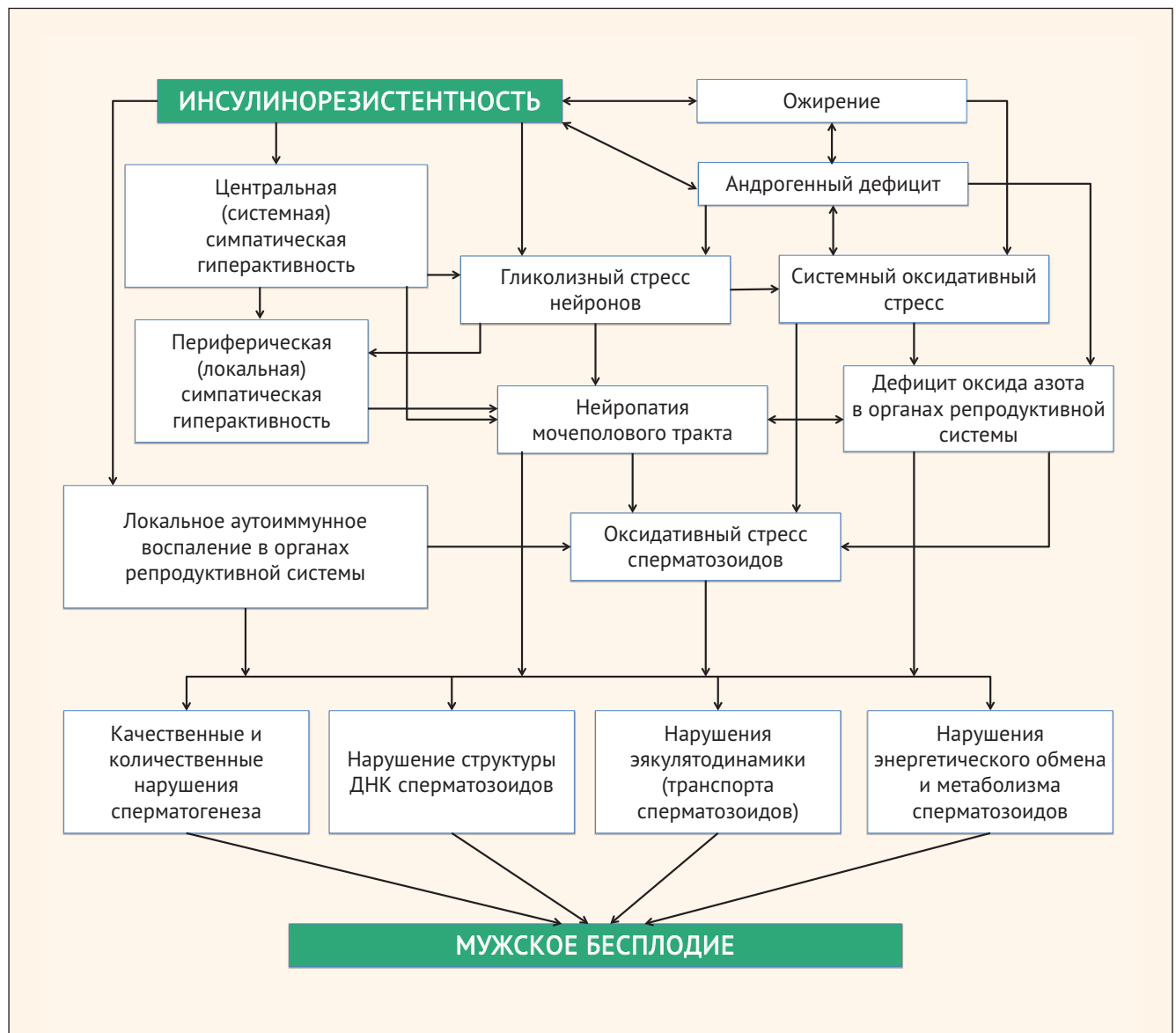
атеросклероза. При ПД чаще наблюдаются многососудистые поражения и более высокие показатели индексов SYNTAX и Gensini, которые используются для оценки тяжести поражения коронарного русла [12].

Возвращаясь к процессам метаболической памяти, вырабатываемый в результате гипергликемии супероксиданион приводит к снижению биодоступности NO, снижая NO-опосредованную вазодилатацию. Одновременно с этим окисленные ЛПНП стимулируют апоптоз эндотелиальных клеток. Под действием гипергликемии происходит увеличение продукции факторов адгезии и провоспалительных цитокинов. Все эти факторы способствуют развитию эндотелиальной дисфункции, атеросклероза, повышению жесткости сосудов. В 2012 г. в исследовании SAVE выявлено снижение скорости распространения пульсовой волны у пациентов без СД с ожирением и гиперинсулинемией [71]. Доказано, что у пациентов с ПД наблюдались более высокие значения индекса CAVI, индекса коронарного кальция CACS и более выраженное стенозирование коронарных сосудов [72].

