

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Боева Валентина Владимировна

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

14.01.02 – эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Демидова Ирина Юрьевна

Москва – 2022 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1 Эпидемиология сахарного диабета 2 типа и его осложнений.....	17
1.2 Вопросы патогенеза сахарного диабета 2 типа.....	35
1.3 Медикаментозная профилактика сахарного диабета 2 типа.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	52
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.....	64
3.1 НОРМАЛЬНАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ.....	64
3.2 САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА.....	78
3.3 НАРУШЕННАЯ ГЛИКЕМИЯ НАТОЩАК.....	85
3.4 НАРУШЕННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ.....	106
ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.....	131
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ АЛГОРИТМА СЕЛЕКТИВНОГО СКРИНИНГА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАННИХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В МАСШТАБАХ ТАМБОВСКОГО РАЙОНА И ТАМБОВСКОЙ ОБЛАСТИ.....	147
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	163
ВЫВОДЫ.....	201
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	203
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	205
ПРИЛОЖЕНИЕ №1.....	208
ПРИЛОЖЕНИЕ №2.....	209
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	210

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет (СД) 2 типа 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. Неуклонно увеличивается и количество пациентов с недиагностированным СД 2 типа, нарушенной гликемией натощак (НГН) и нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), составившее в 2021 году около 240 млн., 319 млн. и 541 млн. человек, соответственно [108].

Столь бурный рост заболеваемости СД 2 типа прежде всего объясняется изменением образа жизни людей, а именно снижением физической активности и необоснованно высокой калорийностью пищи, которые в совокупности с течением времени приводят к избыточному весу и ожирению.

По мнению экспертов Международной федерации диабета (IDF), в 2021 году умерло 6,7 млн. человек с СД [108]. 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 [3]. В реальных условиях СД 2 типа, за редчайшим исключением, никогда не сопровождается клинической симптоматикой, кроме избыточной массы тела, т.е. долгие годы в подавляющем большинстве случаев протекает бессимптомно, поэтому диагностируется случайно (на фоне острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и пр.). Нарушенная гликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе без активного выявления диагностируются еще реже и также случайно. В подавляющем большинстве случаев эти категории ранних нарушений углеводного обмена (НУО), т.е. стадия предиабета, остаются не распознанными, а больные не

используют шанс нормализовать углеводный обмен или отдалить сроки развития СД 2 типа. Более того, поздняя диагностика нарушений углеводного обмена и неустранение глюкозотоксичности на их ранних стадиях приводит в последующем к высокой распространенности больных СД 2 типа, которые не достигают индивидуальных целей терапии заболевания вследствие неадекватной коррекции гликемии и неудовлетворительного самоконтроля заболевания, а, следовательно, живут в состоянии хронической декомпенсации углеводного обмена. По этой причине у больных СД 2 типа быстро прогрессируют осложнения, развивается инвалидность и наступает преждевременная смерть, что и является самым опасным последствием глобальной эпидемии СД.

Лидирующее место в структуре осложнений у пациентов с СД 2 типа занимают макрососудистые осложнения. Так, у пациентов с СД 2 типа риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и мозговых инсультов возрастает в 2-4 раза, в 25 раз выше риск ампутаций нижних конечностей [3]. Смертность среди пациентов с СД 2 типа от сердечно - сосудистых причин в 2 - 4 раза превышает аналогичные показатели в общей популяции [3]. Наряду с этим при СД 2 типа имеет место и высокая распространенность микрососудистых осложнений [4, 6].

Поздняя диагностика нарушений углеводного обмена приводит к развитию неконтролируемой глюкозотоксичности уже на стадии предиабета. 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 [150]. Индивидуальную толерантность к глюкозе возможно диагностировать только с помощью проведения перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ).

В настоящее время в реальной клинической практике на результаты скрининга и диагностики прежде всего влияет несоблюдение правил преаналитической подготовки образцов крови. Это приводит к тому, что, несмотря на регулярно проводимые профилактические медицинские осмотры (ПМО) и всеобщую диспансеризацию населения, нарушения углеводного обмена у пациентов вовремя не выявляются. При лабораторном исследовании обязательным условием является немедленное проведение анализа после забора крови. В случае невозможности определить содержание глюкозы сразу после взятия крови, необходима центрифугация образца и его консервация с использованием фторида натрия [28]. Столь жесткие требования к проведению такого, казалось бы, рутинного исследования диктуются необходимостью исключения ложноотрицательного результата, который отдалит сроки назначения терапии. По той же причине в качестве скринингового метода не могут использоваться глюкометры.

В реальной практике распространен скрининг гипергликемии и гиперхолестеринемии, который постепенно подменил понятие селективного скрининга и диагностики нарушений углеводного обмена, что абсолютно не является ни синонимом, ни альтернативой последнего. Скрининг гипергликемии являясь, несомненно, полезным исследованием, позволяет выявить, в основном, только поздние стадии болезни. Даже такое выявление СД 2 типа лучше, чем во время уже случившегося острого инфаркта или инсульта. Однако следует осознавать, что подобная диагностическая тактика обнаруживает лишь выступающую над поверхностью верхушку айсберга и исключает возможность выявления предиабета и ранних стадий СД 2 типа. Известно, что при отсутствии правильно проводимых скрининга и диагностики перечисленные состояния углеводного обмена никогда своевременно не выявляются. Следовательно, нарушение β -клеточной функции прогрессирует, а поздно начатое лечение

оказывается мало- или неэффективным. Именно поздняя диагностика СД 2 типа во многом определяет дальнейшую судьбу этих больных.

Наиболее оптимальным документом в решении вопроса улучшения алгоритма ранней диагностики НУО являются рекомендации 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 НУО (НГН/НТГ) и СД 2 типа, диагностированных по критериям Всемирной организацией 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 [126]. Эффективность акарбозы в предотвращении развития СД и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с НТГ была также продемонстрирована в крупных клинических исследованиях [81]. Нам не удалось обнаружить в доступной литературе результатов исследований по эффективности и безопасности комбинированной терапии метформином и ингибиторами α -глюкозидазы у лиц с НТГ.

Высокая смертность пациентов с СД, зафиксированная в атласе IDF, диктует необходимость оптимизации алгоритма селективного скрининга, диагностики и лечения ранних стадий нарушений углеводного обмена среди лиц с факторами риска (ФР) развития СД 2 типа, 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 в Российской Федерации (РФ) на 01.01.2022 г. состояло на диспансерном учете 4 871 863 человека (3,34% населения), из них: 92,3% (4 498 826) - СД 2 типа [1].

По данным исследования NATION не менее 50% пациентов остаются недиагностированными, что представляет значительную угрозу для общественного здоровья [25]. Данный факт может свидетельствовать о недостаточной чувствительности принятых в РФ критериев отбора пациентов для селективного скрининга. Так, согласно Российским Алгоритмам по профилактике СД 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 СД 2 типа, 2) любой взрослый с высоким риском при проведении анкетирования (результат опросника FINDRISC ≥ 12 баллов) и 3) лица > 45 лет с нормальной массой тела в отсутствие факторов риска [1]. 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.

Раннее выявление СД 2 типа даёт возможность назначить сахароснижающую терапию и замедлить темпы развития его поздних осложнений, а ранняя диагностика и лечение предиабета может замедлить его конверсию в СД 2 типа или вовсе предотвратить его развитие [5]. Согласно стандартам медицинской помощи пациентам при предиабете, опубликованным Американской диабетологической ассоциацией (ADA) в 2021г., такие лекарственные препараты, как метформин, ингибиторы α - глюкозидазы, орлистат, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида -1 и тиазолидиндионы и некоторые препараты для снижения веса, продемонстрировали в ходе клинических исследований снижение

заболеваемости СД 2 типа [69]. Однако в США, кроме метформина, указанные выше препараты не зарегистрированы как средство в качестве профилактики СД 2 типа. Эксперты ADA считают метформин предпочтительной терапией для вторичной профилактики СД 2 типа и рекомендуют оценивать соотношение пользы и риска каждого из перечисленного выше препаратов для каждого конкретного случая назначения. Между тем, в рекомендациях IDF от 2017г. указана возможность назначения как метформина, так и ингибитора α -глюкозидазы акарбозы с целью медикаментозной профилактики СД 2 типа у лиц с начальными нарушениями углеводного обмена [109]. Опубликован протокол исследования SiMePred, которое должно оценить эффективность ингибитора дипептидилпептидазы-4 ситаглиптина в профилактике СД 2 типа, однако результаты данного исследования пока недоступны [132]. Следует отметить, что в РФ большинство монопрепаратов метформина [22] и единственный зарегистрированный в РФ препарат из группы ингибиторов α -глюкозидазы-акарбоза [23] зарегистрированы как средства в качестве профилактики СД 2 типа.

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, направленных на уменьшение вклада модифицируемых факторов риска. В качестве программы третичной профилактики хронических осложнений СД 2 типа можно рассматривать Федеральный регистр больных СД, но данных по долговременной эффективности его в качестве профилактического инструмента в настоящее время недостаточно. Вторичная профилактика СД 2 типа включает два направления: наиболее раннее выявление заболевания и систему мер по замедлению конверсии начальных нарушений углеводного обмена в явный СД 2 типа. Федеральная программа вторичной профилактики СД 2 типа, т. е. предотвращения прогрессии предиабета в диабет на сегодняшний день отсутствует.

Цель работы

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

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 нарушений углеводного обмена. Информация о значимых факторах риска развития СД 2 типа и результаты ранней медикаментозной коррекции предиабета могут стать теоретической основой и быть учтены при создании федеральной программы скрининга, диагностики нарушений углеводного обмена и ранней вторичной профилактики СД 2 типа.

Полученные в работе результаты исследования могут помочь в дальнейшем изучении проблемы эпидемиологии СД 2 типа и систематизации научных знаний в этой области.

Определены критерии отбора пациентов для селективного скрининга нарушений углеводного обмена. Определение глюкозы венозной плазмы натощак в качестве основного метода при проведении скрининга нарушений углеводного обмена показало свою высокую эффективность. Подтверждена эффективность рекомендаций IDF (2006) в алгоритме диагностики нарушений углеводного обмена, 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 РФ.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования являются отобранные 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.

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 предкардиоренальный 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

Достоверность результатов исследования, обоснованность выводов и практических рекомендаций определяется достаточным объемом выборки обследованных пациентов. Лабораторные показатели оценивались с помощью современных методов. Достоверность результатов исследования подтверждена адекватными методами статистической обработки данных, которые соответствовали поставленным задачам.

Диссертационное исследование одобрено Этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова МЗ России (выписка из протокола заседания №58 от 17 апреля 2006 года, экспертного заключения от 7 февраля 2022 года).

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 доложены и обсуждены на областной врачебной конференции в рамках совместного заседания общества эндокринологов и терапевтов (Тамбов, 2009г.). Основные положения и материалы диссертации представлены или доложены в рамках: IV Всероссийского диабетологического конгресса (Москва, 2008), V Всероссийского диабетологического конгресса (Москва, 2010), XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 2010), 8th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress (Южная Корея, Бусан, 2010г.), VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 2019), РНМОТ (Красноярск, 2021), стендового доклада в рамках конференции по лечению и диагностике сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике» (Москва, 2021г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в клиническую практику эндокринологического отделения ФГБУ ФКЦ ВМТ ФМБА России (акт внедрения от 21.03.2022г.), поликлинического отделения Тамбовского областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Тамбовская центральная районная больница» (акт внедрения от 17.02.2022г.), ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко» (акт внедрения от 05.03.2022г.). Основные положения диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры эндокринологии и диабетологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова МЗ России (акт внедрения от 20.04.2022г.).

Этапы исследования

1 этап: а) Сплошной скрининг на наличие нарушений углеводного обмена среди лиц, пришедших на дополнительную диспансеризацию. Диагностика состояния углеводного обмена у лиц с уровнем ГВПН $\geq 6,1$ ммоль/л и ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л при наличии ФР развития СД 2 типа и/или метаболического синдрома. б) Изменение образа жизни и медикаментозная профилактика СД 2 типа у лиц с предиабетом (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.

Первый этап следует рассматривать как нерандомизированное сплошное проспективное интервенционное исследование, второй этап — нерандомизированное ретроспективное наблюдательное контролируемое исследование.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации «Скрининг, диагностика и лечение ранних нарушений углеводного обмена» соответствуют паспорту специальности 14.01.02 - «Эндокринология». Результаты проведённого исследования соответствуют области исследования специальности, а именно пункту №6 паспорта специальности «профилактика, выявление и эпидемиология эндокринных заболеваний, диспансерное наблюдение за больными, страдающими эндокринными заболеваниями, статистическая отчётность и обработка статистических данных».

Личный вклад автора

Автор работы самостоятельно осуществила анализ российских и зарубежных источников литературы по теме диссертационного исследования. Автором самостоятельно были выполнены планирование и реализация всех этапов работы, а именно – оптимизация, внедрение алгоритма скрининга и диагностики нарушений углеводного обмена, лечение и динамическое наблюдение пациентов с предиабетом, ведение необходимой документации, а также анализ, количественная оценка, систематизация и статистическая обработка материалов. Проведенный автором анализ полученных результатов позволил сделать обоснованные выводы и составить практические рекомендации.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 печатных работ, из которых 4 - в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, включая одну статью в издании, индексируемом в международной базе данных Scopus.

Структура и объем работы

Работа изложена на 227 страницах машинописного текста, иллюстрирована 76 таблицами и 34 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, отдаленных результатов, результатов внедрения алгоритма селективного скрининга, диагностики и лечения ранних нарушений углеводного обмена в масштабах Тамбовского района и Тамбовской области, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложений. Список литературы содержит 171 источник (66 отечественных и 105 зарубежных авторов).

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология сахарного диабета 2 типа и его осложнений

Сахарный диабет – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции или действия инсулина, либо обоих факторов одновременно [1].

Высокий уровень заболеваемости, инвалидизации и смертности определили сахарный диабет в качестве приоритета национальных программ здравоохранения всех без исключения стран мира [1].

Изучение эпидемиологических аспектов СД представляется важным не только в практическом, но и в научном отношении. Эпидемиологические исследования, проведённые по единым унифицированным методам, дают возможность получить сопоставимые данные о распространённости заболевания среди населения отдельных географических регионов, способствуют раскрытию этиологической и патогенетической роли факторов внешней среды в развитии патологии.

Количество пациентов с СД неуклонно растёт во всех странах, особенно неевропейских, число вновь заболевших увеличивается в год на 10 млн. человек. Так, по последним данным численность больных СД в мире в возрасте от 20 до 79 лет за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза, и к концу 2021г. достигла 537 млн. человек. Наибольшая распространённость СД среди взрослых отмечена в возрастной категории от 75 до 79 лет (24,0%). Больше количество лиц с СД проживает в городских регионах (360,0 млн.) по сравнению с сельскими местностями (176,6 млн.). Около 80% лиц с СД живут в низко- и среднеразвитых странах. Причём от 85% до 95% случаев в развитых странах составляет СД 2 типа,

а в развивающихся странах почти все случаи диабета относятся к этой категории [108].

С 1988 года ВОЗ проводит исследования о распространенности сахарного диабета и нарушенной толерантности к глюкозе среди взрослого населения в различных популяциях во всем мире. Уровень распространенности нарушений углеводного обмена колеблется в широких пределах в различных странах и этнических группах [108, 127].

В 2021 году по данным экспертов IDF в Российской Федерации распространенность СД среди взрослых в возрасте от 20 до 79 лет составила 7,0% [108]. Среди континентов наибольшая распространенность СД среди взрослых в возрасте от 20 до 79 лет в 2021 году отмечена в странах Ближнего Востока и Северной Африки (16,2%), а к 2045 году прогнозируется увеличение до 19,3%. Наиболее высокая распространенность зарегистрирована в Пакистане (26,7%) и в Кувейте (25,5%) [108].

В странах Северной Америки и Карибского региона распространенность СД составила 14,0%, а к 2045 году прогнозируется ее увеличение до 15,2%. Бурный экономический рост в ряде стран этого региона существенно изменил традиционный уклад жизни населения. Это нашло отражение в изменении характера питания, снижении двигательной активности и увеличении числа курящих [108]. Среди стран данного региона наиболее высокая распространенность зарегистрирована в Барбадосе (18,7%).

В регионе Центральной и Южной Америки, в который входят страны с развивающейся экономикой, распространенность СД по данным экспертов IDF составляет 9,5% и прогнозируется увеличение данного показателя до 11,9% в 2045 году. Самая высокая распространенность СД среди стран данного региона отмечена в Пуэрто-Рико (20,1%) [108].

В странах Западного Тихоокеанского региона распространенность СД равна 11,9%, а к 2045 году ожидается увеличение до 14,4%. Данный регион включает

страну с наибольшей численностью пациентов с СД 2 типа в мире - Китай (140,9 млн.). В странах Западного Тихоокеанского региона наиболее высокая распространенность СД зарегистрирована во Французской Полинезии (26,8%). В Юго-Восточной Азии распространенность СД равна 8,7%, а к 2045 году возможно увеличение до 11,3%. В данной территории к странам с наиболее высокой распространенностью СД относится Маврикий (26,5%). В Европе распространенность СД среди взрослых составила 9,2% и к 2045 году прогнозируется увеличение до 10,4%. Наиболее высокая распространенность зарегистрирована в Турции (15,9%), Испании (14,8%) и Португалии (13,0%) [108].

В Африке распространенность СД составила 4,5% и к 2045 году ожидается увеличение до 5,2%. Наиболее высокая распространенность СД в возрасте от 20 до 79 лет отмечена на Сейшельских островах (9,9%) [108].

Известно, что реальная распространенность СД 2 типа в несколько раз превышает регистрируемую [108]. Около 240,0 млн. жителей планеты имеют недиагностированный СД 2 типа. Распределение в различных регионах представлено в таблице 1 [108].

