

На правах рукописи

Боева Валентина Владимировна

**СКРИНИНГ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАННИХ
НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

14.01.02 – Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Демидова Ирина Юрьевна**

Оппоненты:

Петунина Нина Александровна - д.м.н., член-корр. РАН, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Мисникова Инна Владимировна - д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФУВ, ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «14» сентября 2022 года в 14-00 часов на заседании Диссертационного совета Д.208.071.05 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19/38 и на сайте: <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет 2 типа (СД2т) является одним из самых распространенных и тяжелых заболеваний современности, приводящим не только к инвалидизации, но и преждевременной смерти больных. Число пациентов СД в мире в 2021 году насчитывалось 537 млн. человек, а к 2045 году прогнозируется увеличение до 783 млн. В 2021 году умерло 6,7 млн. человек с СД [IDF. Diabetes Atlas, 10th ed, 2021]. Основными причинами столь высокой смертности при СД 2 типа являются позднее выявление заболевания и несвоевременное начало лечения, приводящие уже в его дебюте к формированию осложнений в 50% случаев [Аметов А.С., 2015г]. Поздняя диагностика нарушений углеводного обмена (НУО) приводит к развитию неконтролируемой глюкозотоксичности уже на стадии предиабета, т.е. нарушенной гликемии натощак (НГН) и нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ). Решением данной проблемы являются активный скрининг (сплошной, селективный) и раннее выявление любых НУО, разработка, внедрение мер профилактики и ранней терапии, направленные на нейтрализацию глюкозотоксичности. «Золотым» стандартом скрининга остается определение концентрации глюкозы венозной плазмы натощак (ГВПН). Использование гликированного гемоглобина для скрининга связано с более высокими финансовыми затратами и нередко отставанием данного показателя от реальной дисгликемии [Saukkonen T. et al., 2011]. Индивидуальную толерантность к глюкозе возможно диагностировать только с помощью проведения перорального теста толерантности с 75 г глюкозы (ПТТГ).

Наиболее оптимальным документом в решении вопроса улучшения алгоритма ранней диагностики НУО являются рекомендации Международной федерации диабета (IDF) от 2006 года, согласно которым большой практический интерес представляют лица с уровнем ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л в сочетании с метаболическим синдромом (МС), т.к. в случае проведения среди них ПТТГ возможно выявление начальных нарушений углеводного обмена (НГН/НТГ) и СД 2 типа, диагностированных по критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 1999г. Однако, в настоящее время ВОЗ не меняет диагностические критерии промежуточной гипергликемии.

Поздняя диагностика ранних нарушений углеводного обмена приводит к отсроченной профилактике СД 2 типа и снижению её эффективности. Проведены многочисленные исследования по профилактике СД 2 типа с использованием метформина [Madsen K.S. et al, 2019]. Эффективность акарбозы (А) в предотвращении развития СД и сердечно-сосудистых событий у пациентов с НТГ была также продемонстрирована в крупных клинических исследованиях [Chiasson JL et al., 2003]. Нам не удалось обнаружить в доступной литературе результатов исследований по эффективности и безопасности комбинированной терапии метформином (М) и ингибиторами α -глюкозидазы (ИАГ) у лиц с НТГ.

Высокая смертность пациентов с СД, зафиксированная в атласе IDF, диктует необходимость оптимизации алгоритма селективного скрининга, диагностики и лечения ранних стадий НУО среди лиц с факторами риска (ФР) развития СД2т, что явилось целью нашей работы. Для реализации нашей цели мы решили выбрать Тамбовский район как один из районов Центрального федерального округа (ЦФО), который смог бы стать моделью для других регионов ЦФО, т.к. не отличается от них в социальных, экономических, географических характеристиках и в качестве медицинской помощи населению.

Степень разработанности темы исследования

По данным федерального регистра СД (ФРСД) в Российской Федерации (РФ) на 01.01.2022г. состояло на диспансерном учете 4 871 863 человека (3,34% населения), из них: 92,3% (4 498 826) - СД 2 типа [Дедов И. И., Шестакова М.В., 2022]. По данным исследования NATION не менее 50% пациентов остаются недиагностированными, что представляет значительную угрозу для общественного здоровья [Дедов И. И., Шестакова М. В. и др., 2016]. Данный факт может свидетельствовать о недостаточной чувствительности принятых в РФ критериев отбора пациентов для селективного скрининга. Так, согласно Российским Алгоритмам по профилактике СД2т в настоящее время выделены три группы, в которых проводится скрининг нарушений углеводного обмена: 1) любой взрослый с индексом массы тела (ИМТ) $> 25 \text{ кг/м}^2$ + один из факторов риска, 2) любой взрослый с высоким риском при проведении анкетирования (результат опросника FINDRISC ≥ 12 баллов) и 3) лица > 45 лет с нормальной массой тела (МТ) в отсутствие ФР. На наш взгляд, основными недостатками в выделении критериев отбора пациентов для скрининга во всех трёх группах являются: 1) отсутствие внимания на пациентов с метаболическим синдромом и 2) ограничение или отсутствие выделения других не менее важных факторов риска развития СД 2 типа в группах скрининга №1-2 и №3, соответственно.

В предотвращении развития СД 2 типа и его осложнений ведущее значение занимает профилактика [Аметов А.С., 2017]. Согласно стандартам медицинской помощи пациентам при предиабете, опубликованным Американской диабетологической ассоциацией (ADA) в 2021г. [Diabetes Care, 2021], такие лекарственные препараты, как метформин, ИАГ, орлистат, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида -1 и тиазолидиндионы продемонстрировали в ходе клинических исследований снижение заболеваемости СД 2 типа. Однако в США, кроме метформина, указанные выше препараты не зарегистрированы как средство в качестве профилактики СД 2 типа. Между тем, в рекомендациях IDF от 2017г. указана возможность назначения как метформина, так и ИАГ акарбозы с целью профилактики СД 2 типа у лиц с предиабетом [IDF, 2017]. Опубликован протокол исследования SiMePred, которое должно оценить эффективность ингибитора дипептидилпептидазы-4 ситаглиптина в профилактике СД2т, однако результаты данного исследования пока недоступны [Naidoo P et al., 2016]. Следует отметить, что в РФ большинство монопрепаратов метформина и единственный зарегистрированный в РФ препарат из группы ИАГ - акарбоза

зарегистрированы как средства профилактики СД2т (<https://grls.rosminzdrav.ru>).

В качестве первичной профилактики, на наш взгляд, следует рассматривать проведение диспансеризации населения, т. е. активное выявление факторов риска СД 2 типа с последующим внедрением профилактических мер. В качестве программы третичной профилактики хронических осложнений СД 2 типа можно рассматривать ФРСД. Вторичная профилактика СД 2 типа включает два направления: наиболее раннее выявление заболевания и систему мер по замедлению конверсии предиабета в явный СД 2 типа. Федеральная программа ранней вторичной профилактики СД 2 типа на сегодняшний день отсутствует.

Цель исследования

Оптимизировать алгоритм селективного скрининга, диагностики и лечения ранних стадий нарушений углеводного обмена среди лиц с факторами риска развития сахарного диабета 2 типа и оценить эффективность медикаментозной коррекции предиабета.

Задачи исследования

1. Исследовать частоту нарушений углеводного обмена в группе лиц, признанных условно здоровыми после недавно проведенного профилактического медицинского осмотра (ПМО), при тщательном соблюдении правил преаналитической подготовки образцов крови.
2. Сравнить частоту метаболического синдрома и факторов риска СД 2 типа среди лиц с исходной глюкозой венозной плазмы натощак $\leq 5,5$ ммоль/л и $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л для оценки целесообразности проведения перорального теста толерантности к глюкозе при значении глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, следуя рекомендации Международной федерации диабета (2006).
3. Сравнить состояние углеводного обмена между группами лиц с исходной глюкозой венозной плазмы натощак $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л, которым показан пероральный тест толерантности к глюкозе, и с исходной глюкозой венозной плазмы натощак $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л с наличием метаболического синдрома и/или факторов риска СД 2 типа, для которых нет твердых требований по дальнейшей диагностике состояния углеводного обмена.
4. Сравнить частоту выявления хронических осложнений синдрома гипергликемии среди лиц с предиабетом и впервые выявленном СД 2 типа.
5. Оценить безопасность и эффективность медикаментозной профилактики сахарного диабета 2 типа в сочетании с изменением образа жизни у лиц с предиабетом за 3 года лечения и через 10 лет после окончания периода активного наблюдения.
6. Внедрить оптимизированный алгоритм селективного скрининга, диагностики и лечения ранних нарушений углеводного обмена среди лиц с факторами риска развития сахарного диабета 2 типа в практическое здравоохранение района и области ЦФО и оценить его эффективность.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования являются выявленные в ходе скрининга нарушений углеводного обмена пациенты с уровнем ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л

и ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л, имеющие метаболический синдром и/или факторы риска развития СД 2 типа. Предмет исследования - алгоритм скрининга, диагностики и лечения ранних нарушений углеводного обмена.