Гипергликемия и гиперинсулинемия оказывают повреждающее действие на капилляры, способствуют развитию микрососудистой дисфункции коронарных артерий, миокардиального фиброза, гипертрофии миокарда с митохондриальной дисфункцией [72].

● **Рисунок 6.** Взаимосвязь метаболического синдрома и мужского бесплодия (адаптировано из [58])

● **Figure 6.** The relationship between metabolic syndrome and male infertility (adapted [58])



На этапе ПД наблюдаются также миокардиальная дисфункция и нарушение внутриклеточного метаболизма кальция, которые приводят к повышению активных форм кислорода и активности Ca^{2+} -кальмодулин-зависимой протеинкиназы. В совокупности с окислительным стрессом и повышенной утечкой кальция из саркоплазматического ретикулула это приводит к апоптозу кардиомиоцитов, набуханию митохондрий, деполяризации их мембраны, снижению сократительной способности миокарда, замедлению релаксации кардиомиоцитов, повышению риска возникновения аритмии и в последующем развитию ХСН [73].

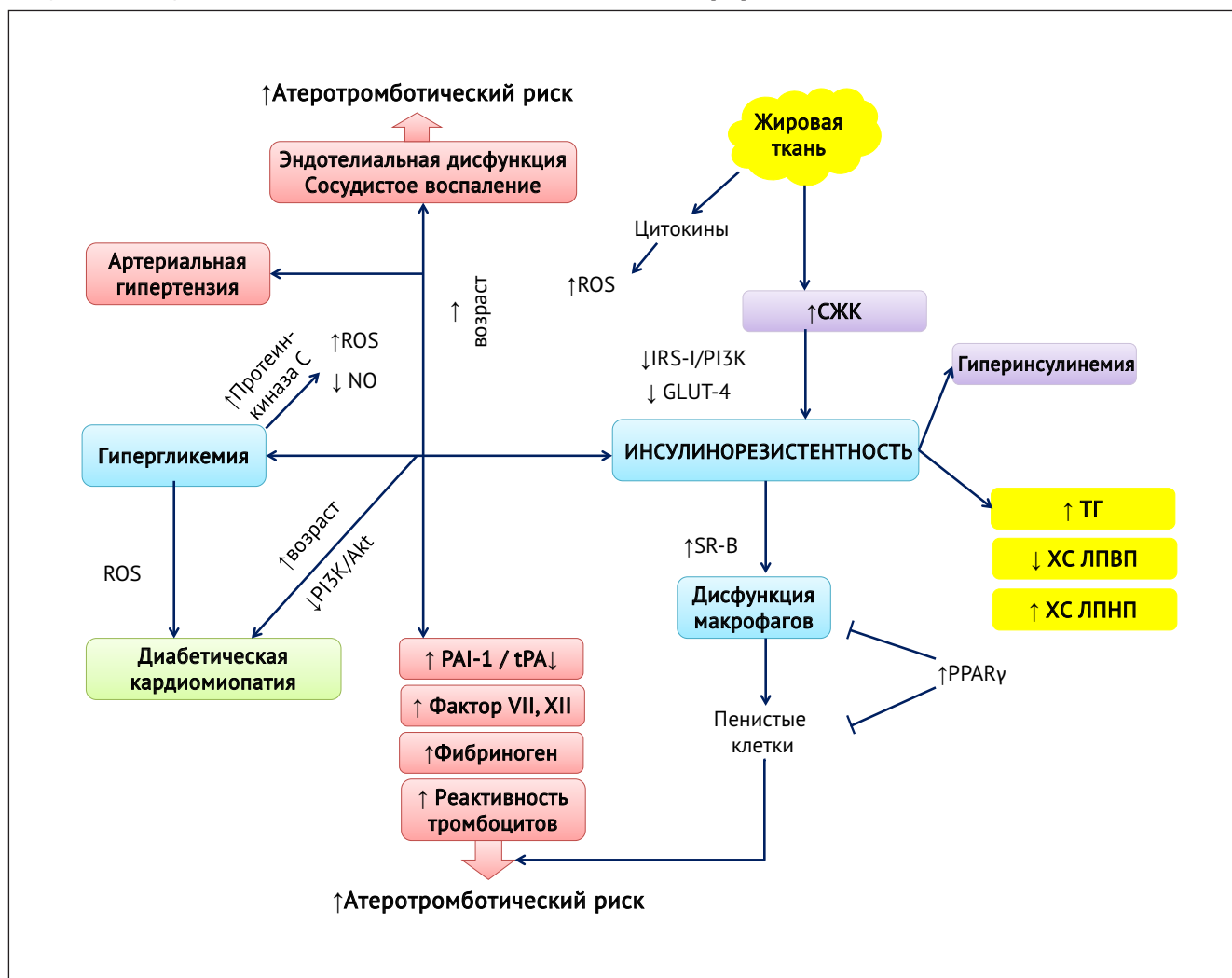
Предиабет в равной степени с СД ассоциирован с увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений [74]. Абсолютная разница в риске смертности от всех причин у людей с ПД и людей с нормогликемией составила 7,36 на 10 000 человеко-лет (95% ДИ, 9,59–12,51) и 8,75 на 10 000 человеко-лет (95% ДИ, 6,41–10,49) для сложных сердечно-сосудистых заболеваний [75].

