

Предиабет, современное представление о факторах риска и профилактике сахарного диабета 2-го типа (по материалам Конгресса «Человек и лекарство»)

Аннотация

Предиабет – это состояние, предшествующее развитию сахарного диабета (СД) 2-го типа, при котором показатели гликемии занимают промежуточное положение между нормальными показателями и СД 2-го типа. В России частота предиабета может превышать 20%. Основными факторами риска предиабета выступают ожирение, артериальная гипертензия, липидные нарушения. В настоящее время разработаны алгоритмы скрининга на предиабет индивидуумов, имеющих факторы риска заболевания. Профилактика прогрессии предиабета в СД 2-го типа включает обязательное изменение образа жизни (диета, направленная на снижение массы тела, и физическая активность) и лекарственную терапию у некоторых пациентов.

Ключевые слова: предиабет, сахарный диабет 2-го типа, диета, физическая активность, метформин.

Для цитирования: Предиабет, современное представление о факторах риска и профилактике сахарного диабета 2-го типа (по материалам Конгресса «Человек и лекарство»). Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 51–54. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190723

Conference Proceedings

Prediabetes, modern view on risk factors and type 2 diabetes mellitus prevention (based on “Human and medication” congress materials)

Abstract

Prediabetes is a condition that precedes development of type 2 diabetes mellitus (DM). In this condition glycemic ranges are between normal values and type 2 DM values. The incidence of prediabetes possibly exceeds 20%. Main risk factors of prediabetes include obesity, arterial hypertension, and lipid metabolism disorders. At present screening algorithms for prediabetes in individuals with risk factors are developed. Prevention of prediabetes progression in type 2 DM includes mandatory lifestyle changes (diet focused on weight loss and physical activity) and medical therapy in some patients.

Key words: prediabetes, type 2 diabetes mellitus, diet, physical activity, metformin.

For citation: Prediabetes, modern view on risk factors and type 2 diabetes mellitus prevention (based on “Human and medication” congress materials). Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 51–54. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190723

В апреле 2019 г. состоялся XXVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Одним из приоритетных направлений работы конгресса стала профилактическая медицина и, в частности, предиабет и вопросы профилактики сахарного диабета (СД) 2-го типа.

Эпидемиология и критерии предиабета

Предиабет занимает промежуточное положение по значениям гликемии между нормальными показателями и СД 2-го типа. Он характеризуется нарушением гликемии натощак или нарушением толерантности к глюкозе.

В настоящее время отсутствуют единые позиции по критериям диагностики предиабета. Согласно критериям Американской диабетической ассоциации (ADA) под нарушением гликемии натощак понимают уровень глюкозы плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л [1], тогда как по критериям Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинский помощи, Великобритании (NICE), Канадской ассоциации диабета (Diabetes Canada) — 6,1–6,9 ммоль/л [2–5]. Кроме того, нет единого мнения по поводу включения гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в критерии диагностики предиабета. Так, по рекомендациям ADA, NICE, Diabetes Canada HbA_{1c} входит в перечень тестов для выявления предиабета, однако с разным диагностическим диапазоном: 5,7–6,4 и 6,0–6,4% согласно критериям ADA [1] и NICE, Diabetes Canada соответственно [4, 5].

В развитии предиабета выделяют несколько этапов. На первом этапе развивается инсулинорезистентность, которая компенсируется увеличением секреции инсулина, затем прогрессивно снижается масса и функция β-клеток, это, в свою очередь, приводит к снижению секреции инсулина, далее развивается нарушение регуляции уровня глюкозы в крови.

