

О.Н. Ковалева, д.м.н., профессор, Харківський національний медичний університет

# Предиабет — диагностические критерии и клиническая значимость в кардиологии

**Сердечно-сосудистые заболевания в значительной мере способствуют повышению уровня инвалидизации и смертности населения. Валидным методом снижения кардиальной патологии является профилактическая стратегия, основанная на определении наиболее значимых факторов риска и их коррекции.**

В историческом аспекте к этой проблеме было привлечено пристальное внимание ведущих международных организаций и специалистов. На основании данных проспективных эпидемиологических исследований разработана концепция прогнозирования развития сердечно-сосудистых заболеваний, базирующаяся на выделении факторов риска. Классическим вариантом таких разработок представляется система SCORE. Постоянно обновляющиеся данные требуют гибкой тактики для создания рекомендаций для клиницистов, поэтому вполне логично, что произошло объединение ведущих специалистов для интеграции имеющихся знаний. Плодом этих усилий стали Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Версия руководства 2012 года отражает консенсус наиболее крупных профессиональных обществ: Европейского общества кардиологов, Европейского общества гипертензии, Европейского общества атеросклероза, Европейской ассоциации сердечно-сосудистой профилактики и реабилитации, Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, Международной диабетической федерации, Европейской организации инсульта, Международного общества поведенческой медицины, Европейского общества общей практики — семейной медицины.

Цель руководства: помочь терапевтам и другим медицинским работникам в предупреждении или снижении риска развития коронарной болезни сердца, инсульта и заболеваний периферических артерий; определении приоритетов в ведении больных.

В руководстве представлена стратификация стран Европы, отличающихся по распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в соответствии с системой SCORE. Страны с низким риском: Андорра, Австрия, Бельгия, Кипр, Дания, Финляндия, Франция, Германия, Греция, Исландия, Ирландия, Израиль, Италия, Люксембург, Мальта, Монако, Нидерланды, Норвегия, Португалия, Сан-Марино, Словения, Испания, Швеция, Швейцария, Великобритания. Страны с высоким риском: Армения, Азербайджан, Белоруссия, Болгария, Грузия, Казахстан, Киргизстан, Латвия, Литва, Македония, Молдавия, Россия, Украина, Узбекистан.

Примечательно, что в руководстве 2012 года подчеркивается, что за последние годы в европейской популяции уменьшился сердечно-сосудистый риск, однако не указывается за счет каких стран. Статистические данные Украины, к сожалению, свидетельствуют об увеличении распространенности и смертности от сердечно-сосудистой патологии в нашей популяции.

По данным руководства 2012 года, к факторам **очень высокого сердечно-сосудистого риска** относятся:

- сердечно-сосудистые заболевания, документированные на основании инвазивного и неинвазивного тестирования, перенесенный инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, коронарная реваскуляризация (чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование) и другие процедуры, связанные с артериальной реваскуляризацией, ишемический инсульт, заболевания периферических артерий, сахарный диабет (1 или 2 типа) с одним или более сердечно-сосудистым фактором и/или повреждением

органов-мишеней (например, микроальбуминурия 30-300 мг/24 ч);

- хронические заболевания почек со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- риск SCORE ≥10%.

**К факторам высокого риска относятся:**

- значительно выраженный единственный фактор риска, такой как семейная дислипидемия или тяжелая гипертензия;
- сахарный диабет (1 и 2 типа) без факторов сердечно-сосудистого риска или повреждения органов-мишеней;
- хронические заболевания почек со скоростью клубочковой фильтрации 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- риск SCORE ≥5% и <10%.

К группе с **умеренным риском** относят лиц с риском SCORE ≥1% и <5%.

Категория **низкого риска** включает индивидов с риском SCORE <1%.

В руководстве подчеркивается, что сердечно-сосудистый риск может быть более высоким, чем указано в системе SCORE, при наличии особых условий, а именно: гиподинамия и ожирение, особенно центрального типа; семейный анамнез раннего сердечно-сосудистого заболевания; низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности или высокий уровень триглицеридов; сахарный диабет (без других факторов риска или повреждения органов-мишеней) — у женщин риск в 5 раз выше, у мужчин в 3 раза выше в сравнении с лицами без сахарного диабета; асимптомное течение субклинического атеросклероза по данным визуализации сонной артерии.