В многочисленных когортных исследованиях был описан высокий риск смертности среди лиц с ПД (НГН, НТГ или ПД на основе HbA1c) по сравнению с лицами с нормогликемией [76–82].

Предиабет связан с более высокой частотой госпитализаций [83]. Частыми микрососудистыми осложнениями на фоне ПД определяются ретинопатия, нефропатия, нейропатия. У 7,9% пациентов с ПД наблюдалась ретинопатия уже на начальном этапе. В исследовании NASHES в 2009–2014 гг. отмечалось наличие периферической нейропатии в 7,5–16% случаев, хроническая болезнь почек разной степени наблюдалась у 9,7% пациентов [84–86].

Также отмечена связь когнитивных нарушений и структурных изменений мозга с повышенным уровнем гликемии за счет нарушения микроциркуляции, увеличения периваскулярных пространств, структурных изменений головного мозга. Также ПД способствует развитию нейродегенерации и атрофии головного мозга [87, 88].

● **Рисунок 7.** Гипергликемия, инсулинорезистентность и сердечно-сосудистые заболевания [70]
 ● **Figure 7.** Hyperglycemia, insulin resistance, and cardiovascular diseases [70]



Примечание. СЖК – свободные жирные кислоты; GLUT-4 – глюкозный транспортер 4-го типа; ХС ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ХС ЛПНП – липопротеины низкой плотности; NO – оксид азота; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1; PPAR γ – рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма; PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; ROS – активные формы кислорода; SR-B – сквенджер-рецептор класса В; tPA – тканевой активатор плазминогена.

По данным эпидемиологических исследований частота ишемической болезни сердца в 2 раза выше, а смертность от ССЗ в 1,5 раза выше у пациентов с НТГ [74].

Поражение почек

При длительной гипергликемии происходят микро-сосудистые изменения в почках, а именно повреждение почечных клубочков. Конечные продукты гликирования подавляют аутофагию. Под действием активных форм кислорода инициируется апоптоз подоцитов. При прогрессирующем уменьшении количества подоцитов начинает появляться микроальбуминурия с последующим развитием диабетической гломерулопатии, с развитием диабетической нефропатии [89] (рис. 8).

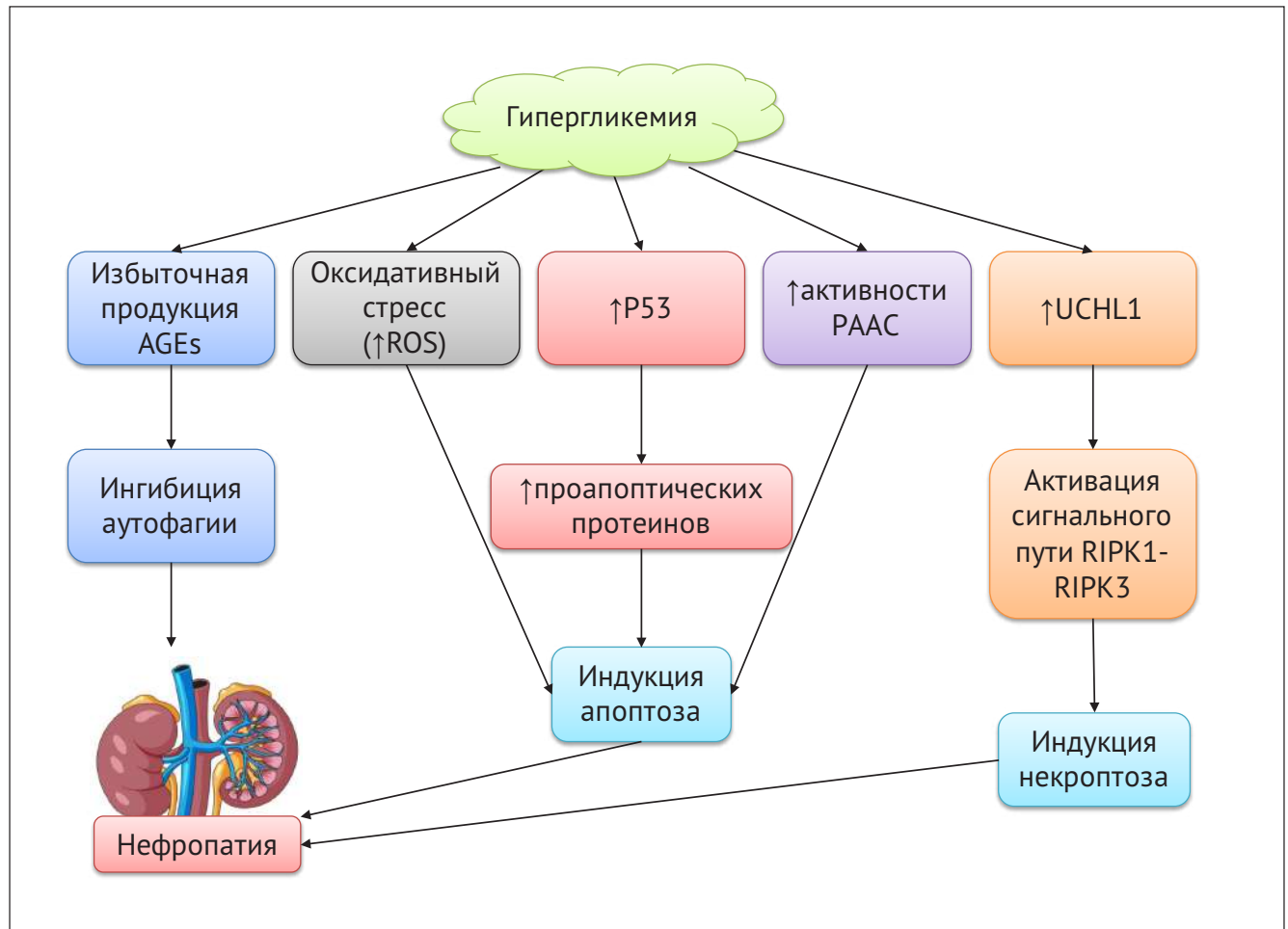
Под действием гипергликемии повреждаются 4 вида почечных клеток: мезангиальные клетки, эндотелиальные клетки клубочка, подоциты, эпителиальные клетки канальцев. В мезангиальных клетках под действием гипергликемии происходит повышенное образование белка-переносчика GLUT-1, повышенная выработка факторов,

