

## Ранние нарушения углеводного обмена — мишень для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

Ковригина М. Н., Мамедов М. Н.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр Минздрава России. Москва, Россия

В статье представлены проблемы социальной значимости и экономические затраты, связанные с сахарным диабетом (СД) и его осложнениями. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной потери трудоспособности и развития осложнений СД. Диагностика и коррекция ранних нарушений углеводного обмена — важные этапы первичной профилактики СД 2 типа (СД-2). Развитию СД-2 предшествуют скрытые от внимания практических врачей нарушения углеводного обмена — нарушение гипергликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе. Приводятся данные международных клинических исследований, подтверждаю-

щие, что ранние нарушения углеводного обмена являются независимым фактором риска ССЗ. В связи с этим в последние годы широко обсуждаются вопросы одновременной первичной профилактики СД-2 и ассоциированных с ним ССЗ.

**Ключевые слова:** ранние нарушения углеводного обмена, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет.

Поступила 10/01-2012

Принята к публикации 21/02-2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 89-93

### Early disturbances of carbohydrate metabolism — a target for primary cardiovascular prevention

Kovrigina M. N., Mamedov M. N.

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

The paper discusses the social and economic costs associated with diabetes mellitus (DM) and its complications. Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of disability and complications in DM patients. The diagnostics and correction of the early disturbances of carbohydrate metabolism are important components of the primary prevention of Type 2 DM (DM-2). The DM-2 development is preceded by the abnormalities typically overlooked by the busy practitioners, such as impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. The authors present the evidence from

international clinical trials confirming that the early disturbances of carbohydrate metabolism are an independent risk factor of CVD. Therefore, recently, the importance of the combined primary prevention of DM-2 and diabetes-associated CVD has been extensively discussed.

**Key words:** early disturbances of carbohydrate metabolism, cardiovascular disease, diabetes mellitus.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 89-93

### Сердечно-сосудистые заболевания — важная причина социально-медицинской катастрофы

По прогнозам ВОЗ к 2030г ~23,6 млн. человек умрет от ССЗ, главным образом, от болезней сердца и мозгового инсульта (МИ), которые являются основными причинами смерти среди лиц трудоспособного возраста. Необходимо также отметить, что болезни сердца, как и многие другие хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), развиваются медленно и «незаметно» [1].

В настоящее время доля осложнений ССЗ в структуре смертности взрослого населения составляет 40–60%. Лидирующие позиции занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и МИ, притом наблюдается тенденция «омоложения» этих болезней; нередки случаи, когда инфаркт миокарда (ИМ) наблюдается у людей в 25-летнем возрасте, что является важнейшей медико-социальной проблемой здравоохранения [2].

Наряду с этим увеличение частоты распространения некоторых заболеваний также влияет на распространенность

ССЗ. В частности увеличение числа больных СД служит одной из важных причин ИБС. Исследованиями последних лет установлена неразрывность связи СД и ССЗ в общих механизмах патологического процесса, что позволяет рассматривать СД как эндокринологический эквивалент ИБС [3]. Если учесть, что у значительной части больных СД 2 типа (СД-2) к моменту установления диагноза длительность заболевания составляет ~10 лет, становится понятным, почему при этом выявляется достаточно высокий процент сосудистых осложнений.

По мнению экспертов ВОЗ каждые 10–15 лет число больных СД удваивается. Это происходит в основном за счет прироста пациентов, страдающих СД-2, на долю которых, по данным американского исследователя Kahn CR (1995), приходится ~6–7% общей популяции. Расчеты показывают, что в случае увеличения средней продолжительности жизни до 80 лет количество больных СД-2 превысит 17% населения [4].

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (926) 228-33-09, (963) 990-60-06

E-mail: mkovrigina@gnicpm.ru

[Ковригина М. Н. — м.н.с. лаборатории оценки и коррекции сердечно-сосудистого риска ХНИЗ отдела эпидемиологии ХНИЗ, Мамедов М. Н.\* — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории].

