

ПРЕДИАБЕТ: ДИАГНОСТИКА ДИСГЛИКЕМИИ, МЕТАБОЛОМИКА

А.Б. Фурсов*, Р.А. Фурсов

Медицинский университет Астана, Нур-Султан, Республика Казахстан

PREDIABETES: DIAGNOSTICS OF DYSGLYCEMIA, METABOLOMICS

A.B. Fursov*, R.A. Fursov

Astana Medical University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

E-mail: abfcom@yandex.ru

Аннотация

Обзорная статья посвящена проблеме ранней диагностики предиабета, методам выявления гликемических расстройств. В статье анализируются публикации, содержащие новую информацию о метаболомике и ее преимуществах перед традиционными методами. Авторы использовали электронные базы научных данных (PubMed, Web on Science, eLibrary.ru, ScienceDirect, Cochrane Library), систематизировали результаты исследований.

Ключевые слова: дисгликемия, предиабет, метаболомика.

Abstract

The review article is devoted to the problem of early diagnosis of prediabetes and techniques for detecting glycemic disorders. The paper analyzes publications with new information about metabolomics and its advantages over traditional methods. The authors used electronic scientific databases (PubMed, Web on Science, eLibrary.ru, ScienceDirect, Cochrane Library). They also systematized the research results.

Key words: dysglycemia, prediabetes, metabolomics.

Ссылка для цитирования: Фурсов А.Б., Фурсов Р.А. Предиабет: диагностика дисгликемии, метаболомика. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 4: 70-77.

Предиабет (ПД) — это пограничное состояние, предшествующее диабету (МКБ-10: R.73.03). В зарубежной литературе встречаются различные его определения, такие как пограничный диабет, дисгликемия и др. [1,2]. Но чаще всего его называют промежуточной гипергликемией, данный термин используют специалисты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). При этом в публикациях можно встретить и опасения, касающиеся правильности этих определений. Например, считают, что термин ПД может вводить в заблуждение, так как у многих людей с «промежуточной гипергликемией» диабет в течение жизни не развивается [3]. С позиции этиопатологии некоторые исследователи определяют ПД как компонент метаболического синдрома, характеризующийся повышенным уровнем глюкозы в крови, который может снижаться ниже порогового значения, необходимого для постановки диагноза сахарного диабета. Обычно ПД не вызывает симптомов, но у

людей с этой патологией часто имеются: ожирение с преобладанием висцерального типа; дислипидемия с высоким уровнем триглицеридов и низким уровнем холестерина; ЛПВП; гипертония [4,5]. Предиабет стали считать ранней стадией диабета на основании того, что осложнения со здоровьем, подобные диабетическим осложнениям, возникают задолго до постановки самого диагноза «диабет» [6]. Поэтому точная и ранняя диагностика ПД имеет решающее значение для профилактики СД-2 и его осложнений. Однако клиницисты столкнулись с ситуацией, при которой диагностические критерии, предложенные ведущими мировыми организациями по изучению диабета, касающиеся уровней глюкозы и HbA1c, имеют реальные расхождения [7]. Как по чувствительности, так и по особенностям, связанным с различными популяциями населения. Поэтому в 2017 г. в журнале «Lancet» был опубликован очередной призыв о необходимости международного консенсуса по ПД. В очередной раз

были подчеркнуты различия в уровнях глюкозы натощак, которые рекомендованы Американской диабетической ассоциацией (ADA) и ВОЗ для диагностики ПД (5.6–6.9 и 6.1–6.9 ммоль/л соответственно) [8]. Кроме того, были указаны несоответствия в рекомендациях Международного экспертного комитета (IEC) и той же ADA относительно уровня HbA1c. Подобная неопределенность всегда способствует стремлению найти единые для всех стран диагностические критерии. Следует отметить, что вышеуказанные различия в уровнях гликемических показателей (особенно sub-diabetic HbA1c) обострили научные дискуссии, касающиеся их значимости и доказательности. Нет единого мнения и по поводу включения HbA1c в критерии диагностики ПД. Стоит обратить внимание на мнение специалистов РФ, отмеченное в Резолюции совета экспертов (2019), что руководства IDF (Международной федерация диабета) и РАЭ (Российской ассоциация эндокринологов) пока не рассматривают HbA1c в качестве самостоятельного критерия диагностики ПД [7]. В 2018 г. участниками глобальных Кохрановских исследований, так называемой первичной обзорной группы «Metabolic and Endocrine Disorders Group» было сделано важное заявление о том, что способ определения ПД уже привел к весьма существенным последствиям для мировой системы здравоохранения. Поскольку врачи лечат людей с ПД лекарственными препаратами, которые могут быть вредными [9]. Авторы при этом добавляют, что в результате снижения порога для определения уровня глюкозы натощак (УГН) с 6.1 до 5.6 ммоль/л, как это было сделано ADA, резко увеличилось количество людей с диагнозом ПД во всем мире. И поскольку в настоящее время существует пять различных определений ПД, назрела необходимость выработки международного консенсуса по указанной проблеме, а также поиска новых доказательных критериев данной патологии [9,10]. Пока же следует придерживаться международных рекомендаций, в которых указана необходимость обязательного тестирования на ПД всех взрослых любого возраста, в том числе бессимптомных лиц, с избыточным весом или ожирением, (т.е. с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м²). А также для людей, имеющих один или несколько дополнительных факторов риска развития диабета, в том числе выявленных с помощью опросника FINDRISC [11]. Кроме того, исследование на ПД необходимо проводить у детей и подростков с избыточным весом или ожирением, которые имеют два или более дополнительных факторов риска развития диабета.