Сахарный диабет — один из наиболее мощных факторов кардиоваскулярного риска, являющийся эквивалентом ИБС. Ведущим фактором риска развития сахарного диабета 2 типа представляется состояние, при котором уровень глюкозы выше, чем нормальный, однако не столь высокий, чтобы поставить данный диагноз. Это состояние получило название **предиабет**.

Предпосылкой для появления термина «предиабет» явились данные, представленные в докладе ВОЗ в 1980 году, в соответствии с которыми имеются пограничные уровни глюкозы, которые, однако, не всегда трансформируются в сахарный диабет 2 типа, но должны настораживать клиницистов [1].

Новый термин был реализован департаментом здоровья США в марте 2002 года с целью привлечения внимания общественности к этой проблеме, которая приобрела социальное значение.

В 2005 году Американская диабетическая ассоциация (ADA) возродила термин «предиабет», представив глюкометаболические нарушения, такие как гипергликемия натощак (impaired fasting glucose) и нарушенная толерантность к глюкозе (impaired glucose tolerance), как самостоятельные факторы риска сахарного диабета 2 типа [2].

В 2000 году эксперты ВОЗ вновь обратили внимание на нарушения обмена глюкозы и «вдохновили» исследователей на дальнейшее использование этих показателей. Вместе с тем в связи с появлением ряда критических воззрений на термин «предиабет», поскольку гипергликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе не всегда завершаются сахарным диабетом 2 типа, была предложена иная трактовка —

«промежуточная гипергликемия», однако этот термин не получил широкого признания [3].

Другой предложенный термин «пограничный диабет» (borderline diabetes) также не рекомендуется в настоящее время, так как не имеет формального определения.

Представляет интерес использование термина «предиабет» в клинической практике. K.G. Alberti употребил этот термин для описания патологии в акушерской практике — большая масса тела новорожденного, многоводие, отягощенная наследственность по сахарному диабету 2 типа у родильницы [4].

В классификации ADA (2010) продолжают использоваться термин «предиабет» на основании критериев гипергликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе, однако с учетом патогенеза и клинической значимости добавлен дополнительный индикатор такого состояния, как пограничный уровень гликозилированного гемоглобина — HbA<sub>1c</sub>, который является интегральным показателем плазматического уровня глюкозы [5].

Аргументом такого дополнения послужили заключения экспертов, представляющие такие организации, как ADA, Международная диабетическая федерация и Европейская ассоциация по изучению диабета, рекомендуя показатель гликозилированного гемоглобина в качестве альтернативы для диагностики сахарного диабета 2 типа.

**Количественные критерии**, используемые в глюкометаболической классификации, были разработаны в 1979 году Национальной диабетической группой США для диагностики сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена и дополнительно экспертами ВОЗ [6].

В качестве нормального показателя гликемии натощак был предложен уровень глюкозы <100 мг/дл (<6,1 ммоль/л) и уровень глюкозы через 2 ч после проведения стандартного перорального теста нагрузки 75 г глюкозы, <140 мг/дл (<7,8 ммоль/л). В дальнейшем, в 2003 году, группой экспертов ADA критерий гликемии натощак был пересмотрен и составил ≤5,5 ммоль/л (табл.).

Нормальный показатель гликозилированного гемоглобина составляет ≤5,7%.

Гипергликемия натощак в соответствии с критериями ВОЗ классифицировалась при уровнях глюкозы 110-125 мг/дл (6,1-6,9 ммоль/л). В 2003 году группой экспертов ADA критерии были пересмотрены и составили 100-125 мг/дл (5,6-6,9 ммоль/л).

Нарушенная толерантность к глюкозе определяется по результатам пероральной пробы на толерантность к глюкозе (ППТГ) (уровень глюкозы в пределах 140-199 мг/дл



О.Н. Ковалева

(7,8-11,0 ммоль/л). Такие категории, как гипергликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе, классифицируются как предиабет. Дополнительным критерием служит показатель гликозилированного гемоглобина от 5,7 до 6,4%.

Превышение вышеуказанных показателей гликемии натощак и после нагрузки глюкозой, а также гликозилированного гемоглобина в крови человека дает основание для установления диагноза «сахарный диабет».

