

УДК 616-03

О. О. ПОГРЕБНЯК

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

## Недооцінені грані метформіну в профілактиці та лікуванні предіабету та цукрового діабету 2-го типу в світлі сучасних рекомендацій

### Резюме

У статті розглянуто патогенез, методи діагностики, профілактики та лікування інсулінорезистентності, предіабету та цукрового діабету 2-го типу.

Згідно з міжнародними рекомендаціями, терапією першої лінії цукрового діабету 2-го типу є метформін та модифікація способу життя (корекція надмірної ваги, регулярна фізична активність), які у масштабних клінічних дослідженнях показали високу ефективність.

**Ключові слова:** інсулінорезистентність, предіабет, цукровий діабет 2-го типу, серцево-судинні захворювання, метформін, Діаформін, Діаформін SR

Тактику лікування предіабету та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу важливо розглядати в розрізі серцево-судинних захворювань (ССЗ). На сьогодні відомо, що ЦД 2-го типу – це хвороба цивілізації, яка небезпечна тим, що призводить до серйозних мікро- та макроваскулярних ускладнень, найважливішими з яких є ССЗ. Саме від їхніх ускладнень помирають 8 з 10 пацієнтів із ЦД. Окрім того, це і такі грізні ускладнення, як діабетична ретинопатія, гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), хронічна хвороба нирок (ХХН), облітеруючий атеросклероз, діабетична стопа, діабетична нейропатія. Тому ЦД 2-го типу варто розглядати як один із вагомих факторів ризику розвитку ССЗ.

ЦД 2-го типу характеризується тривалою інсулінорезистентністю, компенсаторною гіперінсулінемією та різним ступенем гіперглікемії, що пов'язано з розвитком макросудинних захворювань ще до виявлення ЦД (рис. 1). Ранні глікометаболічні порушення характеризуються прогресуючим зниженням чутливості до інсуліну та збільшенням рівня глюкози до показників, при яких діагностується ЦД 2-го типу, цей стан відомий як **порушення толерантності до глюкози (ПТГ)**. За багато років це призводить до розвитку атеросклеротичних бляшок, які внаслідок запальних процесів стають нестабільними й розриваються, призводячи до атеротромбозу. В осіб із ЦД атероми містять більшу кількість ліпідів; ці особи більш схильні до прозапальних змін та тромбоутворення, порівняно з особами без ЦД. На жаль, ЦД 2-го типу діагностують зазвичай запізно, тому що інсулінорезистентність та ПТГ, так званий **предіабет**, може перебігати десятки років, упродовж яких вже розвиваються наслідки цієї гіперглікемії та інсулінорезистентності у вигляді мікро- та макроваскулярних ускладнень.

**Предикторами формування інсулінорезистентності** є, насамперед, різноманітні стресові фактори, які люди «заїдають», часто споживаючи їжу, занадто багату на прості вуглеводи, трансжири, насичені жири. Звісно, що впродовж тривалого часу це призводить до постійних високих піків глюкози й, відповідно, інсуліну який має знизити рівень гіперглікемії. З часом розвивається нечутливість (резистентність) інсулінових рецепторів до глюкози, тобто рівень глюкози високий, рівень інсуліну високий, а клітина «голодна», бо інсулін не може «перевезти» глюкозу до клітини. Внаслідок цього виникає необхідність у підвищенні рівня синтезу глюкози для того, щоб «нагодувати» клітину. Це сприяє підвищенню розпаду та зниженню синтезу глікогену в печінці, зменшенню засвоєння м'язами глюкози, що призводить знову-таки до гіперглікемії, ще більшого підвищення синтезу інсуліну і виснаження бета-клітин підшлункової залози. Надмірна кількість глюкози стимулює підвищення синтезу тригліцеридів (ТГ), відкладання їх у печінці у вигляді жирових крапель,