Мировая распространенность нарушения толерантности к глюкозе составляла в 2017 г. 7,3% среди взрослых, что соответствовало 352,1 млн индивидуумов. По подсчетам экспертов, к 2045 г. частота заболевания достигнет 8,3%, что эквивалентно 587 млн человек. Не найдено статисти-

чески значимых различий в частоте нарушения толерантности к глюкозе среди мужчин и женщин. Обращает на себя внимание, что 1/2 всех случаев заболевания приходится на лиц младше 50 лет [2]. Данные крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют, что наибольшая частота нарушения толерантности к глюкозе приходится на Северную Америку и страны Карибского бассейна (15,4%), а также Центральную и Южную Америку (10%). Наименьшая частота заболевания характерна для Южной Азии (3%) и Европы (5,5%) [2]. Следует отметить, что данная статистика отражает только распространенность нарушения толерантности к глюкозе, т.е. реальная частота предиабета может быть выше за счет неучтенного нарушения гликемии натощак.

По данным исследования NATION распространенность предиабета в Российской Федерации высока и оставляет 19,3% среди лиц в возрасте 20–79 лет при ее оценке по уровню HbA_{1c} 5,7–6,4% [6]. Результаты международного эпидемиологического проекта HAPIEE показали, что распространенность предиабета в РФ, определяемого по нарушенной гликемии натощак, может быть еще выше – от 28,1 до 54,8%, в зависимости от определения – уровень глюкозы плазмы 6,1 ммоль/л и более (критерий РАЭ) и 5,6 ммоль/л и более (критерий ADA) соответственно [7].

Факторы риска предиабета и СД 2-го типа

Обсуждению факторов риска предиабета и СД 2-го типа и способам их коррекции было посвящено несколько научных сессий и школ для практикующих врачей в рамках Конгресса «Человек и лекарство». В рекомендациях РАЭ и ADA выделены факторы риска предиабета и СД 2-го типа. К ним относятся: возраст старше 45 лет, уровень HbA_{1c} ≥ 5,75%, нарушение гликемии натощак или наруше-

ние толерантности к глюкозе в анамнезе; наличие родственников 1-й линии с СД 2-го типа (родители или сибсы); принадлежность к этническим группам высокого риска (например, азиатской, афроамериканской, латиноамериканской); стационарный СД в анамнезе; сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе; артериальная гипертензия (артериальное давление 140/90 мм рт. ст. или лица, получающие антигипертензивную терапию; холестерин липопротеидов высокой плотности менее 0,9 ммоль/л и/или триглицериды более 2,82 ммоль/л; синдром поликистозных яичников; малоподвижный образ жизни, другие состояния, ассоциированные с инсулинорезистентностью – избыточная масса тела или ожирение, черный акантоз) [1, 3].

Клиницистам стоит обратить внимание, что любой человек в возрасте старше 45 лет или с индексом массы тела 25 кг/м² и более и имеющий хотя бы еще один из указанных выше факторов риска или набравший 12 баллов и более по шкале FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score – шкала оценки 10-летнего риска развития диабета, разработанная Финской ассоциацией диабета) должен быть направлен на скрининговое обследование (глюкоза плазмы натощак или стандартизованный пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы). Далее, если у пациента выявлен предиабет, то повторное обследование должно проводиться ежегодно, если нет, то 1 раз в 3 года.

К контролируемым факторам риска предиабета и СД относятся избыточную массу тела, повышенное артериальное давление, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности и высокий уровень триглицеридов. Хорошо известно, что у большинства пациентов корни ожирения необходимо искать в детском и подростковом возрасте. Именно поэтому профилактику ожирения необходимо начинать сравнительно рано. Проблеме детского и подросткового ожирения было традиционно уделено много внимания на конгрессе «Человек и лекарство». В нашей стране предложено несколько мер по профилактике ожирения у детей и подростков. В школьном питании запрещено использование сладких напитков, трансжиров, майонеза и сметаны для салатов, жареной пищи. Созданы центры здоровья, из которых 1/4 специально ориентированы на детей. Целью создания таких центров являлось проведение медицинских осмотров и профилактических консультаций для детей и их родителей по вопросам изменения образа жизни. В 2011 г. в школьном расписании было введено не менее 3 ч физической активности в неделю, ведь, как известно, гиподинамия один из основных факторов риска ожирения и последующих нарушений углеводного обмена. В настоящее время разрабатываются мероприятия, направленные на снижение детского ожирения, к примеру, ограничение маркетинга продуктов питания, пропаганда здорового питания. В 2018 г. стартовала кампания СМАН на телевидении, радио, в Интернете, на рекламных щитах и транспорте, посвященная здоровому образу жизни, семейным ценностям и репродуктивному здоровью.