Данные о распространенности предиабета достаточно ограничены. Как известно, около 57 млн жителей США имеют предиабет. Предполагается, что к 2030 году количество людей с предиабетом составит 472 млн [7].

В соответствии с данными метаанализа и проспективных исследований в большинстве восточных стран регистрируется от 4,35 до 6,35% лиц с изолированной нарушенной толерантностью к глюкозе [8]. В исследовании DPP (Diabetes Prevention Program) переход нарушения толерантности к глюкозе в сахарный диабет 2 типа наблюдался приблизительно в 10% случаев ежегодно [9]. Тем не менее у трети лиц предиабет не прогрессирует, более того, в 30% случаев показатели глюкозы могут нормализоваться [10].

Прогностическая значимость предиабета достаточно неоднородна.

Данные ВОЗ и ADA свидетельствуют о том, что у 27% лиц с нормальными показателями глюкозы натощак может развиться предиабет и у 8% — сахарный диабет, а при наличии предшествующей дисгликемии у 50% лиц появляются клинические признаки сахарного диабета, причем продолжительность периода трансформации колеблется от 3 до 10 лет [11].

Возможна ли диагностика предиабета на основании клинической симптоматики?

Безусловно, специфическим биохимическим признаком предиабета выступает соответствующий показатель глюкозы, тем не менее имеются клинические эквиваленты синдрома инсулинорезистентности, которые опубликованы на медицинском сайте ADA и позволяют заподозрить начальные стадии диабета даже в условиях отсутствия обследования пациента. К этим симптомам относятся следующие:

- постоянное ощущение голода независимо от количества потребляемой пищи;
- увеличение массы тела, несмотря на сохранение прежних пищевых привычек; в дополнение к этому — трудности с уменьшением веса, даже при ограничении пищевого рациона и увеличении физических нагрузок;

Таблица. Классификация глюкометаболических показателей

Диабет	
Гликемия натощак	7,0 ммоль/л и выше
ППТГ	11,0 ммоль/л и выше
HbA <sub>1c</sub>	6,5% и выше
Предиабет	
Гликемия натощак	5,6-6,9 ммоль/л
ППТГ	7,8-11,0 ммоль/л
HbA <sub>1c</sub>	5,7-6,4%
Нормальная регуляция уровня глюкозы	
Гликемия натощак	5,5 ммоль/л и ниже
ППТГ	7,7 ммоль/л и ниже
HbA <sub>1c</sub>	5,7% и ниже

- постоянное ощущение усталости, в зависимости от продолжительности сна, отдыха, физической нагрузки;
- потребность в сладостях почти после каждого приема пищи;
- ощущение вялости, сонливости, даже при наличии достаточного времени для отдыха;
- раздражительность, озноб при долгом отсутствии приема пищи;
- головокружение, головная боль, особенно после сладкой пищи, что указывает на реактивную гипогликемию, возможно, в условиях гиперинсулинемии;
- косвенным признаком снижения уровня сахара является тошнота, ощущение холода, внезапное пробуждение ночью из-за сердцебиения;
- нарушение дыхания, как правило, ночью, что дает основание для диагноза «ночное апноэ»;
- гингивиты, неприятный запах изо рта на фоне адекватного ухода за полостью рта;
- боль по ходу пищевода, особенно в ночное время с типичными признаками гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- ухудшение зрения;
- метеоризм, диарея, сменяющаяся запорами;
- повторяющиеся мочеполовые инфекции;
- частые повторяющиеся инфекции, длительное заживление травм и порезов;
- постоянная боль в суставах и мышцах, утренняя скованность суставов;
- боль в стопах и икрах при длительном стоянии;
- частая смена настроения; внезапное, без видимой причины развитие депрессии.

Необходимо учитывать, что в основе дисгликемии, также как и других метаболических нарушений – ожирения, дислипидемии, лежит единый патогенетический механизм – инсулинорезистентность, характеризующаяся гиперинсулинемией.

Выявление предиабета чрезвычайно важно, так как именно на этой стадии происходит накопление факторов риска, которые способствуют запуску патологического каскада атеросклероза коронарных, церебральных и периферических сосудов, что существенно увеличивает заболеваемость и смертность во всем мире [12].