Научная новизна

Доказано, что частота нарушений углеводного обмена у лиц с глюкозой венозной плазмы натощак $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л, считающейся нормой, не отличается от таковой у обследуемых с исходной глюкозой венозной плазмы натощак $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л, что диктует необходимость обязательного проведения им перорального теста толерантности к глюкозе при наличии метаболического синдрома и хотя бы одного из факторов риска развития СД 2 типа.

Доказана безопасность и эффективность ранней и длительной (более 10 лет) медикаментозной профилактики СД 2 типа метформином в сочетании с изменением образа жизни у лиц с предиабетом. Среди лиц, продолживших прием метформина, нормогликемии достигли 83,3% и ни у одного из них не развился СД 2 типа, тогда как в группе прекративших терапию метформином конверсия в СД 2 типа составила 38,8%.

Установлена частота конверсии нормогликемии, выявленной по результатам перорального теста толерантности к глюкозе, в различные категории гипергликемии за три года наблюдения. Благодаря ежегодным ретестам у 19,6% наблюдаемых лиц были выявлены предиабет и СД 2 типа, что доказывает необходимость их проведения всем, у кого в прошлом была зафиксирована глюкоза венозной плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработана научная концепция ранней диагностики нарушений углеводного обмена. Решена научная задача оптимизации алгоритма селективного скрининга, диагностики и лечения ранних НУО. Информация о значимых ФР развития СД 2 типа и результатах ранней медикаментозной коррекции предиабета может стать теоретической основой и быть учтена при создании федеральной программы скрининга, диагностики нарушений углеводного обмена и ранней вторичной профилактики СД 2 типа.

Определены критерии отбора пациентов для селективного скрининга нарушений углеводного обмена. Определение ГВПН в качестве основного метода при проведении скрининга нарушений углеводного обмена показало свою высокую эффективность. Подтверждена эффективность рекомендаций IDF (2006) в алгоритме диагностики НУО, использование которых позволило своевременно выявить пациентов с предиабетом. Показана важность использования правильных методов преаналитической подготовки образцов крови. Установлена необходимость раннего назначения медикаментозной терапии пациентам с предиабетом, направленная на профилактику развития СД 2 типа. Показана эффективность проводимых скрининговых мероприятий в масштабах Тамбовской области, алгоритм которых можно транслировать на другие регионы Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Методология исследования основывалась на совокупности методов, отражающих эмпирические и теоретические уровни познания. Теоретические методы включали в себя научный анализ данных литературы и публикаций по теме исследования, системно-структурную организацию исследования. Эмпирические методы были представлены методом динамического измерения, описания и перевода полученных результатов в схемы и таблицы с формированием основных положений и выводов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Доказано, что при проведении скрининга нарушений углеводного обмена должны обязательно соблюдаться правила преаналитической подготовки образцов крови для исследования глюкозы венозной плазмы, что позволило нам выявить при последующей диагностике различные нарушения углеводного обмена, включая СД 2 типа, у 39,5% лиц, признанными условно здоровыми после прохождения максимум полгода назад профилактического медицинского осмотра. В клинической практике это обеспечит минимизацию потерь лиц, нуждающихся в дальнейшей диагностике состояния углеводного обмена.
2. Доказано, что лицам с глюкозой венозной плазмы натощак $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л, имеющих метаболический синдром и/или факторы риска развития СД 2 типа необходимо в обязательном порядке проводить пероральный тест толерантности к глюкозе в соответствии с рекомендациями Международной федерации диабета (2006), т.к. частота нарушений углеводного обмена среди обследованных с глюкозой венозной плазмы натощак $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л, считающейся нормой, и глюкозой венозной плазмы натощак $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л не различается (37,5% vs. 31,8%, $p=0,184$). В клинической практике это обеспечит раннее выявление начальных нарушений углеводного обмена.
3. Установлено, что предиабет следует трактовать как пред-кардиоренальный метаболический синдром, т.к. на момент выявления начальных нарушений углеводного обмена у 41,8% пациентов уже наблюдаются поздние осложнения синдрома гипергликемии. Ранняя диагностика и лечение хронических осложнений гипергликемии на стадии предиабета будет способствовать снижению инвалидизации данной категории пациентов.
4. Установлено, что ранняя медикаментозная терапия предиабета метформином или его комбинацией с акарбозой в сочетании с изменением образа жизни является безопасной и эффективной. В группах нарушенной гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе за три года наблюдения и лечения нормогликемии достигли 60,0% и 44,3% пациентов, соответственно. Указанная терапия не только снижает темпы конверсии ранних нарушений углеводного обмена в СД 2 типа, но и способствует нормализации углеводного обмена.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования, обоснованность выводов и практических рекомендаций базируется на достаточном объеме выборки обследованных и использовании адекватных методов статистической обработки. Диссертационное исследование одобрено ЛЭК РНИМУ имени Н. И.

Пирогова (выписка из протокола №58 от 17.04.2006г., экспертного заключения от 7.02.2022г.). Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры эндокринологии и диабетологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова МЗ России (протокол №2022/03/01 от 16.03.2022 г). Результаты работы представлены в рамках областной врачебной конференции (Тамбов, 2009), Всероссийского диабетологического конгресса (Москва, 2008, 2010), XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 2010), 8th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress (Южная Корея, Бусан, 2010), РНМОТ (Красноярск, 2021), конференции по лечению и диагностике сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике» (Москва, 2021).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Скрининг, диагностика и лечение ранних нарушений углеводного обмена» соответствует паспорту специальности 14.01.02 – Эндокринология и области исследования п. № 6 - «профилактика, выявление и эпидемиология эндокринных заболеваний, диспансерное наблюдение за больными, страдающими эндокринными заболеваниями, статистическая отчётность и обработка статистических данных».

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в практику эндокринологического отделения ФГБУ ФКЦ ВМТ ФМБА России (акт внедрения 21.03.2022г.), поликлинического отделения ТОГБУЗ «Тамбовская центральная районная больница» (акт внедрения 17.02.2022г.), ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко» (акт внедрения 05.03.2022г.), в учебный процесс кафедры эндокринологии и диабетологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова (акт внедрения 20.04.2022г.).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно были выполнены планирование и реализация всех этапов работы, а именно – оптимизация, внедрение алгоритма скрининга и диагностики нарушений углеводного обмена, лечение пациентов с предиабетом, статистическая обработка материалов. Анализ результатов позволил составить обоснованные выводы и практические рекомендации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из которых 4 статьи в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, включая одну статью в издании, индексируемом в международной базе данных Scopus.

Объём и структура диссертации

Работа изложена на 227 страницах, иллюстрирована 76 таблицами и 34 рисунками. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложений. Список литературы содержит 171 источников (66 отечественных и 105 зарубежных).

Содержание работы. Материалы и методы исследования

Этапы исследования. 1 этап. а) Сплошной скрининг на наличие НУО

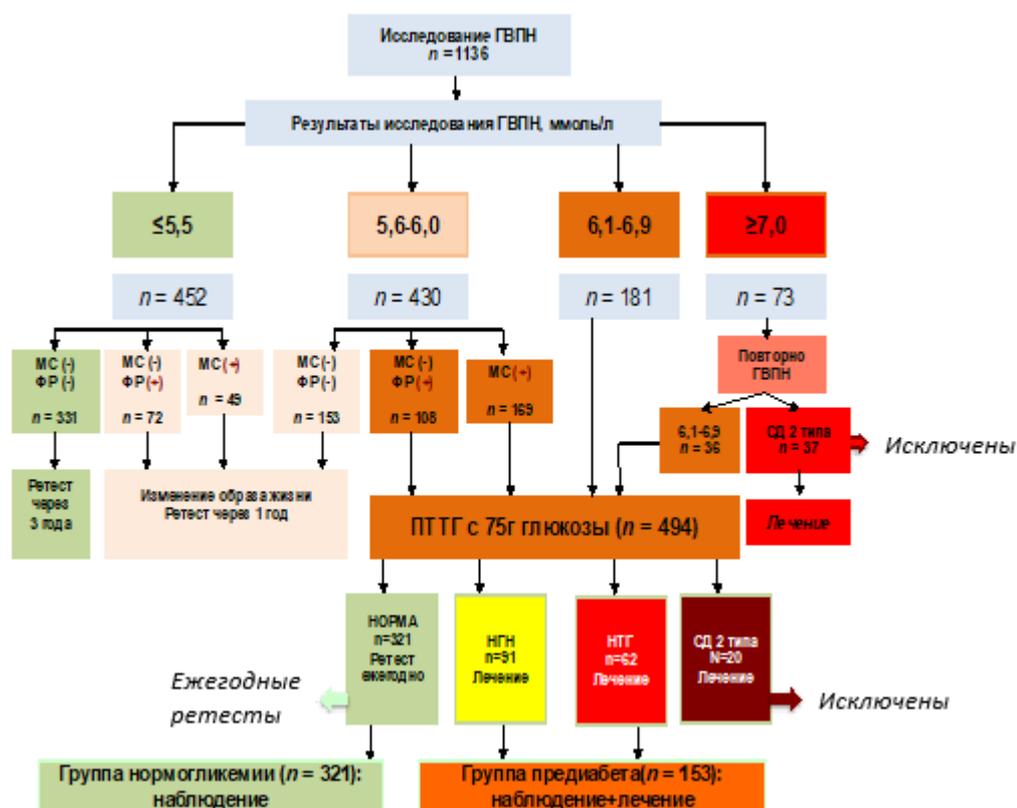
среди лиц, пришедших на дополнительную диспансеризацию. Диагностика состояния углеводного обмена у лиц с уровнем ГВПН $\geq 6,1$ ммоль/л и ГВПН $5,6 \leq 6,0$ ммоль/л при наличии МС и/или ФР СД 2 типа. б) изменение образа жизни и медикаментозная профилактика СД 2 типа у лиц с НГН/НТГ. Изучение динамики состояния углеводного обмена и частоты конверсии НГН/НТГ в СД 2 типа и нормогликемию в течение 3 лет активного наблюдения. **2 этап.** Оценка долгосрочных исходов, а именно - исследование частоты и типа конверсии предиабета в иные категории состояния углеводного обмена (СД 2 типа/нормогликемию) через 10 лет после окончания периода активного наблюдения. 1 этап следует рассматривать как нерандомизированное сплошное проспективное интервенционное исследование, 2 этап — нерандомизированное ретроспективное наблюдательное контролируемое исследование.