По оценкам экспертов Международной федерации диабета наибольшее количество случаев недиагностированного СД 2 типа приходится на Юго-Восточную Азию и Западный Тихоокеанский регион. Вероятнее всего это связано со слабой организацией скрининга в группах риска ввиду большого количества слаборазвитых стран в данных регионах.

Таблица 1 Распределение количества недиагностированных пациентов с СД 2 типа (20-79 лет) в IDF регионах, 2021г.

<i>IDF регион</i>	<i>Количество недиагностированных пациентов с СД 2 типа (млн.)</i>
Африка	12,7
Юго-Восточная Азия	46,2
Западный Тихоокеанский регион	108,7
Ближний Восток и Северная Африка	27,3
Южная и Центральная Америка	10,7
Европа	21,9
Северная Америка и Карибский бассейн	12,2

В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространённости СД. По данным Федерального регистра СД в РФ на 01.01.2022г. на диспансерном учёте состояло около 4 498 826 больных СД 2 типа [1]. Однако эти данные могут не отражать реальное количество пациентов, поскольку учитывают только зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты российского исследования NATION подтверждают, что диагностируется лишь 54% случаев СД 2 типа. Экстраполяция результатов исследования NATION на всех жителей РФ позволяет предполагать, что около 20,7 млн. человек имеют предиабет, а еще 4,2 млн.- недиагностированный СД 2 типа. Таким образом, реальная численность пациентов с СД 2 типа в РФ может составлять не менее 9 млн. человек (около 6% населения), что вместе с данными о предиабете (около 19,3% населения) представляет значительную угрозу для общественного здоровья и здравоохранения, поскольку не менее 50% остается недиагностированными, а следовательно, не получают лечения и имеют высокий риск развития осложнений из-за несвоевременной диагностики [1, 25].

Независимо от территориальной принадлежности разных популяций, выявлены общие закономерности между распространённостью СД, полом и

возрастом населения. Возраст больных на момент дебюта заболевания постепенно становится меньше, в развивающихся странах, максимум выявления СД приходится на возраст 45-64 лет по сравнению с группой ≥ 65 лет в развитых странах. Отмечено тревожное повышение риска СД 2 типа у молодых людей, подростков и детей [44].

Метаболические нарушения, ведущие к СД 2 типа, развиваются за 10-12 лет до его клинического дебюта, причем в последние 5-6 лет этого периода можно диагностировать предиабет или начальные нарушения углеводного обмена, к которым относятся нарушенная толерантность к глюкозе и нарушенная гликемия натощак [112]. Термин “предиабет” был впервые предложен Всемирной организацией здравоохранения в 1965 г. Термин НТГ был введен в 1979 году, а в 1985 году был включен в классификацию ВОЗ как отдельное состояние нарушения углеводного обмена (глюкоза венозной плазмы через 2 часа после углеводной нагрузки 75г глюкозы $\geq 7,8 < 11,1$ ммоль/л) [165]. Термин НГН впервые был введен в практическое применение в 1997 году экспертной комиссией ADA [92]. В 1999 году термин НГН был внесен в классификацию ВОЗ для идентификации лиц с показателем глюкозы плазмы натощак выше нормального, но ниже цифр, характерных для СД ($\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л) [166].

В 2003 году ADA внесла изменения в свою классификацию нарушений углеводного обмена, снизив нижний порог глюкозы венозной плазмы натощак для НГН до 5,6 ммоль/л [93, 133]. Данное решение было основано на анализе риска развития СД 2 типа при различных показателях ГВПН у индейцев Пима, Мауритус, Сан Антонио. Оказалось, что наибольшая специфичность и чувствительность в плане определения пятилетнего риска развития СД 2 типа наблюдалась при ГВПН $> 5,5$ ммоль/л, хотя и было показано, что пятилетняя заболеваемость СД 2 типа при ГВПН 5,5 - 5,7 ммоль/л была 15%, в то время как при 6,1 - 6,9 ммоль/л - 30%. Риск развития СД 2 типа увеличивался при ГВПН не только выше 6,0 ммоль/л, но и выше

5,5 ммоль/л. Установлено, что риск развития СД возрастает даже при уровне ГВПН, считающимся нормальным.

Для выявления различных категорий нарушения углеводного обмена используется скрининг (от англ. screening- «просеивание»), который помогает составить представление о реальной распространенности СД 2 типа, НТГ и НГН в обследованной группе населения [136]. В этих целях применяются как сплошной, так и оппортунистический и селективный скрининги. Сплошной скрининг применяется в популяциях с очень высокой распространенностью заболевания среди всех групп населения. В большинстве стран сплошной скрининг населения не проводится, так как он требует огромных финансовых и трудовых затрат, и пока нет научного обоснования его целесообразности. Оппортунистический скрининг позволяет выявить сахарный диабет у лиц, обратившихся в медицинские учреждения по другим, с диабетом не связанным, причинам [88]. Обследование в группах риска является селективным скринингом [25].

В основе скрининга и диагностики лежит выбор лабораторного теста, который также может оказать существенное влияние на результаты. По мнению экспертов ВОЗ, использование перорального теста толерантности с 75 г безводной глюкозы в качестве диагностического метода является оптимальным выбором [167]. Продолжается изучение таких методов диагностики СД 2 типа как определение уровня гликированного альбумина и 1,5- ангидроглюцитолола в крови [76].

Распространенность метаболического синдрома в общей популяции составляет от 14 до 24% [164]. Среди трудоспособного населения экономически развитых стран симптомокомплекс диагностируется у 20 - 50% населения [17, 21]. В 90% случаев СД 2 типа сочетается с абдоминальным ожирением (АО) и является клиническим исходом метаболического синдрома [21].

В 2009 году в РФ были приняты критерии диагностики МС, разработанные экспертами Всероссийского научного общества кардиологов [19].

Рост же распространенности СД 2 типа связан со значительным увеличением числа лиц с предиабетом. По данным некоторых исследований наличие НТГ является более серьезным фактором риска развития СД 2 типа, чем НГН. Начальные нарушения углеводного обмена ассоциированы не только с возможной конверсией в СД 2 типа, но и с риском развития микрососудистых осложнений и сердечно-сосудистых заболеваний [44].

По заявлению экспертов IDF число лиц с НТГ в возрасте от 20 до 79 лет в 2021 году в мире составляло около 541 млн. человек, а к 2045 году ожидается увеличение до 730 млн. Распространённость НТГ увеличивается с возрастом, в 2021 году равнялась около 10,6%, а к 2045 году ожидается увеличение до 11,4% [108]. Среди континентов самая высокая распространенность НТГ в возрастной группе от 20 до 79 лет с поправкой на возраст отмечена в Западном Тихоокеанском регионе (12,9%), а самая низкая в Юго-Восточной Азии - 5,4% [108].

Распределение регионов IDF по количеству лиц с НТГ в 2021г. и прогнозируемое соотношение к 2045 году представлено в таблице 2 [108].

Таблица 2 Распределение территорий IDF по количеству лиц с НТГ в возрасте 20-79 лет (млн., человек), 2021 и 2045гг.

№	<i>IDF регион</i>	2021г.	2045г.
1	Африка	52,5	116,7
2	Юго-Восточная Азия	46,9	76,6
3	Западный Тихоокеанский регион	253,0	291,8
4	Ближний Восток и Северная Африка	47,6	80,5
5	Южная и Центральная Америка	39,6	52,7
6	Европа	54,8	55,3
7	Северная Америка и Карибский бассейн	47,0	56,6

Распространенность НГН, как и НТГ, колеблется в достаточно широком диапазоне в различных возрастных и социально-этнических группах. По данным экспертов IDF число лиц с НГН в возрасте от 20 до 79 лет в 2021 году в мире

составляло около 319 млн. человек, а к 2045 году ожидается увеличение до 441 млн. Распространённость НГН в 2021 году составляла 6,2%, а к 2045 году ожидается увеличение до 6,9% [108]. Среди континентов самая высокая распространённость НГН в возрастной группе от 20 до 79 лет с поправкой на возраст отмечена в Южной и Центральной Америке (10,0%), а самая низкая в Западном Тихоокеанском регионе – 2,5% [108].

Распределение регионов IDF по количеству лиц с НГН в 2021г. и прогнозируемое соотношение к 2045 году представлено в таблице 3 [108].

Таблица 3 Распределение территорий IDF по количеству лиц с НГН в возрасте 20-79 лет (млн., человек), 2021 и 2045гг.

№	<i>IDF регион</i>	2021г.	2045г.
1	Африка	40,9	84,7
2	Юго-Восточная Азия	95,2	125,4
3	Западный Тихоокеанский регион	49,7	56,0
4	Ближний Восток и Северная Африка	28,9	47,5
5	Южная и Центральная Америка	47,0	62,8
6	Европа	25,6	26,7
7	Северная Америка и Карибский бассейн	31,6	37,6

Снижение верхней границы нормы для глюкозы венозной плазмы натощак значительно увеличивает распространённость НГН в популяции. Так, по данным эпидемиологического исследования DETECT-2, использование критериев ADA по сравнению с критериями ВОЗ ведет к увеличению числа лиц с НГН среди мужчин с 13% до 40%, среди женщин с 4% до 15% [72].

Распространённость НТГ и НГН отличается в разных возрастных и гендерных группах. НТГ чаще встречается у женщин, а НГН - у мужчин. Распространённость НГН достигает наибольшего уровня уже в средней возрастной

группе, тогда как распространенность НТГ увеличивается в старшем возрасте [108].

По данным экспертов JDF количество лиц с НТГ и НГН в возрасте от 20 до 79 лет в 2021 году в РФ составляло около 3,12 и 2,82 млн. человек, соответственно, а распространенность с поправкой на возраст 3,5% и 2,3%, соответственно [108].

В России лица с начальными нарушениями углеводного обмена ранее не подлежали обязательному учету, и их диспансерное наблюдение фактически не проводилось. В нашей стране реальная распространенность НТГ и НГН недостаточно изучена. Однако 29 марта 2019 года издан приказ Министерства здравоохранения (МЗ) РФ № 173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми», который регламентирует включение на диспансерный учёт лиц с предиабетом [48].

Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета от 2017г., распространенность СД 2 типа в Тамбовской области составляла 4044,3 на 100000 населения, занимая второе место по данному показателю среди 85 субъектов РФ [58]. Это позволяет рассматривать Тамбовскую область в качестве одной из возможных пилотных площадок для углубленного изучения тенденций в эпидемиологии СД 2 типа в России. Анализ регистрируемой распространенности СД 2 типа среди взрослого населения Тамбовского района продемонстрировал увеличение этого показателя за период с 2011 по 2018 годы с 1600,6 до 2503,0 на 100000 населения. Возрастание распространенности СД 2 типа в области, в первую очередь, связано с увеличением первичной заболеваемости СД 2 типа с 208,1 до 251,9 и проведением скрининга нарушений углеводного обмена в группах риска развития сахарного диабета 2 типа.

Динамика распространённости сахарного диабета 2 типа и уровня первичной заболеваемости среди взрослого населения Тамбовской области и Тамбовского района в период времени с 2011 по 2018гг. в абсолютных числах и на 100000 населения приведена в таблицах 4 и 5 [56].

Таблица 4. Распространённость СД 2 типа и уровень первичной заболеваемости в Тамбовской области

<i>Годы</i>	<i>2011</i>	<i>2012</i>	<i>2013</i>	<i>2014</i>	<i>2015</i>	<i>2016</i>	<i>2017</i>	<i>2018</i>
<i>РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА В ТАМБОВСКОЙ ОБЛАСТИ</i>								
<i>Абс. Число</i>	<i>25363</i>	<i>27474</i>	<i>28188</i>	<i>29387</i>	<i>31749</i>	<i>33590</i>	<i>36741</i>	<i>38432</i>
<i>На 100000 населения</i>	<i>2327,5</i>	<i>2537,9</i>	<i>2620,3</i>	<i>2749,1</i>	<i>2988,3</i>	<i>3198,1</i>	<i>4044,3</i>	<i>3718,4</i>
<i>ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАМОСТЬ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ТАМБОВСКОЙ ОБЛАСТИ</i>								
<i>Абс. Число</i>	<i>2268</i>	<i>2770</i>	<i>2684</i>	<i>2435</i>	<i>2497</i>	<i>2388</i>	<i>2545</i>	<i>2604</i>
<i>На 100000 населения</i>	<i>208,1</i>	<i>255,8</i>	<i>249,5</i>	<i>227,7</i>	<i>235,0</i>	<i>227,3</i>	<i>244,6</i>	<i>251,9</i>

Таблица 5. Распространённость СД 2 типа и уровень первичной заболеваемости в Тамбовском районе

<i>Годы</i>	<i>2011</i>	<i>2012</i>	<i>2013</i>	<i>2014</i>	<i>2015</i>	<i>2016</i>	<i>2017</i>	<i>2018</i>
<i>РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА В ТАМБОВСКОМ РАЙОНЕ</i>								
<i>Абс. Число</i>	<i>1646</i>	<i>1801</i>	<i>1969</i>	<i>2067</i>	<i>2201</i>	<i>2396</i>	<i>2608</i>	<i>2579</i>
<i>На 100000 населения</i>	<i>1600,6</i>	<i>1731,4</i>	<i>1883,7</i>	<i>1957,7</i>	<i>2091,7</i>	<i>2316,4</i>	<i>2531,5</i>	<i>2500,3</i>
<i>ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАМОСТЬ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ТАМБОВСКОМ РАЙОНЕ</i>								
<i>Абс. Число</i>	<i>234</i>	<i>227</i>	<i>104</i>	<i>120</i>	<i>224</i>	<i>225</i>	<i>246</i>	<i>145</i>
<i>На 100000 населения</i>	<i>227,5</i>	<i>218,2</i>	<i>99,5</i>	<i>113,6</i>	<i>212,8</i>	<i>217,5</i>	<i>238,7</i>	<i>140,5</i>

Рассматривая данные таб. 4 и 5, обращает внимание увеличение распространенности и первичной заболеваемости сахарного диабета 2 типа в Тамбовской области, что является показателем эффективности проводимых скрининговых мероприятий в масштабах области. Однако следует отметить отсутствие увеличения уровня первичной заболеваемости в Тамбовском районе в период с 2011 года по 2013 год, что видимо, связано с уменьшением выявления

заболевания вследствие окончания проведения дополнительной диспансеризации в 2010 году и неактивным самостоятельным обращением населения в лечебно-профилактические учреждения с целью обследования. Но, начиная с 2014 года, отмечается увеличение уровня первичной заболеваемости, что вероятнее всего связано с применением скрининга СД 2 типа среди лиц с факторами риска развития СД. Намечившееся снижение первичной заболеваемости в Тамбовском районе в 2018 году связано с отсутствием врача-эндокринолога и, соответственно, прекращением активного скрининга и диагностики нарушений углеводного обмена среди пациентов с факторами риска развития СД 2 типа.

Показатели смертности среди взрослого населения с СД 2 типа Тамбовской области и Тамбовского района в период времени с 2011 по 2018гг. в абсолютных числах и на 100000 населения представлены в таблице 6.

Таблица 6. Показатели смертности среди взрослого населения с СД 2 типа Тамбовской области и Тамбовского района

<i>Годы</i>	<i>2011</i>	<i>2012</i>	<i>2013</i>	<i>2014</i>	<i>2015</i>	<i>2016</i>	<i>2017</i>	<i>2018</i>
<i>Тамбовская область</i>								
<i>Абс. Число</i>	<i>29</i>	<i>119</i>	<i>98</i>	<i>102</i>	<i>114</i>	<i>143</i>	<i>43</i>	<i>44</i>
<i>На 100000 населения</i>	<i>2,6</i>	<i>10,9</i>	<i>9,1</i>	<i>9,5</i>	<i>10,7</i>	<i>13,6</i>	<i>4,1</i>	<i>4,2</i>
<i>Тамбовский район</i>								
<i>Абс. Число</i>	<i>62</i>	<i>49</i>	<i>45</i>	<i>5</i>	<i>24</i>	<i>21</i>	<i>22</i>	<i>27</i>
<i>На 100000 населения</i>	<i>60,3</i>	<i>47,1</i>	<i>43,0</i>	<i>4,7</i>	<i>22,8</i>	<i>20,3</i>	<i>21,3</i>	<i>26,2</i>

Следует отметить некоторое снижение показателей смертности в течение последних лет в Тамбовской области. Данное обстоятельство вероятнее всего связано с улучшением оказания специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом.

Увеличение смертности в Тамбовском районе за последние годы отражает общую эпидемиологическую закономерность по динамике данного показателя в

целом в нашей стране и во всем мире. В структуре смертности преобладали острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения.

Окончательного ответа на вопрос о различиях в распространённости СД в различных регионах Российской Федерации пока нет. Учитывая, что в развитии СД 2 типа генетическая предрасположенность имеет существенное значение, можно предположить, что показатель распространённости СД в каждом регионе определяется в значительной степени соотношением национальных групп проживающего населения. Помимо генетической предрасположенности, многие факторы окружающей среды и внутренние факторы организма оказывают влияние на развитие и возникновение СД 2 типа [5].

Изучению факторов риска развития заболевания посвящено большое количество отечественных и зарубежных исследований.