Предиабет прогрессирует в СД 2-го типа примерно у 25% пациентов в течение 3–5 лет, и у 70% индивидуумов с предиабетом разовьется явный диабет в течение жизни [8, 9].

В одном из метаанализов изучалась вероятность перехода предиабета и диабет. Исследователи проводили прогностическую оценку по уровню тощачковой глюкозы. Оказалось, что при наличии изолированного нарушения глюкозы плазмы крови относительный риск повышается в 5,5 раза, при наличии изолированного нарушения уровня тощачковой глюкозы – в 7,5 раза, при комбинации 2 показателей относительный риск повышается в 12 раз [10].

В систематическом обзоре, включавшем проспективные исследования, подтверждена строгая ассоциация между уровнем HbA_{1c} и последующим риском диабета [11]. Так, у пациентов с уровнем HbA_{1c} ≥6,0% выше риск развития

клинически значимого диабета. Пятилетний риск диабета при изначальном уровне HbA_{1c} ≥6,0% варьирует от 25 до 50%. При этом относительный риск развития СД выше в 20 раз, если HbA_{1c} ≥6,0%, по сравнению с HbA_{1c} ≤5%. Индивидуумы с уровнем HbA_{1c} от 5,5 до 6,0% имеют достоверное повышение риска диабета, 5-летний риск составляет от 9 до 25%.

Методы снижения риска СД 2-го типа у пациентов с предиабетом

Немедикаментозные методы профилактики диабета у больных предиабетом стали важной темой мастер-классов и симпозиумов, организованных в рамках Конгресса «Человек и лекарство». В двух крупных исследованиях, Diabetes Prevention Program Research Group (DPP) и Finnish Diabetes Prevention Study Group (DPS), показано, что модификация образа жизни оказывает положительное влияние на профилактику диабета у больных предиабетом. В исследовании DPP изучалась частота перехода предиабета в СД в популяции 2766 пациентов с предиабетом (910 пациентов вошли в группу изменения образа жизни, 924 – в группу метформина и 932 пациента – в группу плацебо) [12]. Показано, что за средний период наблюдения в 2,8 года переход предиабета в диабет составил 4,8 случая на 100 человеко-лет в группе модификации образа жизни, 7,8 случая на 100 человеко-лет – в группе метформина и 11 случаев на 100 человеко-лет – в контрольной группе. Изменение образа жизни (диета, направленная на снижение на 7% от изначальной массы тела и последующее поддержание веса + физическая активность умеренной интенсивности, как, например, быстрая ходьба 150 мин в неделю) приводило к 58% снижению риска развития заболевания. Наибольший вклад в снижение риска вносило снижение массы тела. Так, продемонстрировано, что снижение массы тела на каждый килограмм уменьшало риск СД на 16%.

В исследовании DPS продемонстрировано, что польза от изменения образа жизни зависит от количества достигнутых целей, к которым относились: снижение массы тела более чем на 5%, общее потребление жира менее 30% от общего калоража, употребление насыщенных жиров менее 10% от общего калоража, потребление пищевых волокон 15 г и более на 1000 Ккал, физическая активность более 4 ч в неделю [13].

В исследовании DPP и DPS было включено большое число пациентов европеоидной расы. Однако аналогичные результаты были получены в исследованиях с включением азиатов. К примеру, в исследовании Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP-1), включавшем 531 пациента с предиабетом, оценивалась эффективность изменения образа жизни в профилактике СД 2-го типа [14]. За период наблюдения в 2,5 года относительное снижение риска СД составило 28,5% по сравнению с группой контроля. Обращало на себя внимание, что число пациентов, у которых модификация образа жизни приводила к предотвращению развития СД 2-го типа, составило всего 6,4. Еще в одном исследовании оценивали модификацию образа жизни в качестве метода профилактики диабета у 641 пациента с избыточной массой тела, проживающих в Японии [15]. Наглядно продемонстрировано снижение частоты СД 2-го типа на 44%.