Участники исследования. В скрининге приняли участие 1136 человек в возрасте от 22 до 76 лет (267 мужчин и 869 женщин), проживающих в Тамбовском районе ЦФО, обратившихся в 2007 году в поликлиническое отделение ТОГБУЗ «Тамбовская центральная районная больница» (ЦРБ) в рамках программы дополнительной диспансеризации. Все обратившиеся в течение предшествующих не более шести месяцев прошли ПМО и считались условно здоровыми. Исследование ГВПН им проводилось в различных медицинских учреждениях Тамбовской области и нам неизвестно, насколько тщательно соблюдалась преаналитическая подготовка образцов крови, нарушение которой чревато занижением реальных значений гликемии и, следовательно, сокращением численности лиц, реально нуждающихся в дальнейшей диагностике состояния углеводного обмена со всеми вытекающими последствиями. **Критерии включения** в исследование: отсутствие НУО и сахароснижающей терапии в анамнезе. **Критерии не включения:** беременность, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, раннего послеоперационного периода, стадии обострения хронических заболеваний. **Критерии исключения:** выявление по результатам скрининга и диагностики СД 1 типа и СД 2 типа. **Методы регистрации исходов.** Для оценки углеводного обмена на этапе скрининга исследовали ГВПН, а для дальнейшей диагностики проводили двухчасовую методику ПТТГ с 75 г безводной глюкозы. Концентрацию глюкозы плазмы определяли в лаборатории ЦРБ на цифровом фотоэлектрокалориметре «APEL AP-101» и биохимическом автоматическом анализаторе СА – 270 «Furuno». Забор крови осуществлялся в пробирки с ингибитором гликолиза (фторид натрия), кодируемые крышкой серого цвета. Подготовку проб крови проводили по единой преаналитической методике (Международная организация стандартизации ISO, 2000 г.) с немедленным помещением пробирки в емкость со льдом до центрифугирования и отделения плазмы с ее последующим хранением в холодильнике до проведения исследования. Для классификации состояния углеводного обмена использовались утвержденные в РФ критерии ВОЗ (1999). Статистическая обработка материалов работы проводилась с использованием пакета программ Statistica ver. 12.5 (TIBCO Software Inc., USA), XLSTAT ver. 2014.5 (Addinsoft

Inc., USA) на персональном компьютере.

В последующем все лица, прошедшие скрининг, по уровню полученного результата ГВПН были разделены на тех, кому требовалась дальнейшая диагностика состояния углеводного обмена, а кому нет (Рис.1).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ и отечественными алгоритмами у пациентов с гликемией натощак $\geq 7,0$ ммоль/л ($n=73$) повторно исследовалась ГВПН. Лицам с исходной ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л ($n=181$) проводился ПТТГ с 75 г безводной глюкозы. Таким образом, 22,4% (254 из 1136) лиц, недавно прошедших профилактический медицинский осмотр и считавшихся условно здоровыми, при повторном скрининге и строгом соблюдении всех требований к преаналитической подготовке пробы крови, сразу же потребовалась дальнейшая диагностика состояния углеводного обмена.



Категория гипергликемии классифицировалась в соответствии с критериями ВОЗ (1999).

Рисунок 1 - Распределение обследуемых лиц в начале исследования по результатам скрининга для дальнейшей диагностики состояния углеводного обмена

У остальных 77,6% (882 из 1136) человек, прошедших скрининг, гликемия натощак оказалась $\leq 6,0$ ммоль/л. Формально они не нуждались в дальнейшем уточнении состояния углеводного обмена, т.к. в соответствии с действующими критериями ВОЗ указанная гликемия считается нормальной. Однако, не все страны согласны с подобным критерием нормы. Так, в США, оценив данные, полученные в Третьем национальном исследовании здоровья и питания (NHANES III; 1988-1994), были спрогнозированы исходы углеводного

статуса обследуемых лиц к 2000 году в зависимости от исходной ГВПН: 5,6 vs. 6,1 ммоль/л. Оценка полученных результатов убедила АДА в необходимости снижения значения нормы ГВПН до уровня $\leq 5,5$ ммоль/л (2003 г.). Таким образом, в США ПТТГ с 75 г глюкозы проводится лицам с выявленной при скрининге ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,9$ ммоль/л, а по рекомендациям ВОЗ - с $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л. В качестве компромисса в 2006 году IDF предложила проводить ПТТГ лицам с МС и, следовательно, с высоким риском СД 2 типа уже при ГВПН $\geq 5,6$ ммоль/л для исключения у них любых категорий НУО.

В нашем исследовании ГВПН $\leq 5,5$ ммоль/л оказалась лишь у 39,8% (452 из 1136), т.е., менее чем у половины всех обследованных. При отсутствии у них метаболического синдрома и факторов риска развития СД 2 типа (n=331) этим лицам был рекомендован ретест через три года, а при их наличии (n=121) - через год (Рис.1).

Нами оценивались общепринятые факторы риска развития СД2т: возраст ≥ 45 лет, превышение окружности талии (ОТ) - у мужчин > 94 см, у женщин > 80 см, отягощённая наследственность по СД, ИМТ ≥ 25 кг/м², артериальная гипертензия - АД $\geq 140/90$ мм рт ст, гиперхолестеринемия - общий холестерин $\geq 5,2$ ммоль/л, гестационный сахарный диабет в анамнезе или рождение ребёнка МТ $> 4,0$ кг, курение, гиподинамия. Кроме перечисленных ФР, мы оценили массу тела при рождении у самих лиц, включенных нами в скрининг.

В нашем исследовании по результатам скрининга группа лиц с ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л неожиданно оказалась очень многочисленной (37,9%, 430 из 1136), в связи с чем была подвергнута тщательному изучению. Так, у 39,3% (169 из 430) лиц с ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л имел место метаболический синдром и необходимость дальнейшей диагностики состояния углеводного обмена мы считали обязательной. У 35,6% (153 из 430) лиц с ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л мы не выявили ни метаболический синдром, ни даже факторов риска СД. Всем им был рекомендован ретест ГВПН через год. У остальных 25,1% обследуемых этой группы (108 из 430) данных за метаболический синдром не было. Однако, у них имели место один или более из вышеуказанных факторов риска развития СД 2 типа, в связи с чем мы приняли решение уточнить состояние углеводного обмена проведением ПТТГ с 75 г глюкозы (Рис.1).

Таким образом, диагностические мероприятия в зависимости от исходного уровня ГВПН потребовались 46,7% (531 из 1136) обследуемых, считавшихся условно здоровыми после прохождения профилактического медицинского осмотра. У 37 человек из группы с ГВПН $\geq 7,0$ ммоль/л (n=73) после повторного исследования ГВПН подтвердился СД 2 типа. Согласно предложенному нами алгоритму, ПТТГ был проведен 494 пациентам. Первый этап (а) исследования завершился выявлением еще 20 больных СД 2 типа, которым было назначено лечение, и из исследования они были исключены, 153 пациентов с предиабетом и 321 человека с нормальной толерантностью к глюкозе, которым было рекомендовано изменение образа жизни и наблюдение с последующим ежегодным обследованием.

С целью предупреждения конверсии начальных нарушений углеводного обмена в СД 2 типа пациентам с предиабетом было рекомендовано изменение образа жизни и назначена медикаментозная коррекция гипергликемии. Так, при НГН назначалась монотерапия метформином в дозе, обеспечивающей гликемию натощак $\leq 5,5$ ммоль/л (от 250 до 1000 мг в 22⁰⁰ часа), а при НТГ – его комбинация с акарбозой по схеме поэтапного титрования дозы от 50 до 150 мг в сутки с целью снижения постпрандиальной гликемии.