Рассматривая предысторию изучаемой проблемы, можно отметить следующее. В 1979 г., еще недостаточно осознавая физиологическую сущность так называемой промежуточной гликемии, предлагали отказаться от терминов «химический, латентный и пограничный диабет», а также от терминов «субклинический» и «бессимптомный диабет», которые применялись к пациентам этого класса. Мотивация, опубликованная в журнале «Diabetes», содержала незамысловатую причину подобного подхода, а именно: так как использование термина “диабет” может подразумевать в отношении этих пациентов определённые социальные, психологические и экономические изменения (дословно sanctions, санкции). И далее разработчики классификации продолжают: «которые не оправданны из-за отсутствия серьезности в отношении их здоровья» [12]. Как следует из документов того периода понимание степени угрозы СД, риска прогрессирования ПД и опасности осложнений было не таким пугающим, как в настоящее время. Но при этом следует отметить очень важную историческую деталь: в указанном выше классификаторе 1979 г. подкласс инсулиннезависимого сахарного диабета был впервые разделен на два в зависимости от наличия ожирения: а) с ожирением и б) без ожирения, соответственно. Возможно, это и есть первая отправная точка, от которой наметился первый посыл к координации общих усилий специалистов, занимающихся диабетологией и бариатрией. В последующие годы многие эксперты по диагностике и классификации сахарного диабета уже более четко определили группу лиц, подпадающих под критерии ПД. У большинства больных задолго до постановки диагноза стали выявлять типичные поражения органов и систем характерные для страдающих СД-2 [13,14]. Повсеместное изучение данного состояния привело к более глубокому представлению о процессах развития этой патологии, а также о возможном регрессировании до нормы [14]. Бессимптомные колебания сахара крови стали рассматривать не просто как самостоятельное клиническое явление, а как повышенный риск развития диабета, сердечно-сосудистых и других заболеваний. И всё же понимая, что собой представляет ПД, специалисты пока не пришли к единому консенсусу в отношении его достоверных диагностических критериев, поиск которых ещё продолжается.

Предиабет и недостатки отдельных маркеров

1. Уровень глюкозы натощак как критерий вначале был предназначен для идентификации лиц с нарушенной толерантностью к глюко-

зе (НТГ), без учёта перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ). Со временем стало ясно, что этот показатель имеет недостаточную чувствительность для достоверной диагностики. Кроме того, выявлены определенные различия и колебания нормы УГН в некоторых популяциях населения [15,16]. После того как порог был снижен до 5.6 ммоль/л, этот показатель стали приравнивать по прогностическому значению к НТГ [17], даже несмотря на то, что УГН патофизиологически отличается от НТГ [15,15]. С одной стороны, было доказано, что относительный риск развития СД-2 прогрессивно увеличивается с ростом глюкозы в плазме натощак (ГПН) и резко возрастает в пределах диапазона УГН [16]. Тем не менее осталось непонятным, является ли само по себе увеличение глюкозы в плазме натощак основным и определяющим фактором риска развития диабета или нет. Кроме того, неясно, насколько этот риск самостоятельный или он вторичный и как сильно он коррелирует с 1-часовым и 2-часовым уровнем глюкозы в плазме крови. В итоге исследования показали, что, по сути, вклад ГПН в развитие диабета невелик. Но, если лица имеют одновременно изменения как УГН, так и НТГ, риск развития СД-2 существенно возрастает [16,19]. Однако сам по себе измененный УГН не так выражено повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, как предполагалось ранее [20]. Кроме того, по утверждению R.A. DeFronzo и M. Abdul - Ghani (2011), в большинстве мировых исследований отмечено, что показатель УГН как предиктор макрососудистых осложнений оказался намного слабее, чем НТГ.

2. Критерий 2-часового уровня глюкозы в плазме как показатель НТГ был предложен Национальной группой по диабету (США) совместно с Британской, Австралийской и Европейской ассоциацией в 1979 г. После чего Комитет экспертов по диабету Всемирной организации здравоохранения поддержал данный показатель и включил его в свои основные рекомендации [21]. С течением времени было достоверно подтверждено, что у пациентов с НТГ имеется повышенный риск развития СД-2 с ежегодной скоростью прогрессирования в зависимости от этнической принадлежности от 5 до 11%. Однако НТГ, как оказалось, не всегда прогрессирует в СД-2, так как статистически риск развития СД-2 в течение всей жизни составляет всего около 50%. Более того, поскольку нарушение толерантности к глюкозе определяется приблизительно у 40% всех наблюдаемых больных, у которых впоследствии в течение жизни выявлен диабет, было сделано заключение, что прогрессирование ПД с пе-

реходом в СД-2 может протекать и без НТГ. И как отмечено выше, только совокупность двух критериев одновременно -нарушенного УГН и НТГ увеличивает риск СД-2 [16,19].