Суммируя мнения ряда авторов [32, 96, 97, 120, 124, 156, 157], можно выделить следующие факторы риска развития СД 2 типа:

1. модифицируемые:

- гиподинамия;
- неправильное питание (высокое содержание жиров, рафинированных углеводов, низкое содержание клетчатки в рационе);
- избыточный вес ($ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$), трункальный (так называемый андронидный тип ожирения);
- артериальная гипертензия ($АД \geq 140/90 \text{ мм. рт. ст.}$), атеросклероз различных сосудистых областей и/или дислипидемия;
- нарушенная толерантность к глюкозе или нарушенная гликемия натощак в анамнезе;
- заболевания поджелудочной железы, неалкогольный стеатоз печени, гиперурикемия (и/или подагра);
- частые гнойничковые заболевания подкожной клетчатки (пиодермия и др.);
- приём антипсихотических препаратов или антидепрессантов, курение;

-высокое психоэмоциональное напряжение на рабочем месте, производстве;

2. немодифицируемые:

-возраст более 45 лет;

-принадлежность к этнической группе с высокой заболеваемостью сахарным диабетом 2 типа;

-отягощённая наследственность по сахарному диабету (особенно наличие СД 2 типа у родственников первой степени родства - родителей, братьев, сестёр, детей);

-высокая конкордантность заболевания у близнецов;

-высокий или низкий вес при рождении;

-отягощённый акушерско-гинекологический анамнез у женщин (рождение ребёнка весом более 4 кг, выкидыши, мертворождение; гипертония и отеки во второй половине беременности; гестационный сахарный диабет, синдром поликистозных яичников).

Финская диабетическая ассоциация разработала опросник FINDRISK для выявления риска развития СД 2 типа в ближайшие 10 лет. В нем оцениваются основные факторы риска развития СД 2 типа. Данный опросник приведен в приложении к российским Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД, использование которого необходимо терапевтам и врачам общей практики для оценки риска развития СД 2 типа [1]. Однако в данном опроснике нет выделения пациентов с метаболическим синдромом, представляющих группу особого риска развития СД 2 типа.

В 1985 году ВОЗ назвала ожирение самым главным модифицируемым фактором риска развития СД 2 типа [165]. Ожирение является второй глобальной неинфекционной эпидемией после СД 2 типа. По данным ВОЗ, с 1975 по 2016 годы число людей, страдающих ожирением, на планете выросло более чем в 3 раза [12, 18]. Хорошо известно, что риск заболевания СД 2 типа увеличивается в 2-5 раза

при наличии ожирения I степени, в 10 раз при наличии ожирения II степени и более чем в 30 раз при наличии ожирения III степени [21].

Прегестационное ожирение является основным фактором риска развития гестационного СД, выявляемого при проведении скринингового ПТТГ у 4% беременных [16]. Развитие гестационного СД и/или масса новорожденного более 4 кг являются независимыми факторами риска развития СД 2 типа у матери в последующий период жизни. Эта группа пациенток через 2 месяца после родов должна пройти лабораторное обследование и при верификации нормогликемии- им следует оставаться под пристальным вниманием эндокринологов. Рекомендация пациенткам этой группы о необходимости снижения массы тела является, прежде всего, профилактической, способствуя замедлению возникновения начальных нарушений углеводного обмена и манифестного СД 2 типа [16].

Синдром поликистозных яичников является «провоцирующим» фактором возникновения нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых заболеваний, т.к. сопровождается развитием инсулинорезистентности, повышением уровня контринсулярных гормонов и нередко- НТГ и гиперандрогенией. В связи с этим при данном заболевании должны проводиться профилактические мероприятия, направленные на снижение риска развития СД 2 типа [5].

Возраст является одним из основных немодифицируемых факторов риска СД 2 типа. Во многом это связано с тем, что с возрастом идет накопление других факторов риска развития СД 2 типа. Длительное время считалось, что СД 2 типа возникает после 40 лет и до этого возраста встречается редко. В последнее десятилетие отмечено увеличение распространенности СД 2 типа в более молодом возрасте [108].

Важно отметить, что рассмотренные выше факторы риска относятся к наиболее часто встречаемым и вносящим максимально отрицательный вклад в развитие СД 2 типа.

В последнее время показано, что нарушение сна оказывает отрицательное влияние на гомеостаз глюкозы. Так, укорочение продолжительности сна ассоциируется с развитием инсулинорезистентности и наблюдается в 60% случаев в сравнении с 24% - среди инсулиночувствительных лиц с ранними нарушениями углеводного обмена [125]. Также обсуждается патогенетическая связь между развитием синдрома ночного обструктивного апноэ и нарушением углеводного обмена. Выявление данного синдрома является поводом для уточнения состояния углеводного обмена, а его устранение рассматривается как фактор, снижающий риск дебюта СД 2 типа [159].

В качестве дополнительного фактора риска развития СД 2 типа рассматривается трудовая деятельность, предусматривающая в рабочем графике суточные дежурства, приводящие к нарушению циркадианного ритма секреции гормонов. В исследовании Nurses' Health Study II в результате сравнения двух групп показано, что медицинские сестры при трех и более суточных дежурствах ежемесячно в дополнение к основной работе имели более высокий риск развития СД 2 типа в сравнении с теми, кто выполнял свои обязанности лишь в дневные и вечерние часы. Однако необходимо проведение дополнительных клинических наблюдений по оценке проблемы «ночной работы» среди мужчин, а также в зависимости от этнической принадлежности [137].

То обстоятельство, что даже на момент своевременной диагностики пациенты могут иметь тяжелые сердечно-сосудистые осложнения, поддерживает интерес диабетологов к поиску новых, ранее не изученных при скрининге факторов риска. Прежде всего, таким фактором риска является высокая амплитуда колебаний гликемии даже в рамках «недиабетического диапазона». Так, уровень гликемии натощак 4,0 ммоль/л в сочетании с уровнем постпрандиальной гликемии, повышенным до 10,0 ммоль/л, характеризуется высокой вариабельностью гликемии (6,0 ммоль/л). Данные колебания гликемии достаточно трудно выявлять, и они часто остаются не распознанными, однако вносят отрицательный вклад в

развитие сердечно-сосудистых осложнений. Между тем показатель вариабельности гликемии MAGE, превышающий 3,5 ммоль/л, оказывает негативное влияние, сопоставимое с пожилым возрастом и повышением артериального давления [158].

Последнее десятилетие ознаменовано большими успехами в области медицинской генетики. В лабораторную практику все шире внедряются молекулярно-генетические методики, позволяющие с максимальной точностью выявить наследственную предрасположенность к развитию заболевания. В большинстве случаев СД 2 типа рассматривается как полигенное заболевание. Ведущий вклад вносят гены, отвечающие за развитие ожирения, аномальный функционал жировой ткани, развитие инсулинорезистентности, дислипидемии, артериальной гипертензии. Генотип является немодифицируемым фактором риска развития СД 2 типа, при этом фенотип во многом зависит от воздействия негативных модифицируемых факторов [116].

Сахарный диабет является прогрессирующим заболеванием с высоким риском развития поражений сосудов уже на ранней стадии нарушения углеводного обмена и прогрессирования этих поражений по мере развития основного заболевания [44, 154]. СД угрожаем развитием тяжелых инвалидизирующих осложнений, таких как потеря зрения, язвенные поражения стоп, повышающие риск ампутаций нижних конечностей, и хроническая почечная недостаточность. У больных СД 2 типа уже на момент выявления этого заболевания часто наблюдаются признаки диабетической ретинопатии и нейропатии, а смертность больных с ранее недиагностированным сахарным диабетом 2 типа сравнима с той, что наблюдается у больных с установленным заболеванием [108].

В проведенном в Великобритании проспективном исследовании UKPDS было показано, что 50 % больных с впервые выявленным СД 2 типа уже имеют признаки сосудистых поражений [3].

Диабетическая ретинопатия (ДР) является распространенным сосудистым осложнением сахарного диабета и занимает одно из первых мест среди

причин, приводящих к полной потере зрения. Опасность этого осложнения состоит в том, что диабетическое поражение сетчатки глаза долгое время остается незамеченным. Больные не отмечают снижения зрения на ранних стадиях диабетической ретинопатии [4].

В ходе различных эпидемиологических исследований установлено, что частота выявления ДР зависит от длительности заболевания и качества компенсации углеводных нарушений в ходе болезни [4].

Изучение эпидемиологии ДР при СД 2 типа представляет некоторую трудность в связи с тем, что, как правило, не удается установить точную дату начала заболевания. Так, в ходе ряда исследований показано, что ДР в любой её стадии выявляется у 20 - 30% больных СД 2 типа на момент постановки диагноза. С помощью регрессионного анализа установлено, что длительность периода отсутствия изменений на глазном дне до постановки диагноза СД типа 2 у большинства больных составляет 7 лет. Через 10 - 15 лет после выявления заболевания частота развития ДР повышается до 60 - 80%, а через 20 - 25 лет до 80 - 95% [4, 58].

Диабетическая нефропатия (ДН) - одно из наиболее грозных и часто встречающихся сосудистых осложнений сахарного диабета [79, 99].

Эпидемиология ДН при СД 2 типа изучена недостаточно, поскольку установить точно время начала заболевания, как правило, трудно. Кроме того, СД 2 типа, развиваясь у лиц пожилого возраста, может наслаиваться на другие сопутствующие или конкурирующие заболевания, в связи с этим оценить частоту развития истинно ДН достаточно сложно. Установлено, что микроальбуминурия обнаруживается у 15 - 40% больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа [6].

В 2010 г. опубликованы данные о распространённости хронической болезни почек (ХБП) у взрослых с недиагностированным СД 2 типа и предиабетом в США [141]. Частота выявления ХБП с поправкой на возраст, пол и этническую

принадлежность составила 24,2%, 17,1% и 11,8% для лиц с недиагностированным СД, предиабетом и нормальной толерантностью к глюкозе, соответственно.

Терминальная стадия хронической почечной недостаточности является причиной смерти больных СД 2 типа значительно реже (5 - 10% случаев), чем больных СД 1 типа (40%). Это объясняется тем, что у больных СД 2 типа с развернутой клинической картиной поражения почек, как правило, одновременно имеется весь спектр факторов риска сердечно-сосудистой патологии, которая и является наиболее частой причиной смерти таких больных [6, 31, 58].

Поражение нервной системы при диабете принято называть нейропатией (НП). Многочисленные исследования показали, что при манифестации диабета у 7,5 - 10,0% больных уже имеются определенные признаки диабетической полинейропатии. Через 5 лет от начала заболевания они выявляются у 12,5 - 14,5% больных, а через 25 лет – более чем у 50% [15].

Более 40% всех, не обусловленных травмой, ампутаций нижних конечностей проводится в связи с синдромом диабетической стопы и гангреной нижних конечностей. Дистальная полинейропатия и автономная нейропатия являются причинами низкого качества жизни, нарушения трудоспособности и инвалидизации у большого количества больных сахарным диабетом [15, 108].

Основными причинами смерти больных сахарным диабетом являются сердечно - сосудистые, цереброваскулярные болезни (ЦВБ) и инфекции [4, 58, 108]. Увеличение смертности среди больных СД, по сравнению с популяцией в целом во многом связано с повышением риска кардиоваскулярных заболеваний.

Таким образом, раннее выявление нарушений углеводного обмена является актуальной задачей. При своевременной постановке диагноза ранних стадий нарушений углеводного обмена (НГН/НТГ) появляется возможность начать лечение, что позволит существенно снизить риск развития тяжёлых, инвалидизирующих сосудистых осложнений синдрома гипергликемии, требующих

фармакологической коррекции и хирургического вмешательства, а, следовательно, серьёзных экономических затрат системы здравоохранения.

1.2 Вопросы патогенеза сахарного диабета 2 типа

СД 2 типа – достаточно гетерогенное, патогенетически сложное, прогрессирующее заболевание. Выделяют 5 кластеров СД. Первый и второй кластеры характеризуются преимущественным дефицитом секреции инсулина, третий кластер сопровождается выраженной инсулинорезистентностью. Четвертый и пятый кластеры включают в основном людей старшей возрастной группы и имеют более благоприятный прогноз [11].

Причины развития СД 2 типа, несмотря на многочисленные интенсивные исследования, до настоящего времени до конца не изучены, но установлено 11 патогенетических механизмов: дефект секреции инсулина, сниженный инкретиновый эффект, дефект секреции глюкагона, липотоксичность, инсулинорезистентность, снижение потребления глюкозы мышцами, гиперпродукция глюкозы печенью, увеличение аппетита и снижение утреннего выброса дофамина, нарушение синтеза ГПП-1 нефизиологической микробиотой, дисрегуляция иммунитета, увеличение реабсорбции глюкозы почками и глюкозотоксичность [3, 40, 82, 113, 161].

В настоящее время представлена убедительная доказательная база, что первоначальный дефект, лежащий в основе СД – патология на уровне β - клеток поджелудочной железы [12]. Исходно существует генетическая предрасположенность к нарушению их функциональной активности [3]. Этот дефект в полной мере реализуется при неблагоприятных условиях внешней среды и воздействии стрессовых факторов: ожирение, гиперлипидемия, системное воспаление и инсулинорезистентность (ИР). Перечисленные компоненты метаболической перегрузки требуют повышенного образования инсулина [12].

В реализации эффектов липотоксичности ключевую роль играют свободные жирные кислоты (СЖК), которые являются основным энергетическим субстратом для многих тканей организма. Повышение уровня СЖК приводит к стимуляции печеночного и почечного глюконеогенеза, подавлению транспорта глюкозы на уровне мышц, конкуренции с глюкозой за использование в качестве оксидативного топлива, подавлению секреции инсулина [3].

Инсулинорезистентности периферических тканей отводится центральное место в развитии нарушений углеводного обмена, которые являются основными компонентами МС [3, 14]. Не менее важная роль в развитии метаболических нарушений наряду с ИР принадлежит и абдоминальному ожирению [21]. Клетки висцеральной жировой ткани секретируют ряд адипокинов [3, 12, 40]. Некоторые адипокины обладают противовоспалительным и кардиозащитным действием (оментин, апелин, адипонектин). Другие служат провоспалительными эффекторами (лептин, висфатин, фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), резистин, белок, связывающий жирные кислоты адипоцитов), оказывая пагубное влияние на функцию β – клеток и сердечно-сосудистую систему [12]. Следует привести краткую характеристику некоторых из них. Так, у пациентов с СД 2 типа и избыточной массой тела выявлена прямая корреляция между уровнем лептина и массой жировой ткани [110]. Также выявлена положительная корреляция между ФНО- α и массой жировой ткани + инсулинорезистентностью. Причиной этого является подавление адипокином в адипоцитах экспрессии глюкозного транспортера 4-го типа, инсулинового рецептора и субстрата рецептора инсулина, а также паракринная индукция базального липолиза, что способствует увеличению циркулирующих свободных жирных кислот и прогрессированию инсулинорезистентности [152]. Адипонектин подавляет глюконеогенез в печени, системную воспалительную реакцию, активирует окисление жирных кислот в скелетных мышцах, способствует дифференцировке макрофагов в направлении противовоспалительного фенотипа, препятствует апоптозу β - клеток

поджелудочной железы [12]. Оментин -1 обладает антиоксидантными и антиатерогенными свойствами. Снижение его уровня в сыворотке крови у лиц с ожирением и инсулинорезистентностью можно рассматривать как биомаркер ССЗ [46, 29].

Инкретины являются гормонами желудочно - кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина [6]. Самыми биологически активными инкретинами являются глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид – 1 (ГПП-1). Их высвобождение в кишечнике происходит сразу же вслед за приемом пищи с дальнейшим значительным повышением концентрации через 10 - 15 минут [12]. У здоровых людей инкретины обеспечивают секрецию 50-70% всего постпрандиального инсулина. Модулятором их активности в условиях нормогликемии служит ГИП. Снижение инкретинового эффекта является ранним маркером β -клеточной дисфункции и обусловлено в первую очередь снижением массы β -клеток в сочетании с уменьшением активности ГИП. Данный феномен обнаруживается уже на стадии нарушенной толерантности к глюкозе и у лиц с ожирением [146].

СД 2 типа является «бигормональным» заболеванием, характеризующимся дисфункцией как α -, так и β -клеток [3, 40]. В исследовании Шестаковой Е.А., в 2014 году [66] автор обнаружила выраженную гиперглюкагонию ещё на стадии изолированной нарушенной гликемии натощак, высказав предположение о важной роли глюкагона в формировании гипергликемии натощак.

Следует отметить, что глюкозотоксичность, как один из патофизиологических дефектов, лежащих в основе патогенеза СД 2 типа, начинает проявляться в первую очередь на уровне β -клеток поджелудочной железы при концентрации глюкозы в крови $\geq 8,0$ ммоль/л [3]. Хроническая гипергликемия и глюкозотоксичность являются основными инструментами прогрессирования СД 2 типа и потери инсулинсекретирующей функции β -клеток поджелудочной железы

[2, 40]. Коррекция гипергликемии при нарушениях углеводного обмена ведет к улучшению секреции инсулина и периферической чувствительности к инсулину [122]. Таким образом, возможно, необходимо изменить концепцию СД 2 типа в сторону ургентного состояния, требующего быстрого вмешательства, а не хронического прогрессирующего заболевания.

1.2 Медикаментозная профилактика сахарного диабета 2 типа

Залогом успешного управления СД 2 типа как хронического неинфекционного заболевания является предупреждение его возникновения и прогрессирования. Различают первичную, вторичную и третичную профилактику заболевания. Первичная профилактика направлена на устранение факторов риска заболевания и предупреждение возникновения патологического процесса, вторичная - на наиболее раннее его выявление, а третичная - на предотвращение прогрессирования уже диагностированной болезни и предупреждение развития осложнений [5].

В рамках Всемирного конгресса по инсулинорезистентности «Диабет и сердечно-сосудистые заболевания», прошедшего в 2020 году, особое внимание было уделено висцеральной жировой ткани у пациентов с СД 2 типа. Было подчеркнуто, что в рамках современной стратегии управления СД 2 типа важно стремиться не только к уменьшению ее объема, но и к снижению активности воспалительного процесса, что может стать самостоятельной терапевтической целью [12]. Переосмысление роли жировой ткани в процессах атерогенеза, протромботического состояния, хронического воспаления, механизмах инсулинорезистентности и формирования секреторного дефекта β - клеток актуализирует значимость снижения избыточной массы тела у пациентов с СД 2 типа в рамках первичной и вторичной профилактики ССЗ [26].