В период активного наблюдения пациентам ежегодно проводился двухточечный двухчасовой ПТТГ с 75 г безводной глюкозы, по результатам которого категория гипергликемии подтверждалась или реклассифицировалась. В начале наблюдения все пациенты с нарушениями углеводного обмена были обследованы на предмет наличия осложнений синдрома гипергликемии, при выявлении которых им назначалась соответствующая терапия.

Оценка долгосрочных исходов, а именно исследование частоты и типа конверсии предиабета в иные категории состояния углеводного обмена, проводилась через 10 лет после окончания периода активного наблюдения. Исходы по состоянию углеводного обмена в отдаленном периоде наблюдения были стратифицированы в зависимости от продолжения или прекращения участниками исследования медикаментозной профилактики СД2т. На завершающем этапе исследования был проведён анализ эффективности внедрённых скрининговых мероприятий в масштабах области. В 2008 году в рамках выездного цикла сотрудниками кафедры эндокринологии и диабетологии ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России было проведено обучение терапевтов и эндокринологов Тамбовской области вопросам скрининга и диагностики НУО среди пациентов с ФР СД 2 типа. Внедрённый ранее алгоритм был в последующем экстраполирован в масштабах области.

Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка материалов работы проводилась с использованием пакета программ Statistica ver. 12.5 (TIBCO Software Inc., USA), XLSTAT ver. 2014.5 (Addinsoft Inc., USA) на персональном компьютере. Для проверки выборок на нормальное распределение использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Результаты признавали значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$. При сравнении показателей для двух независимых выборок использованы методы непараметрической статистики, метод χ^2 Пирсона, для зависимых выборок - критерий Мак-Немара, дисперсионный анализ Фридмана, тест Неменьи, Q-критерий Кокрена. В расчете статистической значимости при анализе таблиц сопряженности для малых выборок использовался точный тест Фишера.

Основные результаты исследования и их обсуждение

Сплошной скрининг лицам, признанным условно здоровыми по результатам планового ПМО, проведенного не более, чем за полгода до начала нашего исследования, сразу же выявил НУО почти у четверти обследованных (22,4%; у 254 из 1136). Вероятнее всего, обнаруженные при скрининге НУО

имели место уже и полгода назад, однако стали очевидными лишь при тщательном соблюдении всех требований к преаналитической подготовке образцов крови перед исследованием глюкозы венозной плазмы.

У большей части обследованных (77,6%; 882 из 1136) ГВПН была $\leq 6,0$ ммоль/л. Этот уровень гликемии натощак в соответствии с критериями ВОЗ в России считается нормой и формально не требует дальнейшей диагностики состояния углеводного обмена. Именно эта группа с нормогликемией представляла для нас особый интерес, т.к. в нее входили лица с ГВПН $\leq 5,5$ ммоль/л, считающейся нормой пока только в США (452 из 882), и с ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л (430 из 882), при которой в США для исключения нарушений углеводного обмена ПТТГ с 75 г глюкозы уже обязателен. С 2006 года IDF тоже рекомендует проводить ПТТГ с 75 г глюкозы всем лицам с метаболическим синдромом при выявлении у них ГВПН $\geq 5,6$ ммоль/л. Однако, это указание IDF часто не соблюдается врачами, что, вероятнее всего, обусловлено отсутствием подобной рекомендации в отечественных алгоритмах по диагностике нарушений углеводного обмена.

Сравнение двух подгрупп обследуемых с различными уровнями ГВПН ($\leq 5,5$ ммоль/л vs. $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л), оба из которых в соответствии с рекомендациями ВОЗ считаются нормой, сразу выявило между ними достоверные различия в частоте метаболического синдрома и факторов риска СД 2 типа (Рис. 2).

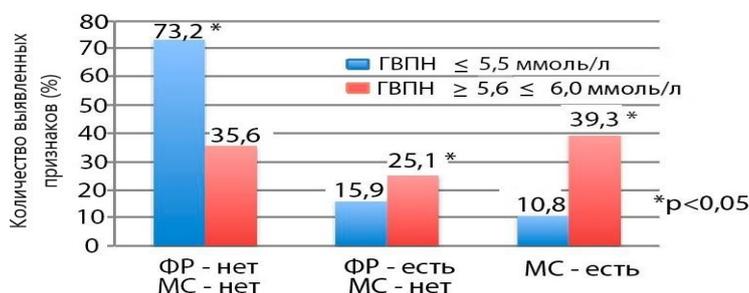


Рисунок 2 - Сравнение частоты наличия ФР СД 2 типа и МС в зависимости от исходной ГВПН среди лиц с нормогликемией (ВОЗ)

Как видно из данных, представленных на рис. 2, у подавляющего большинства обследуемых с ГВПН $\leq 5,5$ ммоль/л не было ни метаболического синдрома, ни факторов риска СД 2 типа в сравнении с ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л (73,2% vs. 35,6%, $p < 0,001$). Тогда как в подгруппе с ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л факторы риска СД 2 типа наблюдались в 1,6 раза чаще (25,1% vs. 15,9%, $p < 0,001$), а метаболический синдром - в 3,6 раза чаще (39,3% vs. 10,8%, $p < 0,001$) в сравнении с подгруппой с ГВПН $\leq 5,5$ ммоль/л.

Очевидные и достоверные различия между сравниваемыми подгруппами по частоте МС и ФР, тесно ассоциированных с СД2т, наглядно убедило нас в необходимости обязательного соблюдения рекомендаций IDF для исключения НУО у лиц с ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л и МС и их дальнейшего обследования.

Среди 1136 обследованных, недавно прошедших профилактический медицинский осмотр и считавшихся здоровыми, после проведенного нами

скрининга с соблюдением правил преаналитической подготовки образца крови у 6,4% (73 из 1136) гликемия натощак сразу оказалась $\geq 7,0$ ммоль/л. В качестве дальнейших диагностических мероприятий им понадобилось повторное исследование ГВПН, которое подтвердило у половины из них наличие СД 2 типа (37 из 73). У остальных 36 человек ГВПН оказалась ниже 7,0 ммоль/л и вместе с остальными лицами, которые нуждались в дальнейшей диагностике состояния углеводного обмена, им был проведен ПТТГ с 75 г глюкозы (n=494, Рис.1). Итак, среди 1136 человек, считающихся после профилактического медицинского осмотра условно здоровыми, 46,7% (531 из 1136) после скрининга потребовалась диагностика состояния углеводного обмена, в процессе которой у 17,1% (91 из 531) была выявлена НГН, у 11,7% (62 из 531) – НТГ, а у 10,7% (57 из 531) СД 2 типа. Всем больным с диагностированным СД 2 типа (57 из 1136) была назначена сахароснижающая терапия и из дальнейшего наблюдения они были исключены (Рис. 3).

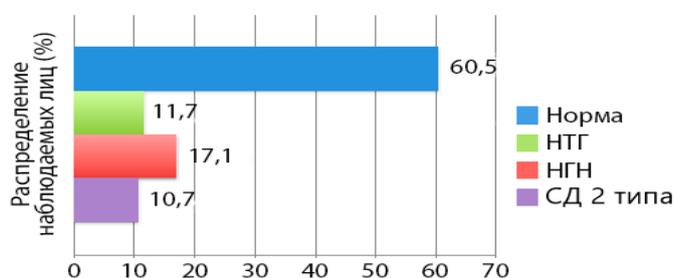


Рисунок 3 - Распределение обследуемых лиц после диагностики состояния углеводного обмена (ГВПН/ПТТГ с 75 г глюкозы)

Как видно из данных, представленных на рис. 3, среди обследованных лиц (n=531) после ПТТГ нарушения углеводного обмена были выявлены у 39,5% (210 из 531). У остальных 60,5% (321 из 531) в соответствии с критериями ВОЗ была диагностирована нормогликемия. С целью уточнения различий, которые могли бы повлиять на состояние углеводного обмена у лиц этих двух групп, мы сравнили у них частоту распространения выявленных факторов риска развития СД 2 типа (Таб.1).

Как и ожидалось, у лиц с НУО значимые факторы риска СД 2 типа встречались достоверно чаще, чем в группе с нормогликемией, несмотря на абсолютно идентичную отягощенность анамнеза по СД 2 типа в сравниваемых группах. Частота распространения метаболического синдрома среди пациентов с нарушениями углеводного обмена также была достоверно выше, чем среди лиц с нормогликемией (83,3% vs. 56,4%, $p < 0,001$). Наиболее приемлемым объяснением различия в углеводном статусе на наш взгляд является возраст лиц в сравниваемых группах. Так, в группе нарушений углеводного обмена достоверно преобладали пациенты старше 45 лет (87,6% vs. 70,4%, $p < 0,001$). Учитывая более молодой возраст у лиц с нормогликемией и высокую вероятность ухудшения у них состояния углеводного обмена с течением времени, мы продолжили наблюдение за лицами с нормогликемией в течение следующих трех лет активной фазы исследования.