3. Гликированный гемоглобин HbA1c все чаще используется для диагностики ПД. Одно из первых сообщений о неизвестном протеине крови, отличающемся от нормального гемоглобина повышенной анодной подвижностью, можно найти в экспериментальной работе Stern K.G. и соавт. (1945) [22]. Наличие процесса неферментативного гликозилирования белков и новой формы гемоглобина было подтверждено через 10 лет H. Kunkel и G. Wallenius [23]. Затем в апреле 1958 г. Джеймс Аллен с коллегами из химической лаборатории «Gates and Crellin» представили своё исследование о хроматографической гетерогенности гемоглобина (HbA1a, HbA1b и HbA1c, на катионите Amberlite IRC-50) [24]. После чего последовала публикация T.H. Huisman и соавт., которая подтвердила существование различных «типов» гемоглобина [25]. Однако приоритет в изучении связи HbA1c с диабетом принадлежит иранскому иммунологу С.Рахбару (1968) [26]. После которого Кениг и соавт. (1976) привели доказательства, что уровни A1c с высокой достоверностью коррелируют с уровнем глюкозы крови натощак, и пришли к выводу, что A1c отражает среднесуточную концентрацию глюкозы в крови [27]. Весь период применения HbA1c в качестве диагностического маркера ПД показал важность его использования у пациентов с дисгликемией. В 2009 г. в докладе Международного экспертного комитета отмечена более высокая точность и прецизионность этого метода по сравнению с рутинными исследованиями глюкозы крови [28]. Но наряду с преимуществами было отмечено, что отсутствие достоверного значения гликированного гемоглобина для формального определения ПД может вызвать дополнительные и связанные с этим проблемы. И здесь должны быть другие методы для прогнозирования диабета, тем более что диапазон HbA1c для ПД пока остается не решенной задачей. Некоторые ученые считают, что данная фракция гемоглобина не является патологической и у здоровых людей составляет 5-7% [29]. В связи с этим важно отметить, что нельзя полагаться исключительно на HbA1c. Например, изменение функции В-клеток в первую очередь отвечает за ухудшение механизмов толерантности к глюкозе. При этом имеются доказательства, представленные M. Kanat с соавт. (2011), что HbA1c оказался совсем нечувствителен для выявления лиц с ранними нарушениями функции В-клеток и его изолированное ис-

пользование не отражает истинную картину рисков [30]. Авторы утверждают, что, когда HbA1c увеличивается (>6.0%), чувствительность к инсулину и функция β -клеток заметно снижаются. В этом случае использование ПТТГ является более предпочтительным для выявления лиц с ранней В-клеточной дисфункцией и повышенным риском СД-2 в будущем. И это особенно характерно для подростков с избыточным весом и ожирением. И наконец, HbA1c является более слабым предиктором риска развития СД-2 по сравнению с 1-часовым ПГ [31].

4. Одночасовой уровень глюкозы в плазме (1чГП) только недавно приобрел статус раннего биомаркера дисгликемии. Показатели 1чГП во время проведения 75-граммового ПТТГ многие авторы считают наиболее достоверным и ранним биомаркером дисгликемии [32,33]. Уровень 8,6 ммоль/л был первоначально предложен и апробирован у больных с сердечно-сосудистой патологией. Считалось, что данный метод имеет более высокий прогностический уровень будущего развития СД-2 по сравнению с другими критериями (глюкоза натощак или и 2-часовой уровень глюкозы в плазме), особенно у больных с метаболическим синдромом [34]. Однако при более подробном анализе оказалось, что методика показала не равноценную чувствительность и прогностическую способность в разных популяционных группах. Но далее исследования продемонстрировали, что 1чГП был лучшим предиктором для европейской когорты [35]. Указанный маркер превзошел показатели гликемии натощак и 2-часового уровня глюкозы в плазме при прогнозе скорости прогрессирования заболевания (от ПД к СД-2). В сущности, подобная картина мало отличалась в других этнических когортах [36,37]. Но исследования, изучающие патофизиологические механизмы, показали, что у лиц, отобранных по критерию 1чГП (8.6 ммоль/л), имеются выраженные отклонения, которые наблюдаются при НТГ, в том числе нарушение чувствительности к инсулину, В-клеточная дисфункция, В-клеточная чувствительность к глюкозе, снижение клиренса инсулина [38]. Еще один патофизиологический дефект рассматриваемого маркера связан с чрезмерными колебаниями 1чГП у лиц с повышенной кишечной абсорбцией глюкозы. Ускоренное поглощение дает чрезмерные колебания глюкозы в период постнагрузки [39]. Подобный эффект может быть связан и со скоростью адсорбции глюкозы в полости рта. Дебаты в отношении рассматриваемого маркера еще продолжаются. По данному поводу можно лишь вспомнить результаты дискуссии в извест-

ном журнале «Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism» (2019) [40]. По завершении ее сделано резюме, мысль которого заключается в следующем: учитывая множество нерешенных вопросов, необходимо более тесное междисциплинарное сотрудничество, в том числе нужно определить: (i) какова контрольная точка 1-часового уровня глюкозы в плазме для диагностики СД-2 и аналогична ли она 2-часовому уровню (11,1 ммоль/л)?; (ii) должно ли 1-часовое исследование заменить 2-часовое для выявления ПД и СД-2? [41].