### Социальные затраты на СД и его осложнения

Общие прямые расходы системы здравоохранения на СД во всем мире, по мнению экспертов МФД (Международная федерация диабета), для лиц в возрасте 20–79 лет оцениваются между 153 и 286 млрд. долларов США. Для стран СНГ общая стоимость СД составляет от 70–120 млн. долларов США. По прогнозам тех же экспертов, к 2025г общие прямые расходы системы здравоохранения на СД во всем мире составят от 213 до 396 млрд. долларов США, а соотношение общего мирового бюджета здравоохранения и бюджета расходов на СД будет колебаться между 7% и 13% [5]. СД в России также представляет собой тяжелую экономическую проблему. В 2003г прямые медицинские затраты на лечение СД в России составили 249,07 млрд. рублей (8,5 млрд. долларов США) [6]. Поскольку количество больных СД увеличивается, то становится очевидным рост ежегодных расходов. Ученые пришли к выводу, что первичная профилактика СД имеет значение не только для снижения частоты СД, но и для снижения распространенности ССЗ [7].

Наиболее остро стоит проблема лечения СД-2, который составляет 80–90% от общего числа больных; рост заболеваемости СД преимущественно связан с увеличением количества пациентов с СД-2. СД приобрел характер “неинфекционной эпидемии”, которая продолжает расширяться вне зависимости от расовой принадлежности людей или уровня экономического развития страны. Социальная значимость СД определяется его поздними осложнениями.

### Раннее нарушение углеводного обмена: определение, критерии и эпидемиология

Согласно рекомендациям ВОЗ нарушение гликемии натощак диагностируется при уровне глюкозы в плазме  $\geq 6,1$  ммоль/л, но  $< 7,0$  ммоль/л, а нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) — при уровне глюкозы в плазме через 2 ч после глюкозотолерантного теста  $\text{per os}$  7,8–11,1 ммоль/л [9].

Эти критерии отвечают представлениям о СД на современном этапе. В клинической практике указанные пороговые значения являются достаточно надежными критериями, а при планировании эпидемиологических исследований они представляют собой основу для выделения разных категорий пациентов. НТГ и нарушенная гликемия натощак (НГН) являются предиабетическими состояниями и способны прогрессировать с исходом в СД-2.

Сегодня в мире 314 млн. человек имеют «предиабет», через 20 лет их число увеличится в 1,5 раза и составит ~500 млн. [10].

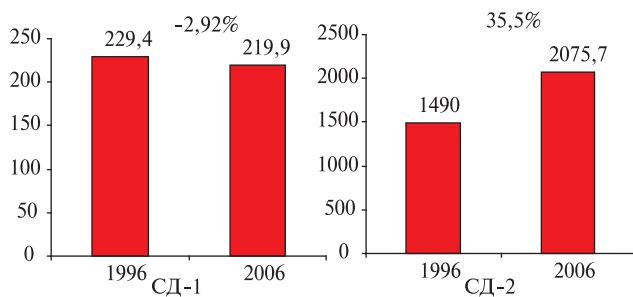


Рис. 1 Динамика распространенности (на 100 тыс. населения) СД с осложнениями [8].

По данным экспертов МФД, НТГ и НГН широко распространены, причем в большинстве популяций их частота различается (рисунок 2). В странах Запада НТГ встречается у 10–25% людей; чаще, чем НГН. Частота развития СД-2 у людей с НГН и НТГ примерно одинаковая, однако поскольку НТГ — более распространенное состояние, то именно с ним связано большее число новых случаев СД-2. По данным эпидемиологических исследований, в группе пациентов с НТГ риск развития СД-2 зависит от возраста, расовой принадлежности и степени ожирения, в среднем составляя 5% в год [11].

### Роль предиабета в развитии сердечно-сосудистых осложнений

Предиабет является состоянием с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Эпидемиологические исследования показали, что в дебюте СД-2 ~50% больных уже имеют макро- и микрососудистые осложнения [12].

Возможно, это результат того, что метаболические нарушения, возникающие до первых клинических проявлений СД, способны приводить к поражению органов-мишеней (ПОМ) и повышать риск ССО. В серии проспективных исследований было продемонстрировано, что ранние нарушения углеводного обмена, в частности НТГ, являются независимыми факторами риска (ФР) ССЗ (уровень доказательности А; класс I) [13].