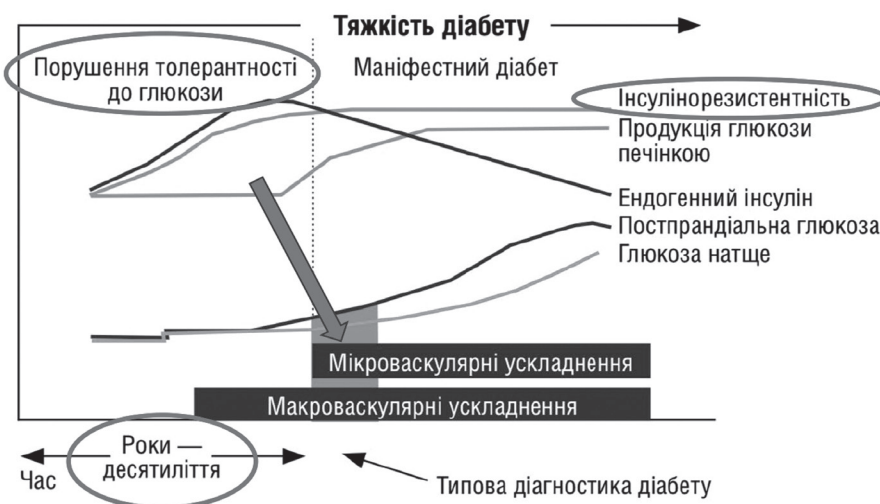


Рис. 1. Глікемічний континуум та серцево-судинні захворювання

що призводить до розвитку жирового гепатозу – неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), та сприяє прогресуванню абдомінального ожиріння.

Тривала глюкозотоксичність призводить до вторинної інсулінорезистентності та втрати функції бета-клітин підшлункової залози, а згодом – до маніфестації ЦД 2-го типу та відомих його наслідків у вигляді макро- та мікросудинних ушкоджень різних органів. Запалення, оксидативний стрес, мікроангіопатії та розвиток атеросклерозу, звісно, призводять до артеріальної гіпертензії (АГ) та інших ССЗ. З іншого боку, запалення й інсулінорезистентність спричиняють відкладання вільних жирних кислот у печінці та НАЖХП. Тобто на фоні лише інсулінорезистентності можливий розвиток цілого комплексу ускладнень, які формують так званий **метаболічний синдром**. Отже, пацієнти метаболічно скомпрометовані саме на фоні інсулінорезистентності, тому корекція останньої та гіперглікемії є наріжним каменем і мішенню для профілактики як ЦД 2-го типу, так і його ускладнень (ССЗ, ХХН, НАЖХП).

**Щодо діагностики інсулінорезистентності**, то такі пацієнти не завжди скаржаться на спрагу та надмірну кількість виділення сечі за добу. Частіше вони скаржаться на:

- сильне і постійне відчуття голоду, яке супроводжується слабкістю, апатією, зниженням працездатності, дратівливістю, навіть агресією, тремтінням у тілі, поки пацієнт щось не з'їсть, і переважно це має бути щось солодке або жирне – те, що швидко його наситить;
- набір зайвої ваги в верхній половині тіла та абдомінальній зоні;
- порушення менструального циклу, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), а також симптоми гіпоглікемії при передменструальному синдромі (ПМС) у жінок.

Найпоширенішим **методом діагностики інсулінорезистентності** сьогодні є **індекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)**, який розраховують за формулою:

**HOMA-IR = інсулін крові натще (мкОд/мл) × глюкоза натще (ммоль/л) / 22,5.**

Значення індексу HOMA-IR **більше 2,7** свідчатиме про наявність інсулінорезистентності.

**Діагностика предіабету та ЦД 2-го типу** ґрунтується на визначенні в плазмі венозної крові рівнів:

- **глікемії натще;**
- **постпрандіальної глікемії** за допомогою **перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ)**, який передбачає визначення рівня глюкози плазми крові натще та через 2 години після вуглеводного навантаження;
- **глікованого гемоглобіну (HbA1c).**

**Діагностичні критерії предіабету та ЦД 2-го типу** наведено в таблиці 1.

Для підтвердження гіперглікемії у хворого без симптомів ЦД необхідно отримати:

- 2 результати, що не відповідають нормі та визначені за допомогою одного тесту,
- або 2 відхилення з двох різних тестів.