Метаболомика в диагностике предиабета

Метаболомика все увереннее становится перспективным инструментом для получения цифрового образа здоровья человека и новейшим скрининговым методом выявления заболеваний [41,42]. В последние годы метаболомный анализ стал использоваться для диагностики ПД, СД-2 и для вычисления вероятных рисков заболевания в будущем [43,44]. В основе метаболомики лежат новые высокопроизводительные методы аналитической химии, позволяющие на молекулярном уровне определять человеческий метаболом и его изменения. Достаточно распространенными методами анализа метаболомического профиля плазмы/сыворотки крови являются: ЯМР-спектроскопия, прямая масс-спектрометрия, масс-спектрометрия, сопряженная с высокоэффективной жидкостной или газовой хроматографией [41]. Исследования показали, что с будущим риском возникновения СД-2 наиболее тесно связаны такие метаболиты, как фосфолипиды, триацилглицеролы, кетоновые тела, сфингомиелины, ацилкарнитины и органические кислоты [44]. Большинство современных разработок направлено на поиск достоверных ассоциативных связей метаболитов плазмы с показателями глюкозы натощак, инсулином натощак, инсулиновым индексом, двумя показателями резистентности к инсулину (НОМА-IR и Matsuda) и HbA1c. Например, ученые Лейденского исследования (М.М. Vos и соавт., 2020) установили, что по сравнению с людьми без СД-2 у больных с диабетом был наиболее высокий уровень только 5 метаболитов из 12. А именно тирозина, аланина, валина, триптофана и альфа-кетоглутаровой кислоты. Результаты контрольных проверок показали наличие подобных ранних изменений в метаболомическом профиле у лиц без сахарного диабета, но с нарушенным метаболизмом глюкозы. Представляет интерес тот факт, что метаболиты, которые были связаны с инсулином натощак и НОМА-IR, с другими показателями мета-

болизма глюкозы натощак, были теми же метаболитами, которые имели достоверную корреляционную связь с индексом MATSUDA, который, как известно, отражает общую чувствительность к инсулину и учитывает постпрандиальные показатели метаболизма глюкозы. Но при этом было отмечено, что отсутствуют какие-либо прочные связи между гликированным гемоглобином и любым из исследованных выше метаболитов [44]. Важно также учитывать, что метаболиты, которые связаны с инсулином натощак, индексом MATSUDA, HOMA-IR и другими показателями, в исследованиях, как правило, пересекаются, поэтому изучение метаболомных маркеров поможет ученым определить различные и сходные биологические пути в развитии СД-2. Подобные выводы можно найти и в других исследованиях. Например, при изучении 24 независимых метаболитов вместе с традиционными факторами риска, такими как возраст, пол, семейный анамнез, окружность талии и холестерин, ЛПВП. Двадцать из них, по мнению J. Liu (2017), были связаны с повышенным риском развития диабета (3 триглицерида, 7 липопротеинов, 3 аминокислоты, 7 небольших промежуточных соединений). Остальные 4 маркера-метаболита достаточно тесно ассоциировались не с повышением, а наоборот, с уменьшением риска развития СД-2. Ими оказались «phosphatidylcholines (O-34:2)», «L-HDL-free cholesterol», «XXL-LDL-phospholipids, L-LDL-cholesterol» [43]. Последние обзоры мировых исследований в области метаболомики показывают, что интересы ученых стали все больше смещаться в сторону аналитических исследований, сетевого корреляционного анализа с модулями переменных (возраст, пол, этническая принадлежность, индекс массы тела, липопротеины низкой плотности, глюкоза крови и др.). Но при этом, как считают В. Толстикова и соавт. (2020), следует учитывать наличие еще достаточного количества метаболомных биомаркеров, которые не были ни успешно подтверждены, ни одобрены официально [45]. И все же большинство исследователей уверены, что наибольший потенциал в качестве биомаркеров ПД, принадлежит аминокислотам, липидам и углеводам [46-48].

1. Аминокислоты Доказано, что отдельные аминокислоты связаны с высоким риском развития СД-2, особенно выражены ассоциации аминокислот с разветвленными боковыми цепями (АРБЦ) и ожирением, инсулиновой резистентностью и диабетом [48]. Метаболический анализ в исследовании Framingham Heart Study показал, что повышенные уровни АРБЦ, ароматических аминокис-

лот при ожирении были статистически достоверно связаны с развитием СД в будущем. А повышенные уровни таких аминокислот, как валин, лейцин и изолейцин, связаны с инсулинорезистентностью и ожирением настолько тесно, что позволяют предсказать начало СД-2. В исследовании «TwinsUK» самым сильным прогностическим биомаркером оказался наследуемый кетоацидометаболит с разветвленной цепью, 3-метил-2-оксвалерат [49]. Кроме того, было определено, что лица с ПДс наличием более высоких уровней АРБЦ в плазме достоверно имели более низкую чувствительность к инсулину, более высокие концентрации инсулина натощак.