В статье E.S. Ford и соавт. (2010) приведен систематический обзор публикаций, посвященных взаимосвязи предиабета и сердечно-сосудистого риска. В соответствии с данными литературы относительный риск сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с гипергликемией натощак колеблется от 0,65 до 2,50; суммарный риск составляет 1,20. По данным восьми сообщений, индивидуальный относительный риск у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе колебался от 0,83 до 1,34, при сочетанном нарушении дисгликемии суммарный риск составлял 1,10. Принимая во внимание, что предиабет вызывает повышение сердечно-сосудистого риска на 20%, необходимо учитывать, что этот эффект обусловлен не только прямым влиянием гипергликемии. Проблема состоит в том, что у лиц с предиабетом, как правило, существуют другие коморбидные состояния, такие как ожирение, дислипидемия, гипертензия, т.е. компоненты метаболического синдрома. Вклад каждого из этих компонентов достаточно сложно оценить отдельно. Важно, что для лиц с предиабетом характерны атерогенные процессы, такие как иммунное воспаление, протромботические состояния, эндотелиальная дисфункция, аналогичные таковым при сахарном диабете 2 типа, что служит прогностическим маркером риска макрососудистых осложнений [13].

Установлено, что степень кальцификации коронарных артерий у лиц с предиабетом в 6,7 раза выше, чем у здоровых [14]. Результаты Mexico City Diabetes Study продемонстрировали, что толщина комплекса интима-медиа общей и внутренней сонной артерии была значительно больше у лиц с предиабетом, чем у лиц с нормальными показателями глюкозы [15].

В клинических исследованиях получены подтверждения неблагоприятного влияния пограничных уровней глюкозы на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

Еще в Фрамингемском эпидемиологическом исследовании указывалось на то, что у лиц обоего пола с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертензией значительно чаще развиваются сердечно-сосудистые события по сравнению с лицами с артериальной гипертензией и нормогликемией [16].

По данным исследования CHS (China Heart Study), только 34% больных с острым инфарктом миокарда, поступивших в отделение, имели нормальные показатели глюкозы, у 35% выявлен предиабет, и у 31% – сахарный диабет [17].

В исследовании DECODE (The Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) проведен сравнительный анализ влияния различных типов дисгликемий на частоту сердечно-сосудистой смертности. При этом отмечено значительное увеличение анализируемого показателя при обеих формах предиабета, однако более агрессивный эффект отмечен при нарушенной толерантности к глюкозе по сравнению с гипергликемией натощак [19].

Исследование Honolulu Heart Study, проводившееся в течение 23 лет, показало, что постприандиальная гипергликемия ассоциируется с увеличением частоты внезапной коронарной смертности.

Предиабет существенно влияет на течение инфаркта миокарда, ухудшает клиническую картину и выживаемость больных, что было показано в исследовании GAMI (Glucose Tolerance in Patients with Myocardial Infarction) с участием пациентов, перенесших инфаркт миокарда [18]. В этом исследовании за период наблюдения, составивший 50 месяцев, продолжительность жизни больных с нарушенной толерантностью к глюкозе была достоверно меньше, по сравнению с изучаемым показателем у лиц с нормальными показателями углеводного обмена.

Отдельного обсуждения заслуживает роль предиабета в увеличении риска развития инсультов. Распространенность цереброваскулярных заболеваний в Украине неуклонно увеличивается, и на протяжении последних десятилетий они занимают второе место в структуре общей смертности населения. Если в 1995 году этот показатель составлял 4526,8 случаев на 100 тыс. населения, то в 2004 году увеличился в 1,7 раза и составлял 7873,5 на 100 тыс. населения [20].

Эта проблема актуальна и для экономически развитых стран, в которых частота инсульта за год составляет 150 случаев на 100 тыс. населения. Эксперты ВОЗ полагают, что к 2025 году количество больных инсультом возрастет на 1/3 – 30%. Причина таких устрашающих прогнозов – старение населения и наличие факторов риска, точкой патофизиологического приложения которых служат сосуды как сердца, так и мозга. К общепринятым, убедительно доказанным факторам риска, таким как артериальная гипертензия, сахарный диабет, табакокурение, гиподинамия, дислипидемия, сравнительно недавно добавился новый фактор, повреждающий сосуды, – предиабет [21].