У разі отримання результатів діагностичних тестів, близьких до порогових значень, необхідно повторити їх через 3–6 міс [1].

**Таблиця 1.** Діагностичні критерії предіабету та цукрового 2-го типу\*

Метод	Норма	Предіабет	Цукровий діабет
Глікемія натще, ммоль/л	<5,6	5,6–6,9	≥7,0
Постпрандіальна глікемія (пероральний глюкозотолерантний тест), ммоль/л	<7,8	7,8–11,0	≥11,1
HbA1c, %	<5,7	5,7–6,4	≥6,5

Рання діагностика предіабету та ЦД 2-го типу за допомогою цих простих діагностичних методик сприятиме вчасному запобіганню серйозним ускладненням.

Яким категоріям пацієнтів потрібно проводити скринінг предіабету та ЦД 2-го типу?

Якщо у пацієнтів немає симптомів ЦД, то скринінг потрібно проводити, якщо це:

- дорослі, які мають надмірну масу тіла чи ожиріння (ІМТ ≥25 кг/м<sup>2</sup>) та один або декілька додаткових факторів ризику;
- родич I лінії зі встановленим ЦД;
- ССЗ в анамнезі;
- АГ;
- рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) <0,9 ммоль/л та/або ТГ >2,82 ммоль/л у сироватці крові;
- СПКЯ у жінок;
- недостатня фізична активність та незбалансоване харчування;
- інші клінічні стани, пов'язані з інсулінорезистентністю (тяжкий ступінь ожиріння, чорний акантоз);

2) діти та підлітки, які мають надмірну масу тіла (≥85-го перцентиля) чи ожиріння (≥95-го перцентиля) й один або декілька додаткових факторів ризику:

- ЦД або гестаційний ЦД у матері;
- родич I чи II лінії з ЦД 2-го типу;
- ознаки інсулінорезистентності або інші пов'язані з нею клінічні стани (чорний акантоз, АГ, дисліпідемія, СПКЯ, недостатня маса тіла при народженні).

**Як часто потрібно проводити скринінг предіабету та ЦД 2-го типу?**

Відповідно до оновлених рекомендацій Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association – ADA; 2022), його потрібно проводити:

1. Пацієнтам із предіабетом – 1 раз на рік.
2. Жінкам із гестаційним ЦД – кожні 3 роки.
3. Усім пацієнтам без предіабету / ЦД, починаючи з віку 35 років – щонайменше кожні 3 роки.

Потрібно пам'ятати, що своєчасне виявлення і корекція предіабету та інсулінорезистентності – це запорука профілактики ЦД, серцево-судинних та інших грізних ускладнень.

**Які на сьогодні існують загальні підходи до сучасної цукрознижувальної терапії ЦД 2-го типу?**

**Терапією першої лінії є метформін та здоровий спосіб життя**, який включає корекцію надмірної ваги та регулярну фізичну активність. Якщо метформін добре переноситься та пацієнт не має протипоказань до його прийому, лікування цим препаратом слід продовжувати. За потреби до метформіну можна додавати інші агенти, включаючи інсулін (рівень доказів А). При перевищенні

рівня HbA1c цільових показників протягом контролю лікування (3–6 міс.) на фоні максимально можливих доз метформіну та корекції способу життя, а також пацієнтам із ЦД та атеросклеротичними ССЗ, серцевою недостатністю (СН), ХХН потрібно додатково призначити інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ2) або агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1). Вони показали ефективність при ССЗ незалежно від початкового рівня HbA1c. Але терапію метформіном слід продовжувати.