В систематическом обзоре и метаанализе 2018 г., включавшем 16 рандомизированных контролируемых исследований, показано, что модификация образа жизни ассоциирована со снижением риска прогрессии предиабета в диабет на 46% после 1 года и на 64% – после 3 лет [16]. Еще в одном метаанализе и систематическом обзоре, опубликованном в 2018 г., показана польза от изменения образа жизни в предотвращении диабета. В метаанализ вошли 63 исследования с 17 272 участниками (61% европейцы). У людей, принимавших участие в программе по изменению образа жизни, отмечено, что в среднем они потеряли 1,5 кг массы тела и риск

диабета снизился на 33%. При этом каждое дополнительное снижение массы тела на 1 кг сопровождалось уменьшением риска СД на 43% [17].

Длительное наблюдение за пациентами, принимавшими участие в 3 крупных исследованиях, показало продолжительное снижение частоты перехода предиабета в диабет у лиц, изменивших образ жизни: 45% снижение риска за 23 года в исследовании Da Qing study, 43% снижение риска за 7 лет в исследовании DPS и 34% снижение риска через 10 лет и 27% снижение риска через 16 лет в DPPOS (U.S. Diabetes Prevention Program Outcomes Study) [18–20]. Помимо этого, 23-летний период наблюдения за участниками исследования Da Qing study, показал, что в группе модификации образа жизни, в сравнении с контрольной группой, снижается общая и сердечно-сосудистая смертность [18].

Какое же изменение образа жизни действительно может снизить риск развития диабета? В исследовании DPP было предложено минимальное снижение массы тела на 7% от исходного и 150 мин физической активности, эквивалентной по интенсивности быстрой ходьбе [12]. Семипроцентное снижение массы тела как цель в исследовании было выбрано потому, что ее было легко достичь и поддержать и так как она могла снизить риск диабета. Участников исследования мотивировали на снижение массы тела на 7% за первые 6 мес. Четырехлетний период наблюдения показал, что максимального профилактического эффекта удалось достичь у пациентов, добившихся снижения массы тела на 7–10% [21]. Рекомендованный темп снижения был равен 450–900 г в неделю. При этом в день рекомендовалось ограничить общий калораж на 500–1000 Ккал в зависимости от исходной массы тела. При этом снижение количества Ккал достигали в первую очередь за счет ограничения потребления жира. Результаты исследований демонстрируют, что в профилактике диабета важную роль играет диета с содержанием цельнозерновых культур, овощей, фруктов, зелени и минимальным количеством обработанной пищи. Помимо этого, высокое употребление отдельных продуктов ассоциировано со снижением риска СД по данным наблюдательных исследований. Так, высокое употребление орехов [22], ягод [23], йогурта [24, 25], кофе и чая [26] сопровождается снижением риска СД 2-го типа. А вот употребление красного мяса и сахаросодержащих напитков, наоборот, ассоциировано с повышением риска развития заболевания [27].

Вторым важным компонентом эффективной модификации образа жизни является физическая активность. 150 мин физической активности умеренной интенсивности, такой как быстрая ходьба, оказывают положительное влияние на профилактику диабета. Кроме этого, такая нагрузка ассоциирована с улучшением инсулиночувствительности и снижением количества абдоминального жира. В дополнение к аэробным нагрузкам тренировка сопротивления также имеет положительный эффект в профилактике СД 2-го типа [28]. Нам хорошо известно, что длительная гиподинамия имеет отрицательный эффект на метаболическое и сердечно-сосудистое здоровье. В этом контексте любопытны результаты исследования, продемонстрировавшие, что перерывы между длительным сидением ассоциированы с умеренным снижением постпрандиального уровня глюкозы [29].