Применение антигипергликемических препаратов у лиц с предиабетом способствует снижению инцидентов не только СД-2, но и суммарного показателя сердечно-сосудистых событий. НТГ, но не НГН, ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности. Мета-анализ результатов 20 исследований, суммарно включавших >95 тыс. человек без СД, показал, что постпрандиальная гликемия на уровне 7,8 ммоль/л уже характеризовалась увеличением риска развития ССЗ в 1,58 раза. В исследовании DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe Study, 1999) показано, что у пациентов с НТГ риск сердечно-сосудистой смертности повышается в 1,32 раза по сравнению с лицами с нормогликемией, а у пациентов с НГН — только в 1,14 раза [14].

В 2007г стартовало Российское, национальное, многоцентровое, эпидемиологическое исследование (7 крупных городов, общее число 10 тыс. респондентов, отобранных случайным методом) по выявлению 20 ФР, в число которых вошло и определение уровня гликемии натощак и через 2 ч после приема 75 г глюкозы  $\text{per os}$ . По результатам первого завершеного исследования в городе Чебоксары у 8,3% (n=1800) респондентов в возрасте 30–69 лет выявлена гипергликемия, из них у 4,5% обнаружено НТГ. В большинстве популяций взрослых лиц НТГ встречается в 2 раза чаще по сравнению с НГН. Было показано, что распространенность СД и НТГ, диагностированных на основании постпрандиальной гипергликемии (ПГ), у женщин выше, чем у мужчин. Однако частота СД-2 и гипергликемии натощак, у мужчин выше, чем у женщин. Установлено, что частота развития СД у пациентов с НТГ и НГН примерно одинаковая. Поскольку НТГ, более распространенное состояние в популяции, чем НГН, то с этим состоянием связано большее число новых случаев СД-2 [15].

Существует несколько групп нарушений, биологических и поведенческих ФР, при наличии которых

Таблица 1

Критерии диагностики нарушений обмена глюкозы ВОЗ (1999) и ADA (1997,2003)  
(приведены уровни глюкозы в плазме венозной крови)

		Уровень гликемии моль/л (мг/дл) в плазме
СД	натощак	≥7,0 (≥126)
	Через 2 ч после нагрузки 75г глюкозы	≥11,1 (≥200)
НТГ	натощак	≥7,0 (≥126)
	Через 2 ч после нагрузки 75г глюкозы	≥7,8 (≥140) <11,1 (<200)
ВГН	натощак	≥6,1 (≥110) <7,0 (<126)
	Через 2 ч после нагрузки 75г глюкозы	<7,8 (<140)

Примечание: ВГН – высокая гликемия натощак.

Таблица 2

Частота нарушений углеводного обмена у лиц с ФР ССЗ и ИБС

Нормогликемия	НТГ	НГН	СД
39%	22%	АГ 10%	15%
44,4%	17,7%	ДЛП 8,3%	29,7%
43%	31%	ИБС 6%	20%

у пациентов можно выявить ранние нарушения углеводного обмена.

По данным британских ученых только 39% пациентов с артериальной гипертензией (АГ) имеют нормальную толерантность к глюкозе, тогда как у 10% выявляется НГН, у 22% обнаруживают НТГ. Число лиц с впервые выявленным СД-2 в 2 раза выше по сравнению с диагностированным СД-2. В таблице 2 представлены данные о частоте нарушений углеводного обмена при ССЗ и дислипидемии (ДЛП) [16].

Лица, ведущие малоподвижный образ жизни, с ожирением (Ож), в частности абдоминальным Ож (АО), наследственной отягощенностью по СД (родственники первой степени родства, страдающие СД), нарушение липидного обмена: гипертриглицеридемия (ГТГ), низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), АГ, жировой дистрофией печени, синдромом поликистозных яичников, мужчины с эректильной дисфункцией, лица с клиническими проявлениями атеросклероза – ИБС, МИ, перемежающаяся хромота, повторными инфекциями кожи, необъяснимой усталостью имеют высокий риск появления метаболических нарушений,

приводящих к развитию СД. Согласно данным скандинавского исследования Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factors Study продолжительностью 11 лет, среди больных с метаболическим синдромом (МС) риск развития ИБС в 3–4 раза выше, смертность от ИБС в 3 раза выше и смертность от всех причин (ОС) в 2 раза выше по сравнению с пациентами без метаболических нарушений [17].

