

Предиабет при метаболическом синдроме

Бабенко А. Ю.

В статье проанализированы современные представления о патогенезе, диагностике и влиянии на прогноз предиабета при метаболическом синдроме. Приведен обзор современных возможностей немедикаментозной и медикаментозной терапии нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме, а также проанализированы особенности коррекции других компонентов метаболического синдрома у пациентов с предиабетом.

Ключевые слова: предиабет, нарушения углеводного обмена, ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистый риск, факторы риска.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ НИМЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Бабенко А. Ю. — д.м.н., зав. НИО метаболических нарушений и персонализированной профилактики, профессор кафедры эндокринологии, ORCID: 0000-0002-0559-697X.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
babenko@almazovcentre.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДЛП — дислипидемия, ВЖД — высокожировая диета, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ГИП — глюкозозависимый

инсулиноотропный пептид, ГПН — глюкоза плазмы натощак, ГПП — глюкагоноподобный пептид, ИМТ — индекс массы тела, КР — клинические рекомендации, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МАЖБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, МЗ — Минздрав, МС — метаболический синдром, НГН — нарушенная гликемия натощак, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОТ — окружность талии, ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, ПЖТ — подкожная жировая ткань, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РФ — Российская Федерация, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Рукопись получена 25.07.2025

Рецензия получена 08.08.2025

Принята к публикации 25.08.2025



Для цитирования: Бабенко А. Ю. Предиабет при метаболическом синдроме. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1S):6538. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6538. EDN: XSCUSF

Prediabetes in metabolic syndrome

Babenko A. Yu.

The article analyzes modern concepts of the pathogenesis, diagnosis and impact on the prognosis of prediabetes in metabolic syndrome. An overview of modern potential of non-drug and drug therapy for carbohydrate metabolism disorders in metabolic syndrome is provided, and management of other metabolic syndrome components in patients with prediabetes are analyzed.

Keywords: prediabetes, carbohydrate metabolism disorders, obesity, metabolic syndrome, cardiovascular risk, risk factors.

Relationships and Activities: none.

Almazov National Research Medical Center, St. Petersburg, Russia.

Babenko A. Yu. ORCID: 0000-0002-0559-697X.

Corresponding author: babenko@almazovcentre.ru

Received: 25.07.2025 **Revision Received:** 08.08.2025 **Accepted:** 25.08.2025

For citation: Babenko A. Yu. Prediabetes in metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1S):6538. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6538. EDN: XSCUSF

Особенность ситуации по диагностике и лечению предиабета у лиц с метаболическим синдромом (МС) состоит в том, что текущие рекомендации фактически не обсуждают отдельно эту категорию пациентов. В Клинических рекомендациях (КР) Минздрава (МЗ) Российской Федерации (РФ)¹ регламентирована диагностика всех вариантов нарушения углеводного обмена, включая различные варианты предиабета (нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушенная гликемия натощак (НГН)), обозначена роль предиабета как фактора риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа, но ни лечение предиабета, ни особенности ле-

чения других компонентов МС с акцентом на минимизацию риска развития нарушений углеводного обмена в этих рекомендациях не обозначено. Из документов, описывающих алгоритмы ведения пациентов с предиабетом, стоит упомянуть методические рекомендации "Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом в условиях первичной медико-санитарной помощи"². В данных рекомендациях помимо описания подходов к диагностике предиабета и наблюдению пациентов с этим диагнозом, подробно описаны подходы к немедикаментозному

¹ Клинические рекомендации "Сахарный диабет 2 типа у взрослых" 2025 г. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/290_2.

² Шестакова М. В., Драпкина О. М., Бакулин И. Г. и др. Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом в условиях первичной медико-санитарной помощи. Издание — М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, 2021 г., 40 с.

лечению предиабета и рекомендации по терапии метформином, но также не затронуты особенности лечения других компонентов МС. Эти недоработки были устранены в проекте КР, который разработан в 2024г и находится в настоящее время на рецензировании. Однако в этом документе не обсуждаются отдельно особенности предиабета при МС. Это диктует необходимость обсуждения ключевых особенностей ведения этого фенотипа предиабета в данном документе.

Определение

Термином предиабет обозначают нарушение углеводного обмена, при котором не достигаются критерии СД, но превышены нормальные значения глюкозы крови (включает любое из нарушений: НГН и НТГ).

Уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) при НТГ может быть в норме или повышен в рамках соответствующих НГН (при сочетании НТГ и НГН). До настоящего времени есть расхождения в определении этого уровня у разных ассоциаций. Так, по критериям Американской диабетологической ассоциации [1] — это глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл), а по критериям Всемирной организации здравоохранения, которых придерживаются в РФ (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом; 2025), $\geq 6,1$ ммоль/л (110 мг/дл). Диагностический уровень глюкозы через 2 ч после нагрузки глюкозой (75 г) не различается в различных рекомендациях и составляет 7,8 ммоль/л (140 мг/дл) — 11,1 ммоль/л (200 мг/дл) при НТГ и ее сочетании с НГН и $< 7,8$ ммоль/л при изолированной НГН. При этом гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), утвержденный в последние годы как один из методов диагностики СД, не используется в качестве диагностического критерия при предиабете. Согласно КР МЗ РФ "Сахарный диабет 2 типа у взрослых"¹ и проекту КР "Предиабет" уровень $HbA_{1c} > 6,0$ и $< 6,5\%$ (> 42 и < 48 ммоль/л) не позволяет ставить диагноз предиабета, но предполагает наличие высокого риска СД и требует проведения дополнительных исследований (обычно — пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), при невозможности его проведения — оценка ГПН) для окончательной верификации диагноза.