2. Метаболиты липидов. Наиболее исследована метаболомика свободных жирных кислот и триглицеридов, у которых определилась высокодостоверная связь с риском развития преддиабета и СД-2. Показатели метаболома насыщенных жирных кислот, в том числе миристиновой (C14:0), пальмитиновой (C16:0), стеариновой (C18:0), увеличиваются в случаях, когда регистрируются изменённые показатели УГН, особенно при диагностированном СД-2 [50]. Кроме упомянутых выше жирных кислот, следует указать и на рост уровня других, таких как олеиновая кислота (мононенасыщенная кислота омега-9), арахидоновая и линолевая кислоты (полиненасыщенные омега-6 кислоты), которые достоверно сопровождают диабет [50]. Плазменные триацилглицерины, которые имеют более низкое число атомов углерода, с содержанием двойных связей однозначно указывают на повышенный риск развития СД-2 у лиц с ПД. В то же время плазменные триацилглицерины, которые имели более высокое число атомов углерода и аналогичные двойные связи, были статистически сопряжены с уменьшенным риском ПД и дальнейшего развития СД-2. А показатели уровней ацилкарнитинов и продуцируемый в митохондриях фермент карнитин-о-ацетилтрансфераза оказались еще более достоверно связанными с выявленной дисгликемией и риском развития ПД [51]. Полученные результаты по изучению метаболитов липидов оказались очень прогностически актуальными и достаточно достоверными в возрастных, так называемых «стареющих», популяционных группах. Обнадеживающие перспективы открывает также исследование различных групп фосфолипидов, показавших отчетливые ассоциации с риском развития преддиабета и СД-2 [52].

3. Углеводные метаболиты. Некоторые авторы предлагают для диагностики ПД использовать не только метаболиты глюкозы, но и других углеводов, показатели которых изменяются в пе-

риод развития ПД. По результатам отдельных исследований были рекомендации включить в список маркеров диабета маннозу, фруктозу и инозит [53]. В двух независимых когортных исследованиях манноза была связана с развитием СД-2, особенно с учетом смешанных факторов, включая HbA1c и глюкозу крови [54]. С помощью методики подсчета вероятности с привлечением элементов искусственного интеллекта показано, что манноза по расчету компьютера является самым надежным метаболическим маркером, прогностическим в отношении прогрессирования СД-2. Даже при использовании достаточно оптимальных ограничений манноза имела чувствительность 0.60, специфичность 0.72. А при использовании графика-расчета aROC величина сохранялась на уровне 0.70. Кроме того, манноза (отдельно или в комбинации с другими метаболитами) в сочетании с 1чГП значительно улучшала показатели прогноза ПД и диабета [54]. Последние исследования Liu Xuan (2020) в области метаболомики также подтверждают значительную роль маннозы в диагностике, т.е. именно она является комбинаторным маркером отличия СД от здорового контроля. А с учетом показателей 1-глутамин, альфа-глюкозы, L-изолейцина и других метаболитов d-маннозу можно использовать в качестве комбинаторного биомаркера не только ПД, но и метаболического синдрома [55].

Таким образом, метаболомика все уверенней занимает свое достойное место в ранней диагностике ПД. Исследователи все чаще прибегают к анализу сразу двух методов исследования с учетом преимуществ каждого (например, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии). Становится ясно, что использование двух методов одновременно может, во-первых, предоставить врачам более подробную и точную информацию о больном. Во-вторых, как показано М. Hasanpour (2020), определить эффективность антидиабетических средств [56]. Последние исследования Y. J. Xu и Y. Liu (2020) подтвердили неоспоримую ценность «кишечных микробиомных метаболических маркеров ожирения», которые усиливают возможности метаболомики в ранней диагностике заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ [57]. И хотя термин «метаболомика» официально не появлялся в литературе вплоть до 2000 г., ее методы неуклонно развивались в течение последних 50 лет, что способствует расширению наших показаний в будущем [58].

Заключение

Несмотря на перечисленные недостатки общедоступных биохимических методов диагно-

стики ПД, их применение на сегодняшний день еще уверенно сохраняет лидерство перед метаболомикой, так как дорогое оборудование для поиска чувствительных маркеров пока недоступно большинству клиник. В то же время достижения в области открытия метаболомных биомаркеров обещают улучшить многомерную оценку состояния здоровья человека, что очень актуально и для других разделов медицины. Если учесть, что в 17% случаев развитие летальных осложнений (например, в хирургическом стационаре) можно предотвратить, если своевременно поставить точный диагноз [59,60]. Именно эту задачу решает метаболомика, дальнейшее развитие которой только ускорит внедрение точной индивидуализированной медицины в клиническую практику. Следует согласиться с мнением специалистов [61], что новые методы определения дисгликемии должны будут продемонстрировать значительное превосходство над известными ныне, чтобы оправдать их стоимость и сложность.