В 2018г. конгресс Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) открылся лекцией К. Бернара «Профилактика СД 2 типа - мечта, которая осуществилась», которую прочитал Туомилето Я., исследователь из Финляндии. Туомилето Я. показал, что после выявления предпосылок для развития СД 2 типа, профилактика должна проводиться на протяжении 10-12 лет, пока β -клетки поджелудочной железы функционально активны. Очень важным условием профилактики СД 2 типа является возможность идентификации периода риска, то есть предиабета. Для его идентификации рекомендуется определение уровня глюкозы натощак и проведение ПТТГ. Показатель гликированного гемоглобина, по его мнению, недостаточно чувствителен [20].

Согласно классификации ВОЗ (1999), начальные нарушения углеводного обмена не являются заболеванием - это предстадия СД 2 типа, которая может перейти, а может и не перейти в стадию явного диабета [166].

Эпидемиологические исследования DECODE, Paris Study показали, что НТГ (или постпрандиальная гипергликемия) является независимым мощным фактором риска преждевременной смертности от сердечно-сосудистых осложнений [27]. Исследование DECODE продемонстрировало, что повышение гликемии через 2 часа после пищевой нагрузки более 8-9 ммоль/л сопровождается двукратным повышением риска сердечно-сосудистой смертности, а выше 14 ммоль/л - трёхкратным повышением риска.

При этом у пациентов с НТГ уровень гликемии натощак и показатель гликированного гемоглобина (HbA_{1C}) могут оставаться в пределах нормальных значений [150].

Следовательно, для предупреждения высокой сердечно-сосудистой смертности и других осложнений синдрома гипергликемии необходимо более раннее начало лечения начальных нарушений углеводного обмена.

Популяция лиц с предиабетом является неоднородной. К развитию НТГ и НГН приводят разные патофизиологические нарушения. Так, при изолированной

НГН имеется сниженная первая фаза (0-10 мин.) инсулинового секреторного ответа на внутривенное введение глюкозы, сниженная ранняя фаза (первые 30 мин.) инсулинового ответа при пероральном введении глюкозы, однако ключевым дефектом при НГН является инсулинорезистентность ткани печени. Таким образом, сочетание печеночной ИР и дефекта секреции инсулина у лиц с НГН приводит к чрезмерной продукции глюкозы печенью и в результате к повышенному уровню гликемии натощак и в течение 1 часа ПТТГ. Однако сохраненная поздняя фаза секреции инсулина в сочетании с нормальной чувствительностью к инсулину мышечной ткани позволяет в дальнейшем возвращать уровень гликемии к нормальным значениям [40].

При изолированной НТГ дефект секреции инсулина (дефицит ранней и поздней фаз инсулиновой секреции) в сочетании с периферической инсулинорезистентностью после нагрузки глюкозой приводит к пролонгированной гипергликемии. Нормальный уровень глюкозы натощак при этом связан с отсутствием повышенной эндогенной продукции глюкозы и печеночной инсулинорезистентности. Предполагается, что развитие НТГ провоцируется сниженной физической активностью (нарушается периферический инсулин-стимулированный захват глюкозы), неправильным питанием [133].

При одновременном сочетании НГН и НТГ задействованы патогенетические механизмы, характеризующие оба состояния. Имеются серьезные дефекты как периферической, так и печеночной чувствительности к инсулину в сочетании с прогрессирующим снижением функции β -клеток. Кроме того, развивающаяся при НТГ постпрандиальная гипергликемия сама по себе губительно воздействует на остаточную секрецию β -клеток поджелудочной железы [3]. Поэтому вполне оправдан метод профилактики СД 2 типа, направленный на снижение всасывания глюкозы после еды.

В настоящее время возможности профилактики СД 2 типа сведены к применению немедикаментозных и медикаментозных методов лечения [67, 83, 89,

95, 117, 118, 121, 127, 145]. Эффективность и безопасность немедикаментозных способов профилактики СД 2 типа - активного изменения образа жизни - не вызывает никаких сомнений и требует как можно более широкого внедрения не только в группах высокого риска, но и в рамках популяционных мероприятий.

При отсутствии модификации образа жизни у 37% лиц с начальными нарушениями углеводного обмена развивается СД 2 типа в течение 4 лет в сравнении с 20% новых случаев СД в группе лиц, увеличивших физическую активность. Польза, связанная с двигательной активностью, отмечалась и при длительном наблюдении за данными группами - в течение 10 лет [163].

Снижение массы тела является важнейшим элементом профилактики СД 2 типа. Известны результаты исследования по Программе Профилактики Сахарного Диабета (Diabetes Prevention Program), проведённого в США с участием 3234 человек и финского исследования Diabetes prevention Study (DPS) [86, 87]. В DPP и Finnish DPS все пациенты исходно имели НТГ, ожирение (в среднем ИМТ>30кг/м²), средний возраст старше 50 лет. В обоих исследованиях было установлено, что в течение 3 лет у лиц, кардинально изменивших образ жизни (соблюдение диеты с низким содержанием животных жиров, выполнение физических нагрузок общей продолжительностью 150 минут в неделю), относительный риск развития СД 2 типа у лиц с НТГ уменьшился на 58%. В обоих случаях после прекращения активного наблюдения за пациентами их масса тела вновь нарастала.

Немедикаментозные способы профилактики (модификация образа жизни - изменение диеты и увеличение физической активности) характеризуются крайне низкой степенью приверженности к их соблюдению. У лиц с начальными нарушениями углеводного обмена должны быть предприняты как можно более ранние интенсивные медикаментозные вмешательства по устранению глюкозотоксичности и нормализации углеводного обмена. Известно большое количество исследований, продемонстрировавших высокую частоту конверсии

предиабета в СД 2 типа без проведения медикаментозной профилактики [70, 129, 130]. По данным метаанализа Xin Yi Xu et al. объединённый относительный риск развития СД 2 типа среди лиц с предиабетом по сравнению с нормогликемией составил 5,88 (95% ДИ : 5,02-6,89). Годовой уровень заболеваемости СД (на 1000 человек в год) среди лиц с предиабетом, определённым по различным критериям, варьировался от 2,2 до 212,15 с высокой гетерогенностью между исследованиями. В многомерном мета-регрессионном анализе у азиатского населения значительно увеличился относительный риск по сравнению с европейцами [168]. По данным когортного исследования CRONICAS среди пациентов с предиабетом совокупная частота развития СД 2 типа в течение 2,2 лет наблюдения варьировала от 5,5% до 28,8% [128]. Поэтому с учетом приведенных данных с каждым годом все более актуальным становится вопрос разработки и оптимизации способов медикаментозной профилактики СД 2 типа среди лиц с предиабетом.

Из медикаментозных способов профилактики рассматриваются: применение препаратов, воздействующих на инсулинорезистентность, снижающие всасывание глюкозы, восстанавливающие 1-ю фазу секреции инсулина и препараты для снижения массы тела [7, 8, 9, 20, 37, 63, 81]. Контроль массы тела является одной из первоочередных задач лечения пациентов с такой коморбидной патологией как ожирение в сочетании с нарушениями углеводного обмена [68].

Проведены многочисленные исследования по профилактике СД 2 типа с использованием метформина [33, 71, 104, 126, 131, 155]. Метформин относится к классу бигуанидов, является инсулиновым сенситайзером и подавляет избыточную продукцию глюкозы печенью [3, 38].

Механизм сахароснижающего действия метформина, прежде всего, связан с подавлением глюконеогенеза в печени, со снижением периферической инсулинорезистентности, с повышением чувствительности гепатоцитов к инсулину, угнетением в печени процессов гликогенолиза, а также с увеличением синтеза гликогена [3].

Основным механизмом, за счет которого происходит снижение продукции глюкозы печенью (ППП), является подавление печеночного глюконеогенеза (рис.1). Метформин снижает продукцию глюкозы из аланина, пирувата, лактата, глютамина и глицерола. Это происходит, прежде всего, вследствие торможения поступления перечисленных субстратов глюконеогенеза в гепатоциты и ингибирования его ключевых ферментов – пируваткарбоксилазы, фруктозо-1,6-бифосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы [3].

Ещё один механизм действия метформина обусловлен влиянием на инкретинзависимые механизмы регуляции метаболизма глюкозы. Установлено, что препарат увеличивает концентрацию инкретинов, в первую очередь ГПП-1, в значительной степени обуславливающего прандиальный инсулиновый ответ. Под действием метформина происходит снижение активности дипептидилпептидазы 4 – физиологического инактиватора ГПП-1. Метформин также может вызывать активацию экспрессии ГПП-1 рецепторов на поверхности β -клеток поджелудочной железы [42].

Рисунок 1. Механизм действия метформина



В недалеком прошлом ограничением к назначению метформина являлся возрастной лимит, который составлял 65 лет. Многолетний опыт использования метформина доказал эффективность и безопасность его применения у лиц пожилого возраста. При назначении метформина, прежде всего, следует учитывать наличие состояний, являющихся противопоказаниями к его применению [53].

Помимо перечисленных выше эффектов действия данного препарата, таких как снижение ИР и повышенной ПГП, метформин задерживает интестинальную абсорбцию глюкозы и обладает анорексигенным действием [38]. При использовании терапевтических доз метформина скорее имеет место именно задержка всасывания углеводов, т.к. общий объем введенной меченой глюкозы при этом не уменьшается. Безусловно, данный эффект метформина играет важную роль в нормализации суточной гликемии, т.к. «сглаживает» пики постпрандиального подъема гликемии, что предотвращает глюкозотоксическое действие последних на β -клетки. В исследованиях было показано, что метформин значительно повышает утилизацию глюкозы в кишечнике, усиливая там анаэробный гликолиз, как в состоянии насыщения, так и натощак. Так, клинические наблюдения показывают, что на фоне терапии метформином сахар крови даже после приема пищи снижается в среднем на 20 - 45% [3].

Обычно дневная доза метформина составляет 500-1500 мг, а максимальная суточная – до 2000 мг. Максимальное насыщение препаратом обычно достигается при дозе равной 2000 мг. В связи с этим, назначение более высоких доз считается нецелесообразным, т.к. не способствуют дальнейшему усилению антигипергликемического эффекта препарата. Метформин при необходимости прекрасно сочетается с любыми сахароснижающими и антигипергликемическими препаратами (в том числе и с инсулином) [там же, с.244].

Антигипергликемический и метаболический эффекты метформина известны более 50 лет, однако в последнее время внимание медицинского сообщества

приковано к негликемическим эффектам этого препарата, включающим кардиопротективное, гепатопротективное и онкопротективное действие, применение при лечении инсульта, болезни Альцгеймера и других патологических состояниях, сопровождающихся разрушением или дегенерацией клеток мозга [3, 149].

Метформин оказывает положительное влияние на факторы риска атеросклероза, обычно наблюдающиеся у пациентов на разных стадиях развития СД 2 типа. Так, метформин снижает концентрацию свободных жирных кислот и триглицеридов в плазме крови. Активирует фибринолиз и снижает агрегационные свойства тромбоцитов путем подавления активности ингибитора активатора тканевого плазминогена 1. Применение метформина не сопровождается прибавкой в весе, а при соблюдении диеты способствует его снижению [169]. Другим свойством метформина является повышение адаптивных возможностей кардиомиоцитов во время ишемии. И, наконец, самое главное, монотерапия метформином абсолютно безопасна в плане гипогликемии, что особенно важно на самых ранних стадиях развития СД 2 типа, таких как нарушенная гликемия натощак [3, 32, 38].

В американском исследовании DPP сравнивали эффективность интенсивного изменения образа жизни с эффективностью применения метформина (850 мг 2 раза в день) в профилактике СД 2 типа [86]. Пациенты в группе метформина не меняли привычного образа жизни и соблюдали стандартные рекомендации по диете и физическим нагрузкам. Риск развития СД 2 типа снизился на 58% у лиц, изменивших образ жизни, и только на 31% - у лиц на метформине. При этом применение метформина оказалось малоэффективным у пациентов в возрасте старше 60 лет без ожирения ($\text{ИМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$), но одинаково эффективным (как и изменение образа жизни) у более молодых пациентов с $\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$. Сходные данные в индийском исследовании IDPP также показали высокую эффективность метформина (250 мг x 2 раза в день) в профилактике СД 2 типа. Так, через 3 года

риск развития СД 2 типа у лиц с НТГ, получавших метформин, снизился на 26,4%. В группе изменения образа жизни- на 28,5%, при комбинации метформина и модификации образа жизни- на 28,2% [144].

В течение последних лет метформин рядом авторов предлагается в качестве «омолаживающего» препарата, основываясь на доклинических экспериментах с организмами низшего порядка и многочисленных ретроспективных данных о благоприятных последствиях для здоровья пациентов с СД 2 типа. Большие проспективные, плацебо – контролируемые исследования планируются в экспериментальной стадии или в процессе, чтобы найти новое применение (или показания) для стареющей популяции. Campbell et al. пришли к выводу, что «снижение смертности от всех причин и болезней старения, связанных с использованием метформина, позволяет предположить, что метформин может продлевать жизнь и положительно влиять на здоровье, действуя в качестве геропротекторного агента» [80].

19 февраля 2019 года началось исследование VA-IMPACT. Планируется изучить 7868 пациентов с предиабетом и атеросклеротическими заболеваниями в течение 4,5 лет двойным слепым методом. Группа участников будет разделена на тех, кто принимает метформин с пролонгированным высвобождением и тех, кому даётся плацебо. Развитие онкологического заболевания и СД 2 типа являются вторичными конечными точками. В случае исследования TAME планируется, что в нём примут участие 3000 пожилых людей (65-79 лет) без СД, а также люди с хроническими заболеваниями. Планируется включение пациентов с НГН/НТГ [98].

Длительный приём метформина связан с повышенным риском дефицита витамина В12 и витамина В6, что может привести к увеличению риска когнитивной дисфункции [142].

В последние годы в качестве средства профилактики СД 2 типа стали рассматриваться препараты группы ингибиторов SGLT2. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании Pre-D прием

дапаглифлозина в дозе 10 мг в сутки у больных с предиабетом приводил к снижению массы тела, индекса массы тела, окружности талии, уровня глюкозы натощак и мочевой кислоты с тенденцией к повышению чувствительности к инсулину без изменения его секреции [143].

Разработка группы ингибиторов α -глюкозидазы началась в конце 1960-х годов. Идея состояла в том, чтобы блокировать деятельность особых ферментов кишечника- α -глюкозидаз. Дисахариды и олигосахариды в кишечнике не всасываются, но под действием α -глюкозидазы расщепляются там до всасывающихся моносахаридов. Первые ингибиторы α -глюкозидазы, полученные из пшеничной муки, действовали только на панкреатическую α -амилазу, поэтому клинический эффект был выражен слабо. Спустя некоторое время из культуры *Actinoplanes utanhensis* был выделен псевдотетрасахарид, который впоследствии был назван акарбозой [54].

Механизм действия ингибиторов α -глюкозидазы в первую очередь связан с их влиянием на ферменты, расположенные в «щеточной кайме» энтероцитов. Акарбоза обратимо и конкурентно ингибирует α -глюкозидазы, глюкомилазу, суκραзу, декстриназу, мальтазу и лишь в небольшой степени α -амилазу [5]. Вследствие фармакокинетических особенностей данного лекарственного средства действие его в основном происходит в верхней части тонкого кишечника. В дистальной части тонкого кишечника способность ингибировать α -глюкозидазы ослабляется, поэтому непереваренные олиго- и дисахариды все же расщепляются на моносахариды и всасываются внутрь энтероцитов. Таким образом, ингибиторы α -глюкозидазы замедляют процессы ферментирования сложных углеводов и, как следствие, уменьшают скорость всасывания продуктов ферментирования (моносахаридов) [32]. Соответственно, не происходит резкого подъема уровня гликемии после еды. На процесс всасывания простых углеводов (глюкозы, фруктозы) акарбоза не оказывает влияния, поэтому антигипергликемическое действие ингибиторов α -глюкозидазы проявляется лишь при преимущественном

употреблении в пищу сложных углеводов (продуктов, содержащих крахмал, декстрины, дисахариды) [37].

Ингибиторы α -глюкозидазы действуют непосредственно в тонком кишечнике. Лишь 2% от поглощенной дозы акарбозы всасывается и попадает в системный кровоток, а основную часть акарбозы в итоге расщепляют населяющие тонкий кишечник микроорганизмы. Период полувыведения акарбозы из плазмы крови составляет около 2 ч, элиминация осуществляется почками [37]. На фоне приема акарбозы фармакокинетика метформина не изменяется [3].

Проведены исследования, изучавшие возможность профилактики СД 2 типа у лиц с НТГ при применении препарата из группы ингибиторов α -глюкозидазы-акарбозы [54]. Исследование STOP-NIDDM включало 1419 пациентов с НТГ (средний ИМТ 31 кг/м², средний возраст 55 лет). Максимальная доза акарбозы составляла 300 мг в сутки. Через 3,3 года риск развития СД 2 типа снизился на 25%, уменьшилась частота возникновения любого сердечно - сосудистого события на 49% [81].

В России эффективность акарбозы оценена у 383 пациентов с НТГ в открытой рандомизированной программе «Апрель», в которой целевых значений постпрандиальной гликемии достигли 74% и 66% пациентов, получающих 150 мг и 300 мг в сутки препарата соответственно. Кроме того, у больных отмечено достоверное снижение массы тела, уменьшение объема окружности талии и уровня артериального давления [63].

В 2009г. R.Kawamori опубликованы результаты исследования длительностью 3 года, изучавшего эффективность другого препарата этой группы - воглибозы (voglibose) у 1780 лиц с НТГ в японской популяции. Применение воглибозы в дозе 0,2 мг x 3 раза в день снизило относительный риск развития СД 2 типа на 40% по сравнению с плацебо [119].