Эпидемиологические исследования показали, что в дебюте СД-2 ~ 50% больных уже имеют макро- и микрососудистые осложнения. Возможно, это результат того, что метаболические нарушения возникают гораздо раньше первых клинических проявлений СД, и к моменту постановки диагноза приводят к необратимым сосудистым изменениям. Важным фактором, увеличивающим ССЗ и смертность при СД-2, что убедительно продемонстрировало еще исследование UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), что к моменту клинической манифестации СД всего 50–60% от всей массы β-клеток поджелудочной железы продолжают нормально вырабатывать инсулин. Дальнейшее наблюдение за пациентами, включенными в UKPDS, подтвердило, что, несмотря на применение сахароснижающей терапии (диета, бигуаниды, препараты



Рис. 2 Ежегодная конверсия НТГ в СД-2 (1,5–7,3%).

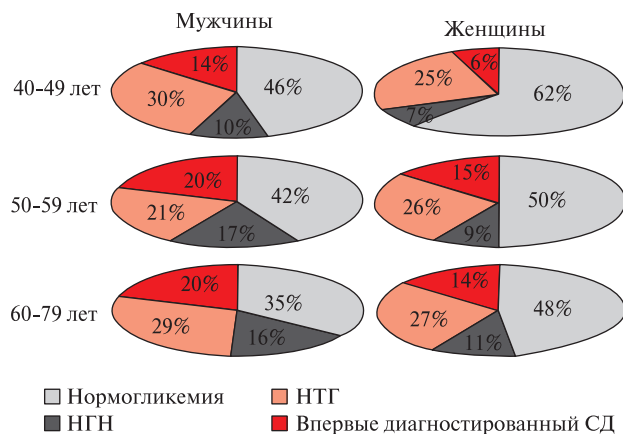


Рис. 3 Распространенность нарушений углеводного обмена в популяции с высоким риском СД.

сульфонилмочевины), прогрессирование заболевания продолжается. На основании результатов UKPDS можно предположить, что профилактические мероприятия на стадии предиабета могли бы предупредить развитие СД и сосудистых осложнений. На основе результатов UKPDS выделены следующие ФР ИБС у больных СД-2 (в порядке снижения значимости): повышение уровня ХС ЛНП; увеличение диастолического артериального давления (ДАД); курение; низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП); повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [18].

Результаты Фрементгемского исследования показали, что наличие НТГ повышает риск развития СД-2. При этом НТГ также значительно увеличивает риск развития ССО, причем даже в большей степени, чем АГ и гиперхолестеринемия (ГХС). Ведущим ФР в развитии осложнений в предиабетический период является гипергликемия, особенно постпрандиальная [19].

Мета-регрессионный анализ опубликованных результатов 20 исследований с общим числом участников 95783 человека без СД, показал, что постпрандиальная гликемия 7,8 ммоль/л (пороговое значение) уже характеризовалась увеличением риска развития ССЗ в 1,58 раза [20]. В исследовании DECODE (The Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe), продолжавшемся в течение 10 лет с участием 25 тыс. пациентов, была выявлена корреляционная зависимость между уровнем глюкозы через 2 ч после еды и показателем ОС [21].

Исследование DPP (Diabetes Prevention Program) продемонстрировало, что люди, находящиеся в группе риска развития СД, могут предотвратить или отсрочить развитие СД путем умеренного снижения массы тела с помощью диеты и физических упражнений. Исследование DPP показало, реальные возможности предотвращения прогрессирования нарушений углеводного обмена изменением образа жизни, что снижало частоту СД на 58%, а лечение метформином — на 31% по сравнению с плацебо. Их эффективность не зависела от пола, этнической и расовой принадлежности исследуемых [22].

Накапливается все больше данных о том, что НТГ обладает большей прогностической значимостью по сравнению с НГН и в отношении кардиоваскулярных исходов. В нескольких исследованиях наличие изолированной НТГ при нормальной гликемии натощак ассоциировалось с двукратным увеличением риска ССО и смерти.