Таблица 1 - Сравнение частоты распространения ФР, ассоциированных с развитием СД 2 типа среди лиц с нарушениями углеводного обмена и нормогликемией, стратифицированных по результатам ПТТГ или ретеста ГВПН

Оцениваемые параметры	Норма (n=321)	НУО (n=210)	χ^2	P
Мужчины (М)	50 (15,6%)	41 (19,5%)		-
Женщины (Ж)	271 (84,4%)	169 (80,5%)		
Рожавшие женщины	253(93,3%)	162 (77,1%)		
Возраст ≥ 45 лет	226 (70,4%)	184 (87,6%)	21,38	<0,001*
Вес при рождении 4,0-4,5 кг	23 (7,2%)	114 (54,2%)	147,23	<0,001*
Вес при рождении 2,0 -2,5 кг	9 (2,8%)	17 (8,1%)	16,52	<0,001*
ОТ > 80см (Ж)	228 (84,1%)	151 (89,3%)	2,37	0,124
ОТ > 94см (М)	21 (42,0%)	29 (70,7%)	7,51	0,007*
Отягощенная наследственность СД 2 типа	76 (23,7%)	50 (23,8%)	0,001	0,972
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	289 (90,0%)	206 (98,1%)	13,06	<0,001*
Артериальная гипертензия	181 (56,4%)	164 (78,1%)	26,28	<0,001*
Гиперхолестеринемия	171 (53,3%)	145 (69,0%)	13,11	<0,001*
Рождение ребёнка с МТ > 4000 г (Ж)	57 (22,5%)	57 (35,2%)	6,63	0,011*
Курение	36 (11,2%)	21 (10,0%)	0,19	0,659

*- наличие статистически значимого различия, $p < 0,05$

При анализе ФР мы обратили внимание на значимое различие в массе тела при рождении между лицами сравниваемых групп. Так, масса тела при рождении у пациентов в группе НУО превышала 4 кг в 7,5 раз чаще, чем в группе нормогликемии (54,2% vs. 7,2%, $p < 0,001$). Аналогичные различия были выявлены и в частоте рождения детей с МТ более 4 кг самими наблюдаемыми женщинами с НУО (в 1,56 раз чаще: 35,2% vs. 22,5% $p < 0,011$). Учитывая эти факты, мы считаем целесообразным обязательно оценивать массу тела при рождении обследуемого человека при решении вопроса о необходимости проведения ПТТГ в случае выявления при скрининге ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л.

Особый интерес для нашего исследования представляла группа лиц с исходной ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л, имеющих метаболический синдром и/или факторы риска СД 2 типа (n=277). Сравнение результатов ПТТГ в этой группе с таковыми в группе с ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л (n=217) доказало, что диагностические мероприятия были проведены нами не напрасно. Так, частота нарушений углеводного обмена среди лиц с ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л, считающейся нормой, и ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л не различалась: 37,5% vs. 31,8% ($p=0,184$) (Рис. 4).

Имеющиеся отличия коснулись лишь частоты выявления СД 2 типа, который был диагностирован у 9,2% лиц с ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л и отсутствовал среди обследуемых с ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л, несмотря на наличие у них метаболического синдрома и/или факторов риска СД 2 типа. Полученные нами данные доказывают необходимость проведения

обязательных диагностических мероприятий всем лицам с ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л, имеющим метаболический синдром и/или факторы риска СД 2 типа. Именно такой подход к указанной категории населения обеспечивает возможность максимально раннего выявления нарушений углеводного обмена и повышает успех лечебного вмешательства с целью предотвращения и/или замедления темпов конверсии предиабета в СД 2 типа.

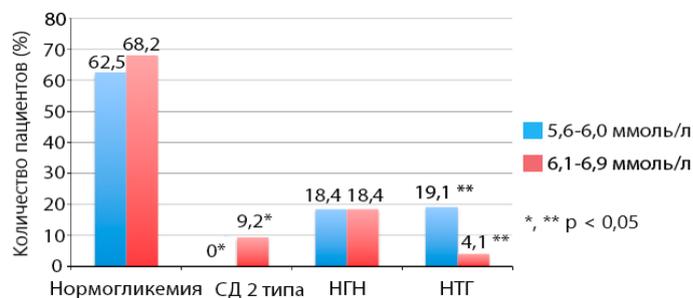


Рисунок 4 - Распределение обследованных лиц (n=494) по результатам ПТТГ в зависимости от исходной ГВПН 5,6-6,0 и 6,1-6,9 ммоль/л на первом этапе исследования

Удивительный на первый взгляд факт преобладания частоты НТГ в группе с ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л по сравнению с группой ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л (19,1% vs. 4,1% соответственно), скорее всего, объясняется уже произошедшей конверсией НТГ в СД 2 типа в последней. Данное обстоятельство еще раз подтверждает необходимость диагностики состояния углеводного обмена именно у лиц с ГВПН $\geq 5,6$ ммоль/л и метаболическим синдромом для максимально раннего выявления у них любых категорий НУО.

Итак, главную группу наблюдения и лечения в нашем исследовании составили 153 пациента с предиабетом (Рис.1). Всем им были разъяснены принципы изменения образа жизни, даны рекомендации по правильному питанию, физическим нагрузкам и назначена терапия для коррекции нарушений углеводного обмена. У двух человек (1,3%, по одному из групп НГН и НТГ) имелись противопоказания к метформину. Они ограничились изменением образа жизни и были исключены из исследования.

Таким образом, по результатам ПТТГ мы ежегодно обследовали пациентов с предиабетом (n=151), которые распределились следующим образом: с НГН на терапии метформинном (n=90), с НТГ на комбинированном лечении метформинном и акарбозой (n=35), с НТГ на монотерапии метформинном, отказавшиеся принимать акарбозу (n=26), и лиц с нормогликемией (n=321) для оценки ее трансформации в другие категории нарушений углеводного обмена. Контроль ПТТГ среди доступных для обследования лиц проводился на втором и третьем годах исследования.

Группа нарушенной гликемии натощак

За три года изменения образа жизни и ежедневного приема метформина (500 мг перед сном) у 60,0% (54 из 90) доступных для обследования пациентов с НГН была достигнута нормогликемия: на втором году - почти у половины обследованных (49,4%, 40 из 81), а на третьем - у 60,9 % (53 из 87). Несмотря на

проводимое лечение, в течение трех лет наблюдения и лечения частота конверсии НГН в СД 2 типа среди них составила 3,3% (Рис.5).

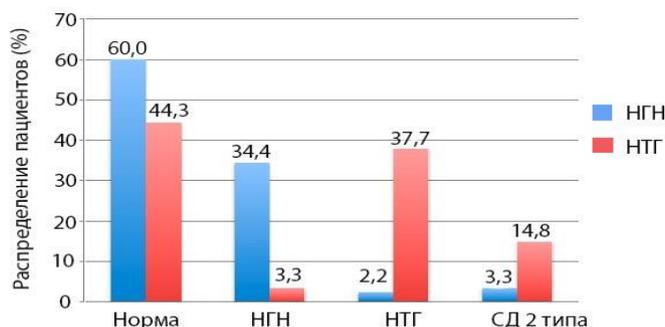


Рисунок 5 - Динамика состояния углеводного обмена в группах НГН ($n=90$) и НТГ ($n=61$) за три года активного наблюдения

Однако сравнение результатов, полученных нами, с данными литературы убедительно свидетельствуют в пользу эффективности ранней медикаментозной коррекции метформином самых начальных нарушений углеводного обмена. Так, согласно литературным данным, трехлетняя частота конверсии НГН в СД 2 типа без проведения вторичной профилактики составляет от 6% до 17% [Ravindrarajah R. et al., 2020, Bansal N., 2015, Richter V. et al., 2018]. Таким образом, полученная нами частота развития СД 2 типа у лиц с НГН на фоне приема метформина оказалась, как минимум, в два, а как максимум – в пять раз ниже.

Важной задачей нашего исследования являлось изучение конверсии НУО внутри группы НГН в зависимости от исходной ГВПН: 5,6-6,0 (исходное $n=51$) и 6,1-6,9 ммоль/л ($n=39$). При анализе динамики углеводного обмена оказалось, что в период активного наблюдения вся зарегистрированная конверсия в СД 2 типа произошла в подгруппе с исходной ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л, которая, согласно современным критериям ВОЗ, считается нормой (Рис. 6).