В работе Чернявской И.В. показано модифицирующее влияние воглибозы на показатели углеводного обмена у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и высоким сердечно - сосудистым риском [139].

В 2017 г. на 53-м конгрессе EASD были обнародованы результаты исследования ACE, которое изучало применение ингибиторов α - глюкозидазы у пациентов с НТГ и высоким кардиоваскулярным риском. Исследователи подтвердили преимущества использования препаратов этого класса в профилактике СД 2 типа. В группе пациентов, принимавших акарбозу 50 мг 3 раза в день, через 4,4 года риск развития СД 2 типа снизился на 18% [101, 102, 103].

Клинические и экспериментальные исследования, подтверждающие эффективность и безопасность использования этого класса препаратов у пациентов с нарушениями углеводного обмена – от НТГ до СД 2 типа, описаны и в публикациях профессора В.И. Панькива [138]. По всей видимости, данные этих исследований можно экстраполировать на весь класс ингибиторов α - глюкозидазы поскольку у его представителей общий механизм действия.

Также известны результаты одноцентрового параллельного двойного слепого рандомизированного клинического исследования PRELLIM, в котором проведено сравнение применения монотерапии метформином и комбинированной терапии метформином с линаглиптином. В исследование PRELLIM было включено 144 пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, которые были рандомизированы в группу линаглиптина + метформин (n=74) или группу метформина (n=70). В течение двух лет заболеваемость СД 2 типа была выше в группе метформина по сравнению с группой линаглиптина+метформин (OR 4,0 95% ДИ: 1,24-13,04, p=0,020) [148].

Нам не удалось обнаружить в доступной литературе результатов исследований по эффективности и безопасности комбинированной терапии метформином и ингибиторами α -глюкозидазы у лиц с НТГ.

В большом количестве рандомизированных клинических исследований было показано, что лечение ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у лиц с повышенным риском сердечно - сосудистых заболеваний было ассоциировано со значительным снижением риска развития СД 2 типа в качестве вторичного исхода (таблица 7) [13, 84, 134, 151]. К препаратам данной группы относят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ) и антагонисты ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (АРА).

Таблица 7 - Снижение относительного риска СД типа 2 на фоне применения и-АПФ или антагонистов АТ1 –рецепторов

Исследование	Блокатор РАС	Группа сравнения	Снижение относительного риска (RRR), %
HOPE	и-АПФ Рамиприл	Плацебо	34
CAPP	Каптоприл	бета- Блокатор/тиазид	14
ALLHAT	Лизиноприл	Амлодипин	21,6
ALLHAT	Лизиноприл	Хлорталидон	39,6
SOLVD	Эналаприл	Плацебо	22
INVEST	Трандолаприл+ Верапамил	Гипотиазид+ атенолол	15
	Антагонисты АТ1- рецепторов		
LIFE	Лозартан	Атенолол	25
SCOPE	Кандесартан	Плацебо	20
CHARM	Кандесартан	Плацебо	22
VALUE	Валсартан	Амлодипин	23

Суммируя вышеперечисленные исследования, можно утверждать, что и-АПФ и АРА оказывают схожий превентивный эффект в отношении развития СД 2 типа, снижая его риск, в среднем на 23%. Однако антигипертензивные препараты в настоящее время не рекомендуются в качестве профилактического средства по соображениям отдаленной безопасности и эффективности.

В течение последних лет внимание в вопросе медикаментозной профилактики СД 2 типа сместилось на использование инкретинов, обладающих положительными гликемическими и внегликемическими эффектами -

уменьшением уровня постпрандиальной гликемии, сохранением функциональной активности β -клеток, а также положительным и нейтральным эффектом в отношении снижения массы тела [85]. Наглядные данные о снижении скорости конверсии начальных нарушений углеводного обмена в СД 2 типа получены в исследовании SCALE, подтвердившем эффективность и безопасность использования инкретиномиметика лираглутида у лиц с висцеральным ожирением и предиабетом [140]. В настоящее время лираглутид в дозе 3 мг может быть использован для коррекции массы тела у лиц без нарушения углеводного обмена. Но широкое применение препарата ограничено высокой стоимостью.

Ряд стран с большой распространенностью СД 2 типа, оценившие уровень угрозы, который несет в себе СД 2 типа, как высокий, предприняли меры по внедрению системы профилактики СД 2 типа на уровне национальных систем здравоохранения. Так, в 2005 году в Российской Федерации определены приоритетные направления развития государства, направленные на повышение качества жизни населения, одним из которых является улучшение здоровья населения. С этой целью был разработан и начал реализовываться национальный проект «Здоровье». В России была принята целевая подпрограмма «Сахарный диабет», входящая в Федеральную целевую программу «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями» в соответствии с постановлением правительства Российской Федерации от 2007 года № 280 [47]. Целевыми ее индикаторами были выбраны продолжительность жизни больных сахарным диабетом и доля осложнений при сахарном диабете, то есть упор был сделан на третичную профилактику. Федеральная программа вторичной профилактики СД 2 типа, то есть предотвращения прогрессии предиабета в диабет отсутствует.

Задача профилактики СД 2 типа уже перестала носить чисто медицинский характер. Эта проблема всё больше приобретает государственные масштабы. Оптимизации алгоритма скрининга, диагностики и лечения ранних нарушений углеводного обмена и посвящена наша работа.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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 проходили профилактический медицинский осмотр и считались условно здоровыми. Профилактический медицинский осмотр проводился в различных медицинских учреждениях Тамбовской области и его технические детали нам известны не были.

Критерии включения в исследование: 1 этап а) пациенты, пришедшие на дополнительную диспансеризацию и согласные на обследование; возраст 18-80 лет; отсутствие НУО и сахароснижающей терапии в анамнезе. **Критерии включения в исследование: 1 этап б)** пациенты с выявленными по результатам диагностики 1а этапа начальными нарушениями углеводного обмена. **Критерии включения в исследование: 2 этап -** пациенты с выявленными начальными нарушениями углеводного обмена в процессе 1 этапа исследования, согласные на обследование через 10 лет после окончания периода активного наблюдения.

Критерии исключения из исследования 1 этапа а): выявление по результатам скрининга и диагностики СД 1 типа и СД 2 типа. **Критерии исключения из исследования 1 этапа б):** выявление СД 2 типа по результатам контрольных обследований в процессе наблюдения и лечения. **Критерии исключения из исследования 2 этапа:** выявление по результатам обследования СД 2 типа.

Критерии невключения в 1 и 2 этапы исследования: отказ от

исследования; беременность; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний; раннего послеоперационного периода; стадии обострения хронических заболеваний; пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда в ближайшие 6 месяцев.

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 «Fuguno». Забор крови осуществлялся в пробирки с ингибитором гликолиза, кодируемые крышкой серого цвета. Подготовку проб крови проводили по единой преаналитической методике (Международная организация стандартизации ISO, 2000 г.). Для классификации состояния углеводного обмена использовались утвержденные в РФ критерии ВОЗ (1999).

Главным условием включения людей в наше исследование являлось отсутствие выявленного при предшествующем скрининге в рамках ПМО любых нарушений углеводного обмена. Всем им повторно был проведен скрининг с тщательным соблюдением правил преаналитической подготовки образца крови: забор крови в пробирку, содержащую ингибитор гликолиза фторид натрия (2,5 мг NaF/мл крови), немедленное помещение пробирки в емкость со льдом до центрифугирования и отделения плазмы, хранение плазмы в холодильнике до проведения исследования [43, 44]. На каждого обследуемого заполнялась анкета с указанием контактных данных, имеющихся факторов риска развития СД 2 типа и результатов обследования (см. приложение № 2).

Факторами риска развития СД 2 типа мы считали следующие:

- возраст более 45 лет
- избыточная масса тела или ожирение ($ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$)

- абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин > 94 см и у женщин > 80 см)
- избыточная (4,0 - 4,5 кг) или низкая (2,0 - 2,5 кг) масса тела (МТ) при рождении
- низкая физическая активность
- артериальная гипертензия (АД \geq 140/90 мм. рт. ст. или медикаментозная антигипертензивная терапия)
- гиперхолестеринемия (общий холестерин \geq 5,2 ммоль/л)
- синдром поликистозных яичников
- нарушенная гликемия натощак или нарушенная толерантность к глюкозе в анамнезе
- отягощенная наследственность по СД
- гестационный СД или рождение ребенка массой тела >4 кг в анамнезе
- курение

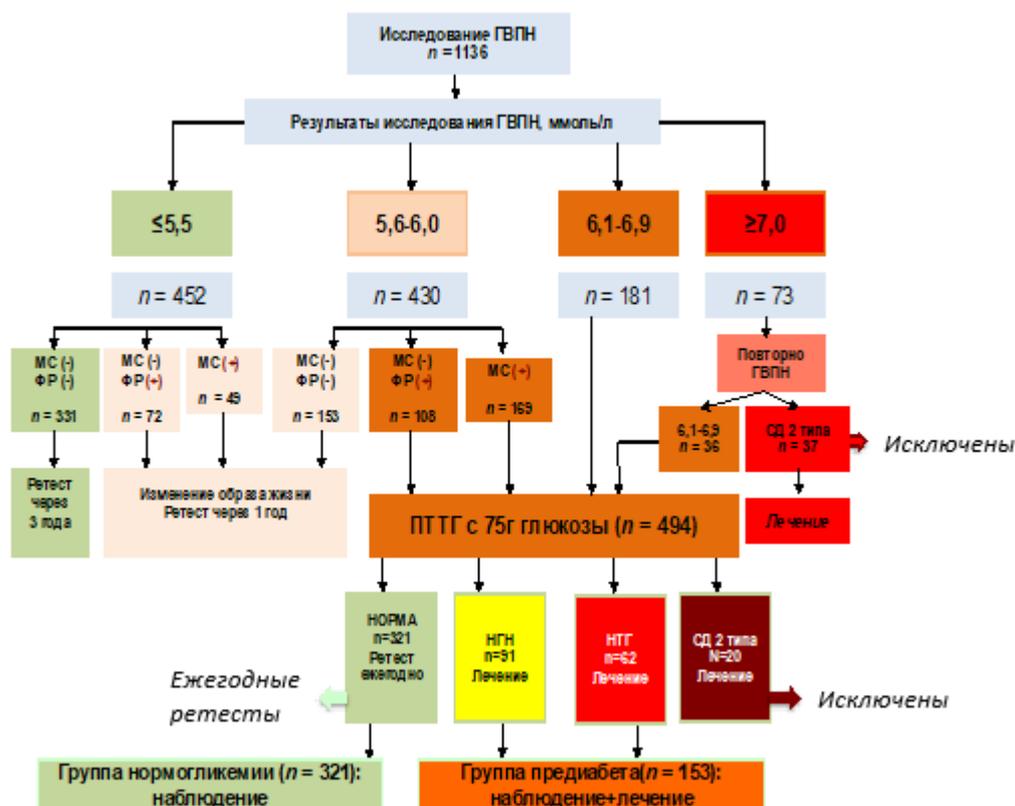
Одновременно с оценкой факторов риска развития СД 2 типа, определялись признаки метаболического синдрома. Согласно определению IDF (2006г.) основными клиническими проявлениями метаболического синдрома у лиц европеоидной расы являются центральное ожирение (окружность талии > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин) и два из следующих четырех факторов [56, 239]:

- повышение триглицеридов >1,7 ммоль/л (или гиполипидемическая терапия);
- снижение холестерина липопротеидов высокой плотности < 1,03 ммоль/л у мужчин и < 1,29 ммоль/л у женщин (или гиполипидемическая терапия);
- повышение артериального давления \geq 130/85 мм рт.ст.;
- содержание глюкозы в крови натощак \geq 5,6 ммоль/л или диагностированный ранее сахарный диабет 2 типа.

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.2).

В Российской Федерации неизменно придерживаются рекомендаций ВОЗ по диагностике СД 2 типа и промежуточных гипергликемий (таблица 8) [166].

Рисунок 2 - Распределение обследуемых лиц в начале исследования по результатам скрининга для дальнейшей диагностики состояния углеводного обмена



Категория гипергликемии классифицировалась в соответствии с критериями ВОЗ (1999, 2006).

Так, 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 глюкозы. Таким образом, 22,4% (254 из 1136) лиц, недавно прошедших профилактический медицинский осмотр и считающихся условно здоровыми, при повторном скрининге и строгом соблюдении всех требований к преаналитической подготовке пробы крови, сразу же потребовалась дальнейшая диагностика состояния углеводного обмена.

Таблица 8 - Категории гипергликемии ВОЗ, 1999г., 2006г.

	Уровень гликемии ммоль/л			
	цельная кровь		Плазма	
	Венозная	Капиллярная	Венозная	Капиллярная
Сахарный диабет				
Натощак	$\geq 6,1$	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$
через 2 часа после нагрузки 75г глюкозы	$\geq 10,0$	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$	$\geq 12,2$
Нарушенная толерантность к глюкозе				
Натощак	$< 6,1$	$< 6,1$	$< 7,0$	$< 7,0$
через 2 часа после нагрузки 75г глюкозы	$\geq 6,7 < 10,0$	$\geq 7,8 < 11,1$	$\geq 7,8 < 11,1$	$\geq 8,9 < 12,2$
Нарушенная гликемия натощак				
Натощак	$\geq 5,6 < 6,1$	$\geq 5,6 < 6,1$	$\geq 6,1 < 7,0$	$\geq 6,1 < 7,0$
через 2 часа после нагрузки 75г глюкозы	$< 6,7$	$< 7,8$	$< 7,8$	$< 8,9$

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 2003 году в необходимости снижения значения нормы ГВПН до уровня $\leq 5,5$ ммоль/л [93]. 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 – 6,1 - 6,9 ммоль/л. IDF в 2006 году в качестве компромисса предложила для исключения нарушений углеводного обмена у лиц с метаболическим синдромом проводить ПТТГ с 75 г глюкозы при ГВПН $\geq 5,6$ ммоль/л [107].

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 СД 2 типа (n=331) этим лицам был рекомендован ретест через три года, а при их наличии (n=121) - через год (рис.2).

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 обследованию. 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 МС, 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 факторов риска развития СД 2 типа, в связи с чем мы приняли решение уточнить состояние углеводного обмена проведением ПТТГ с 75 г глюкозы (рис.2).

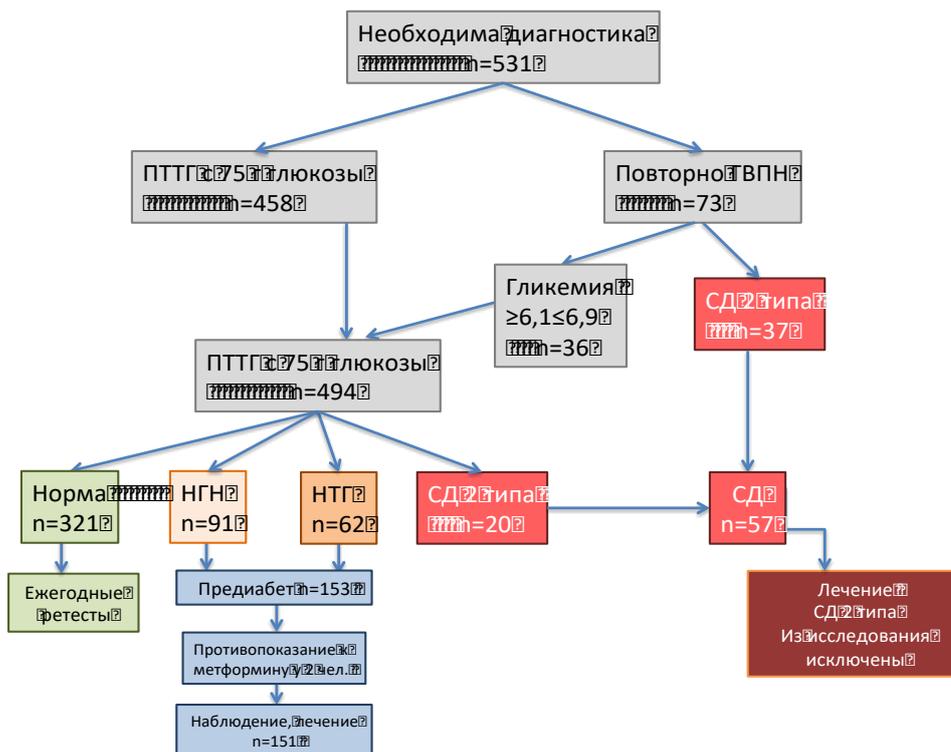
Таким образом, диагностические мероприятия в зависимости от исходного уровня ГВПН были проведены 531 обследуемому из 1136. У 37 человек из группы с ГВПН $\geq 7,0$ ммоль/л после повторного исследования ГВПН подтвердился СД 2 типа, в связи с чем им было назначено лечение и из дальнейшего наблюдения они были исключены. Согласно предложенному нами алгоритму, ПТТГ был проведен 494 пациентам (рис.3).

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 ФР СД 2 типа и МС. В подгруппе с ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л ФР СД 2 типа наблюдались в 1,6 раза (25,1% vs. 15,9%, $p < 0,001$), а МС - в 3,6 раза чаще (39,3% vs. 10,8%, $p < 0,001$) в сравнении с подгруппой с ГВПН $\leq 5,5$ ммоль/л.

Полученные результаты убедили нас в необходимости обязательного соблюдения рекомендаций IDF для исключения НУО у лиц с ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л и МС.

ПТТГ проводился утром, натощак (тесту предшествовало ночное голодание в течение 10-16 часов), на фоне не менее, чем 3-х дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов) и обычной физической активности. После забора венозной плазмы из кубитальной вены натощак обследуемый за время, не превышающее 5 минут, принимал 75 г глюкозы, растворенной в 250 мл воды. Повторное исследование уровня гликемии венозной плазмы проводилось через 2 часа после углеводной нагрузки [1].