Литература

1. Bansal N. *Prediabetes diagnosis and treatment: A review // World journal of diabetes.* — 2015. — V.6. — №2. — P. 296–303. doi:10.4239/wjcd.v6.i2.296.
2. Wilson M.L. *Prediabetes: Beyond the Borderline // Nurs. Clin. North. Am.* — 2017 Dec;52(4):665-677. doi: 10.1016/j.cnur.2017.07.011.
3. Makaroff L.E. *The need for international consensus on prediabetes // The lancet Diabetes & endocrinology.* — 2017. — V.5. — P. 5–7. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30328-X.
4. Punthakee Z., Goldenberg R., Katz P. *Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome // Canadian journal of diabetes.* — 2018. — V.42 (Suppl. 1). — S10-S15. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.003.
5. *Classification and Diagnosis of Diabetes. American Diabetes Association // Diabetes Care.* — 2017. V.40 (Suppl.1). — S11-S24. doi:10.2337/dc17-S005.
6. Недогода С.В. и др. *Предиабет: Основные причины, симптомы, профилактика и лечение // Лекарственный вестник.* — 2018. — Т. 12. — №. 2 (70). — С.3-13. [Nedogoda S.V. et al. *Prediabetes: Main Causes, Symptoms, Prevention and Treatment // Lekarstvennyj vestnik (Medicinal Bulletin).* — 2018. — V. 12. — №. 2 (70). — P. 3-13. In Russian].
7. Барбараш О.Л. и др. *Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений // Российский кардиологический журнал.* — 2019. — Т. 24. — №. 4. — С. 83–91. [Barbarash O.L. et al. *Pre-diabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnostics and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal (Russian Journal of Cardiology).* — 2019. — V. 24. — №. 4. — P. 83–91. In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2019-4-83-91.
8. Warren B. et al. *Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // The Lancet Diabetes & endocrinology.* — 2017. — №. 5. — P. 34–42. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30321-7.
9. Richter B. et al. *Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia ('prediabetes') //*

- Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2018. – № 10. doi: 10.1002/14651858.CD012661.pub2.
10. Kuehn B. Prediabetes in Youth // *Jama*. – 2020. – V.323. – №4. – P.302. doi: 10.1001/jama.2019.21122.
11. Meijnikman A.S. et al. Predicting type 2 diabetes mellitus: a comparison between the FINDRISC score and the metabolic syndrome // *Diabetology & metabolic syndrome*. – 2018. – V. 10. – P. 12. doi: 10.1186/s13098-018-0310-0.
12. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. National Diabetes Data Group // *Diabetes*. – 1979. – V. 28. – № 12. – P. 1039–1057. doi: 10.2337/diab.28.12.1039.
13. Mukai N. et al. Thresholds of various glycemic measures for diagnosing diabetes based on prevalence of retinopathy in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study // *Cardiovascular diabetology*. – 2014. – V.13. – №. 1. – P. 1–10. doi: 10.1186/1475-2840-13-45.
14. Sallar A., Dagogo-Jack S. Regression from prediabetes to normal glucose regulation: State of the science // *Experimental Biology and Medicine*. – 2020. – V. 245. – № 10. – P. 889–896. doi: 10.1177/1535370220915644.
15. Abdul-Ghani M.A., Tripathy D., DeFronzo R.A. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose // *Diabetes Care*. – 2006. – V. 29. P. 1130–1139. doi: 10.2337/dc05-2179.
16. Unwin N. et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. // *Diabetic medicine*. – 2002. – V. 19. – № 9. – P. 708–723. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00835.x.
17. Genuth S. et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. – 2003. – V. 26. – P.3160–3167. doi: 10.2337/diacare.26.11.3160.
18. Abdul-Ghani M.A. et al. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study // *Diabetes*. – 2006. – V.55. – P. 1430–1435. doi: 10.2337/db05-1200.
19. Soderberg S. et al. High incidence of type 2 diabetes and increasing conversion rates from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in Mauritius // *Journal of internal medicine*. – 2004. – V. 256. – P. 37–47. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01336.x.
20. DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose // *The American journal of cardiology*. – 2011. – V. 108. – P. 3B–24B. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.013.
21. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group // *Diabetes*. – 1979. – V. 28. – P. 1039–1057.
22. Stern K.G., Reiner M., Silber R.T.H. On the Electrophoretic Pattern of Red Blood Cell Proteins. A preliminary study // *Journal of Biological Chemistry*. – 1945. – V. 161. – P.731–738.
23. Kunkel H., Wallenius G. New hemoglobins in normal adult blood // *Science*. – 1955. – V. 122. – Iss. 3163. – P. 288. doi: 10.1126/science.122.3163.288
24. Allen D.W., Schroeder W.A., Balog J. Observations on the Chromatographic Heterogeneity of Normal Adult and Fetal Human Hemoglobin: A Study of the Effects of Crystallization and Chromatography on the Heterogeneity and Isoleucine Content // *Journal of the American Chemical Society*. – 1958. – V. 80. – P. 1628–1634. doi: 10.1021/ja01540a030.
25. Huisman T.H., Martis E.A., Dozy A. Chromatography of Hemoglobin Types on Carboxymethylcellulose // *The Journal of laboratory and clinical medicine*. – 1958. – V.52. – №2. – P. 312–327.
26. Rahbar S. An Abnormal Hemoglobin in Red Cells of Diabetics // *Clinica chimica acta*. – 1968. – V.22. – №. 2. – P. 296–298. doi: 10.1016/0009-8981(68)90372-0.
27. Koenig R.J. et al. Hemoglobin A1C as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes // *Diabetes*. – 1976. – V. 25. – P. 230–232. doi: 10.2337/diab.25.3.230.
28. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. The International Expert Committee // *Diabetes Care*. – 2009. – V.32. – №. 7. – P. 1324–1334. doi: 10.2337/dc09-9033.
29. Топунов А.Ф., Космачевская О.В. Множественные функциональные формы гемоглобина в организме человека: современный взгляд и практическое использование // *Биомика*. – 2018. – Т.10. – №3 – С. 251–267. [Топунов А.Ф., Космачевская О.В. Multiple hemoglobin functional forms in human organism: the modern view and practical applications // *Biomika (Biomics)*. – 2018. – V.10 – №3. – P. 251–267. In Russian]. doi: 10.31301/2221-6197.bmcs.2018-34.
30. Kanat M. et al. The relationship between β -cell function and glycated hemoglobin: results from the veterans administration genetic epidemiology study // *Diabetes Care*. – 2011. – V. 34. – P. 1006–1010. https://doi.org/10.2337/dc10-1352.
31. Tjafayli H., Lee S.J., Bacha F., Arslanian S. One-hour plasma glucose concentration during the OGTT: what does it tell about beta-cell function relative to insulin sensitivity in overweight/obese children? // *Pediatric Diabetes*. – 2011. – V. 12. – P. 572–579. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00745.x.
32. Fiorentino T.V. et al. One-Hour Postload Hyperglycemia: Implications for Prediction and Prevention of Type 2 Diabetes // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2018. – V. 103. – P. 3131–3143. doi: 10.1210/JC.2016-1856.
33. Bergman M. et al. Petition to replace current OGTT criteria for diagnosing prediabetes with the 1-hour post-load plasma glucose ≥ 155 mg/dl (8.6 mmol/L). // *Diabetes research and clinical practice*. – 2018. – V. 146. P. 18–33. doi: 10.1016/j.diabres.2018.09.017.
34. Abdul-Ghani M.A. et al. Onehour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2008. – V. 31. – P. 1650–1655. doi: 10.2337/dc08-0225.
35. Alyass A. et al. Modelling of OGTT curve identifies 1-h plasma glucose level as a strong predictor of incident type 2 diabetes: results from two prospective cohorts // *Diabetologia*. – 2015. – V. 58. – P. 87–97. doi: 10.1007/s00125-014-3390-x.
36. Paddock E. et al. One-hour and two-hour postload plasma glucose concentrations are comparable predictors of type 2 diabetes mellitus in Southwestern Native Americans // *Diabetologia*. – 2017. – V. 60. – P. 1704–1711. doi: 10.1007/s00125-017-4332-1.
37. Prasanna N. S. et al. The 1h post glucose value best predicts future dysglycemia among normal glucose tolerance subjects // *Journal of Diabetes and its Complications*. – 2017. – V. 31. – P. 1592–1596. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.07.017.
38. Manco M. et al. One hour post-load plasma glucose and 3 year risk of worsening fasting and 2 hour glucose tolerance in the RISC cohort // *Diabetologia*. – 2019. – V. 62. – P. 544–548. doi: 10.1007/s00125-018-4798-5.
39. Trico D. et al. Intestinal Glucose Absorption Is a Key Determinant of 1-Hour Postload Plasma Glucose Levels in Nondiabetic Subjects // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2019. – V. 104. – P. 2131–2139. doi: 10.1210/jc.2018-02166.
40. Fiorentino N.V. et al. Response to Letter to the Editor: «One-Hour Postload Hyperglycemia: Implications for Prediction and Prevention of Type 2 Diabetes» // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2019. – V. 104. – №. 3. – P. 676–677. doi: 10.1210/jc.2018-01824.
41. Трифонова О.П. и др. Метаболический анализ крови для создания цифрового образа здорового человека // *Биомедицинская химия*. – 2020. – Т. 66. – №. 3. – С. 216–223. [Trifonova