В Международной классификации болезней данный диагноз кодирован следующим образом:

R73.0 — Отклонения результатов нормы теста на толерантность к глюкозе.

До окончательной верификации может быть кодирован как:

R73.9 — Неуточненная гипергликемия.

Эпидемиология

В РФ по данным исследования NATION 19,26% населения имеют предиабет [2], однако можно ожидать, что по данным активного скрининга эта частота окажется еще выше. Люди с ожирением и МС почти

в 3 раза чаще развивают нарушения углеводного обмена, чем люди с нормальным весом (20% vs 7,3%) и риск их развития возрастает по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ). По данным различных исследований нарушения углеводного обмена как компонент МС встречаются с частотой от 30 до 80% [2-4]. Чаще всего предиабет сочетается с висцеральным ожирением, на втором месте стоит сочетание с артериальной гипертензией (АГ). Типичная для МС дислипидемия (ДЛП), характеризующаяся гипертриглицеридемией и низким уровнем холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП) в значительно меньшей степени связана с НТГ. Частота выявления предиабета при МС увеличивается вместе с числом компонентов, что и определяет столь высокую вариабельность при оценке частоты предиабета при МС. В свою очередь, МС имеется у 63% людей с предиабетом и только у 26% людей с нормогликемией [4]. Частота предиабета при МС увеличивается по мере увеличения окружности талии (ОТ) и возраста [3]. НТГ встречается примерно в 4 раза чаще, чем НГН (через 10 лет наблюдения у 14% исходно нормогликемических пациентов с МС развивалась НГН и у 48% — НТГ). Кроме того, имеются гендерные различия в частоте развития предиабета в рамках МС. Мужчины характеризуются большим количеством висцеральной жировой ткани (ВЖТ) и жира в печени, что, в свою очередь, является предиктором развития НГН. Соответственно, у мужчин с МС предиабет обычно дебютирует в виде НГН и быстрее трансформируется в СД 2 типа (в более молодом возрасте и на фоне более низкого ИМТ). У женщин выше частота НТГ и развитие СД 2 типа в рамках МС (на фоне ожирения и других метаболических нарушений) у них происходит чаще, хотя в целом СД 2 типа чаще встречается у мужчин¹.

Особенности патогенеза

Предиабет фактически является ранней стадией СД, поэтому для него характерны те же патофизиологические дефекты, что лежат в основе диабета: инсулинорезистентность, дисфункция альфа- и бета-клеток, повышенный липолиз, воспаление и недостаточный эффект инкретинов.

К наиболее ранним факторам, индуцирующим развитие МС и его компонентов, включая предиабет, относится увеличение количества ВЖТ в организме, а также уменьшение и дисфункция мышечной. Следует отметить, что ИМТ при этом может не достигать значений, принятых для ожирения (> 30 кг/м²), однако риск метаболических нарушений возрастает вместе с ОТ и ИМТ. Переключение депонирования избытка энергии с физиологического депо подкожной жировой ткани (ПЖТ) на патологическое (ВЖТ) связано с развитием низкоуровневого воспаления и фиброза. Наиболее значимым индуктором низкоуровневого