Рисунок 3 - Распределение обследуемых лиц в зависимости от проведенных диагностических мероприятий и последующей терапии



Таким образом, 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 терапия, направленная на коррекцию гликемии. Так, при НГН назначалась монотерапия метформином в дозе, обеспечивающей гликемию натощак $\leq 5,5$ ммоль/л (от 250 до 1000 мг/сут в 22 часа), а при НТГ – его комбинация с акарбозой по схеме постепенного титрования дозы от 50 до 150 мг в сутки с целью снижения постпрандиальной гликемии.

Мы отдали предпочтение метформину в качестве препарата, воздействующего на инсулинорезистентность в связи с его соответствием основному требованию, предъявляемому к медикаментозному лечению на стадии предиабета - это полная безопасность препарата, прежде всего с точки зрения развития гипогликемических состояний и различных побочных эффектов.

У двух человек (1,3%) по одному из групп НГН и НТГ имелись противопоказания к метформину в виде хронической сердечной недостаточности. Они ограничились изменением образа жизни и были исключены из исследования, в связи с чем количество наблюдаемых лиц с предиабетом составило 151.

При назначении акарбозы учитывались следующие противопоказания [54]:

- хронические заболевания кишечника, патология желудочно-кишечного тракта с повышенным газообразованием;
- острые и хронические гепатиты, цирроз печени;
- острые панкреатиты;
- грыжи больших размеров;
- возраст менее 18 лет.

Указанных противопоказаний в наблюдаемой группе больных не было.

Использовалась следующая схема титрации дозы ингибитора α -глюкозидазы:

- в первую неделю лечения назначалась стартовая доза 50 мг внутрь с первым глотком пищи перед ужином;

- на второй неделе добавляли 50 мг акарбозы перед завтраком;
- на третьей неделе - 50 мг перед обедом;
- максимальная доза составила 150 мг/сут.

Акарбоза не вызывает системных побочных реакций. В результате действия α -глюкозидазы в толстый кишечник поступает значительное количество углеводов. Здесь они подвергаются процессам брожения с образованием большого количества газов. Вследствие этого у пациентов могут возникнуть метеоризм и диарея [32, 37]. Данные побочные эффекты в наблюдаемой группе больных не отмечались вследствие соблюдения принципов применения ингибиторов α -глюкозидазы с небольших доз с постепенным увеличением суточной дозы препарата.

На ежемесячном осмотре пациентов с НГН и НТГ оценивались результаты самоконтроля гликемии и АД, корректировалась доза метформина и антигипертензивная терапия, оценивалась динамика веса и ОТ. При каждом визите детально обсуждались основные аспекты соблюдения режима питания и диетических рекомендаций. При достижении целевого значения ГВПН ($\leq 5,5$ ммоль/л) кратность визитов уменьшалась до 1 раза в 3 месяца.

Рост пациентов измеряли на вертикальном ростомере, массу тела - на медицинских весах, исходя из чего вычислялся индекс массы тела Кетле (ИМТ). При оценке использовалась классификация ожирения, предложенная ВОЗ в 1997г. Массу тела считали нормальной при ИМТ 20-24,9 кг/м², избыточной - при ИМТ 25-29,9 кг/м², значение ИМТ 30 кг/м² и более считали признаком ожирения (WHO, 1997). Окружность талии (ОТ) определяли гибкой сантиметровой лентой как минимальную окружность туловища между 12-м ребром и *crista illiaca*. Нормативные значения ОТ для мужчин - менее 94 см, для женщин - менее 80 см.

Для оценки степени артериальной гипертензии (АГ) использовалась классификация рабочей группы по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и

Европейского общества кардиологов (European Society of cardiology, ESC) 2003, 2007, 2013 годов [49] (таблица 9).

Таблица 9 - Классификация артериальной гипертензии ESH/ ESC

Степень артериальной гипертензии	Артериальное давление, мм рт. ст.	
	Систолическое АД	Диастолическое АД
Оптимальное АД	<120	<80
Нормальное АД	<130	<85
Повышенное нормальное	130-139	85-89
1-я степень, «мягкая» АГ	140-159	90-99
2-я степень, умеренная» АГ	160-179	100-109
3-я степень, «тяжелая» АГ	≥180	≥110
Изолированная систолическая гипертензия	≥140	<90

В период активного наблюдения (первые три года исследования) пациентам ежегодно проводился ПТТГ с 75 г глюкозы, по результатам которого категория гипергликемии подтверждалась или реклассифицировалась. На обследование пациенты вызывались заблаговременно по телефону с напоминанием правил проведения теста.

В начале наблюдения все пациенты с нарушениями углеводного обмена были тщательно обследованы на предмет наличия осложнений синдрома гипергликемии. При выявлении осложнений им назначалась соответствующая терапия. Пациенты были консультированы окулистом, при необходимости кардиологом, неврологом и ангиохирургом. Осмотр глазного дна проводился окулистом посредством метода офтальмоскопии под мидриазом. Микроальбуминурия (МАУ) определялась в утренней порции мочи с использованием тест - полосок «Микраль-тест» (Roche, Швейцария). Нормативы: нормоальбуминурия - до 20 мкг/мл; микроальбуминурия - 20-199 мкг/мл; протеинурия - свыше 200 мкг/мл. Тактильная чувствительность определялась с помощью монофиламента с давлением 1 грамм. Определение болевой

чувствительности проводилось с использованием неврологической иглы в области проекции дистальной головки первой плюсневой кости. Вибрационная чувствительность оценивалась при помощи градуированного неврологического камертона, вибрирующего с частотой 128 Гц. Оценку температурной чувствительности проводили с помощью прибора Tip-term.

Для оценки уровней распространенности и первичной заболеваемости сахарным диабетом среди взрослого населения Тамбовской области были использованы данные годовых статистических отчетов областного медицинского информационно-аналитического центра управления здравоохранения Тамбовской области за 2011-2018 гг. [56].

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 СД 2 типа.

Концентрацию глюкозы венозной плазмы во всех случаях скрининга и диагностики 1 этапа исследования определяли в лаборатории ТОГБУЗ «Тамбовская центральная районная больница» на цифровом фотоэлектрокалориметре «APEL AP-101» производства компании «ApeL Co, Ltd», Япония (2005 года выпуска). Лабораторная диагностика состояния углеводного обмена в период 2 этапа исследования осуществлялась на биохимическом автоматическом анализаторе СА – 270 «Furuno» производства компании «Furuno Electric Co., Ltd.», Япония (2018 года выпуска).

На завершающем этапе исследования был проведён анализ эффективности внедрённых скрининговых мероприятий в масштабах области. В 2008г. в рамках выездного цикла сотрудниками кафедры эндокринологии и диабетологии ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России было проведено обучение

терапевтов и эндокринологов Тамбовской области вопросам скрининга и диагностики нарушений углеводного обмена среди пациентов с факторами риска развития СД 2 типа. Внедрённый ранее алгоритм был в последующем экстраполирован в масштабах Тамбовской области и использовался в повседневной работе врачей на протяжении последних 13 лет.

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. Количественные результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M - выборочное среднее, SD - стандартное отклонение. Категориальные (качественные) данные описаны с помощью частот, долей, процентов, с указанием доверительных интервалов, равные 95%. Достоверность различий определяли с помощью t -критерия Стьюдента. Результаты признавали значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$. Для выявления корреляционных зависимостей использовали линейный коэффициент корреляции Пирсона (r) или непараметрический метод Спирмена (r_s). При отсутствии нормального распределения сравниваемых совокупностей применялся непараметрический критерий U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения двух связанных (парных) выборок по уровню какого-либо количественного признака, измеренного в непрерывной или в порядковой шкале, использовался критерий Вилкоксона. 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. Для определения разницы между параметрами в различных группах использовали поправку Бонферрони для множественных сравнений. В расчете статистической значимости при анализе таблиц сопряженности для малых выборок использовался точный тест Фишера.

ГЛАВА 3

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Нормальная толерантность к глюкозе

В ходе проведения перорального теста толерантности с 75г глюкозы в 1-й год обследования было выявлено 64,9% (321 из 494) человек с нормальной толерантностью к глюкозе в возрасте от 22 до 70 лет (средний возраст $M \pm SD$: $47,91 \pm 8,78$). Общая клиническая характеристика группы больных с нормальной толерантностью к глюкозе представлена в таблице 10.

Таблица 10 - Клиническая характеристика лиц с нормальной толерантностью к глюкозе (n=321)

Оцениваемые параметры	Результаты исследования
Мужчины	50 (15,6%)
Женщины	271 (84,4%)
Рожавшие женщины	253 (93,3%)
Средний возраст	$47,91 \pm 8,78$ (от 22 до 70 лет)
Возраст ≥ 45 лет	226 (70,4%)
Вес при рождении 4,0-4,5 кг	23 (7,2%)
Вес при рождении 2,0-2,5 кг	9 (2,8%)
Отягощенный анамнез по СД 2 типа	76 (23,6%)
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	289 (90,1%)
ОТ > 80 см (Ж) и > 94 см (М)	228 (84,1%) и 21 (42,0%)
Артериальная гипертензия	181 (56,4%)
Гиперхолестеринемия	171 (53,2%)
Рождение ребенка с МТ > 4000 г	57 (22,5%)
Гликемия натощак (ммоль/л)	$4,91 \pm 0,68$
Гликемия через 2 часа после 75 г глюкозы (ммоль/л)	$5,45 \pm 1,18$

Как видно из данной таблицы, все обследованные имели те или иные факторы риска развития сахарного диабета. У большинства были отмечены такие распространенные факторы риска, как возраст более 45 лет (70,4%), избыточная масса тела или ожирение (90,1%) и повышенное АД (56,4%). Гиперхолестеринемия в биохимическом анализе крови была выявлена у 171 человека (53,2%). Проявления метаболического синдрома имели 56,4% пациентов (181 из 321) - 163 женщины и 18 мужчин. Отягощенную наследственность по сахарному диабету имели 23,6% обследованных. Следует отметить, что сахарным диабетом страдали преимущественно родственники первой линии родства – мама и/или папа.

Всем пациентам с избыточной массой тела было назначено соблюдение гипокалорийной диеты с постепенным уменьшением суточного калоража пищи на 200-400 ккал в неделю и ведение пищевого дневника. При этом мужчинам с ожирением III ст. было рекомендовано снижать суточный калораж до 1500 ккал/сут., а женщинам с аналогичной степенью ожирения до 1200 ккал в сутки.

Помимо соблюдения диетических рекомендаций, пациентам с избыточной массой тела были рекомендованы дозированные физические нагрузки с поэтапным снижением веса на 2-3 кг в месяц. Данная категория обследованных была мотивирована на ежедневные пешие прогулки продолжительностью не менее 30 минут. Всем курящим пациентам (16,5%, 53 из 321) был рекомендован постепенный отказ от табакокурения. Пациентам с гиперхолестеринемией наряду с ограничением животных и термически обработанных жиров, были назначены препараты статинов в минимальных стартовых дозах и даны рекомендации последующего биохимического контроля липидограммы, трансаминаз и КФК.

Пациентам с артериальной гипертензией с учетом имеющихся противопоказаний и данных ЭКГ контроля, была назначена соответствующая гипотензивная терапия. Пациентам с неудовлетворительным АД контролем (АД >130/80 мм рт ст) в период обследования, находящиеся на монотерапии гипотензивным препаратом, была усилена антигипертензивная терапия в виде

соответствующей рациональной комбинации. Помимо медикаментозной терапии, пациентам с артериальной гипертензией было рекомендовано употребление пищевой соли не более 3 г в день.

У двоих обследованных (0,6%, 2 из 321) по данным электрокардиограммы (ЭКГ) был зарегистрирован постинфарктный кардиосклероз. Первый обследованный - женщина 55 лет перенесла в 2002г. острый инфаркт миокарда. Вторым обследованным - мужчиной 68 лет, у которого по данным ЭХО-КГ были выявлены рубцовые изменения в миокарде при отсутствии кардиальных жалоб. Оба пациента были старше 45 лет, имели признаки метаболического синдрома и находились на гипотензивной терапии по поводу АГ. Была проведена коррекция гипотензивной терапии. Женщине в связи с гиперхолестеринемией был назначен аторвастатин как гиполипидемическая терапия в стартовой дозе 10 мг 1 таб. после ужина под контролем биохимического анализа крови (липидного спектра, КФК, трансаминаз) 1 раз в месяц. Оба пациента были осмотрены кардиологом.

Следует отметить, что с каждым пациентом проводились индивидуальные беседы по соблюдению немедикаментозных и медикаментозных рекомендаций. На динамический осмотр пациенты являлись каждые 3 месяца. Контроль ПТТГ с 75г глюкозы был проведен на 2-й и 3-й годы наблюдения. На обследование пациенты вызывались заблаговременно по телефону с напоминанием правил проведения теста. В день визита пациенты являлись натощак после 12-часового голодания, забор венозной плазмы с целью определения гликемии осуществляли из кубитальной вены с последующим исследованием уровня общего холестерина. Вторым забор крови проводился через 2 часа после стандартной углеводной нагрузки и получения результата первого забора крови. Результаты теста пациенты ожидали в течение 1-2 часов с последующим обсуждением анализа.

Динамика углеводного обмена по результатам ПТТГ среди лиц с нормальной толерантностью к глюкозе и её оценка представлена в таблицах 11 и 11а, соответственно.

Таблица 11 - Изменение состояния углеводного обмена на 2-й и 3-й годы группы нормальной толерантности к глюкозе, выявленной по результатам ПТТГ на 1-й год наблюдения (n=321)

Результат теста	2-й год n = 224			3-й год n = 297			P
	Абс.	(%)	95% ДИ	Абс.	(%)	95% ДИ	
Норма	183	(81,7%)	76,1% -86,2%	234	(78,8%)	73,8% -83,1%	<0,001* 0,343**
НГН	19	(8,5%)	5,5% -12,9%	28	(9,4%)	6,6% -13,3%	
НТГ	22	(9,8%)	6,6% -14,4%	31	(10,4%)	7,5% -14,4%	
СД 2 типа	0	(0,0%)	0,0% -1,6%	4	(1,3%)	0,5% -3,4%	

p-значение согласно: * - дисперсионного анализа Фридмана (значимость динамики в целом за все годы наблюдения), ** - критерия Неменьи (значимость различий между 2-м и 3-м годами наблюдения)

Таблица 11а - Оценка динамики состояния углеводного обмена за 3 года наблюдения группы нормальной толерантности к глюкозе, выявленной по результатам ПТТГ на 1-й год наблюдения (n=321)

Результат теста (состояние)	Значимость динамики состояния в целом				Значимость динамики результата теста (отдельно «норма-не норма», «НГН-не НГН», «НТГ-не НТГ», «СД 2 – не СД 2»)			
	P ₁₋₂₋₃	множественные сравнения			P _{T(1-2-3)}	множественные сравнения		
		P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃		P _{T(1-2)}	P _{T(2-3)}	P _{T(1-3)}
Норма					<0,001	<0,001	0,022	<0,001
НГН	<0,001	0,033	0,343	<0,001	<0,001	<0,001	0,222	<0,001
НТГ					<0,001	<0,001	0,222	<0,001
СД 2 типа					0,018	1,000	0,134	0,134

p-значения согласно: P₁₋₂₋₃ - дисперсионного анализа Фридмана (значимость динамики состояния в целом за весь период наблюдения), P₁₋₂ - теста Неменьи (значимость различий в состоянии между первым и вторым годом наблюдения), P₂₋₃ - теста Неменьи (значимость различий в состоянии между вторым и третьим годом наблюдения), P₁₋₃ - теста Неменьи (значимость различий в состоянии между первым и третьим годом наблюдения), P_{T(1-2-3)} - Q-критерия Кокрена (значимость динамики отдельного состояния, например, в первой строчке - "нормы", за весь период наблюдения), P_{T(1-2)} - теста Мак-Немара (значимость различий в конкретном состоянии между первым и вторым годом наблюдения), P_{T(2-3)} - теста Мак-Немара (значимость различий в конкретном состоянии между вторым и третьим годом наблюдения), P_{T(1-3)} - теста Мак-Немара (значимость различий в конкретном состоянии между первым и третьим годом наблюдения). Индивидуальные p-значения теста Мак-Немара (P_{T(1-2)}, P_{T(2-3)}, P_{T(1-3)}) следует сравнивать со скорректированным по Бонферрони уровнем значимости α=0,0167

Из группы с исходно нормальной толерантностью к глюкозе, выявленной по результатам ПТТГ на 1-й год наблюдения для проведения контрольного ПТТГ на 2-й год наблюдения были вызваны, но не явились 97 человек (30,2%). Нормальная толерантность к глюкозе по результатам ПТТГ на 2-й год наблюдения была подтверждена у 81,7% доступных для обследования пациентов (183 человек). Начальные нарушения углеводного обмена были выявлены у 18,3% доступных для обследования пациентов (41 человек), при этом НТГ регистрировалась чаще, чем НГН – 9,8% vs. 8,5%, соответственно. Аналогично пациентам с ранними НУО, выявленным на 1-м году наблюдения, пациентам с выявленной на 2-м году НГН был назначен метформин в стартовой дозе 500 мг 1 таб. в 22:00, с НТГ – комбинация метформина (500 мг в 22:00) и акарбозы (по схеме титрования от 50 до 150 мг, изложенной в инструкции препарата). Максимальная доза метформина, потребовавшаяся для достижения нормативных значений гликемии натощак, составила 500 мг. На 2-й год наблюдения в группе исходно нормальной толерантности к глюкозе, сформированной по результатам ПТТГ на 1-й год наблюдения пациентов с СД 2 типа нами выявлено не было.