которые способствуют накоплению внеклеточного матрикса, повышается выработка активных форм кислорода, частота апоптоза мезангиальных клеток. Гипергликемия приводит к дисфункции фильтрационного барьера почек за счет повреждения и изменения клеток эндотелия и подоцитов. Эндотелиальные клетки постепенно превращаются в интерстициальные, что способствует развитию фиброза. В почечных канальцах происходит гипертрофия эпителиальных клеток, эпителиально-мезенхимальный переход, накопление гликогена в почечных канальцах. Гипергликемия приводит к клеточной гибели эпителиальных клеток дистальных канальцев, в проксимальных канальцах клетки подвергаются окислительному стрессу. Все эти факторы способствуют развитию диабетической нефропатии [89].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предиабет является классическим представителем группы предболезней. В системе патогенеза присутствует понятие негативной метаболической памяти,

● **Рисунок 8.** Роль гипергликемии в подавлении аутофагии и индукции апоптоза и некроптоза при нефропатии [89]
 ● **Figure 8.** The role of hyperglycemia in the suppression of autophagy and the induction of apoptosis and necroptosis in nephropathy [89]



Примечание. AGEs – конечные продукты гликирования, ROS – активные формы кислорода, P53 – опухолевый супрессор P53, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, UCL1 убиквитин карбокси-концевая гидролаза L1, RIPK1-RIPK3 – сигнальный путь серин-треонинкиназы.

благодаря чему запускается каскад реакций, которые начинают формирование осложнений гипергликемии уже на этапе предболезни. Многообразие поражений органов и систем, в том числе онкологический риск, требует ранней диагностики и лечения предиабета. Информирование врачебного сообщества повысит настороженность

специалистов в отношении предиабета и позволит чаще отказываться от выжидательной тактики в пользу активной медикаментозной терапии.



Поступила / Received 30.08.2025
 Поступила после рецензирования / Revised 23.09.2025
 Принята в печать / Accepted 24.09.2025

Список литературы / References

1. Драпкина ОМ, Мокришева НГ, Шестакова МВ, Лавренова ЕА и др. Диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом врачом-терапевтом в первичном звене здравоохранения. 2-е изд. М.: РОПНИЗ; 2024. 36 с. <https://doi.org/10.15829/ROPNIZ-d100-2024>. EDN UWWCJR.
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>.
3. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016;19(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
4. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
5. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, Kutsenko VA, Kapustina AV, Evstifeeva SE et al. Prediabetes: prevalence, associations with cardiovascular risk factors and contribution to survival in the Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(5):4022. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-4022>.
6. Pradeepa R, Mohan V. Epidemiology of type 2 diabetes in India. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(11):2932–2938. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1627_21.
7. Wang L, Gao P, Zhang M, Huang Z, Zhang D, Deng Q et al. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. *JAMA.* 2017;317(24):2515–2523. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7596>.
8. Wang L, Peng W, Zhao Z, Zhang M, Shi Z, Song Z et al. Prevalence and Treatment of Diabetes in China, 2013–2018. *JAMA.* 2021;326(24):2498–2506. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.22208>.
9. Li Y, Teng D, Shi X, Qin G, Qin Y, Quan H et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from