В статье Lee M. и соавт. (2012) представлен обзор 62 статей, в которых суммирован анализ данных 760 925 участников из 15 проспективных когортных исследований.

В результате проведенного анализа установлено, что лица с предиабетом (с гликемией натощак 6,1–6,9 ммоль/л) или с нарушенной толерантностью к глюкозе, имели умеренный риск будущего инсульта. Использование критериев гипергликемии натощак АДА (5,6–6,9 ммоль/л) показало отсутствие ассоциации с повышенным риском инсульта. Тем не менее после исключения исследований, в которые были включены больные с диабетом или с гипергликемией натощак, или с комбинацией гипергликемии натощак и нарушенной толерантностью к углеводам, была выявлена связь глюкометаболических нарушений с инсультами. Данные результаты

подтверждают положение о том, что постприандиальные показатели глюкозы являются более строгим предиктором макрососудистых осложнений, чем уровень глюкозы натощак [22].

Риск инсульта прогрессивно нарастает от гипергликемии натощак, нарушенной толерантности к глюкозе до клинической манифестации сахарного диабета. Патогенетическую роль при этом играет не только постоянная гипергликемия, но и инсулинорезистентность, которая является патофизиологическим спутником сахарного диабета 2 типа и предиабета [23].

Клинические и молекулярные механизмы инсулинорезистентности аккумулируют другие повреждающие сосудистые факторы. Так, у лиц с предиабетом развивается дислипидемия, характеризующаяся гипертриглицеридемией, наличием атерогенных липопротеидов низкой плотности [24].

С целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в соответствии с рекомендациями ADA необходимо проводить скрининговые обследования лиц старше 45 лет для выявления предиабета. Следует также осуществлять обследование в более молодом возрасте при наличии избыточной массы тела (ИМТ более 25) и дополнительных факторов, включая сердечно-сосудистые заболевания, гипертензию, высокий уровень триглицеридов, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, малоподвижный образ жизни и семейный анамнез сахарного диабета. К группе риска относятся женщины, которые родили крупного ребенка (более 4 кг) или имели гестационный сахарный диабет; представители определенных этнических групп; лица с артериальной гипертензией; лица с маркерами инсулинорезистентности.

При выявлении предиабета у пациента следует ежегодно проводить тест на толерантность к глюкозе и микроальбуминурию; дважды в год – определение уровня глюкозы натощак, гликозилированного гемоглобина и уровня липидов в крови. При диагностировании глюкометаболических нарушений, других компонентов метаболического синдрома требуется более тщательное обследование. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета определение уровня глюкозы натощак следует проводить уже с 30–45-летнего возраста и повторять, по крайней мере, каждые три года. Более ранний и частый скрининг желателен осуществлять у лиц высокого риска.

В практическом отношении, безусловно, важным направлением является стратегия ведения больных с предиабетом. Дискуссионными являются вопросы о целесообразности отбора лиц с начальными стадиями дисгликемии, а также об осуществлении превентивных мероприятий поведенческой направленности и назначении медикаментозной коррекции этого состояния. До настоящего времени не разработаны четкие стандарты поэтапного наблюдения за лицами с предиабетом, но актуальна концепция, регламентирующая быстрое и интенсивное вмешательство с целью предотвращения прогрессирования этого состояния и преобразования в сахарный диабет.

Следует отметить, что концепция предупреждения всех форм дисгликемии была создана еще в 1921 году [25]. В период с 1997 по 2006 год был выполнен ряд исследований: Swedish Malmo Feasibility, Chinese Da Qing Study, Finnish Diabetes Prevention, Diabetes Prevention Program и другие, в которых было показано, что модификация стиля жизни и/или медикаментозная терапия снижают вероятность перехода предиабета в диабет, при этом наилучший результат получен при эффективном устранении факторов риска.