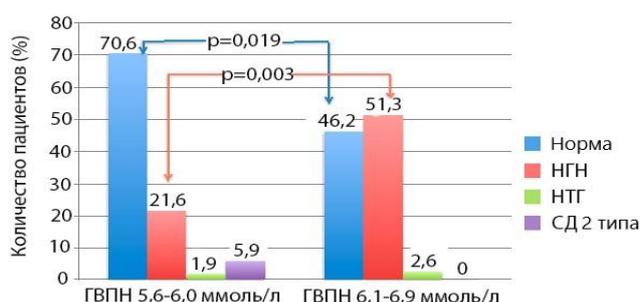


Рисунок 6 - Динамика состояния углеводного обмена в группах НГН в зависимости от исходной ГВПН за три года активного наблюдения

В подгруппе НГН с исходной ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л конверсии НГН в СД отмечено не было. Неожиданные результаты, полученные нами, свидетельствуют лишь о том, что при наличии МС и ФР лица с ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л, считающейся нормой, представляют высокую опасность по развитию СД 2 типа, что требует их обязательного обследования и лечения. В то же время, к концу третьего года наблюдения и лечения, различия в исходах между сравниваемыми подгруппами стали очевидными и значимыми ($p=0,017$).

Так, несмотря на выявленный СД 2 типа именно у троих пациентов с исходной ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л, число лиц, достигших среди них нормогликемии за три года наблюдения, составило 70,6%, тогда как в подгруппе с ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л – всего лишь 46,2%. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности медикаментозной терапии самых ранних стадий нарушений углеводного обмена при исходной ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л и необходимости их своевременного выявления.

Группа нарушенной толерантности к глюкозе

В группе НТГ за три года наблюдения и лечения также отмечалась очевидная положительная динамика по количеству пациентов, достигших нормогликемии, что свидетельствует об эффективности проводимой терапии. Так, к концу второго года лечения число лиц с нормогликемией достигло 22,9% (14 из 61), а к концу третьего – уже 44,3% (27 из 61). В то же время, по сравнению с группой НГН отмечался значимый рост (в 4,5 раза) конверсии НТГ в СД 2 типа (3,3% vs. 14,8%, $p < 0,012$), что подтверждает факт более глубоких нарушений функции β -клеток при НТГ и целесообразности выявления нарушений углеводного обмена на самых ранних стадиях (Рис.5).

Одной из задач исследования являлось сравнение эффективности монотерапии метформином и комбинированной терапии метформин + акарбоза у лиц с НТГ. Из данных, представленных на рисунке 7, следует, что в группе комбинированной терапии были достигнуты лучшие результаты, чем на монотерапии метформином.

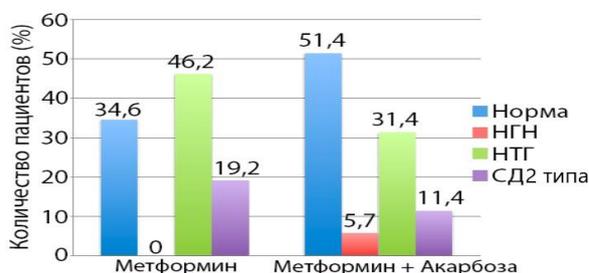


Рисунок 7 - Сравнение динамики состояния углеводного обмена в группе НТГ в зависимости от получаемой терапии (М vs. М+А) за три года наблюдения

Так, за три года наблюдения количество пациентов, достигших нормогликемии на комбинированной терапии метформином и акарбозой оказалось в 1,5 раза больше, чем на монотерапии метформином (51,4% vs. 34,6%, $p=0,192$), а конверсий НТГ в СД 2 типа – в 1,7 раз ниже (11,4% vs. 19,2%, $p > 0,05$). За три года лечения риск развития СД 2 типа среди получавших монотерапию метформином составил 19,2% (95% ДИ, 8,5-37,9), а в комбинации с акарбозой - 11,4% (95% ДИ, 4,5-26,0). Частота новых случаев СД 2 типа на 100 человеко-лет при сравнении этих же групп составила 9,8 (4,3-19,3) и 5,7 (2,3-13,0), соответственно. Однако, выявленные различия были статистически не достоверны. Таким образом, риски развития СД 2 типа на терапии метформином и акарбозой и монотерапии метформином были сопоставимы ($p=0,395$, $OR=1,68$, 95% ДИ 0,50-5,66) и утверждать о

преимущество комбинированного лечения М+А НТГ над монотерапией метформином по нашим данным не представляется возможным.

Группа нормогликемии

Как мы и ожидали, в группе с нормогликемией, диагностированной после ПТТГ (n=321), наблюдалась обратная тенденция – ежегодный рост числа лиц с нарушениями углеводного обмена. Так, ко второму году наблюдения количество лиц с нормогликемией сократилось на 18,3%, а к 3-му – уже на 21,2% (Рис.8).

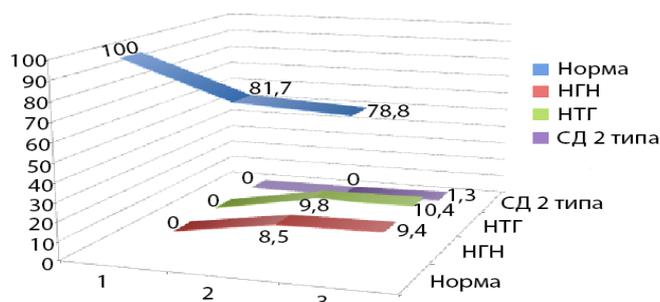


Рисунок 8 - Ежегодная динамика состояния углеводного обмена в группе с исходной нормогликемией (n=321)

За три года наблюдения у 19,6% всех наблюдаемых, у которых после проведения ПТТГ была доказана нормогликемия, развились те, или иные нарушения углеводного обмена: НГН – в 8,7%, НТГ – в 9,7%, СД 2 типа – в 1,3%. Эти отрицательные изменения в углеводном обмене удалось выявить исключительно благодаря активному вызову людей на обследование. Полученные результаты убедительно доказывают важность обязательного соблюдения рекомендаций по диагностике СД 2 типа, а именно, ежегодного ретеста ГВПН и при необходимости - диагностики нарушений углеводного обмена всем, у кого в прошлом была зафиксирована ГВПН 5,6-6,9 ммоль/л. При выявлении этих уровней гликемии при ретесте следует проводить ПТТГ, особенно при наличии МС и/или факторов риска развития СД 2 типа.

Анализ осложнений синдрома гипергликемии

При анализе скрининговых мероприятий и дальнейшей диагностики любого заболевания на момент постановки диагноза важно оценить наличие присущих ему осложнений. В нашем исследовании мы объединили подтвержденные осложнения в макро-, микроангиопатии и нейропатию и сравнили частоту их распространенности при впервые выявленных СД 2 типа и предиабете (Рис.9).

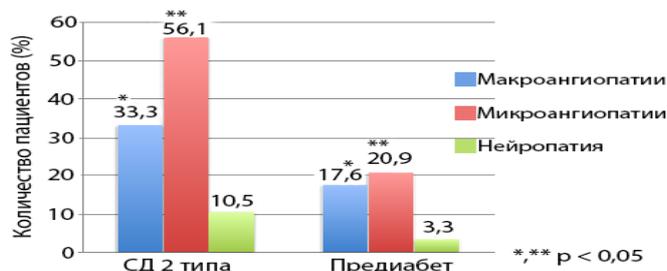


Рисунок 9 - Осложнения гипергликемии среди больных СД 2 типа и предиабетом

Как видно из данных, приведенных на рис.9, в момент выявления СД 2 типа и предиабета у обследуемых лиц имели место идентичные осложнения гипергликемии. Однако, как мы и ожидали, частота макро- и микроангиопатий в группе больных с впервые выявленным СД 2 типа была достоверно выше: 33,3% vs. 17,6% (макро-) и 56,1 vs. 20,9% (микро-) ($p < 0,05$). В частоте диабетической нейропатии достоверной разницы между сравниваемыми группами не было ($p > 0,05$). Диабетическая микроангиопатия в 96,9% случаев, как при СД 2 типа, так и при предиабете, была представлена диабетической нефропатией (ДН). Достоверно более высокая частота распространенности ДН при уже выявленном СД 2 типа подтверждает роль гипергликемии в формировании хронической болезни почек при этом заболевании. Наличие ДН уже на стадии предиабета указывает на необходимость обязательного тщательного обследования функции почек у этих лиц и при необходимости назначения ренопротективной терапии.

В процессе исследования большой интерес представляло изучение частоты распространенности микроангиопатий на самой ранней стадии нарушений углеводного обмена, а именно в группе НГН в зависимости от исходной ГВПН. Необходимо отметить, что в этих подгруппах ни у кого не было выявлено ретинопатии, а микроангиопатии в 100% была представлена ДН. Было обнаружено, что при столь незначительной разнице в абсолютных значениях гликемии натошак между группами, различие в частоте ДН оказалось разительным (в 10,9 раз). Так, среди лиц с исходной ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л на момент постановки диагноза ДН наблюдалась в 3,9%, а среди лиц с ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л - в 42,5% ($p < 0,001$). Полученные данные подтверждают ведущую роль гипергликемии в формировании ДН даже при столь незначительной, но хронической гипергликемии. Этот вывод подтвердился результатами анализа распространенности микроангиопатий в группе с НТГ в зависимости от исходной ГВПН перед проведением диагностического ПТТГ. Так, при исходной ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л частота распространенности микроангиопатии составила 15,3%, а при ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л – уже 50,0% ($p < 0,05$). В структуре микроангиопатии: в первой подгруппе ни у кого из пациентов не было выявлено диабетической ретинопатии, тогда как во второй – уже в 20%.