Неблагоприятное прогностическое значение постнагрузочной гипергликемии было подтверждено в исследовании DECODE [23]. По данным Norfolk cohort of the European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition, мужская смертность от ССЗ у лиц с СД-2 и без него связана с уровнем HbA1c. Оказалось, что даже при гликогемоглобине на верхней границе нормы (5–6%) сердечно-сосудистая смертность была выше, чем при гликогемоглобине <5% [24]. Причем каждый 1% гликированного гемоглобина повышал риск смерти на 28% и делал это независимо от возраста, уровня АД, ХС, массы тела и табакокурения. Исследование, получившее название STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus), завершилось в конце 2001г по полученным данным позволяющим судить об эффективной профилактике СД-2 и снижении степени инсулинорезистентности (ИР) [25].

В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) было показано, что АГ ассоциируется с 23-кратным увеличением абсолютного риска сердечно-сосудистой смертности у больных СД-2 по сравнению с пациентами без СД. Сообщается, что от 35% до 75% ССО и почечных осложнений при СД могут быть связаны с повышенным АД [26]. Эти результаты нашли подтверждение в исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment Study). Оказалось, что в подгруппе больных СД риск ССО и сердечно-сосудистая смертность были в 23 раза выше у больных с целевым уровнем ДАД 90 мм рт. ст. по сравнению с больными, у которых достигнутый уровень АД был 80 мм рт. ст. [27].

Таким образом, проведение образовательных программ и профилактических мероприятий является актуальным направлением для раннего выявления нарушений углеводного обмена и риска развития микро- и макрососудистых осложнений. Жесткими должны быть требования к гипогликемическим препаратам. Они должны быть максимально эффективны, безопасны и обладать минимумом побочных действий. Приведенные в статье данные свидетельствуют, что развитие СД можно предотвратить, если своевременно обнаруживать ФР его развития и проводить их коррекцию, в первую очередь, АГ, гиперлипидемии и заболеваний сердца. Эти профилактические мероприятия должны проводиться врачами разного профиля. Проблема профилактики СД приобретает общегосударственные масштабы, в связи с тем, что скрининг в группах высокого риска не может принести желаемый результат. Необходим системный популяционный подход, для обеспечения которого требуется создание программы скрининга и профилактики на федеральном и региональном уровнях.

## Заключение

Своевременное выявление ранних нарушений углеводного обмена при правильной организации скрининга пациентов с высокой вероятностью развития нарушений углеводного обмена на этапе доклинических проявлений СД позволит проводить одновременную первичную профилактику СД-2 и ассоциированных с ним ССЗ. Ранние нарушения углеводного обмена, в первую очередь, должны диагностироваться среди лиц, относящихся к группе высокого риска. В эту группу входят лица с АО, наследственной отягощенностью по СД (родственники первой степени родства, страдающие СД), нарушением липидного

обмена, АГ, жировой дистрофией печени, синдромом поликистозных яичников, эректильной дисфункцией и клиническими проявлениями атеросклероза. Многочисленные исследования подтверждают, что первичные вложения в интенсифицированную терапию ранних нарушений углеводного обмена являются экономически более эффективными, т.к. снижают риск

развития тяжелых, угрожающих жизни и приводящих к инвалидности осложнений, и, следовательно, уменьшают расходы общества на терапию, реабилитацию и социальное обеспечение больных.

Таким образом, выявление и лечение ранних нарушений углеводного обмена является одним из важных направлений в первичной профилактике СД и ССЗ.