### **Які дані досліджень щодо ефективності першої лінії цукро-знижувальної терапії (метформін, корекція способу життя) ми маємо на сьогодні?**

Відоме базове дослідження програми профілактики діабету **DPP (Diabetes Prevention Program)** показало, що рівні HbA1c та глікемії натще були меншими саме в групі прийому метформіну та в групі здорового способу життя, порівняно із групою плацебо. Причому ці позитивні ефекти тривали ще впродовж мінімум 10 років після продовження цього контрольного призначення даних підходів.

Наступний етап цього дослідження – дослідження **DPPOS (Diabetes Prevention Program Outcomes Study)**, результати якого було оприлюднено у червні 2020 р. У цьому дослідженні було показано, що **модифікація способу життя знижує ризик ЦД 2-го типу на 58 %, а терапія метформіном цей ризик зменшує на 31 %**. Це не означає, що метформін менш ефективний. Це свідчить про те, що люди, які справді тривало дотримувалися модифікації способу життя, здатні досягти вищих результатів, тому що інсулінорезистентність, предіабет і ЦД, як відомо, – це захворювання цивілізації, пов'язані зі стилем життя. Але, на превеликий жаль, не всі пацієнти хочуть, чи можуть, чи мають такий ступінь мотивації, щоб кардинально змінити своє життя. Найтяжчі зміни – це зміни свого способу життя. Водночас позитивні ефекти як зміни способу життя, так і терапії метформіном, ще тривали як мінімум 10 років. Також у пацієнтів, які брали участь у дослідженні DPPOS, було виявлено нижчий ризик ураження органів-мішеней (очей – на 57 %, нирок – на 37 % та ССЗ – на 39 %). Отже, **корекція інсулінорезистентності ще до розвитку предіабету та ЦД 2-го типу є ключем до профілактики ускладнень ЦД**.

Також у дослідженні DPPOS показано, що метформін сприяє **нормалізації ваги**. В групі метформіну відмічалось зменшення ваги на 2,1 кг, порівняно зі зниженням ваги на 0,1 кг у групі плацебо. У групі модифікації способу життя спочатку відмічався найбільший ефект – зменшення ваги на 5,6 кг, але пацієнти поступово набирали вагу і поверталися до тих результатів, які були отримані на фоні прийому метформіну. Тобто зміна способу життя є надзвичайно ефективною, але у переважній більшості випадків не вдається довгостроково утримати досягнуті результати. Пацієнти повертаються в тій чи іншій мірі до свого попереднього стилю життя і, відповідно, збільшують ризики ССЗ.

У клінічних дослідженнях було показано, що корекція способу життя знижує ризики майбутніх мікро- та макроваскулярних ускладнень, а також смертність у довгостроковій перспективі. Інтенсивні зміни способу життя з рестрикцією калорій у харчуванні за рахунок низькокалорійних дієт забезпечують нормалізацію чи втрату ваги близько 10 кг і приводять до ремісії ЦД 2-го типу

майже в 46 % випадків через рік і у 36 % впродовж років після такої корекції.

### **Як же фізична активність допомагає контролювати інсулінорезистентність, предіабет та ЦД 2-го типу?**

На сьогодні відомо, що **фізична активність, подібно до метформіну, активує АМФ-активовану протеїнкіназу (АМРК)** – білок, який діє як клітинний регулятор метаболізму ліпідів і глюкози. Активізація АМРК:

- пригнічує печінковий глюконеогенез;
- підвищує чутливість до інсуліну, поглинання глюкози м'язами та окислення жирних кислот;
- зменшує запалення та сповільнює старіння в цілому.

Регулярні фізичні навантаження за психосоціальної підтримки повинні включати:

- 1) аеробні вправи помірної чи високої інтенсивності протягом 150–300 хв на тиждень, або мінімум 75 хв на тиждень високої інтенсивності, або інтервальне тренування (рекомендовано тільки достатньо фізично тренуваним пацієнтам молодого віку);
- 2) фізичні вправи з опором 2–3 рази на тиждень;
- 3) зменшення часу перебування в положенні сидіння (не більше 30 хв – правило 30);
- 4) виконання тренування (на гнучкість та баланс) людьми літнього віку 2–3 рази на тиждень.