Таблица 1

Адипокины, вовлеченные в регуляцию/нарушения углеводного метаболизма при МС

Адипокин	Направленность изменения уровня	Эффекты
Адипонектин	Снижается секреция адипонектина и экспрессия его рецептора в печени, обратно пропорционально связаны с увеличением массы ЖТ	Является модулятором многочисленных метаболических процессов, включая углеводный обмен. Он повышает чувствительность тканей, прежде всего печени, к инсулину, влияя на нее путем усиления окисления липидов через активацию фермента аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы, активацию инсулином его рецептора. Улучшает толерантность к глюкозе, синтез гликогена и транспорт глюкозы в инсулинзависимых тканях. Рецепторы адипонектина идентифицированы на β -клетках. Активируя свой рецептор, адипонектин стимулирует секрецию инсулина и выживание β -клеток путем их активации. Снижение уровня адипонектина <12 мкг/мл прогнозирует развитие ИР
Лептин	Уровень лептина выступает в качестве индикатора количества ЖТ, и его сывороточная концентрация увеличивается пропорционально увеличению количества ЖТ	Значительная часть эффектов реализуется через ЦНС (вентромедиальные ядра гипоталамуса), низкий уровень стимулирует голод и снижает расход энергии, повышение его уровня обеспечивает чувство насыщения во время еды, увеличивает термогенез и скорость обменных процессов, тормозит глюконеогенез в печени. Лептин влияет на утилизацию глюкозы тканями, ингибируя секрецию инсулина через активацию своего рецептора на β -клетках. Лептин повышает уровни адренокортикотропного гормона, кортизола и альдостерона. Повышение уровня лептина при ожирении не приводит к снижению чувства голода и увеличению расхода энергии, т.к. к нему развивается резистентность [9]. Наиболее ранней причиной резистентности к лептину может быть развитие низкоуровневого воспаления в ЦНС (гипоталамусе) под воздействием ВЖД еще до развития ожирения, которое приводит к дисрегуляции центров голода/насыщения и центров, вовлеченных в регуляцию углеводного метаболизма. Хронически высокий уровень лептина также приводит к десентизации рецептора лептина и резистентности к нему
Резистин	Повышен	Оказывает продиабетогенный фактор, тормозит действие инсулина, ухудшает утилизацию глюкозы тканями, способствует развитию ИР и гиперинсулинемии
ИЛ-6 и другие провоспалительные цитокины (фактор некроза опухолей- α , ИЛ-1)	Повышены	Продуцируются макрофагами, инфильтрирующими ЖТ при воспалении. Нарушают чувствительность к инсулину, ослабляя его эффекты на транспорт глюкозы. Фактор некроза опухолей- α индуцирует экспрессию гена ИЛ-6 и липолиз в адипоцитах, увеличивает секрецию СЖК и продукцию церамидов, формируя феномен липотоксичности, тормозит секрецию адипонектина, down-регулирует гены адипонектина, глюкозотранспортного белка 4 типа, инсулинового рецептора 1 типа, C/EBP- α , PPAR- γ и перилипина в бурых адипоцитах. Значительное повышение уровня ИЛ-6 отмечается при ВЖД, при висцеральном ожирении, детерминирует развитие предиабета и сахарного диабета. В 3 раза больше секретируется ВЖТ по сравнению с ПЖТ. ИЛ-6 способствует развитию ИР в гепатоцитах и адипоцитах, однако при высокой физической активности может оказывать антидиабетогенные эффекты, увеличивая чувствительность мышц к инсулину, секрецию глюкагоноподобного пептида 1 как L-клетками кишечника, так и α -клетками поджелудочной железы. Модулирует чувствительность миоцитов к инсулину через изменение активности JNK1/2, ингибитора передачи сигналов цитокина (SOCS) 3 mRNA и PTP1B. ИЛ-6 является ключевым регулятором численности и функции α -клеток, провоцирует их гиперплазию и гиперглюкагонию. ИЛ-1 β оказывает цитостатический эффект на β -клетки, индуцируя их гибель
Висфатин	Повышается по мере увеличения количества ВЖТ, уровня глюкозы	Преимущественно синтезируется в ВЖТ, оказывает инсулиноподобное действие, связываясь с рецепторами инсулина, стимулируя транспорт глюкозы в периферические ткани и тормозя продукцию глюкозы гепатоцитами. Висфатин имеет другие места связывания инсулинового рецептора, и не конкурирует с инсулином за связывание с рецепторами. Участвует в регуляции продукции провоспалительных цитокинов моноцитами
Фетуин А (фет-А)	Повышен и коррелирует с объемом ПЖТ и уровнем ТГ	Продуцируется гепатоцитами, адипоцитами ПЖТ и ВЖТ. В физиологических условиях является важным медиатором регуляции обмена кальция, подавляет системную, в т.ч. сосудистую, кальцификацию. Функционирует как негативный регулятор врожденного иммунного ответа, ингибируя высвобождение белка HMGB1 (High mobility group box 1 protein), индуцированное липополисахаридом или интерфероном- γ , в макрофагах. При снижении его экспрессии и уровня в крови происходит усиление воспаления и развитие патологической кальцификации. При этом обнаружено, что уровни фет-А в крови значительно повышаются при ожирении и МС и коррелируют с выраженностью стеатоза печени и кардиометаболическим риском. Избыток СЖК и повышение уровня глюкозы в кровотоке стимулируют биосинтез фет-А гепатоцитами посредством активации как ядерного фактора каппа В (NF- κ B), так и ERK 1/2. Фет-А выполняет функцию адаптера между СЖК и сигнальным рецептором Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) при липид-индуцированном воспалении. TLR4 активирует ядерный фактор каппа В и активаторный белок 1 (AP-1), которые усиливают транскрипцию воспалительных генов. Избыток фет-А при ожирении снижает эффекты инсулина путем ингибирования аутофосфорилирования тирозин-киназы рецепторов инсулина. стимулирует продукцию ИЛ-6, усиливает ИР. В условиях низкоуровневого воспаления в ЖТ и печени происходит активация продукции фет-А, который ухудшает функции β -клеток, являясь высокочувствительным маркером нарушений углеводного метаболизма при МС [10, 11]