В последние годы разработаны рекомендации для лиц с предиабетом, позволяющие предупредить прогрессирование глюкометаболических нарушений. Всем лицам с предиабетом рекомендуется модификация образа жизни, которая эффективна и безопасна в улучшении гликемического профиля

и снижения кардиоваскулярного риска. Пациентам рекомендуются регулярные, умеренной интенсивности физические нагрузки продолжительностью от 30 до 60 мин, по крайней мере 5 дней в неделю. Диета должна содержать ограниченное количество жиров и адекватное количество клетчатки. Следует избегать чрезмерного употребления алкоголя и поваренной соли, снизить массу тела на 5–10% и поддерживать постоянный вес. Лицам с предиабетом и артериальной гипертензией следует достигать целевого уровня артериального давления, рекомендованного больным с сахарным диабетом (<130/80 мм рт. ст.). Для лечения артериальной гипертензии у таких пациентов в качестве препаратов первой линии рекомендуются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты кальция. У больных с предиабетом необходимо осуществлять постоянный мониторинг как биохимических показателей, так и факторов кардиоваскулярного риска.

### Литература

1. World Health Organization. WHO Expert Committee on diabetes Mellitus: second report // World Health Organs. Tech. Reo Ser. – 1980. – Suppl. 646. – P. 1–80.
2. American Diabetes Associations. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. – 2005. – № 28. – Suppl. 1. – P. S37–S42.
3. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes mellitus and intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consultation Geneva: World Health Organization. – 2006.
4. Alberti K.G. Screening and diagnosis of prediabetes: where are we headed? // Diabetes Obes. Metab. – 2007. – № 9. – Suppl. 1: 12–6 (2).
5. American Diabetes Associations. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. – 2010. – S. suppl. 1. – S. 62–69.
6. National Diabetes Data Group Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance // Diabetes. – 1979. – Vol. 28. – P. 1039–1057.
7. Wild S., Roglic A., Sicree R. et al. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030 // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 28 (suppl. 1). – P. 555–560.
8. Gerstein H.C., Santaquida P., Raina P. et al. Annual incidence and relative risk of diabetes with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2007. – Vol. 78. – P. 305–312.
9. Narthan D.M., Davidson M.B., De-Fronzo R.A. et al., for the American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implication for care // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 753–759.
10. Wild S., Roglic A., Sicree R. et al. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030 // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 1047–1053.
11. Stern S.E., Williams K., Ferranini E. et al. Identification of individuals with insulin resistance using routine measurements // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 333–339.
12. Ford E.S., Zhao G., Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systemic review of the evidence // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 1310–1317.
13. De Fronzo R.A., Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in pre-diabetes: pre-diabetes MS and cardiovascular risk.
14. Meijs J.B., Larson M.G., D'Agostino B.R. et al. Coronary Artery calcification in type 2 Diabetes an Insulin Resistance // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25. – P. 1313–1319.
15. Huht K.J., Willian R., Revera D. et al. Elevated carotid artery intima-media thickness levels in individuals who subsequently develop type 2 diabetes // Atheroscler. Tromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23. – P. 1845–1850.
16. Kannel W.B., Wilson P.W., Zhang T.J. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension // Am. Heart J. – 1991. – Vol. 21. – P. 1268–1273.
17. Hu Dy. China Heart Survey // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. 2573–9 (21) и EHS (Euro Heart Survey).
18. Norhammar A., Bartnik M. Glucose Tolerance in Patients with Myocardial Infarction // Lancet. – 200. – Vol. 359. – P. 2140–2144.
19. The DECODE Study Group. The Current Definition for Diabetes Relevant to Mortality Risk From All Causes and Cardiovascular and Noncardiovascular Diseases? // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 688–699.
20. Зозуля І.С., Цимбалюк В.І., Зозуля А.І. Інсулт: стратегія і тактика надання медичної допомоги // Український часопис. – 2012. – № 5 (91)–IX/ X. – С. 36–39.
21. Lee M., Saver J.L., Hong K.S. et al. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis // BMJ. – 2012. – Vol. 344. – e 3564 doi: 1136/1-11.
22. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparing of fasting and 2-hour diagnostic criteria // Arch. Intern. Med. – 2001. – Vol. 161. – P. 397–405.
23. De Fronzo R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard lecture 2009 // Diabetology. – 2010. – Vol. 53. – P. 1270–1287.
24. Rana J.S., Visser M.E., Arsenault B.J. et al. Metabolic dyslipidemia and risk of future coronary heart disease in apparently healthy man and women: the EPIC-Norfolk prospective population study // Int. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 143. – P. 399–404.
25. Joslin E. The Prevention of Diabetes Mellitus // JAMA. – 1921. – Vol. 76. – P. 79–84.