І хоча пацієнтам складно впровадити в життя регулярну фізичну активність, вона є основою профілактики та лікування предіабету та ЦД 2-го типу подібно до метформіну.

**Щодо здорового харчування**, то, за даними сучасних досліджень, рестрикція калорій до 500–750 ккал на добу до добової потреби конкретного пацієнта та втрата ваги на більше ніж на 5 % достовірно поліпшувала клінічні показники глікемічного профілю, ліпідів та артеріального тиску (АТ) у всіх категорій пацієнтів з предіабетом, ЦД 2-го типу та ССЗ. Відповідно до міжнародних рекомендацій, найбільш обґрунтованим на сьогодні вважається **середньоземноморський тип харчування, або DASH-дієта** з високим вмістом овочів, зелені, ягід, фруктів, бобових, клітковини, моно- та поліненасичених жирів, горіхів, риби та виключенням або обмеженням рафінованих вуглеводів, солодощів, червоного м'яса, жирних молочних продуктів та насичених жирів.

Як згадувалося вище щодо фізичної активності, **метформін активує АМРК**, що прискорює метаболізм глюкози та ліпідів і внаслідок цього знижує їхній рівень та інсулінорезистентність клітин усіх органів-мішеней, а також зменшує виділення інсуліноподібного фактора росту і протидіє виникненню онкологічних захворювань. Активована АМРК є так званим датчиком палива, або енергетичним датчиком, в клітинах. Вона здатна сприяти нормалізації мітохондріального генезу, а саме:

- **підвищувати мітофагію** (руйнування ушкоджених мітохондрій з високим рівнем активованих форм кисню);
- збільшувати кількість мітохондрій, які краще захищають/відновлюють себе.

Через інгібування сигнальних шляхів mTOR це приводить до зниження росту онкологічних клітин і зменшення запалення, а отже – до зниження захворюваності на ССЗ, неврологічні захворювання та ЦД 2-го типу. Тому **метформін є не лише засобом для**

лікування ЦД 2-го типу, а й засобом для його профілактики. Крім того, він здатен запобігати утворенню злоякісних пухлин та розвитку ССЗ.

**Захисний вплив метформіну на ендотелій судин** також пояснюється підвищенням активності AMPK через:

- активацію ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), таким чином протидіючи негативному впливу діабетичного середовища на серцево-судинну функцію шляхом поліпшення кровотоку та зниження тромбоутворення;
- посилення утилізації глюкози;
- підвищення рівня оксиду азоту (NO) та покращення кровотоку;
- зниження LDL-окислення;
- зменшення молекул адгезії.

**Дуже важливою властивістю метформіну є його здатність до імітації ефекту рестрикції калорій** через модуляцію мікробіому кишечника за рахунок збільшення кількості корисних бактерій і зменшення кількості патогенних мікроорганізмів, а також сприяння вивільненню глюкагоноподібного фактора 1 (GLP-1).

Отже, завдяки позитивному впливу на запобігання ЦД 2-го типу, ССЗ та онкопатології **метформін уже декілька років поспіль визнається одним із провідних засобів подовження «здорової тривалості життя» – протидії старінню.**

**Клінічні ефекти метформіну при вже наявному ЦД 2-го типу**, за даними британського проспективного багатоцентрового рандомізованого дослідження ЦД 2-го типу UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), – це зменшення:

- розвитку всіх ускладнень ЦД 2-го типу на 32 %;
- смертності від ЦД на 42 %;
- захворюваності на інфаркт міокарда на 39 %;
- захворюваності на церебральний інсульт на 41 %;
- розвитку раку на 30 %.