- the American Diabetes Association: national cross sectional study. *BMJ*. 2020;369:m997. <https://doi.org/10.1136/bmj.m997>.
9. Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, Blake DR, Andres R. The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Diabetes*. 2003;52(6):1475–1484. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.6.1475>.
 10. Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care*. 2001;24(1):89–94. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.1.89>.
 11. Dagogo-Jack S, Edeoga C, Ebenibo S, Nyenwe E, Wan J. Lack of racial disparity in incident prediabetes and glycemic progression among black and white offspring of parents with type 2 diabetes: the pathobiology of prediabetes in a biracial cohort (POP-ABC) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):E1078–E1087. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1077>.
 12. Барбараш ОЛ, Воевода МИ, Галстян ГР, Шестакова МВ, Бойцов СА, Александрова ОЮ и др. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2019;4(4):83–91. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-83-91>.
 - Barbarash OL, Voyevoda MI, Galstyan GR, Shestakova MV, Boytsov SA, Aleksandrova OYu et al. Pre-diabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnostics and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;4(4):83–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-83-91>.
 13. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999;104(6):787–794. <https://doi.org/10.1172/JCI7231>.
 14. Owei I, Umekwe N, Provo C, Wan J, Dagogo-Jack S. Insulin-sensitive and insulin-resistant obese and non-obese phenotypes: role in prediction of incident pre-diabetes in a longitudinal biracial cohort. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000415. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000415>.
 15. Al Hommos NA, Ebenibo S, Edeoga C, Dagogo-Jack S. Trajectories of Body Weight and Fat Mass in Relation to Incident Prediabetes in a Biracial Cohort of Free-Living Adults. *J Endocr Soc*. 2020;5(2):bvaa164. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa164>.
 16. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(1):102–110. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.102>.
 17. Ma J, Wang Y, Mo M, Lian Z. Association between low birth weight and impaired glucose tolerance in children: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2024;12:1362076. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1362076>.
 18. Perreault L, Færch K. Approaching pre-diabetes. *J Diabetes Complications*. 2014;28(2):226–233. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.10.008>.
 19. Tripathy D, Carlsson M, Almgren P, Isomaa B, Taskinen MR, Tuomi T, Groop LC. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia Study. *Diabetes*. 2000;49(6):975–980. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.6.975>.
 20. Hanefeld M, Koehler C, Henkel E, Fuecker K, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Post-challenge hyperglycaemia relates more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness: the RIAD Study. Risk Factors in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes. *Diabet Med*. 2000;17(12):835–840. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2000.00408.x>.
 21. Williams JW, Zimmet PZ, Shaw JE, de Courten MP, Cameron AJ, Chitson P et al. Gender differences in the prevalence of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance in Mauritius. Does sex matter? *Diabet Med*. 2003;20(11):915–920. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2003.01059.x>.
 22. Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK, Tripathy D, DeFronzo RA. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes*. 2006;55(5):1430–1435. <https://doi.org/10.2337/db05-1200>.
 23. Jani R, Molina M, Matsuda M, Balas B, Chavez A, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Decreased non-insulin-dependent glucose clearance contributes to the rise in fasting plasma glucose in the nondiabetic range. *Diabetes Care*. 2008;31(2):311–315. <https://doi.org/10.2337/dc07-1593>.
 24. Kanat M, Mari A, Norton L, Winnier D, DeFronzo RA, Jenkinson C, Abdul-Ghani MA. Distinct β -cell defects in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 2012;61(2):447–453. <https://doi.org/10.2337/db11-0995>.
 25. Kantartzis K, Machann J, Schick F, Fritsche A, Häring HU, Stefan N. The impact of liver fat vs visceral fat in determining categories of prediabetes. *Diabetologia*. 2010;53(5):882–889. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1663-6>.
 26. Bock G, Dalla Man C, Campioni M, Chittilapilly E, Basu R, Toffolo G et al. Pathogenesis of pre-diabetes: mechanisms of fasting and postprandial hyperglycemia in people with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 2006;55(12):3536–3549. <https://doi.org/10.2337/db06-0319>.
 27. Faerch K, Vaag A, Holst JJ, Glümer C, Pedersen O, Borch-Johnsen K. Impaired fasting glycaemia vs impaired glucose tolerance: similar impairment of pancreatic alpha and beta cell function but differential roles of incretin hormones and insulin action. *Diabetologia*. 2008;51(5):853–861. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-0951-x>.
 28. Meyer C, Pimenta W, Woerle HJ, Van Haeften T, Szoke E, Mitrakou A, Gerich J. Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1909–1914. <https://doi.org/10.2337/dc06-0438>.
 29. Festa A, D'Agostino R Jr, Hanley AJ, Karter AJ, Saad MF, Haffner SM. Differences in insulin resistance in nondiabetic subjects with isolated impaired glucose tolerance or isolated impaired fasting glucose. *Diabetes*. 2004;53(6):1549–1555. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.6.1549>.
 30. Бирюкова ЕВ, Шинкин МВ, Старшинова АА. Предиабет – актуальная медико-социальная проблема современности. *Эффективная фармако-терапия*. 2023;19(12):42–50. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-12-42-50>.
 - Biryukova EV, Shinkin MV, Starshinova AA. Prediabetes is an urgent medical and social problem of our time. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(12):42–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-12-42-50>.
 31. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Терапевтический архив*. 2015;87(10):4–10. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587104-10>.
 - Dedov II, Shestakova MV. The metabolic memory phenomenon in predicting a risk for vascular complications in diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(10):4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201587104-10>.
 32. Дедов ИИ, Петеркова ВА. *Руководство по детской эндокринологии*. М.: Универсум Паблишинг; 2006. 595 с.
 33. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: The “metabolic memory”: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):410–415. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1824>.
 34. Айтбаев КА, Мамутова СК, Муркамилов ИТ, Фомин ВВ, Кудайбергенова ЮО, Муркамилова ЖА, Юсупов ФА. Сахарный диабет 2 типа: роль эпигенетических модификаций в патофизиологии и перспективы использования эпигенетической терапии. *Бюллетень науки и практики*. 2021;7(5):184–203. Режим доступа: https://bulletennauki.ru/gallery/66_17.pdf.
 - Aitbaev K, Mamutova S, Murkamilov I, Fomin V, Kudaibergenova I, Murkamilova ZH, Yusupov F. Type 2 diabetes mellitus: The role of epigenetic modifications in pathophysiology and prospects for the use of epigenetic therapy. *Bulletin of Science and Practice*. 2021;7(5):184–203. (In Russ.) Available at: https://bulletennauki.ru/gallery/66_17.pdf.
 35. Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. *Prim Care*. 1999;26(4):771–789. [https://doi.org/10.1016/s0095-4543\(05\)70130-5](https://doi.org/10.1016/s0095-4543(05)70130-5).
 36. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20(4):537–544. <https://doi.org/10.2337/diacare.20.4.537>.
 37. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343–1350. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105033441801>.
 38. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393–403. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>.
 39. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. 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;49(2):289–297. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0097-z>.
 40. de Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CD et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: The Hoorn Study. *JAMA*. 2001;285(16):2109–2113. <https://doi.org/10.1001/jama.285.16.2109>.
 41. Zimmet P. The burden of type 2 diabetes: are we doing enough? *Diabetes Metab*. 2003;29(4 Pt 2):6S9–6S18. [https://doi.org/10.1016/s1262-3636\(03\)72783-9](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(03)72783-9).
 42. Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y et al. 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):452–461. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30093-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30093-2).
 43. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingyi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD012661. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012661.pub2>.