Достоверных различий между перечисленными подгруппами групп НГН и НТГ по частоте макроангиопатий не было ($p > 0,05$). Частота полинейропатии отличалась только в группе НТГ и составила 0% и 20,0% среди лиц с исходной ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ и ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$, соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, 41,8% (64 из 153) пациентов при выявлении предиабета уже имели хронические осложнения гипергликемии, что позволяет рассматривать эту стадию нарушений углеводного обмена в качестве предкардиоренального метаболического синдрома с таким же потенциально высоким риском развития осложнений, как и при впервые выявленном СД2т.

Отдаленные результаты

По окончании периода активного наблюдения всем лицам, участвовавшим в исследовании, были рекомендованы изменение образа жизни (правильное питание, физическая активность), прием предписанной сахароснижающей терапии и наблюдение у терапевта по месту жительства с ежегодным контролем глюкозы венозной плазмы натощак. Нас интересовало реальное развитие событий, в связи с чем, дав подробные рекомендации пациентам и врачам, мы не участвовали в их дальнейшей жизни в течение десяти лет. В отдаленном периоде через 10 лет после окончания периода активного наблюдения и через 13 лет от начала исследования достоверная информация была получена лишь о 117 пациентах. Двое пациентов из них умерли (острый коронарный синдром и рак легких). Таким образом, в анализ отдаленных результатов было включено 115 человек. Об остальных получить информацию не удалось. Предположение, что без строгого контроля со стороны поликлиники многие прекратят лечение и обследование, подтвердилось. Так, из 115 доступных для анализа пациентов 73,9% (85 из 115) практически сразу самостоятельно прекратили терапию, назначенную в ходе периода активного наблюдения. Остальные 26,1% (30 из 115) в течение последующих 10 лет продолжили самостоятельный прием метформина в суточной дозе 500 мг (Рис. 10).



Рисунок 10 - Отдаленные результаты состояния углеводного обмена у пациентов с предиабетом через 10 лет после окончания периода активного наблюдения

Как видно из данных, представленных на рис. 10, через десять лет после окончания периода активного наблюдения среди лиц, продолживших прием метформина, нормогликемии достигли 83,3% (25 из 30) и ни у одного из них не развился СД 2 типа (0%). Среди пациентов, прекративших лечение, нормальная толерантность к глюкозе была отмечена лишь в 25,9% (22 из 85), а конверсия в СД 2 типа произошла в 38,8% (33 из 85) случаев ($p < 0,001$). Также необходимо отметить, что в группе лиц, продолжавших лечение метформинном в течение 10 лет, ни у кого из наблюдаемых не было зарегистрировано ни ОИМ, ни ОНМК (0%), тогда как среди прекративших лечение - в 2,3% и 5,8%, соответственно.

Результаты внедрения алгоритма скрининга, диагностики и лечения ранних НУО в масштабах района и области ЦФО

Внедрение оптимизированного алгоритма скрининга и диагностики нарушений углеводного обмена в Тамбовском районе и Тамбовском области через два года привело к повышению показателей первичной заболеваемости СД 2 типа и предиабета (Рис.11).

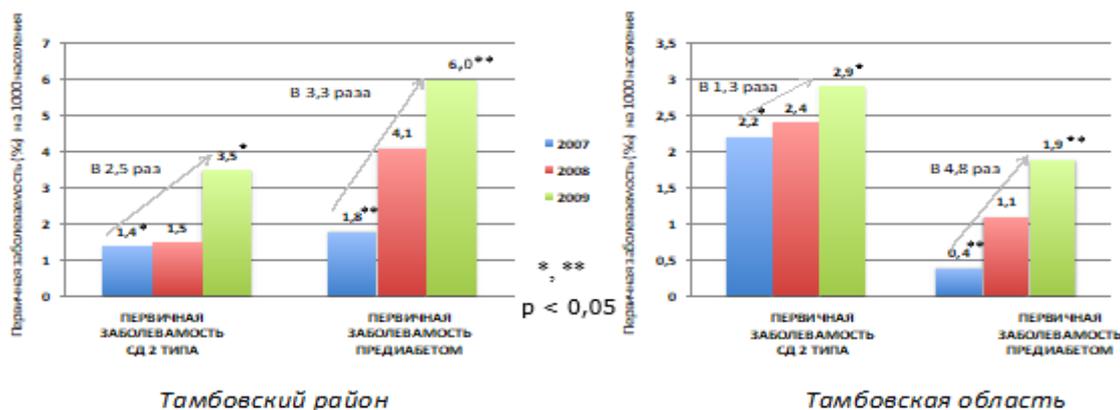


Рисунок 11 - Динамика первичной заболеваемости СД 2 типа и предиабетом на 1000 взрослого населения после внедрения алгоритма скрининга и диагностики нарушений углеводного обмена в Тамбовском районе и Тамбовской области

Необходимо подчеркнуть, что внедренный оптимизированный алгоритм в сочетании с обучением врачей первичного звена и тщательной преаналитической подготовкой образцов крови за десять лет его использования значительно повысил выявление нарушений углеводного обмена в области. Так, распространенность СД 2 типа в Тамбовской области в 2019г. составила 3800,49 на 100000 населения, что соответствует девятому месту по данному показателю среди 85 субъектов Российской Федерации.

Своевременная диагностика и лечение НУО, ранняя диагностика осложнений СД 2 типа способствовали значимому ежегодному снижению количества больных СД 2 типа с впервые установленной инвалидностью, как в Тамбовской области - с 0,77% в 2010г. до 0,03% в 2018г. ($p=0,00001$), так и в Тамбовском районе - с 0,54% в 2010г. до 0% в 2019г. ($p=0,0006$).

Заключение

При проведении дополнительной диспансеризации был реализован сплошной скрининг нарушений углеводного обмена с соблюдением всех правил преаналитической подготовки образцов крови среди 1136 человек, недавно прошедших ПМО и считавшихся условно здоровыми. Последующая диагностика состояния углеводного обмена потребовалась 46,7% (531 из 1136) обследованных нами, после которой у 39,5% (210 из 531) условно здоровых лиц подтвердились различные нарушения углеводного обмена, включая СД 2 типа.

Сравнительный анализ двух подгрупп с нормогликемией по критериям ВОЗ ($\text{ГВПН} \leq 5,5 \text{ ммоль/л}$ vs. $5,6 \leq 6,0 \text{ ммоль/л}$), выявил значимое и достоверное преобладание частоты МС и ФР СД2т, тесно ассоциированных с СД2т среди лиц с $\text{ГВПН} \geq 5,6 \leq 6,0 \text{ ммоль/л}$, что убедило нас в необходимости проведения им ПТТГ в соответствии с рекомендациями IDF (2006). Сравнение результатов ПТТГ в этой группе ($n=277$) с таковыми в группе с исходной $\text{ГВПН} \geq 6,1 \leq 6,9 \text{ ммоль/л}$ ($n=217$) еще раз доказало необходимость и своевременность проведенных диагностических мероприятий: частота нарушений углеводного обмена среди лиц с $\text{ГВПН} \geq 5,6 \leq 6,0 \text{ ммоль/л}$, считающейся нормой, и $\text{ГВПН} \geq 6,1 \leq 6,9 \text{ ммоль/л}$ не различались: 37,5% vs. 31,8% ($p=0,184$). В связи с этим мы

считаем обоснованным включение всех пациентов, имеющих метаболический синдром и/или значимые факторы риска СД 2 типа, в критерии отбора для селективного скрининга нарушений углеводного обмена и последующую диагностику дисгликемии среди них при ГВПН $\geq 5,6$ ммоль/л.

Применение метформина и метформина с акарбозой в комплексе с изменением образа жизни для нормализации гликемии у лиц с предиабетом доказало свою безопасность и эффективность. В отдаленном периоде через 10 лет после окончания активного трехлетнего наблюдения самостоятельный прием метформина в суточной дозе 500 мг продолжили всего 26,1% (30 из 115). Среди лиц, продолживших прием метформина, нормогликемии достигли 83,3% (25 из 30) и ни у одного из них не развился СД 2 типа (0%).

Выводы

1. Соблюдение правил преаналитической подготовки образцов крови при проведении сплошного скрининга нарушений углеводного обмена среди лиц, признанных условно здоровыми по результатам недавно проведенного профилактического медицинского осмотра, сразу позволило выявить 46,7% обследованных, которым потребовалась диагностика состояния углеводного обмена. Различные категории дисгликемии были диагностированы у 39,5% (210 из 531) человек: нарушенная гликемия натощак у 17,1% (91 из 531), нарушенная толерантность к глюкозе у 11,7% (62 из 531) и СД 2 типа у 10,7% (57 из 531).