На 3-й год для проведения контрольного ПТТГ были вызваны все пациенты из группы, сформированной на 1-м году наблюдения (нормогликемия по результатам ПТТГ), в том числе не явившиеся на 2-й год. Не явилось гораздо меньшее количество обследуемых – 7,5% (24 человека). Нормальная толерантность к глюкозе по результатам ПТТГ на 3-й год наблюдения была выявлена у 234 (78,8%) доступных для обследования пациентов, среди которых в предыдущий 2-й год обследования: у 107(45,7%) была нормогликемия, у 15 (6,4%) НГН, у 16 (6,8%) НТГ и 96 (41,0%) человек не проходили обследование.

Следует отметить, что среди 234 человек с нормальной толерантностью к глюкозе по результатам ПТТГ на 3-й год наблюдения у 31 (13,2%) пациента на 2-й год обследования регистрировался предиабет и на фоне медикаментозной

профилактики СД 2 типа в течение одного года нормализовалось состояние углеводного обмена.

На 3-й год обследования начальные нарушения углеводного обмена были выявлены у 19,8% доступных для обследования пациентов (59 человек), при этом также как и на 2-й год наблюдения, чаще диагностировалась НТГ - у 10,4% (31 человек). НГН по результатам ПТТГ на 3-й год наблюдения была выявлена у 28 (9,4%) пациентов, среди которых в предыдущий 2-й год обследования: у 25(89,2%) была нормогликемия, у 2 (7,1%) НГН и у 1 (3,6%) НТГ. НТГ по результатам ПТТГ на 3-й год наблюдения была выявлена у 31 (10,4%) пациентов, среди которых в предыдущий 2-й год обследования: у 24 (77,4%) была нормогликемия, у 2 (6,4%) НГН и у 5 (16,1%) НТГ.

Аналогично пациентам с ранними нарушениями углеводного обмена, выявленным на 1-м и 2-м годах наблюдения, пациентам с выявленной на 3-м году НГН был назначен метформин в стартовой дозе 500 мг 1 таб. в 22:00, с НТГ - комбинация метформина (500 мг в 22:00) и акарбозы (по схеме титрования от 50 до 150 мг, изложенной в инструкции препарата). Пациентам, у которых установленный на 2-м году наблюдения диагноз НГН или НТГ был подтвержден по результатам ПТТГ на 3-м году наблюдения, было рекомендовано продолжить прежнюю терапию.

В группе исходно нормальной толерантности к глюкозе, выявленной по результатам ПТТГ на 1-й год наблюдения при проведении ПТТГ на 3-й год: СД 2 типа был выявлен у 1,3% доступных для обследования пациентов (4 человека), среди которых в предыдущий 2-й год обследования: у 3(75,0%) была нормогликемия и 1 (25,0%) человек не проходил обследование.

Таким образом, 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 метаболического синдрома и/или факторов риска развития СД 2 типа. За три года риск СД 2 типа составил: 1,3%, 95% ДИ (0,5%-3,4%), частота СД 2 типа (95% ДИ): 0,6 (0,23-1,52) случаев на 100 человеко·лет наблюдения.

При обследовании пациентов с диагностированными предиабетом и СД 2 типа, хронических осложнений синдрома гипергликемии выявлено не было.

Из года в год в группе нормальной толерантности к глюкозе преобладали женщины, в связи с изначально низкой мотивацией мужчин к обследованию.

Среди 19 пациентов (2 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 35 до 64 лет (средний возраст $49,5 \pm 14,5$ года) с диагностированной НГН при проведении ПТТГ на 2-й год обследования 7 (36,8%) имели отягощенную наследственность по СД 2 типа. Среди мужчин размер ОТ превышал 94 см в течение всего периода наблюдения. Среди женщин отметились увеличение количества лиц с повышенным ОТ с 82% до 94%. Число лиц с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) увеличилось с 78% до 85%. Отрицательная динамика отмечена и при контроле АД - увеличение количества лиц с изолированной систолической артериальной гипертензией с 63% до 78% и повышенным диастолическим артериальным давлением (ДАД) с 52% до 78%. Гиперхолестеринемия увеличилась с 68% до 85%. На фоне прогрессирования имеющихся изменений МС (прибавка веса, увеличение цифр АД и уровня холестерина), через один год у данной категории обследованных был диагностирован предиабет.

Среди 22 пациентов (2 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 34 до 58 лет (средний возраст $46,1 \pm 12,3$ года) с диагностированной НТГ при проведении ПТТГ

на 2-й год обследования 8 (36,3%) имели отягощенную наследственность по СД 2 типа. Весь период наблюдения превышение ОТ сохранялось как у всех женщин, так и у одного мужчины. Лиц с избыточной массой тела (ИМТ 25-29,9 кг/м²) не было. Все обследованные имели ту или иную степень ожирения (ИМТ \geq 30 кг/м²) в течение всего периода наблюдения. Отрицательная динамика отмечена и при контроле АД - увеличение числа лиц с артериальной гипертензией с 77% до 95%. Гиперхолестеринемия возросла с 77% до 100%. Через один год у данной категории обследованных диагностирована НТГ.

Среди 4 пациентов (2 мужчин и 2 женщин) в возрасте от 46 до 69 лет (средний возраст $57,5 \pm 9,7$ года) с диагностированным СД 2 типа при проведении ПТТГ на 3-й год обследования 2 (50,0%) имели отягощенную наследственность по СД 2 типа. В период наблюдения все обследованные имели клинические признаки липотоксичности и метаболического синдрома: ожирение той или иной степени выраженности (ИМТ \geq 30 кг/м²), превышение порогового от нормы значения ОТ, увеличение числа лиц с артериальной гипертензией с 25% до 100%. Количество лиц с гиперхолестеринемией возросло с 50% до 75%. При детальном расспросе пациентов указанных выше категорий, отмечена слабая мотивация с их стороны к соблюдению диетических рекомендаций, режима физической активности и низкая приверженность к постоянному приему гипотензивных и гиполипидемических препаратов.

Динамика состояния углеводного обмена и её оценка на 2-й и 3-й годы наблюдения группы нормальной толерантности к глюкозе в зависимости от исходного уровня глюкозы венозной плазмы натощак представлена в таблицах 12, 12а, 13, 13а.

Таблица 12 - Изменение состояния углеводного обмена на 2-й и 3-й годы наблюдения группы нормальной толерантности к глюкозе, выявленной по результатам ПТТГ на 1-й год наблюдения, имеющие исходно ГВПН 5,6-6,0 ммоль/л (n=173)

Результат теста	2-й год <i>n</i> = 138				3-й год <i>n</i> = 150				p
	Абс.	(%)	95% ДИ		Абс.	(%)	95% ДИ		
Норма	111	(80,4%)	73,0%	-86,2%	116	(77,3%)	70,0%	-83,3%	<0,001*
НГН	10	(7,2%)	4,0%	-12,8%	13	(8,7%)	5,1%	-14,3%	0,784**
НТГ	17	(12,3%)	7,8%	-18,8%	19	(12,7%)	8,3%	-18,9%	
СД 2 типа	0	(0,0%)	0,0%	-2,6%	2	(1,3%)	0,4%	-4,7%	

р-значение согласно: * - дисперсионного анализа Фридмана (значимость динамики в целом за все годы наблюдения), ** - критерия Неменьи (значимость различий между 2-м и 3-м годами наблюдения)

Таблица 12а - Оценка динамики состояния углеводного обмена за 3 года наблюдения группы нормальной толерантности к глюкозе, выявленной по результатам ПТТГ на 1-й год наблюдения, имеющие исходно ГВПН 5,6-6,0 ммоль/л (n=173)

Результат теста (состояние)	Значимость динамики состояния в целом				Значимость динамики результата теста (отдельно «норма-не норма», «НГН-не НГН», «НТГ-не НТГ», «СД 2 – не СД 2»)			
	p ₁₋₂₋₃	множественные сравнения			p _{T(1-2-3)}	множественные сравнения		
		p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃		p _{T(1-2)}	p _{T(2-3)}	p _{T(1-3)}
Норма					<0,001	<0,001	0,381	<0,001
НГН	<0,001	0,055	0,784	0,008	0,002	0,004	0,677	0,001
НТГ					<0,001	<0,001	0,850	<0,001
СД 2 типа					0,135	1,000	0,480	0,480

р-значения согласно: p₁₋₂₋₃ - дисперсионного анализа Фридмана (значимость динамики состояния в целом за весь период наблюдения), p₁₋₂ - теста Неменьи (значимость различий в состоянии между первым и вторым годом наблюдения), p₂₋₃ - теста Неменьи (значимость различий в состоянии между вторым и третьим годом наблюдения), p₁₋₃ - теста Неменьи (значимость различий в состоянии между первым и третьим годом наблюдения), p_{T(1-2-3)} - Q-критерия Кокрена (значимость динамики отдельного состояния, например, в первой строчке - "нормы", за весь период наблюдения), p_{T(1-2)} - теста Мак-Немара (значимость различий в конкретном состоянии между первым и вторым годом наблюдения), p_{T(2-3)} - теста Мак-Немара (значимость различий в конкретном состоянии между вторым и третьим годом наблюдения), p_{T(1-3)} - теста Мак-Немара (значимость различий в конкретном состоянии между первым и третьим годом наблюдения). Индивидуальные р-значения теста Мак-Немара (p_{T(1-2)}, p_{T(2-3)}, p_{T(1-3)}) следует сравнивать со скорректированным по Бонферрони уровнем значимости α=0,0167

На 3-й год наблюдения сохранили нормальную толерантность к глюкозе 77,3% пациента, конверсия в НГН и НТГ произошла у 8,7% и 12,7%,

соответственно ($p < 0,05$). Частота СД 2 типа (95% ДИ): 0,59 (0,3-3,91) случаев на 100 человеко·лет наблюдения.

Таблица 13 - Изменение состояния углеводного обмена на 2-й и 3-й годы наблюдения группы нормальной толерантности к глюкозе, выявленной по результатам ПТТГ на 1-й год наблюдения, имеющие исходно ГВПН 6,1-6,9 ммоль/л (n=148)

Результат теста	2-й год n = 86				3-й год n = 147				p
	Абс.	(%)	95% ДИ		Абс.	(%)	95% ДИ		
Норма	72	(83,7%)	74,5%	-90,0%	118	(80,3%)	73,1%	-85,9%	<0,001* 0,307**
НГН	9	(10,5%)	5,6%	-18,7%	15	(10,2%)	6,3%	-16,2%	
НТГ	5	(5,8%)	2,5%	-12,9%	12	(8,2%)	4,7%	-13,7%	
СД 2 типа	0	(0,0%)	0,0%	-4,2%	2	(1,4%)	0,4%	-4,8%	

р-значение согласно: * - дисперсионного анализа Фридмана (значимость динамики в целом за все годы наблюдения), ** - критерия Неменьи (значимость различий между 2-м и 3-м годами наблюдения)

Таблица 13а - Оценка динамики состояния углеводного обмена за 3 года наблюдения группы нормальной толерантности к глюкозе, выявленной по результатам ПТТГ на 1-й год наблюдения, имеющие исходно ГВПН 6,1-6,9 ммоль/л (n=148)

Результат теста (состояние)	Значимость динамики состояния в целом				Значимость динамики результата теста (отдельно «норма-не норма», «НГН-не НГН», «НТГ-не НТГ», «СД 2 – не СД 2»)			
	p ₁₋₂₋₃	множественные сравнения			p _{T(1-2-3)}	множественные сравнения		
		p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃		p _{T(1-2)}	p _{T(2-3)}	p _{T(1-3)}
Норма					<0,001	<0,001	0,030	<0,001
НГН	<0,001	0,436	0,307	0,037	<0,001	0,008	0,264	<0,001
НТГ					0,001	0,074	0,121	0,001
СД 2 типа					0,368	1,000	1,000	1,000

р-значения согласно: p₁₋₂₋₃ - дисперсионного анализа Фридмана (значимость динамики состояния в целом за весь период наблюдения), p₁₋₂ - теста Неменьи (значимость различий в состоянии между первым и вторым годом наблюдения), p₂₋₃ - теста Неменьи (значимость различий в состоянии между вторым и третьим годом наблюдения), p₁₋₃ - теста Неменьи (значимость различий в состоянии между первым и третьим годом наблюдения), p_{T(1-2-3)} - Q-критерия Кокрена (значимость динамики отдельного состояния, например, в первой строчке - "нормы", за весь период наблюдения), p_{T(1-2)} - теста Мак-Немара (значимость различий в конкретном состоянии между первым и вторым годом наблюдения), p_{T(2-3)} - теста Мак-Немара (значимость различий в конкретном состоянии между вторым и третьим годом наблюдения), p_{T(1-3)} - теста Мак-Немара (значимость различий в конкретном состоянии между первым и третьим годом наблюдения). Индивидуальные р-значения теста Мак-Немара (p_{T(1-2)}, p_{T(2-3)}, p_{T(1-3)}) следует сравнивать со скорректированным по Бонферрони уровнем значимости $\alpha=0,0167$

На 3-й год наблюдения сохранили нормальную толерантность к глюкозе 80,3% пациента, конверсия в НГН и НТГ произошла у 10,2% и 8,2%, соответственно ($p < 0,05$). Частота СД 2 типа (95% ДИ): 0,61 (0,36-4,66) случаев на 100 человеко·лет наблюдения.

Конверсия нормогликемии в предиабет и СД 2 типа свидетельствует о необходимости ежегодной оценки состояния углеводного обмена не только у пациентов с исходной ГВПН 6,1- 6,9 ммоль/л при скрининге, но и с ГВПН 5,6 - 6,0 ммоль/л, имеющие МС и/или факторы риска развития СД 2 типа.

Общая картина динамики лабораторных и инструментальных показателей группы нормальной толерантности к глюкозе положительная. Так, в 1-й год обследования по данным антропометрических показателей, большинство обследованных имели клинические признаки инсулинорезистентности и липотоксичности - превышение ОТ > 94 см у 42% мужчин, превышение ОТ > 80 см у 84% женщин. При контрольных визитах на 3-й год количество лиц с повышенным ОТ уменьшилось среди мужчин до 33%, а среди женщин до 63%.

Следует отметить положительную динамику и в уменьшении количества лиц с избыточной массой тела или ожирением. Так, в 1-й год наблюдения количество лиц с избыточной массой тела (ИМТ 25 - 29,9 кг/м²) составило 21,5%, с ожирением I ст. (ИМТ 30 - 34,9 кг/м²) - 36,1%, с ожирением II ст. (ИМТ 35 - 39,9 кг/м²) - 20,5%, с ожирением III ст. (ИМТ \geq 40 кг/м²) - 11,8%, а на 3-й год: 18,1%, 29,7%, 16,3% и 7,6%, соответственно. Это связано с мотивацией обследованных к снижению веса, соблюдением соответствующих диетических рекомендаций и режима физической активности, а также «диабетической настороженностью» самих пациентов.

В 1-й год обследования нормальное АД < 130/85 мм рт. ст. было зарегистрировано у 43,5% обследованных, а к окончанию наблюдения этот показатель увеличился до 54,6%. Число лиц с артериальной гипертензией 1 степени уменьшилось с 21,5% до 16,3%, число лиц с артериальной гипертензией 2 степени с 13,4% до 9,1%, а с артериальной гипертензией 3 степени с 4,5% до 2,5%.

Положительная тенденция к стабилизации гемодинамических показателей в пределах целевых значений связана со своевременным назначением гипотензивных препаратов лицам, ранее их не получавшим и коррекцией имеющейся антигипертензивной терапии у лиц с неадекватным АД- контролем.

На фоне низкохолестериновой диеты и приёма аторвастатина до 20 мг в сутки, отмечается снижение количества лиц с гиперхолестеринемией в период наблюдения с 53% до 34,7%.

Динамика средних значений лабораторно-инструментальных показателей среди лиц с нормогликемией за три года наблюдения представлена в таблице 14.

Таблица 14 - Динамика средних значений лабораторно-инструментальных показателей среди лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, выявленной по результатам ПТТГ на 1-й год наблюдения за три года наблюдения

Показатель	1-й год M± SD	1-й год 95%ДИ	3-й год M± SD	3-й год 95%ДИ	Разность средних, 95% ДИ разности средних
Общее количество пациентов	321		297		
Количество мужчин	50		49		
Количество женщин	271		248		
ИМТ кг/м ²	32,39±6,06	31,72-33,06	31,43 ± 5,63*	30,79-32,08	0,896 [0,73-1,06]
САД, мм рт ст.	133,97±22,56	131,59-136,45	127,30± 12,16*	125,92-128,69	6,468 [4,49-8,44]
ДАД, мм рт ст.	83,68±12,22	82,34-85,02	79,25± 5,86*	78,59-79,92	4,151 [3,01-5,29]
ГВПН, ммоль/л	4,91±0,68	4,84-4,99	4,968± 0,679	4,89-5,04	-0,060 [-0,17-0,05]
ГВП ч/з 2ч после у/н, ммоль/л	5,44±1,18	5,31-5,57	5,68±1,38	5,53-5,84	-0,232 [-0,42-(-0,05)]
Общий ХЛ, ммоль/л	5,52±1,19	5,39-5,65	4,86±0,74*	4,78-4,94	0,728 [0,58-0,87]
ОТ у мужчин, см	94,20±13,84	90,36-98,04	94,08±14,58	89,99-98,17	0,224 [-2,26-2,70]
ОТ у женщин, см	95,39±13,66	93,75 - 97,02	95,36±12,64*	93,78-96,94	0,673 [0,07-1,27]

Примечание: * - означает наличие статистически значимого различия ($p < 0,05$), $M \pm SD$ - выборочное среднее значение со стандартным отклонением, ДИ – доверительный интервал, ГВП - глюкоза венозной плазмы, ГВПН и ГВП - показатели, оцениваемые при проведении ПТТГ, САД- систолическое артериальное давление, ДАД- диастолическое артериальное давление, ч/з – через, у/н – углеводная нагрузка.