44. Heianza Y, Arase Y, Fujihara K, Tsuji H, Saito K, Hsieh SD et al. Screening for pre-diabetes to predict future diabetes using various cut-off points for HbA(1c) and impaired fasting glucose: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 4 (TOPICS 4). *Diabet Med*. 2012;29(9):e279–e285. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03686.x>.
45. Rajput R, Ahlawat P. Prevalence and predictors of non-alcoholic fatty liver disease in prediabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(5):2957–2960. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.07.060>.
46. Бакулин ИГ, Сандлер ЮГ, Винницкая ЕВ, Кейян ВА, Родионова СВ, Ротин ДЛ. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):59–65. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789259-65>.
47. Bakulin IG, Sandler YG, Vinnitskaya EV, Keiyan VA, Rodionova SV, Rotin DL. Diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease: The verges of contingency. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(2):59–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789259-65>.
47. Richard J, Lingvay I. Hepatic steatosis and Type 2 diabetes: current and future treatment considerations. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(3):321–328. <https://doi.org/10.1586/erc.11.15>.
48. Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T. Role of Insulin Resistance in MAFLD. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4156. <https://doi.org/10.3390/ijms22084156>.
49. Huang Y, Cai X, Qiu M, Chen P, Tang H, Hu Y, Huang Y. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;57(11):2261–2269. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3361-2>.
50. Ramteke P, Deb A, Shepal V, Bhat MK. Hyperglycemia Associated Metabolic and Molecular Alterations in Cancer Risk, Progression, Treatment, and Mortality. *Cancers*. 2019;11(9):1402. <https://doi.org/10.3390/cancers11091402>.
51. Dankner R, Boffetta P, Balicer RD, Boker LK, Sadeh M, Berlin A et al. Time-Dependent Risk of Cancer After a Diabetes Diagnosis in a Cohort of 2.3 Million Adults. *Am J Epidemiol*. 2016;183(12):1098–1106. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv290>.
52. Colloca A, Donisi I, Anastasio C, Balestrieri ML, D'Onofrio N. Metabolic Alteration Bridging the Prediabetic State and Colorectal Cancer. *Cells*. 2024;13(8):663. <https://doi.org/10.3390/cells13080663>.
53. Zhang J, Zou S, Fang L. Metabolic reprogramming in colorectal cancer: regulatory networks and therapy. *Cell Biosci*. 2023;13(1):25. <https://doi.org/10.1186/s13578-023-00977-w>.
54. Kalyani RR, Dobs AS. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14(3):226–234. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32814db856>.
55. Gorbachinsky I, Akpinar H, Assimios DG. Metabolic syndrome and urologic diseases. *Rev Urol*. 2010;12(4):e157–e180. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21234260/>.
56. Тюзиков ИА. Метаболический синдром и мужское бесплодие (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия*. 2013;14(2):5–10. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rwnfz>.
Tyuzikov IA. Metabolic syndrome and male infertility (review). *Andrology and Genital Surgery*. 2013;14(2):5–10. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rwnfz>.
57. Nguyen RH, Wilcox AJ, Skjaerven R, Baird DD. Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod*. 2007;22(9):2488–2493. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem139>.
58. Тюзиков ИА, Калининко СЮ, Vorslov LO, Tishova YuA. Мужское бесплодие и инсулинорезистентность: есть ли патогенетические связи и кто, когда и как должен диагностировать и лечить их? *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014;(2):68–76. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/sjwgr>.
Tyuzikov IA, Kalinchenko SYu, Vorslov LO, Tishova YuA. Male infertility and insulin resistance: are there any pathogenic links, and who, when and how must diagnose and treat them? *Experimental and Clinical Urology*. 2014;(2):68–76. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/sjwgr>.
59. Андреева ЕН, Карпова ЕА, Деркач ДА, Веснина АФ, Пономарева ТА, Шмелева ОО. Влияние инсулина на функцию яичников. *Проблемы репродукции*. 2005;(4):27–34. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=133606>.
Andreeva EN, Karpova EA, Derkach DA, Vesnina AF, Ponomareva TA, Shmeleva OO. Influence of insulin on function of ovaries. *Reproduction problems*. 2005;(4):27–34. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=133606>.
60. Дедов ИИ, Мельниченко ГА. Синдром поликистозных яичников. М.: МИА; 2007. 361 с.
61. Манухин ИБ, Геворкян МА, Чагай НБ. Андрогены и инсулинорезистентность (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2005;11(2):27–31. Режим доступа: <https://elibrary.ru/hskcar>.
Manukhin IB, Gevorkyan MA, Chagay NB. Androgens and insulin resistance (review of literature). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2005;11(2):27–31. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/hskcar>.
62. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniai M et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):583. <https://doi.org/10.3390/ijms23020583>.
63. Овсянникова ТВ, Демидова ИЮ, Глазкова ОИ. Гонадотропная функция инсулина. Гиперандрогения и гиперинсулинемия (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 1998;(6):5–8. Режим доступа: https://rusmedserv.com/problreprod/1998g/6/article_640.html.
Ovsyannikova TV, Demidova IYu, Glazkova OI. Gonadotrophic function of insulin. Giperandrogeniya and giperinsulinemiya (review of literature). *Russian Journal of Human Reproduction*. 1998;(6):5–8. (In Russ.) Available at: https://rusmedserv.com/problreprod/1998g/6/article_640.html.
64. Мкртумян АМ, Чагай НБ. Взаимосвязь между гормонами яичников, массой жировой ткани и инсулинорезистентностью. *Проблемы репродукции*. 2005;(5):55–59. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=137961>.
Mkrtyumyan AM, Chagay NB. The relationship between ovarian hormones, fat mass and insulin resistance. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2005;(5):55–59. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=137961>.
65. Daubenmier J, Lin J, Blackburn E, Hecht FM, Kristeller J, Maninger N et al. Changes in stress, eating, and metabolic factors are related to changes in telomerase activity in a randomized mindfulness intervention pilot study. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(7):917–928. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.10.008>.
66. Дудинская ЕН, Браилова НВ, Стражеско ИД, Акашева ДУ, Ткачева ОН, Шестакова МВ. Роль инсулинорезистентности в процессах сосудистого старения (обзор литературы). *Профилактическая медицина*. 2014;17(2):35–41. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/profilakticheskaya-medsina/2014/2/031726-6130201426>.
Dudinskaya EN, Brailova NV, Strazhesko ID, Akasheva DU, Tkacheva ON, Shestakova MV. Role of insulin resistance in vascular aging processes (a review of literature). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2014;17(2):35–41. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/profilakticheskaya-medsina/2014/2/031726-6130201426>.
67. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsner E, Cherkas LF et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet*. 2005;366(9486):662–664. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66630-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66630-5).
68. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1310–1317. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.060>.
69. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. 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;31(3):464–469. <https://doi.org/10.2337/dc07-1796>.
70. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035–3087. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd108>.
71. Makino N, Sasaki M, Maeda T, Timori K. Telomere biology in cardiovascular disease – role of insulin sensitivity in diabetic hearts. *Exp Clin Cardiol*. 2010;15(4):e128–e133. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21264070/>.
72. Демидова ТЮ, Плахотная ВМ. Предиабет: фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и «окно возможностей» для их профилактики. *FOCUS Эндокринология*. 2023;4(2):6–11. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-24>.
Demidova TYu, Plakhotnyaya VM. Prediabetes: a risk factor for cardiovascular diseases and a window of opportunity for their prevention. *FOCUS. Endocrinology*. 2023;4(2):6–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-24>.
73. Jaquenod De Giusti C, Palomeque J, Mattiazzi A. Ca²⁺ mishandling and mitochondrial dysfunction: a converging road to prediabetic and diabetic cardiomyopathy. *Pflugers Arch*. 2022;474(1):33–61. <https://doi.org/10.1007/s00424-021-02650-y>.
74. Ali MK, Bullard KM, Saydah S, Imperatore G, Gregg EW. Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988–2014. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):392–403. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30027-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30027-5).
75. Cai X, Zhang Y, Li M, Wu JH, Mai L, Li J et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2297. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2297>.
76. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet*. 1999;354(9179):617–621. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10466661/>.
77. Sorokin JD, Muller DC, Fleg JL, Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2626–2632. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.11.2626>.
78. Nakagami T, DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia*. 2004;47(3):385–394. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1334-6>.

79. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care*. 2001;24(3):447–453. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.3.447>.
80. Barr ELM, Boyko EJ, Zimmet PZ, Wolfe R, Tonkin AM, Shaw JE. Continuous relationships between non-diabetic hyperglycaemia and both cardiovascular disease and all-cause mortality: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetologia*. 2009;52(3):415–424. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1246-y>.
81. Wen CP, Cheng TY, Tsai SP, Hsu HL, Wang SL. Increased mortality risks of pre-diabetes (impaired fasting glucose) in Taiwan. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2756–2761. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.11.2756>.
82. Warren B, Pankow JS, Matsushita K, Punjabi NM, Daya NR, Grams M et al. Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(1):34–42. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30321-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30321-7).
83. Schneider AL, Kalyani RR, Golden S, Stearns SC, Wruck L, Yeh HC et al. Diabetes and Prediabetes and Risk of Hospitalization: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care*. 2016;39(5):772–779. <https://doi.org/10.2337/dc15-1335>.
84. 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;24(2):137–144. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02043.x>.
85. Katon JG, Reiber GE, Nelson KM. Peripheral neuropathy defined by monofilament insensitivity and diabetes status: NHANES 1999–2004. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1604–1606. <https://doi.org/10.2337/dc12-1102>.
86. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, Miller ER 3rd, Saran R, Yee J et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(4):673–682. <https://doi.org/10.2215/CJN.07891109>.
87. van Bussel FC, Backes WH, van Veenendaal TM, Hofman PA, van Boxtel MP, Schram MT et al. Functional Brain Networks Are Altered in Type 2 Diabetes and Prediabetes: Signs for Compensation of Cognitive Decrements? The Maastricht Study. *Diabetes*. 2016;65(8):2404–2413. <https://doi.org/10.2337/db16-0128>.
88. van Agtmaal MJM, Houben AJHM, de Wit V, Henry RMA, Schaper NC, Dagnelie PC et al. Prediabetes Is Associated With Structural Brain Abnormalities: The Maastricht Study. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2535–2543. <https://doi.org/10.2337/dc18-1132>.
89. Erekat NS. Programmed Cell Death in Diabetic Nephropathy: A Review of Apoptosis, Autophagy, and Necroptosis. *Med Sci Monit*. 2022;28:e937766. <https://doi.org/10.12659/MSM.937766>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.В. Адашева, Е.Е. Губернаторова