Тому **метформін** сьогодні розглядають не лише як **засіб корекції інсулінорезистентності, предіабету та препарат першої лінії терапії ЦД 2-го типу** (при відсутності непереносимості та протипоказань), а й як важливий фактор профілактики ССЗ та онкологічних захворювань. Він проявляє найбільші ефекти щодо зниження рівня HbA1c (на 1,0–2,0 %), а також зменшення кількості вісцеральної жирової тканини, атерогенезу, внутрішньосудинного тромбозу та апоптозу ендотеліальних клітин (табл. 2). Крім того, слід підкреслити, що метформін, який добре вивчений у клінічних дослідженнях та вже тривалий час успішно застосовується в терапії ЦД 2-го типу:

- має низький ризик розвитку гіпоглікемії;
- знижує ризик МАСЕ (серйозні несприятливі серцево-судинні події) та смерті;
- не має протипоказань при СН, ХХН (окрім термінальної ХНН, коли рівень розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) менший 30 мл/хв);
- зазвичай використовується в середній терапевтичній дозі 1500–2000 мг;
- включений в Україні до державної програми «Доступні ліки».

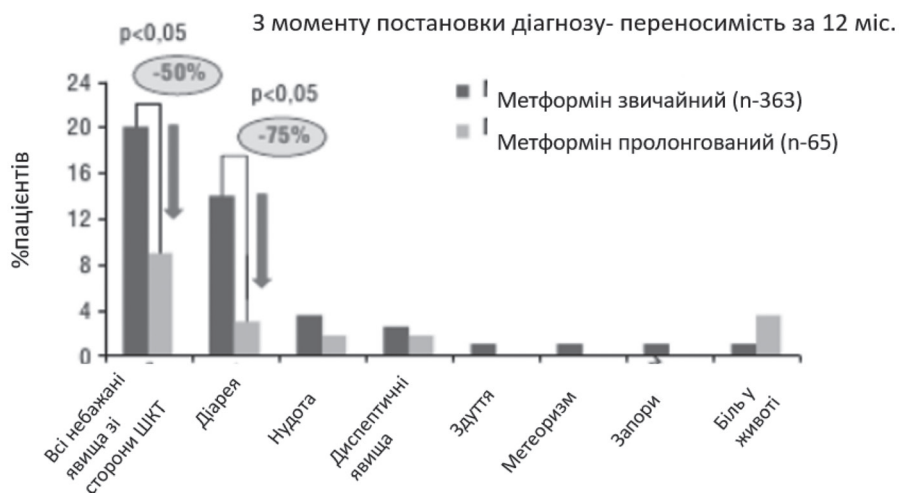
**Таблиця 2.** Позитивні ефекти метформіну [2]

Дія метформіну	Позитивний вплив на організм
Поліпшує чутливість тканин до інсуліну	Зменшує гіперінсулінемію та глюкозотоксичність Знижує серцево-судинні ризики, пов'язані з метаболічним синдромом
Поліпшує ліпідний профіль	Знижує атерогенез
Знижує масу тіла та центральне ожиріння	Зменшує кількість вісцеральної жирової тканини Знижує інсулінорезистентність
Поліпшує фібринолітичні процеси	Знижує ризик внутрішньосудинних тромбозів
Антиоксидантні властивості	Зменшує апоптоз ендотеліальних клітин Зменшує ураження компонентів клітини

В Україні сьогодні представлений метформін виробництва вітчизняного фармацевтичної компанії «Фармак» – це **Діаформін**, який випускається в звичайній формі метформіну в дозуванні 500, 850 і 1000 мг, а також **Діаформін SR** – пролонгована форма вивільнення в дозі 500 і 1000 мг. Усі ці форми сьогодні представлені в програмі «Доступні ліки», які відшкодовуються за рахунок держави.

Перевагами пролонгованої форми метформіну (**Діаформін SR**) є зовнішня полімерна фаза, яка, потрапляючи в шлунок, під впливом рідини розбухає, перешкоджаючи її швидкій евакуації в кишечник, і набуває властивостей проникної мембрани. Діюча речовина, поступово вивільняючись із внутрішньої фази, дифундує через зовнішню фазу і потрапляє в кишечник. Таким чином досягаються повільне, тривале і рівномірне надходження метформіну в кров і тривалий контроль добової глікемії.