Наглядно продемонстрировано, что курение ассоциировано с повышением риска СД 2-го типа. Именно поэтому отказ от курения у пациентов с предиабетом должен стать одной из целей изменения образа жизни.

Предиабет относится к сердечно-сосудистым факторам риска. Нередко пациенты с предиабетом имеют коморбидные кардиоваскулярные заболевания, артериальную гипертензию или дислипидемию. У лиц с предиабетом не-

обходимо проводить скрининг на сердечно-сосудистые заболевания и их факторы риска, к примеру, курение.

В настоящее время наряду с нефармакологическими методами профилактики СД 2-го типа используется лекарственная терапия. Среди лекарственных препаратов наибольшая доказательная база существует у метформина. Основные доказательства эффективности метформина были получены в вышеописанных исследованиях DPP и DPPOS, а также в исследовании IDPP-1 и др. [12, 14, 19, 30]. Кстати, любопытно, что в исследовании DPP риск развития СД у лиц с предиабетом на фоне метформина 1700 мг снижался на 31% по сравнению с пациентами из группы плацебо, а модификация образа жизни была эффективнее и снижала риск диабета на 58% в сравнении с плацебо [12].

Обсуждение побочных эффектов лекарственных препаратов нередко остается за пределами научных конференций, но на Конгрессе «Человек и лекарство» эта тема занимает важное место.

У пациентов с предиабетом и диабетом нередко встречается хроническая болезнь почек (ХБП), ведь факторы риска заболеваний во многом совпадают. Однако не все клиницисты знают, что риск развития лактат-ацидоза – редкого, но подчас фатального события – повышен на фоне терапии метформином, особенно у больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). В январе 2018 г. Французское национальное агентство по безопасности лекарственных средств и изделий медицинского назначения (ANSM) опубликовало предупреждение о рисках терапии метформином у больных ХБП и необходимости адаптации дозы метформина в зависимости от СКФ [31]. Согласно рекомендациям, у пациентов с СКФ от 30 до 60 мл/мин риск лактат-ацидоза снижается за счет адаптации дозы, а также дополнительного измерения показателей работы почек. При СКФ от 45 до 59 мл/мин максимальная доза не должна превышать 2000 мг, а при СКФ 30–44 мл/мин – не более 1000 мг. Необходимо отметить, что у больных с СКФ менее 30 мл/мин метформин противопоказан.

Заметим, что терапия метформином может быть ассоциирована со снижением уровня витамина В₁₂. Это было показано в недавнем британском исследовании с включением 150 пациентов с СД 2-го типа, получавших метформин в средней дозе 2000 мг. В I фазе исследования оценили, у кого из пациентов было известно об уровне витамина В₁₂. Этот показатель составлял всего 36%. При этом 6% больных уже имели дефицит витамина и получали заместительную терапию. Во II фазе исследования был определен уровень витамина В₁₂ у всех больных. Оказалось, что в совокупности практически 10% пациентов с диабетом имели дефицит витамина В₁₂. В заключение авторы рекомендовали включить определение витамина В₁₂ в ежегодный скрининг у больных, принимающих метформин [32].

В 2017 г. на международной конференции по болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона были представлены результаты исследования, показавшего, что у пациентов с СД, получающих метформин, повышен риск развития нейродегенеративных заболеваний [33]. Продemonstrировано, что частота развития болезни Паркинсона составила 6,85% в группе метформина и 2,78% – в группе контроля (коэффициент рисков 2,27), частота деменции любой этиологии была равна 11,5 и 6,7%, соответственно (коэффициент рисков 1,66). Обращало на себя внимание повышение частоты заболеваний при продолжительной терапии метформином более 300 дней, а также дозозависимый эффект.