2. Среди лиц с глюкозой венозной плазмы натощак $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л факторы риска СД 2 типа наблюдались в 1,6 раза (25,1% vs. 15,9%, $p < 0,001$), а метаболический синдром - в 3,6 раза чаще (39,3% vs. 10,8%, $p < 0,001$) в сравнении с подгруппой с глюкозой венозной плазмы натощак $\leq 5,5$ ммоль/л, что указывает на необходимость обязательной диагностики состояния углеводного обмена у данной категории лиц.

3. Результаты перорального теста толерантности к глюкозе подтвердили необходимость обязательной диагностики состояния углеводного обмена у лиц с глюкозой венозной плазмы натощак $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л и наличием метаболического синдрома и/или факторов риска СД 2 типа. Частота нарушений углеводного обмена среди них количественно не отличалась от группы с глюкозой венозной плазмы натощак $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л (37,5% vs. 31,8%), но среди них не было выявлено ни одного случая СД 2 типа, тогда как при исходно более высокой гликемии - в 9,2% случаев.

4. Частота микро- и макроангиопатий в группе больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа была достоверно выше в сравнении с группой предиабета: 56,1 vs. 20,9% (микро-) и 33,3% vs. 17,6% (макро-) ($p < 0,05$). Частота диабетической нейропатии между сравниваемыми группами не различалась ($p > 0,05$). Предиабет следует трактовать как пред-кардиоренальный метаболический синдром, т.к. на момент его выявления у 41,8% пациентов уже наблюдаются поздние осложнения синдрома гипергликемии.

5. Ранняя медикаментозная терапия предиабета метформином или его комбинацией с акарбозой в сочетании с изменением образа жизни является

безопасной и эффективной, т.к. не только снижает темпы конверсии нарушений углеводного обмена в СД 2 типа, но и способствует нормализации углеводного обмена. За три года активного наблюдения и лечения нормализация углеводного обмена в группе нарушенной гликемии натощак (метформин) составила 60,0%, в группе нарушенной толерантности к глюкозе (монотерапия метформином) 34,6% и в группе нарушенной толерантности к глюкозе (комбинированная терапия метформином и акарбозой) 51,4%.

6. Длительное применение метформина является безопасным и эффективным. В сочетании с изменением образа жизни регулярный прием метформина в течение 13 лет у 83,3% пациентов предупредил развитие любых нарушений углеводного обмена, включая СД 2 типа, тогда как в группе самостоятельно прекративших его применение СД 2 типа развился в 38,8% случаев, а нормогликемии достигли лишь в 25,9% ($p < 0,001$).

7. Проведённый анализ эффективности внедрённого алгоритма скрининга и диагностики нарушений углеводного обмена в изучаемых районе и области за три года исследования продемонстрировал повышение их выявления в 2,96 и в 1,8 раза, соответственно. Основным показателем эффективности внедренного алгоритма лечения ранних нарушений углеводного обмена является ежегодное значимое снижение количества больных СД 2 типа с впервые установленной инвалидностью, как в изучаемом районе, так и в области ($p < 0,05$).

Практические рекомендации

Проводить скрининг нарушений углеводного обмена (определение глюкозы венозной плазмы натощак) следует при тщательном соблюдении правил преаналитической подготовки образца крови, о которых должны быть информированы все медицинские работники, участвующие в данном исследовании.

В клинической практике при проведении селективного скрининга следует учитывать наличие метаболического синдрома и/или значимых факторов риска СД 2 типа, а при необходимости дальнейшей диагностики нарушений углеводного обмена, следует руководствоваться общепринятыми в РФ рекомендациями. Всем лицам с выявленной при скрининге глюкозой венозной плазмы натощак $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л при наличии у них метаболического синдрома и/или факторов риска СД 2 типа требуется обязательное проведение перорального теста толерантности к глюкозе с 75г глюкозы, как и всем с глюкозой венозной плазмы натощак $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л. Лицам, у которых после ПТТГ была выявлена нормогликемия, следует ежегодно проходить ретест глюкозы венозной плазмы натощак, а при выявлении у них глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 5,6 < 7,0$ ммоль/л требуется проведение перорального теста толерантности к глюкозе.

С целью ранней профилактики развития СД 2 типа всем лицам с начальными нарушениями углеводного обмена в дополнение к изменению образа жизни необходимо рекомендовать метформин в стартовой дозе 500 мг перед сном с последующим титрованием дозы до достижения гликемии натощак $\leq 5,5$ ммоль/л на неопределенно длительный срок при отсутствии к

нему противопоказаний. В случае наличия абсолютных противопоказаний к метформину и отсутствии ограничений к назначению ингибиторов α -глюкозидазы пациентам с нарушенной толерантностью к глюкозе целесообразно рекомендовать прием акарбозы по схеме титрования, указанной в инструкции.

Всем лицам с начальными нарушениями углеводного обмена при отсутствии конверсии в СД 2 типа необходимо ежегодное проведение ПТТГ с 75г глюкозы для реклассификации категории гипергликемии при необходимости.

При выявлении предиабета пациентов необходимо обследовать на наличие осложнений гипергликемии по алгоритмам впервые выявленного СД 2 типа.

Полученные результаты внедрения оптимизированного алгоритма скрининга и диагностики нарушений углеводного обмена в масштабах Тамбовской области могут быть успешно экстраполированы на другие регионы Российской Федерации, что позволит выявлять любые нарушения углеводного обмена на самых ранних стадиях.

Перспективы разработки темы

Перспективным представляется изучение вопроса индивидуализации тактики лечения среди лиц с сочетанным НУО: НГН +НТГ.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

- 1.** Боева В.В. Скрининг и лечение нарушений углеводного обмена в популяции Тамбовского района / В.В. Боева // Тезисы четвертого всероссийского диабетологического конгресса. – 19-22 мая 2008 г.- Москва. – С.91.
- 2.** Боева В.В. Медикаментозная коррекция гликемии на стадии предиабета / И.Ю. Демидова, В.В. Боева // Тезисы пятого всероссийского диабетологического конгресса. – 23-26 мая 2010 г. – Москва. – С. 141.
- 3.** Боева В.В. Ранняя диагностика и лечение начальных стадий нарушений углеводного обмена / И.Ю. Демидова, В.В. Боева // Вестник Российского Государственного Медицинского Университета. – 2013. - №1. – С. 9-13; 5/2,5 с. ИФ — 0,154.
- 4.** Боева В.В. Оценка результатов скрининга нарушений углеводного обмена по расширенным показаниям в отдаленном периоде / В.В. Боева // Тезисы VIII(XXVI) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». - 22-25 мая 2019г. – Москва. – С. 142-143.
- 5.** Boeva V.V. Frequency of carbohydrate metabolism disorders in day-care patients with borderline fasting blood sugar levels and at least one risk factor for diabetes mellitus / T.A. Boeva, A.N. Zavyalov, V.V. Boeva // Bulletin of Russian State Medical University.– 2019. - №1. – P. 102-107; 6/2 с. ИФ – 1,496.
- 6.** Boeva V.V. Preventive pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus in patients with early carbohydrate metabolism disorders: long-term efficacy and clinical outcomes / A.N. Zavyalov, V.V. Boeva // Bulletin of Russian State Medical University. – 2020. - №2. – P. 74-80; 5/2,5 с. ИФ – 1,496.

7. Боева В.В. Результаты внедрения скрининга нарушений углеводного обмена в масштабах Тамбовской области / А.Н. Завьялов, В.В. Боева // Тезисы XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» – 6-9 апреля 2020 г. Москва. – С. 28.

8. Боева В.В. Отдаленные результаты медикаментозной коррекции предиабета / И.Ю. Демидова, А. Н. Завьялов, В.В. Боева // Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2020. - Т. 9. № 1. - С. 27–34; 8/2,7 с. ИФ – 0,495.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1. А – акарбоза;
2. ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
3. ГВПН – глюкоза венозной плазмы натощак;
4. ДН – диабетическая нефропатия;
5. ИАГ – ингибиторы α -глюкозидазы;
6. ИМТ – индекс массы тела;
7. МТ – масса тела;
8. МС – метаболический синдром;
9. М – метформин;
10. НГН – нарушенная гликемия натощак;
11. НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе;
12. НУО – нарушения углеводного обмена;
13. ОТ – окружность талии;
14. ОИМ – острый инфаркт миокарда;
15. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;
16. ПТТГ – пероральный тест толерантности к глюкозе;
17. ПМО – профилактический медицинский осмотр;
18. РФ – Российская Федерация;
19. СД2т – сахарный диабет 2 типа;
20. ТОГБУЗ – Тамбовское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения;
21. ФР – факторы риска;
22. ФРСД – федеральный регистр сахарного диабета;
23. ЦФО – Центральный федеральный округ;
24. ADA (American Diabetes Association) – Американская диабетическая ассоциация;
25. IDF (International Diabetes Federation) – Международная федерация диабета.