Написание текста – Т.В. Адашева, Е.Е. Губернаторова, Е.И. Фомина

Обзор литературы – Е.И. Фомина

Редактирование – Т.В. Адашева, Е.Е. Губернаторова, Е.Г. Лобанова

Утверждение окончательного варианта статьи – Т.В. Адашева

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana V. Adasheva, Ekaterina E. Gubernatorova

Text development – Tatiana V. Adasheva, Ekaterina E. Gubernatorova, Elizaveta I. Fomina

Literature review – Elizaveta I. Fomina

Editing – Tatiana V. Adasheva, Ekaterina E. Gubernatorova, Elena G. Lobanova

Approval of the final version of the article – Tatiana V. Adasheva

Информация об авторах:

Адашева Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор кафедры терапии и профилактической медицины, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; adashtv@mail.ru

Губернаторова Екатерина Евгеньевна, к.м.н., ассистент кафедры терапии и профилактической медицины, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; creativeone@list.ru

Фомина Елизавета Игоревна, врач-терапевт участковый, Диагностический центр №5 с поликлиническим отделением; 127572, Россия, Москва, ул. Абрамцевская, д. 16, стр. 1; fomina.elizaveta.i@gmail.com

Лобанова Елена Георгиевна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр.1; e.g.lobanova@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana V. Adasheva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy and Preventive Medicine, Russian University of Medicine (ROSUN-IMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; adashtv@mail.ru

Ekaterina E. Gubernatorova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Therapy and Preventive Medicine, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; creativeone@list.ru

Elizaveta I. Fomina, Therapist, Diagnostic Center No. 5 with Polyclinic Department; 16, Bldg. 1, Abramtsevskaia St., Moscow, 127572, Russia; fomina.elizaveta.i@gmail.com

Elena G. Lobanova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; e.g.lobanova@mail.ru