Заключение

Предиабет характеризуется нарушением гликемии натощак или нарушением толерантности к глюкозе. Распространенность предиабета высока в мире и в РФ. В ближайшие годы нас ждет повышение числа пациентов с пре-

диабетом. Выделяют разнообразные факторы риска пре-диабета и СД 2-го типа, часть из которых являются модифицируемыми. Разработан комплекс мер по профилактике диабета у пациентов с предиабетом. Модификация образа жизни, включающая диету и физическую активность, имеет самую высокую доказательную базу.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes — 2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl. 1): S13-S27.
- International diabetes federation: IDF diabetes atlas. 8th edition, 2017.
- Standards of specialized diabetes care. Ed. by II Dedov, MV Shestakova, AY Mayorov. 19. 8th ed. 2017; 20 (1S): 1–121.
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Ekoe JM, Goldenberg R, Katz P. Screening for Diabetes in Adults. *Can J Diabetes* 2018; 42 (Suppl. 1): S16-S19.
- NICE 2017 Type 2 diabetes: prevention in people at high risk nice.org.uk/guidance/ph38.
- Dedov I, Shestakova M, Galstyan G et al. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the 20. adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 115: 90–5.
- Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печенкина Е.А. Распространенность метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске. *Бюл. СО РАМН*. 2011; 31 (5): 100–6.
[Simonova G.I., Mustafina S.V., Pechenkina E.A. Rasprostranennost' metabolicheskogo sindroma v Sibiri: populiatsionnoe issledovanie v g. Novosibirske. *Biul. SO RAMN*. 2011; 31 (5): 100–6 (in Russian).]
- Tabak AG, Herder C, Rathmann W et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012; 379: 2279–90.
- Furtado de Souza C, Gross JL, Gerchman F, Piglet CB. Pre-diabetes: diagnosis, evaluation and treatment of chronic complications. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2012; 56.
- Gerstein HC, Santaguida P, Raina P et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78 (3): 305–12.
- 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.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–50.
- Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S et al. The Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1) *Diabetologia* 2006; 49: 289–97.
- Saito T, Watanabe M, Nishida J et al. Lifestyle modification and prevention of type 2 diabetes in overweight Japanese with impaired fasting glucose levels: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2011; 171 (15): 1352–60.
- Glechner A, Keuchel L, Affengruber L et al. Effects of lifestyle changes on adults with prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes* 2018; 12 (5): 393–408.
- Galaviz KI, Weber MB, Straus A et al. Global Diabetes Prevention Interventions: A Systematic Review and Network Meta-analysis of the Real-World Impact on Incidence, Weight, and Glucose. *Diabetes Care* 2018; 41 (7): 1526–34.
- Li G, Zhang P, Wang J et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 474–80.
- Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374:1677–86.
- Nathan DM, Barrett-Connor E, Crandall JP et al. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 866–75.
- Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2102–7.
- Alshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 278–88.
- Mursu J, Virtanen JK, Tuomainen T-P et al. Intake of fruit, berries, and vegetables and risk of type 2 diabetes in Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 328–33.
- Chen M, Sun Q, Giovannucci E et al. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *BMC Med* 2014; 12: 215.
- Dehghan M, Mente A, Rangarajan S et al. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2018; 392 (10161): 2288–97.
- Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation* 2016; 133: 187–225.
- Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet* 2014; 383: 1999–2007.
- Sigal RJ, Alberga AS, Goldfield GS et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on percentage body fat and cardiometabolic risk markers in obese adolescents: the healthy eating aerobic and resistance training in youth randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 1006–14.
- Thorp AA, Kingwell BA, Sethi P et al. Alternating bouts of sitting and standing attenuate postprandial glucose responses. *Med Sci Sports Exerc* 2014; 4 (6): 2053–61.
- Iqbal Hydrie MZ, Basit A, Shera AS, Hussain A. Effect of intervention in subjects with high risk of diabetes mellitus in pakistan. *J Nutr Metab* 2012; 2012: 867604.
- ANSM. Metformine et risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale – Point d'Information. Janvier 2018. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Metformine-et-risque-d-acidose-lactique-en-cas-d-insuffisance-renale-Point-d-Information>
- Mulla K, Bradbury K. Metformin use and vitamin B₁₂ deficiency. *Endocrine Abstracts* (2018) 59 P092.
- AD/PD 2017: International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases. Abstract 312.

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.11.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019