Таблица 1. Продолжение

Адипокин	Направленность изменения уровня	Эффекты
Жирные кислоты-связывающий протеин адипоцитов (Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein (AFABP))	Повышен	Экспрессируется и синтезируется в адипоцитах и макрофагах, экспрессия значительно повышается при ожирении. Играет значительную роль в развитии ожирения и связанных с ними метаболических нарушений, в частности участвует в регуляции липидного обмена и воспаления. Является одним из ключевых игроков, опосредующих адипозо-сосудистое взаимодействие, через NH ₂ -концевую киназу c-Jun (JNK) и активаторный белок-1 (AP-1), образуя петлю положительной обратной связи и поддерживая воспалительные реакции. Повышенный уровень AFABP в крови связан с повышенным риском развития метаболического синдрома и нарушений углеводного обмена при МС, является независимым предиктором развития предиабета и диабета при МС, усиливает ИР [12]
Ретинол-связывающий протеин 4	Повышен при ожирении, ИР и синдроме поликистозных яичников	Синтезируется в гепатоцитах и адипоцитах, вызывает системную ИР, ослабляя сигналинг инсулина в мышцах, адипоцитах и гепатоцитах, приводя к увеличению продукции глюкозы в печени
Васпин	Повышен, прямо коррелирует с уровнем лептина, НОМА-IR и триглицеридов	Васпин экспрессируется в основном в ВЖТ, а также в ПЖТ и печени и обладает инсулиносенсбилизирующим действием. Его экспрессия в печени регулируется нутритивным статусом — снижается натошак, стимулируется инсулином. Повышенная экспрессия васпина в ЖТ может представлять собой компенсаторный механизм при инсулинорезистентности [13, 14]
Апелин	Уровень апелина увеличен при ожирении и нарушениях углеводного обмена	Экспрессия гена апелина в адипоцитах контролируется инсулином и TNF-α. Снижается натошак, увеличивается в постпищевом статусе, участвует в центральной регуляции аппетита
Оментин 1	Увеличен	Продуцируется ВЖТ, фактор риска развития нарушений углеводного обмена, регулирует инсулин-зависимый транспорт глюкозы в ткани, прежде всего в ЖТ

Сокращения: ВЖД — высокожировая диета, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ЖТ — жировая ткань, ИЛ — интерлейкин, ИР — инсулинорезистентность, МС — метаболический синдром, ПЖТ — подкожная жировая ткань, СЖК — свободные жирные кислоты, ТГ — триглицериды, фет-А — Фетуин А, ЦНС — центральная нервная система.

воспаления является высокожировая диета (ВЖД). В эксперименте было показано, что в условиях ВЖД воспалительные изменения в гипоталамусе выявлялись уже через несколько дней². В условиях воспаления нарушается чувствительность гипоталамических центров регуляции аппетита к лептину (резистентность к лептину) и, возможно, другим гормонам, регулирующим аппетит (грелин) — изменениям, ассоциированным с трансформацией метаболически здорового ожирения в метаболически нездоровое, при этом в наибольшей степени — с развитием дисгликемии [1]. Еще одним органом, очень рано реагирующим на жировую перегрузку, является кишечник. В L- и K-клетках кишечника вырабатываются гормоны, регулирующие секрецию инсулина, глюкагона и аппетит — инкретины. Их продукция крайне низка натошак и повышается более чем на 50% после приема пищи у здоровых людей. Постпищевое повышение уровня глюкагоноподобного пептида (ГПП) 1 типа подавляет чувство голода, воздействуя на центры регуляции аппетита в гипоталамусе, постпищевое повышение глюкозозависимого инсулинотропного пептида (ГИП) обеспечивает депонирование ЖК и триглицеридов (ТГ) в ПЖТ [2, 3]. Повышение под воздействием постпищевых пиков ГПП1 и ГИП секреции инсулина обеспечивает транспорт глюкозы в ткани и ее утилизацию, сохранение нормогликемии. Повышение лептина активирует браунинг адипоцитов ПЖТ, увеличивая расход энергии. Индуцируемое ВЖД нарушение состава микробиоты (снижение

количества и разнообразия бутират-продуцирующих бактерий и муцин-продуцирующих бактерий) приводит к уменьшению энергообеспеченности эпителиоцитов кишечника, нарушению функций муцинового слоя и усилению кишечной проницаемости для продуктов кишечных бактерий — липополисахаридов, которые, рекрутируя и активируя макрофаги, вызывают индукцию воспаления и инсулинорезистентности в различных органах и тканях, ослаблению постпищевых пиков инкретинов, ГПП2, пептида YY [5-8]. Нарушение чувствительности к лептину сопровождается ослаблением его эффектов на браунинг белых адипоцитов и расход энергии. Ослабление постпищевых пиков ГИП приводит к ухудшению депонирования жирных кислот и ТГ в ПЖТ. В условиях низкоуровневого воспаления и перегрузки адипоцитов жирными кислотами резко снижается экспрессия в них ряда важных генетических факторов: транскрипционный комплекс PRDM16 является доминирующим активатором развития бурых/бежевых адипоцитов и мощно подавляет фиброз жировой ткани в норме; экспрессия адипоцитами GTF2IRD1 также подавляет фиброз жировой ткани улучшает системный гомеостаз глюкозы, независимо от массы тела; *EHMT1* — один из специфичных генов бурой жировой ткани, снижение экспрессии *EHMT1* связано с воспалительными и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). При ингибировании данных генов происходит активация профиброзных генов и развитие фиброза в ПЖТ, что снижает ее депонирующую способность

и способствует "переключению" депонирования жиров в ВЖТ, гипертрофии адипоцитов ВЖТ, изменению баланса адипокинов. Ключевые адипокины, изменение их уровня при увеличении количества ВЖТ и роль в развитии предиабета при МС представлены в таблице 1.