- O.P. et al. *The blood metabolome analysis for creating a digital image of a healthy person. //Biomeditsinskaya khimiya (Biomedical chemistry)*. – 2020. – V.66. – №3. – P. 216–223. In Russian] doi: 10.18097/PBMC20206603216.
42. Balashova E.E. et al. *Metabolomic diagnostics and human digital image // Personalized medicine*. – 2019. – V. 16. – №. 2. – P. 133–144. doi:10.2217/pme-2018-0066.
43. Liu J. et al. *Metabolomics based markers predict type 2 diabetes in a 14-year follow-up study //Metabolomics*. – 2017. – V. 13. – №. 9. – P. 104. doi: 10.1007/s11306-017-1239-2.
44. Bos M.M. et al. *Metabolomics analyses in non-diabetic middle-aged individuals reveal metabolites impacting early glucose disturbances and insulin sensitivity //Metabolomics*. – 2020. – V. 16. – №. 3. – P. 35. doi: 10.1007/s11306-020-01653-7.
45. Tolstikov V. et al. *Current Status of Metabolomic Biomarker Discovery: Impact of Study Design and Demographic Characteristics //Metabolites*. – 2020. – V.10. – №6. – P. 224. <https://doi.org/10.3390/metabo10060224>.
46. Лохов П.Г., Лисица А.В., Арчаков А.И. *Метаболомный анализ крови: назначение, реализация, интерпретация данных //Биомедицинская химия*. – 2017. – Т. 63. – №. 3. – С. 232–240. [Lokhov P.G., Lisitsa A.V., Archakov A.I. *Metabolomic blood test: purpose, implementation and findings interpretation // Biomeditsinskaya himiya (Biomedical Chemistry)*. – 2017. – V. 63. – №. 3. – P. 232–240. In Russian]. doi: 10.18097/PBMC20176303232.
47. Трифонова О.П., Лохов П.Г., Арчаков А.И. *Метаболомное профилирование крови //Биомедицинская химия*. – 2014. – Т. 60. – №. 3. – С. 281–294. Trifonova O.P., Lokhov P.G., Archakov A.I. *Metabolic profiling of human blood // Biomeditsinskaya himiya (Biomedical Chemistry)*. – 2014. – V. 60. – №. 3. – P. 281–294. In Russian]. doi: 10.18097/pbmc20146003281.
48. Guasch-Ferre M. et al. *Metabolomics in Prediabetes and Diabetes: A Systematic Review and Metaanalysis //Diabetes Care*. – 2016. – V. 39. – P. 833–846. <https://doi.org/10.2337/dc15-2251>.
49. Menni C. et al. *Biomarkers for type 2 diabetes and impaired fasting glucose using a nontargeted metabolomics approach // Diabetes*. – 2013. – V. 62. – P. 4270–4276. doi: 10.2337/db13-0570.
50. Xu F. et al. Tavintharan S., Sum C.F., Woon K., Lim S.C., Ong C.N. *Metabolic signature shift in type 2 diabetes mellitus revealed by mass spectrometry-based metabolomics //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2013. – V. 98. – №. 6. – P. E1060–1065. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4132>
51. Sun L. et al. *Early Prediction of Developing Type 2 Diabetes by Plasma Acylcarnitines: A Population-Based Study //Diabetes Care*. – 2016. – V. 39. – P. 1563–1570. <https://doi.org/10.2337/dc16-0232>.
52. Weijer R.N.M. *Fundamentals about onset and progressive disease character of type 2 diabetes mellitus //World Journal of Diabetes*. – 2020. – V. 11. – № 5. – P. 165–181. doi: 10.4239/wjd.v11.i5.165.
53. Drogan D. et al. *Untargeted metabolic profiling identifies altered serum metabolites of type 2 diabetes mellitus in a prospective, nested case control study //Clinical chemistry*. – 2015. – V. 61. – P. 487–497. doi:10.1373/clinchem.2014.228965.
54. Peddinti G. et al. *1-Hour Post-OGTT Glucose Improves the Early Prediction of Type 2 Diabetes by Clinical and Metabolic Markers //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2019. – V.104. – №. 4. – P. 1131–1140. doi: 10.1210/jc.2018-01828.
55. Liu X. et al. *Discovery and comparison of serum biomarkers for diabetes mellitus and metabolic syndrome based on UPLC-Q-TOF/MS //Clinical Biochemistry*. – 2020. – V. 82. – P. 40–50. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.03.007.
56. Hasanpour M., Iranshahi M., Iranshahi M. *The application of metabolomics in investigating anti-diabetic activity of medicinal plants //Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2020. – V. 128. – P.110263. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110263.
57. Xu Y. J., Liu Y. *Metabolomics to Study the Therapeutic Value of Natural Compounds to Treat Obesity, Reference Module in Food Science, Elsevier, 2020*. doi:10.1016/b978-0-08-100596-5.22885-0.
58. Wishart D. S. *NMR metabolomics: A look ahead //Journal of Magnetic Resonance*. – 2019. – V. 306. – P. 155–161. doi: 10.1016/j.jmr.2019.07.013.
59. Ismailov A. S., Kuspaev E. N., Fursov A. B. *Analysis of the reasons of development of lethal cases of surgical patients //The FASEB Journal*. – 2015. – V. 29. – №. 1 supplement. – P. LB686. doi: 10.1096/fasebj.29.1_supplement.C.LB686.
60. Imashev M. et al. *Gastroduodenal Bleeding and Perforation in Diabetic Patients with Metabolic Syndrome (The Results of a 15-Year Observation of City Residents with Intensive Urbanization) //Iranian Journal of Public Health*. – 2019. – V. 48. – №. 10. – P. 1786–1793. doi: 10.18502/ijph.v48i10.3484
61. Bergman M. et al. *Review of methods for detecting glycemic disorders //Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2020. – V. 165. – N. 108233. – P. 1–34. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108233.