Щодо **частоти гастроінтестинальних побічних ефектів метформіну**, то при застосуванні його **пролонгованої форми Діаформін SR** вона **значно знижується** (частота всіх небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту – на 50 %, діареї – на 75 %) **або досягає нульової позначки** (відсутні здуття, метеоризм, запори) (рис. 2). Отже, призначення пролонгованої форми метформіну супроводжується меншою кількістю гастроінтестинальних побічних ефектів і тому не потребує зниження його дози для їх зникнення.



**Рис. 2.** Порівняння частоти гастроінтестинальних побічних ефектів



У клінічному дослідженні біоеквівалентності простої та пролонгованої форм Діаформіну та референтного оригінального препарату метформіну показано, що досліджувані препарати були ідентичними за показником «концентрація – час» [3]. Отже, призначаючи пацієнтам Діаформін можна бути впевненим, що він працюватиме так само ефективно, як оригінальний препарат, але буде доступнішим для хворих, завдяки включенню в програму «Доступні ліки», яку фінансує держава.

**Відповідно до міжнародних рекомендацій, показаннями до призначення метформіну з метою профілактики ЦД 2-го типу (рівень доказів А) є:**

- інсулінорезистентність;
- предіабет;
- високий ризик ЦД 2-го типу в дорослих, особливо у віці 25–59 років з ІМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>;
- рівень глюкози у плазмі крові натще ( $\geq 6,1$  ммоль/л);
- рівень HbA1c  $\geq 6,0$  %.

Портрет пацієнта з ЦД 2-го типу для призначення метформіну (Діаформіну):

Терапія першої лінії:

- пацієнти з помірним ризиком ССЗ без додаткових факторів ризику;
- молоді пацієнти, молодші 50 років при ЦД 2-го типу та з тривалістю ЦД менше 10 років.

Терапія другої лінії:

- при непереносимості ІНЗКТГ-2, арГПП-1;
- при недостатній ефективності ІНЗКТГ-2, арГПП-1 та інших цукрознижувальних препаратів [4].

Підсумовуючи вищезазначене, потрібно акцентувати увагу на тому, що корекція способу життя – одна із основ профілактики ЦД 2-го типу. Але коли пацієнти на фоні стресу сьогодні з цим не справляються та не мають можливості контролювати фізичну активність і харчування, доцільним є призначення метформіну – сучасного та доступного засобу корекції інсулінорезистентності, предіабету та лікування ЦД 2-го типу.

**Додаткова інформація.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes – 2023 / Nuha A. ElSayed, Grazia Aleppo, Vanita R. Aroda [et al.] // Diabetes Care. – 2023. – Vol. 46, Suppl. 1. – P. 51–54.
2. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020 // American Diabetes Association Diabetes Care. – 2020. – Vol. 43 (Suppl 1). – P. 32–36.
3. Ramon Estruch The year in cardiovascular medicine 2020: epidemiology and prevention / Ramon Estruch, Luis M Ruilope, Francesco Cosentino // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42 (8). – P. 813–821.
4. Cosentino F. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / F. Cosentino // European Heart Journal. – 2020 – Vol. 41(2). – P. 255–323.

## Summary

### Underestimated aspects of metformin in the prevention and treatment of prediabetes and type 2 diabetes in the light of modern recommendations

O. O. Pogrebnyak

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article discusses the pathogenesis, methods of diagnosis, prevention, and treatment of insulin resistance, prediabetes, and type 2 diabetes.

According to international recommendations, the first-line therapy for type 2 diabetes is metformin and lifestyle modification (correction of excess weight, regular physical activity), which have shown high effectiveness in large-scale clinical studies.

**Key words:** insulin resistance, prediabetes, type 2 diabetes, cardiovascular diseases, metformin, Diaformin, Diaformin SR