Таким образом, жировая ткань является активным метаболическим и эндокринным органом, играющим ключевую роль в развитии нарушений углеводного обмена при МС. Между тем, различные типы жировой ткани играют разные роли в этом процессе. По данным ряда исследований, наибольшую связь с риском развития предиабета и его прогрессией до СД при ожирении и МС имеет увеличение количества ВЖТ и стеатоз печени. Критический объем ВЖТ, ассоциированный с развитием дисгликемии $>4,6$ кг у мужчин и $2,0$ кг у женщин и количество жира в печени ($>5,6\%$ жира в печени) [15]. Наличие более тяжелых стадий метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) еще более усугубляет риск, более того, МАЗБП является самым сильным предиктором развития и прогрессирования нарушений углеводного обмена при МС [15] и при сочетании предиабета, МАЗБП висцеральным ожирением и ИР был самый высокий риск развития СД 2 типа, хронической болезни почек, ССЗ и общей смертности [16].

Особенности течения

Наличие и количество других компонентов МС является независимым фактором риска высокого риска трансформации предиабета в СД 2 типа. В наибольшей степени риск развития предиабета определяется наличием МАЗБП, которая сегодня признана компонентом МС, висцерального ожирения и АГ. У мужчин с МС предиабет чаще встречается в форме НГН и быстрее трансформируется в СД 2 типа, у женщин — чаще встречается в форме НТГ¹. В целом для предиабета в рамках МС характерна более высокая частота сочетания НГН и НТГ, чем при предиабете у людей без МС.

Особенности диагностики

В РФ диагноз предиабета, как и диагноз СД 2 типа, устанавливается на основании данных оценки ГПН или ПГТТ с 75 г глюкозы или HbA_{1c} $6,0$ – $6,4\%$ (с последующим выполнением ПГТТ, при невозможности — определением глюкозы плазмы): ГПН по капиллярной крови: $5,6$ – $6,0$ ммоль/л, по венозной крови: $6,1$ – $6,9$ ммоль/л, через 2 ч после нагрузки глюкозой $7,8$ – $11,0$ ммоль/л¹.

В соответствии с рекомендациями Американской диабетологической ассоциации [1] диагностическими критериями предиабета являются уровни глюкозы венозной плазмы натощак $5,6$ – $6,9$ ммоль/л, через 2 ч после нагрузки глюкозой $7,8$ – $11,0$ ммоль/л, и HbA_{1c} является самостоятельным критерием диагноза, не

требующим подтверждения ПГТТ, с диагностическим уровнем — $5,7$ – $6,4\%$. Аргументами для более жестких критериев диагноза предиабета являются:

— по данным метаанализа 16 рандомизированных клинических исследований, включивших 44203 пациентов, риск развития СД 2 типа начинает повышаться уже при уровне HbA_{1c} $>5\%$ и при HbA_{1c} $5,5$ – $6,0\%$ он повышен пятикратно [17];

— риск развития атеросклеротических заболеваний и событий, таких как ишемическая болезнь сердца, атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, частота крупных сердечно-сосудистых событий, начинает повышаться уже при гликемии $\geq 5,6$ ммоль/л. Так, отношение рисков развития атеросклероза нижних конечностей составляет $1,78$ [$1,04$ – $3,04$] ($p=0,036$), для HbA_{1c} $5,0$ – $5,5\%$, отношение рисков крупных сердечно-сосудистых событий при HbA_{1c} $5,5$ – $6,0\%$ составляет $1,67$ [$1,39$ – $2,01$] ($p<0,001$), а при HbA_{1c} $6,0$ – $6,5\%$ — $2,10$ [$1,76$ – $2,51$] ($p<0,001$) [18, 19].

Эти данные поднимают вопрос о целесообразности пересмотра критериев постановки диагноза предиабета и более раннем начале мероприятий по профилактике СД 2 типа и ССЗ в группах наиболее высокого риска (имеющих 2 и более проявлений МС, прежде всего сочетание висцерального ожирения с МАЗБП и/или АГ).

Учитывая ключевую роль в развитии предиабета висцерального ожирения и МАЗБП, обследование пациентов с высоким риском предиабета должно включать скрининг на эти нарушения. В соответствии с КР "Ожирение" МЗ РФ, 2024г для диагностики абдоминального (висцерального) ожирения рекомендуется измерение ОТ: 94 см у мужчин и 80 см у женщин (у азиатов ОТ >90 см у мужчин) является диагностическим критерием абдоминального ожирения. Однако, как описано выше, этот метод не является оптимальным, т.к. учитывает количество и подкожной, и ВЖТ в абдоминальной области. Согласно мнению Европейских экспертов, изложенному в недавно опубликованном документе "Definition and diagnostic criteria of clinical obesity" [20], более точным и надежным методом является прямое измерение жировой прослойки (например, двухэнергетической денситометрии (DEXA), биоимпеданса и т.д.). Биоимпедансометрия в настоящее время является достаточно дешевым и доступным методом, что позволяет использовать ее для скрининга как минимум в группах наиболее высокого риска. В качестве альтернативы в данном документе предлагается использовать либо по крайней мере один антропометрический критерий (ОТ, отношение талии к бедру или отношение талии к росту) в дополнение к ИМТ, либо — два антропометрических критерия (ОТ, отношение талии к бедру или отношение талии к росту) независимо от ИМТ. Валидированные методы и возраст-пол-раса-соответствующие пределы должны использоваться для всех антропометрических критериев.