## Литература

1. Fact sheets Media centre WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/Russian> (Бюллетень Центра СМИБОЗ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>).
2. Mareev VU. Councils to the practising doctor — importance of a timely assessment of risk factors. <http://www.medikalsite.ru> Russian (Мареев В.Ю. Советы практикующему врачу — важность своевременной оценки факторов риска <http://www.medikalsite.ru>).
3. Vertkina AL. The scientific journal district therapist <http://www.medikalsite.ru> Russian (Верткина А.Л. Научный медицинский журнал «Участковый терапевт», <http://www.medikalsite.ru>).
4. Suntsov YI, Dedov II, Kudryakova SV. State Register of diabetes: epidemiological characteristics of type 2 diabetes. Journal "Diabetes" <http://www.novo.ru/Sdiabet/1998/regis.htm> Russian (Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Кудрякова С.В. Государственный регистр сахарного диабета: эпидемиологическая характеристика инсудин-независимого сахарного диабета. Ж Сахарный диабет <http://www.novo.ru/Sdiabet/1998/regis.htm>).
5. Jönsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002; 45 (7): 5–12, 21.
6. Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeyev VV, Endokrinologiya. M., GEOTAR-Media 2008; 264 p. Russian (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Эндокринология, М., ГЭОТАР-Медиа 2008; 264 с).
7. Krysanov IS. Pharmacoeconomics diabetes. *Farmakoeconomika* 2009; 1: 42–7. Russian (Крысанов И.С. Фармакоэкономика сахарного диабета. Фармакоэкономика 2009; 1: 42–7).
8. Cuntsov Yul, Dedov II, Shestakova MV. Screening for complications of diabetes as a method of assessing the quality of medical care for patients. <http://www.pharmacoeconomics.ru> Russian (Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Шестакова М.В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. <http://www.pharmacoeconomics.ru>).
9. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation; WHO/NCD/NCS, 1999; p. 2–3
10. Are we ready to treat metabolic syndrome? The first Congress of "prediabetes" and the metabolic syndrome (Germany). *Obesity and metabolism* 2005; 3 (5): 53–5. Russian (Готовы ли мы лечить метаболический синдром? Первый конгресс по «предиабету» и метаболическому синдрому (Германия). *Ожирение и метаболизм* 2005; 3 (5): 53–5).
11. Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Recommendations GFCF. *Cardiovascular therapy and prevention* 2007; 2: 26 p). Russian (Диагностика и лечение метаболического синдрома. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 2: 26 с).
12. Mamedov MN. Impaired glucose tolerance: who and how to treat? *Cardiovascular therapy and prevention* 2005; 4 (6): 89–96. Russian (Мамедов М.Н. Нарушение толерантности к глюкозе: кто и как должен лечить? Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4 (6): 89–96).
13. Recommendations for the treatment of diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2007; 4: 71–99. Russian (Рекомендации по лечению сахарного диабета, преддиабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2007; 4: 71–99).
14. The DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 608–17.
15. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti G. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabetes Med* 2002; 19: 1–17.
16. DeFronzo RA. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 3rd ed. Chichester, West Sussex; Hoboken, NJ: John Wiley; 2004.
17. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141: 413–20.
18. Geiss L, Herman W, Smith P. National Diabetes Data Group. *Diabetes in America*. Bethesda. National Institutes of Health 1995; 233–57.
19. Nova F, Boronat M, Saavedra P, et al. Differences in cardiovascular risk factors, insulin resistance, and insulin secretion in individuals with normal glucose tolerance and in subjects with impaired glucose regulation. *Diabetes Care* 2005; 28: 2388–93.
20. Countinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data 20 studies of 95783 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233–40.
21. The DECODE (The Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison off WHO and ADA diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617–21.
22. Diabetes Prevention Research Group. Reduction in the evidence of type 2 diabetes with life-style intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
23. Diagnostic and screening tests for diabetes and prediabeticheskikh states.. *Medikografiya* 2004; 26 (1): 28–35. Russian (Диагностические и скрининговые тесты при сахарном диабете и предиабетических состояниях. Медикография 2004; 26 (1): 28–35).
24. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141: 413–20.
25. Mamedov MN. Metabolic syndrome, more than a combination of risk factors: principles of diagnosis and treatment. Moscow 2000; 35 p. Russian (Мамедов М.Н. Метаболический синдром — больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечение. М. 2000; 35 с).
26. Jcnka H. *Prevention and treatment of Diabetic Late complications*. Berlin, New-York 1989; 29–39.
27. French LR, Boen JR, Martinez AM, et al. *Carbohydrate Metabolism*. *Diabetes* 1990; 39: 1131–7.