Для скрининга МАЖБП наиболее доступными и достаточно надежными методами являются ультразвуковое исследование печени (выявление стеатоза) в сочетании с оценкой индекса Fib-4 (оценка наличия и выраженности фиброза) [21].

Особенности лечения

Всем пациентам с предиабетом при МС следует проводить немедикаментозное лечение, направленное на существенную модификацию образа жизни, в частности, включающее снижение веса, повышение физической активности. При снижении веса особое внимание должно быть обращено на то, чтобы оно происходило за счет уменьшения объема ВЖТ, без потери мышечной массы. Для этого необходимо сочетание ограничения калорийности питания с увеличением физической активности. Учитывая ключевую роль высокожирового питания в индукции воспаления и развитии всего последующего каскада патологических изменений, характерных для МС и предиабета, при коррекции питания необходимо максимум внимания уделять его качественному составу с максимально жестким ограничением животных жиров, трансжиров и легкоусваиваемых углеводов, увеличением количества клетчатки, пищевых волокон (подробно изложено в проекте КР "Предиабет").

В соответствии с КР МЗ РФ "Ожирение", утвержденными в 2024г, пациентам с МС для профилактики СД 2 типа рекомендуется снижение массы тела на 10%, для возврата к нормогликемии у пациентов с предиабетом в рамках МС и коррекции других компонентов МС может потребоваться снижение массы тела от 5 до 15% и более, в зависимости от исходного избытка жировой массы (при избыточной массе — на 5-7%, при ожирении — на $\geq 10\%$).

Учитывая важное значение увеличения количества жировой массы как причинного фактора развития предиабета при МС и сложности достижения и удержания целевой потери веса большинством пациентов, целесообразно сочетание немедикаментозного лечения с фармакологическими и хирургическими вмешательствами, направленными на лечение ожирения. При наличии хотя бы одного осложнения, ассоциированного с ожирением, в частности — предиабета, назначение фармакотерапии показано сразу на фоне немедикаментозных методов лечения. Эти методы представлены в КР МЗ РФ "Ожирение", 2024г и для пациентов с предиабетом включают: ингибиторы обратного захвата нейромедиаторов (серотонина и норадреналина) в комбинации с метформин (редуксин форте); агонисты рецепторов ГПП1 (лираглутид, семаглутид), агонист рецепторов ГПП1/ГИП (тирзепатид), ингибиторы желудочно-кишечных липаз (орлистат).

При выборе препарата должны учитываться:

А — наличие и выраженность других компонентов МС. Так, редуксин форте противопоказан у па-

циентов с плохо контролируемой АГ, ишемической болезнью сердца. Метформин (компонент редуксина форте) не может быть использован у пациентов с хронической болезнью почек со скоростью клубочковой фильтрации ≤ 30 мл/мин;

Б — наличие других заболеваний. Антагонисты рецепторов ГПП1 и двойные агонисты (ГПП1/ГИП) противопоказаны у пациентов с панкреатитом, медулярным раком щитовидной железы, синдромами множественных эндокринных неоплазий 2 а, б, воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, депрессиями. Редуксин форте противопоказан при клинически значимых ССЗ (аритмии, пороки, сердечная недостаточность, коронарный атеросклероз и т.п.), тиреотоксикозе, феохромоцитоме, закрытоугольной глаукоме и гиперплазии простаты. Орлистат противопоказан при серьезной патологии кишечника (синдром раздраженной кишки, неспецифический язвенный колит, холестаз, панкреатит);

В — возраст пациента. Лираглутид является единственным из перечисленных препаратов, разрешенный для использования у пациентов моложе 18 лет;

Г — степень избытка веса. Орлистат обеспечивает $<5\%$ потери веса, лираглутид в 63% случаев обеспечивает снижение веса на 5-10%, в 33% — на 10-15% и в 10% — на 15-20%. Семаглутид и сибутрамин у 90% пациентов обеспечивают снижение веса 5-10%, у 75% — 10-15% и около 60% — на 15-20%. Терапия тирзепатидом обеспечивает снижение веса более, чем на 5% у 95% пациентов, более чем на 20% — примерно в 70% случаев, при этом обеспечивает потерю 34% общей жировой массы и 40% висцерального жира, не уменьшая мышечную массу. За 3 года на 94% снижается риск развития СД 2 типа, отмечается значительное снижение атерогенных фракций липидов и артериального давления [22].

Особенности коррекции других компонентов МС у пациентов с предиабетом

АГ

В основе развития АГ у пациентов с МС лежит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпат-адреналовой систем, задержка натрия и жидкости вследствие гиперинсулинемии (инсулин усиливает реабсорбцию натрия и жидкости в почках). Соответственно, терапия АГ у пациентов с предиабетом в качестве препаратов 1 линии включает ингибиторы РААС. Блокада РААС позитивно сказывается и на течении предиабета. Данные трех крупнейших предыдущих исследований, в которых сравнивали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента с плацебо у пациентов с ССЗ, свидетельствуют о снижении риска развития диабета на 14% (95% доверительный интервал: 5-22). Исследование Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) показало, что в популяции с высоким риском сердечно-

сосудистых событий применение рамиприла снижало сердечно-сосудистые события на 22% и диабет на 34% по сравнению с плацебо. Между тем, большинство пациентов с АГ требует назначения минимум 2 препаратов для снижения артериального давления для достижения целевого уровня. С учетом ключевых патогенетических изменений, в качестве 2-го препарата у пациентов с МС назначается либо кальциевый блокатор, либо, с учетом объем-зависимого и натрий-зависимого характера АГ, мочегонный препарат. Между тем, тиазидовые диуретики в высоких дозах повышают риск развития нарушений углеводного обмена, в основном путем индукции гипокалиемии. Поэтому в качестве 2-го препарата пациентам с МС, проявления которого включают АГ и предиабет, целесообразно назначать кальциевый блокатор (амлодипин). При необходимости назначения 3-го препарата назначаются либо низкие дозы тиазидового диуретика (12,5 мг, максимум — 25 мг гипотиазида) или индапамид. По результатам исследования Almaz, при необходимости дополнительного усиления терапии может использоваться моксонидин, обладающий позитивными метаболическими эффектами, уменьшающий инсулинорезистентность. При необходимости использования других классов гипотензивных препаратов необходимо соблюдать баланс между их эффектами на метаболические нарушения в рамках МС (в приоритете — метаболически позитивные — снижающие выраженность инсулинорезистентности, затем — метаболически нейтральные и лишь в случае крайней необходимости — метаболически негативные).

Особенности лечения ДЛП при предиабете

ДЛП выявляются примерно у 60% взрослого населения РФ и еще более часты у пациентов с МС. В его рамках ДЛП с очень высокой частотой сочетаются с предиабетом — состоянием, которое характеризуется наиболее высоким риском развития СД 2 типа. Повышение уровня глюкозы удваивает сердечно-сосудистый риск. ДЛП при ожирении и МС характеризуется гипертриглицеридемией, увеличением содержания малых, плотных липопротеинов низкой плотности (ЛНП), снижением концентрации ЛВП, а также включает увеличение концентрации аполипопротеина В из-за увеличения количества аполипопротеин В-содержащих частиц (ТГ, включая хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности и их остатки). Гипергликемия дозозависимо индуцирует неферментное гликирование аполипопротеинов и ДЛП при нарушениях углеводного обмена характеризуется также увеличением количества гликированных ЛНП [23]. Соответственно, одно лишь снижение концентрации ХС ЛНП не устраняет остаточный риск, обусловленный повышенным уровнем ТГ и низким содержанием ХС ЛВП. По данным исследования NHANES (National Health and Nutrition

Examination Survey) пациенты с МС характеризуются самым высоким процентом недостижения целевых показателей ХС ЛВП и ТГ — 87% [24].

Общеизвестным фактом является негативное влияние терапии статинами на риск развития предиабета и его трансформацию в СД 2 типа. У пациентов с СД 2 типа применение статинов связано с небольшим увеличением уровня HbA_{1c} , причем этот эффект может быть большим при приеме одних статинов и меньшим при использовании других статинов. Однако преимущества статинов в профилактике атеросклеротических ССЗ перевешивают их неблагоприятное воздействие на гликемический контроль [25, 26]. Абсолютный риск развития СД (случаев на 1000 человеко-лет) наиболее высок на розувастатине (34 случая на 1000 человеко-лет), самый низкий на питавастатине (не повышается) [27–29] и носит дозозависимый характер. Статины повышают риск развития СД, но значимое повышение отмечено лишь в группах высокого риска, к которым относятся: пожилые пациенты, женщины, азиаты, лица с факторами риска СД (глюкоза $\geq 5,6$ ммоль/л; ТГ ≥ 150 мг/мл; ИМТ ≥ 30 кг/м²; АГ) и лица с МАЖБП [30, 31]. Для снижения риска развития СД у пациентов с МС и предиабетом могут рассматриваться следующие стратегии: агрессивная коррекция других факторов риска СД (веса, АГ, уровня ТГ и ЛВП) [32]; выбор статина с минимальным риском развития СД (например, питавастатин); использование нестатиновых гиполипидемических препаратов в сочетании с невысокими дозами статинов с минимальным риском развития СД у пациентов самого высокого риска СД [33]. Данной группой европейских экспертов предложена следующая стратегия лечения ДЛП у пациентов с МС и предиабетом: при необходимости снижения уровня ХС ЛНП до 50% — монотерапия питавастатином; при необходимости снижения уровня ХС ЛНП на 50–60% — комбинация питавастатина с эзетимибом; при необходимости снижения уровня ХС ЛНП на 60–80% — комбинация питавастатина с эзетимибом и бемпедоевой кислотой; при необходимости снижения уровня ХС ЛНП $>80\%$ комбинация питавастатина с эзетимибом и ингибитором PCSK9 или (при предпочтении пациента) инклисираном. При недостижении целевого уровня ТГ (и ХС липопротеинов невысокой плотности, соответственно) — интенсификация усилий по снижению массы тела, включая медикаментозную терапию, и добавление к терапии омега-3-ПНЖК 3 г/сут. (при наличии атеросклеротических ССЗ) или фибратов (фенофибрат 145 мг/сут. при их отсутствии).

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48 (1 Suppl 1):S27-S49. doi:10.2337/dc25-S002.
2. 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):104-12. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-12. doi:10.14341/DM2004116-17.
3. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12. doi:10.1007/s11906-018-0812-z.
4. Højlund K. Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance. *Dan Med J*. 2014;61(7):B4890.
5. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(4):629-36. doi:10.1161/ATVBAHA.107151092.
6. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2016;37(3):278-316. doi:10.1210/er.2015-1137.
7. Thaler JP, Yi CX, Schur EA, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest*. 2012;122(1):153-62. doi:10.1172/JCI59660.
8. Gou Y, Glat M, Damian V, et al. AgRP neuron hyperactivity drives hyperglycemia in a mouse model of type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2025;135(10):e189842. doi:10.1172/JCI189842.
9. Cercato C, Fonseca FA. Cardiovascular risk and obesity. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:74. doi:10.1186/s13098-019-0468-0.
10. Møller CL, Vistisen D, Færch K, et al. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Is Associated With Lower Low-Density Lipoprotein But Unhealthy Fat Distribution, Independent of Insulin: The ADDITION-PRO Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):485-93. doi:10.1210/jc.2015-3133.
11. Hartstra AV, Bouter KE, Bäckhed F, Nieuwdorp M. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):159-65. doi:10.2337/dc14-0769.
12. Drapkina OM, Korneeva ON. Gut microbiota and obesity: Pathogenetic relationships and ways to normalize the intestinal microflora. *Therapeutic Archive*. 2016;88(9):135-42. (In Russ.) Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Кишечная микробиота и ожирение. *Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры. Терапевтический архив*. 2016;88(9):135-42. doi:10.17116/terarkh2016889135-142.
13. Kononova YA, Likhonosov NP, Babenko AY. Metformin: Expanding the Scope of Application — Starting Earlier Than Yesterday, Canceling Later. *Int. J. Mol.Sci*. 2022;23:2363. doi:10.3390/ijms23042363.
14. Babenko AY. Metformin in prediabetes: key mechanisms for the prevention of diabetes and cardiometabolic risks. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(10):96-103. (In Russ.) Бабенко А.Ю. Метформин при предиабете: ключевые механизмы профилактики диабета и кардиометаболических рисков. *Медицинский Совет*. 2022;(10):96-103. doi:10.21518/2079-701X-2022-16-10-96-103.
15. Holm JC, Gamborg M, Ward LC, et al. Tracking of leptin, soluble leptin receptor, and the free leptin index during weight loss and regain in children. *Obes Facts*. 2011;4(6):461-8. doi:10.1159/000335121.
16. Bourebaba L, Marycz K. Pathophysiological Implication of Fetuin-A Glycoprotein in the Development of Metabolic Disorders: A Concise Review. *J Clin Med*. 2019;8(12):2033. doi:10.3390/jcm8122033.
17. Jayakrishnan B. Hepato-pancreatic fat-fetuin A based axis in context of diabetes and its reversal. *Int J Adv Med*. 2023;10:117-9. doi:10.18203/2349-3933.ijam20223413.
18. Lee CH, Lui DTW, Lam KSL. Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein, Cardiovascular Diseases and Mortality. *Front Immunol*. 2021;12:589206. doi:10.3389/fimmu.2021.589206.
19. Heiker JT. Vaspin (serpinA12) in obesity, insulin resistance, and inflammation. *J Pept Sci*. 2014;20(5):299-306. doi:10.1002/psc.2621.
20. Aibara D, Matsuo K, Yamano S, Matsusue K. Insulin induces expression of the hepatic vaspin gene. *Endocr J*. 2020;67(1):9-14. doi:10.1507/endocrj.EJ19-0276.
21. Stefan N, Fritsche A, Schick F, Häring HU. Phenotypes of prediabetes and stratification of cardiometabolic risk. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(9):789-98. doi:10.1016/S2213-8587(16)00082-6.
22. Wagner R, Heni M, Tabák AG, et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med*. 2021;27(1):49-57. doi:10.1038/s41591-020-1116-9.
23. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1665-73. doi:10.2337/dc09-1939.
24. Cai X, Zhang Y, Li M, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2297. doi:10.1136/bmj.m2297.
25. Hsu JC, Yang YY, Chuang SL, et al. Prediabetes increases the risk of major limb and cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):348. doi:10.1186/s12933-023-02085-y.
26. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025;13(3):221-62. doi:10.1016/S2213-8587(24)00316-4.
27. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines, on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492-542. doi:10.1016/j.jhep.2024.04.031.
28. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387:205-16. doi:10.1056/NEJMoa2206038.
29. Cannon CP. Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease: clinical implications. *Am J Cardiol*. 2008;102(12A):5L-9L. doi:10.1016/j.amjcard.2008.09.067.
30. Ghandehari H, Kamal-Bahl S, Wong ND. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Am Heart J*. 2008;156(1):112-9. doi:10.1016/j.ahj.2008.03.005.
31. Hoogwerf BJ. Statins may increase diabetes, but benefit still outweighs risk. *Cleve Clin J Med*. 2023;90(1):53-62. doi:10.3949/ccjm.90a.22069.
32. Banach M, Surma S, Reiner Z, et al. Personalized management of dyslipidemias in patients with diabetes-it is time for a new approach (2022). *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):263. doi:10.1186/s12933-022-01684-5.
33. Maki KC, Ridker PM, Brown WV, et al. The Diabetes Subpanel of the National Lipid Association Expert Panel. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S17-29. doi:10.1016/j.jacl.2014.02.012.