Оценивая динамику средних значений лабораторно-инструментальных показателей пациентов группы нормальной толерантности к глюкозе, отмечается достоверное снижение в период наблюдения ИМТ, САД, ДАД, уровня общего ХЛ и ОТ у женщин. Так, ИМТ снизился с $32,39 \pm 6,06$ до $31,43 \pm 5,63$ кг/м² ($P=0,0000$), САД с $133,97 \pm 22,56$ до $127,30 \pm 12,16$ мм рт ст. ($P=0,0000$), ДАД с $83,68 \pm 12,22$ до $79,25 \pm 5,86$ мм рт ст. ($P < 0,0001$), общего ХЛ с $5,52 \pm 1,19$ до $4,86 \pm 0,74$ ммоль/л ($P=0,000$) и ОТ у женщин с $95,39 \pm 13,66$ до $95,36 \pm 12,64$ см ($P=0,027$). В указанный период не отмечено статистически достоверного снижения ОТ у мужчин и показателей глюкозы венозной плазмы при проведении ПТТГ ($P > 0,05$).

Мы провели оценку корреляционных соотношений оцениваемых параметров среди группы нормальной толерантности к глюкозе на 1-й и 3-й годы наблюдения (таблица 15).

Таблица 15 - Оценка корреляционной взаимосвязи оцениваемых параметров у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе на 1-й и 3-й годы наблюдения

Параметры	1-й год Значение R	3-й год Значение R	Характеристика связи параметров
ИМТ /ОТ у женщин	0,843*	0,880*	Сильная
ИМТ/ ОТ у мужчин	0,909*	0,825*	Сильная
ИМТ / ГВПН	0,438*	0,490*	Умеренная
ИМТ / ГВПН через 2 ч после у/н	-0,054	-0,033	-
ИМТ / САД	0,777*	0,469*	Сильная/умеренная
ИМТ / ДАД	0,960 *	0,935 *	Сильная
ИМТ / ОХЛ	-0,033	-0,054	-
ОТ у мужчин/ САД	0,475*	0,525 *	Умеренная/средняя
ОТ у женщин/ САД	0,287*	0,374*	Слабая/умеренная
ОТ у мужчин/ ДАД	0,475*	0,311*	Умеренная
ОТ у женщин/ДАД	0,311*	0,368*	Умеренная

Примечание: * - означает наличие статистически значимого различия ($p < 0,05$), характеристика связи параметров указана только для достоверных значений в соответствующий год наблюдения; при одинаковой силе взаимосвязи параметров в каждый из годов наблюдения, указано одно наименование как общая характеристика связи; R - Коэффициент корреляции Пирсона.

Между ИМТ и окружностью талии (вне зависимости от гендерной принадлежности), ИМТ и диастолическим артериальным давлением как на 1-й, так и на 3-й годы наблюдения, а также между ИМТ и САД на 1-й год наблюдения среди данного контингента пациентов обнаружены значимые тесные корреляционные связи.

В период наблюдения в группе лиц с нормальной толерантностью к глюкозе ни одного сердечно-сосудистого события зарегистрировано не было.

По нашим данным среди 321 обследованного с нормальной толерантностью к глюкозе, выявленной по результатам ПТТГ на 1-й год наблюдения у 19 (8,5%) и 22 (9,8%) человек уже на 2-й год наблюдения были диагностированы НГН и НТГ, соответственно, а у 4 (1,3%) на 3-й год наблюдения выявлен СД 2 типа. Нормальная толерантность к глюкозе подтвердилась у 234 (78,8%) человек на 3-й год наблюдения. Таким образом, лица с нормальной толерантностью к глюкозе по результатам диагностики, вне зависимости от исходного уровня ГВПН при скрининге, имеющие МС и/или значимые факторы риска развития СД 2 типа должны проходить ежегодно скрининг нарушений углеводного обмена с последующим проведением ПТТГ при ГВПН $\geq 5,6 < 7,0$ ммоль/л.

Полученные данные диктуют необходимость создания устойчивой мотивации на изменение образа жизни и расширение режима физической активности среди лиц с нормальным состоянием углеводного обмена, но имеющие избыточную массу тела или ожирение с целью снижения липотоксичности и инсулинорезистентности. Своевременная коррекция проявлений МС уменьшит риск конверсии нормальной толерантности к глюкозе в предиабет или СД 2 типа.

3.2 Сахарный диабет 2 типа

В ходе проведения скрининга и диагностики нарушений углеводного обмена сахарный диабет 2 типа был выявлен у 57 человек (27,1% из 210) в возрасте от 41 до 74 лет (средний возраст $M \pm SD$: $53,26 \pm 6,46$) среди лиц с установленной дисгликемией. Среди 57 человек у 37 диагноз СД 2 типа был установлен на основании двукратного определения ГВПН в диапазоне $\geq 7,0$ ммоль/л и у 20 в ходе проведения ПТТГ. Общая клиническая характеристика группы больных с СД представлена в таблице 16.

Таблица 16 - Клиническая характеристика пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа (n=57)

Оцениваемые параметры	Результаты исследования
Мужчины	10 (17,5%)
Женщины	47 (82,5%)
Рожавшие женщины	46 (97,8%)
Возраст ≥ 45 лет	54 (94,7%)
Вес при рождении 4,0-4,5 кг	31 (54,3%)
Вес при рождении 2,0-2,5 кг	6 (10,5%)
Отягощенный анамнез по СД 2 типа	16 (28,1%)
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	57 (100%)
ОТ > 80 см (Ж) и > 94см (М)	46 (97,9%) и 8 (80,0%)
Артериальная гипертензия	51 (89,5%)
Гиперхолестеринемия	39 (68,4%)
Рождение ребенка с МТ > 4000 г	14 (30,4%)
Гликемия натощак (ммоль/л)	$9,56 \pm 3,01$
Гликемия через 2 часа после 75 г глюкозы (ммоль/л)	$11,73 \pm 2,42$

Примечание: ОТ- окружность талии, ИМТ- индекс массы тела. Гликемия натощак- результат определения ГВПН в рамках ПТТГ, либо результат повторного определения ГВПН в группе с исходной ГВПН $\geq 7,0$ ммоль/л. Результаты наблюдения указаны в формате: $M \pm SD$, где М- среднее значение, SD- стандартное отклонение, либо М (доля от общего количества

обследованных). В случае, если показатель может быть определен только для мужчин или только для женщин, то в наименовании указано (М) или (Ж), соответственно, а доля рассчитана не от общего количества обследованных, а от количества обследованных мужчин или женщин.

Как видно из таблицы 16, все обследованные имели те или иные факторы риска развития сахарного диабета 2 типа. У большинства были отмечены такие распространенные факторы риска, как возраст более 45 лет (94,7%), избыточная масса тела или ожирение (100%), превышение ОТ у женщин (97,9%) и у мужчин (80,0%) и повышенное АД (89,5%). Следует обратить внимание на превышение массы тела при рождении ≥ 4 кг у 54,3% обследованных, что может свидетельствовать о формировании инсулинорезистентности в период внутриутробного развития.

Среди пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа преобладали женщины, в связи с изначально низкой мотивацией мужчин к обследованию. Все пациенты имели клинические признаки липотоксичности: избыточную массу тела (ИМТ 25 - 29,9 кг/м²) - 14,1% или ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) - 85,9%. Так, число лиц с ожирением I ст. (ИМТ 30 - 34,9 кг/м²) составило 36,8%, II ст. (ИМТ 35 - 39,9 кг/м²) и III ст. (ИМТ > 40 кг/м²) 29,8 % и 19,3 %, соответственно. Количество лиц с оптимальным уровнем АД ($< 120/80$ мм рт. ст.) составило всего 6 (10,5%) человек. Среди лиц с повышенным АД, преобладали пациенты со 2 степенью АГ – 39,2% (20 из 51). Проявления метаболического синдрома имели 87,7% пациентов (50 из 57) - 43 женщины и 7 мужчин. Отягощенную наследственность по сахарному диабету 2 типа (преимущественно родственники первой линии родства – мама и/или папа) имели 28,1% обследованных.

Все пациенты с СД были обследованы на предмет наличия хронических осложнений синдрома гипергликемии (таблица 17). Во время проведения дополнительной диспансеризации проводился осмотр врачами-специалистами: невропатологом, терапевтом, окулистом, хирургом и по показаниям кардиологом. В результате обследования у каждого пациента с СД были выявлены те или иные

поздние хронические осложнения: у 56,1% человек (32 из 57) - микрососудистые осложнения, у 33,3% человек (19 из 57) - макрососудистые осложнения и у 10,5% (6 из 57) - нейропатия. Микроальбуминурия в утренней порции мочи (20 - 199 мкг/мл) была диагностирована у 54,4% пациентов (31 из 57). Всем пациентам с выявленной диабетической нефропатией была назначена ренопротективная терапия.

Таблица 17 - Результаты обследования пациентов с СД 2 типа на наличие возможных осложнений

Осложнения СД	Результат обследования	
	Абс.	%
Диабетическая нефропатия, стадия МАУ, ХБП С1 А1	31	54,3
Диабетическая ретинопатия I ст	1	1,8
Диабетическая периферическая полинейропатия	6	10,5
Ишемическая болезнь сердца ОИМ в анамнезе	12	21,0
	2	3,5
Цереброваскулярная болезнь ОНМК в анамнезе	5	8,8
	0	0
Хронические облитерирующие заболевания периферических артерий	2	3,5

Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек

При осмотре окулистом глазного дна с расширенным зрачком, диабетическая ретинопатия I ст. была выявлена у одной женщины 58 лет (1,8%, 1 из 57). Микрососудистых изменений со стороны глазного дна у мужчин диагностировано не было. Диабетическая нейропатия диагностирована у 10,5% пациентов с СД (6 из 57). Проводилось исследование периферических видов чувствительностей. Во всех случаях нейропатии была снижена тактильная чувствительность, а у двух человек дополнительно выявлено снижение болевой чувствительности.

Согласно клиническим данным, результатам обследования и заключению кардиолога, у 21,0% пациентов (12 из 57) была диагностирована ишемическая болезнь сердца. У 3,5% обследованных (2 из 57) по данным ЭХО-КГ был зарегистрирован постинфарктный кардиосклероз. Первый обследованный - женщина 53 лет перенесла в 2006г. острый инфаркт миокарда. Вторым обследованным - мужчиной 51 года, у которого по данным ЭКГ и ЭХО-КГ были выявлены постинфарктные изменения неуточненной давности. Оба пациента были старше 45 лет, имели признаки метаболического синдрома (превышение ОТ, АГ 1-2 степени, дислипидемия). Была проведена коррекция гипотензивной терапии и к лечению добавлены антиагреганты с учетом отсутствия противопоказаний. В связи с наличием дислипидемии и сердечно-сосудистого риска был назначен аторвастатин в стартовой дозе 10 мг под контролем биохимического анализа крови (липидный спектр, трансаминазы, КФК) 1 раз в 3 месяца.

Согласно данным неврологического осмотра, у 8,8% пациентов (5 из 57) была диагностирована цереброваскулярная болезнь. По данным осмотра хирурга и заключению УЗДГ сосудов нижних конечностей был выявлен атеросклероз артерий нижних конечностей у 3,5% пациентов (2 из 57). У всех обследованных кровотоков периферических артерий был симметричный, достаточный, без гемодинамических значимых изменений.

Характеристика средних значений лабораторно - инструментальных показателей пациентов с СД 2 типа представлена в таблице 18.

Всем пациентам с впервые выявленным СД 2 типа было назначено соблюдение гипокалорийной диеты с исключением рафинированных углеводов и животных жиров. Рекомендовано постепенное уменьшение суточного калоража пищи на 200 ккал в неделю и ведение пищевого дневника. При этом мужчинам с ожирением III ст. было рекомендовано снижать суточный калораж до 1500 ккал/сут., а женщинам с аналогичной степенью ожирения до 1200 ккал в сутки. Помимо соблюдения диетических рекомендаций, были рекомендованы

дозированные физические упражнения с поэтапным снижением веса на 2-3 кг в месяц. Данная категория пациентов была мотивирована на ежедневные пешие прогулки по типу «скандинавская ходьба» продолжительностью не менее 30 минут и по возможности максимально интенсивные в каждом конкретном случае.

Таблица 18 - Характеристика средних значений лабораторно-инструментальных показателей пациентов с СД 2 типа

Показатель	М±SD [95%ДИ]
Общее количество пациентов	57
Средний возраст	53,26±6,46 [51,59-54,94]
Количество мужчин	10
Количество женщин	47
ИМТ, кг/м ²	35,05±5,53 [33,62-36,49]
САД, мм рт ст.	153,42±20,88 [148,01-158,84]
ДАД, мм рт ст.	90,88±10,69 [88,11-93,65]
ПТТГ натощак, ммоль/л	7,89±1,44 [7,25-8,52]
ПТТГ ч/з 2ч после у/н, ммоль/л	11,73±2,42 [10,66-12,79]
ГВПН, ммоль/л	9,56±3,01 [8,78-10,34]
Общий ХЛ, ммоль/л	6,01±1,34 [5,66-6,35]
ОТ у мужчин, см	103,60±9,07 [97,98-109,22]
ОТ у женщин, см	102,94±11,91 [99,53-106,34]

Помимо рекомендаций по изменению образа жизни, всем пациентам сразу же была назначена пероральная сахароснижающая терапия согласно действующим клиническим рекомендациям и отсутствию противопоказаний. При назначении учитывался уровень гликированного гемоглобина. В большем числе случаев были назначены монопрепараты метформина.

Всем курящим пациентам (26,3%, 15 из 57) был рекомендован постепенный отказ от табакокурения. Со всеми пациентами были проведены беседы с детальным объяснением необходимости домашнего самоконтроля уровня гликемии с целью возможности адекватной коррекции сахароснижающей терапии и предупреждения развития и прогрессирования хронических осложнений СД.

Все пациенты были мотивированы на приобретение индивидуальных средств самоконтроля уровня гликемии - портативных глюкометров. Объяснены индивидуализированные целевые показатели гликемии с учетом возраста пациента и уже наличия хронических осложнений СД.

Пациентам с гиперхолестеринемией наряду с ограничением животных и термически обработанных жиров, была назначена гиполипидемическая терапия (преимущественно аторвастатин) в стартовой дозе 10 мг 1 таб. после ужина под контролем биохимического анализа крови (липидограмма, КФК, трансаминазы) 1 раз в 3 месяца. Пациентам с артериальной гипертензией с учетом имеющихся противопоказаний и данных ЭКГ контроля, была назначена соответствующая гипотензивная терапия. Препаратами выбора явились и-АПФ. Пациентам с неудовлетворительным АД контролем (АД > 130/80 мм рт ст) в период обследования, находящиеся на монотерапии гипотензивным препаратом, была усилена антигипертензивная терапия в виде соответствующей рациональной комбинации. Помимо медикаментозной терапии, пациентам с артериальной гипертензией было рекомендовано употребление пищевой соли не более 3 г в день.

Следует отметить, что с каждым пациентом проводились индивидуальные беседы по соблюдению диетических и медикаментозных рекомендаций.

В дальнейшем все пациенты с СД находились на амбулаторном наблюдении участкового терапевта или эндокринолога поликлиники по месту жительства, где ежемесячно получали таблетированные сахароснижающие препараты. Согласно данным гликемического контроля и уровня гликированного гемоглобина проводилась коррекция сахароснижающей терапии.

Таким образом, в результате скрининга и диагностики сахарный диабет 2 типа был диагностирован у 27,1% обследованных среди пациентов с выявленной дисгликемией (57 из 210). В процессе обследования пациентов с сахарным диабетом были выявлены микро- и макрососудистые осложнения, соответственно,

в 56,1% и 33,3% случаев. Диабетическая периферическая нейропатия диагностирована у 10,5% пациентов.

Проведение дополнительной диспансеризации создало благоприятные условия для выявления сахарного диабета среди лиц трудоспособного возраста, дальнейшее лечение которого позволит предотвратить появление новых осложнений и снизить инвалидизацию населения.

Однако отсутствие своевременного выявления и лечения начальных нарушений углеводного обмена, коррекции проявлений липотоксичности и инсулинорезистентности приводит к повышению риска развития СД 2 типа среди пациентов с предиабетом. В связи с этим необходима ранняя диагностика предиабета, своевременное лечение которого позволит предотвратить развитие сосудистых осложнений синдрома гипергликемии, в том числе острых макрососудистых событий - острого инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения. Обследование на предмет выявления начальных нарушений углеводного обмена должны проходить ежегодно все лица, имеющие метаболический синдром и/или значимые факторы риска развития СД 2 типа.

Задача профилактики СД 2 типа уже имеет не только медицинскую, но и социальную значимость. Реализация стратегии вторичной профилактики СД (проведение активного скрининга СД особенно среди лиц с факторами риска) на центральном и региональных уровнях позволит оздоровить население страны и существенно увеличить среднюю продолжительность жизни людей.

Более того, необходимо проведение регулярных тематических циклов усовершенствования по эндокринологии для участковых терапевтов, в связи с тем, что в большей степени ведение пациентов с сахарным диабетом 2 типа в настоящее время в России возложено на терапевтическую службу. Это позволит повысить оказание квалифицированной помощи больным, страдающим этим заболеванием.

3.3 Нарушенная гликемия натощак

В ходе проведения перорального теста толерантности с 75г глюкозы в 1-й год обследования было выявлено 18,4% (91 из 494) человек с нарушенной гликемией натощак (группа НГН) в возрасте от 35 до 76 лет (средний возраст $M \pm SD$: $52,96 \pm 6,99$). К данной категории нарушений углеводного обмена они были отнесены в связи с нормальными значениями гликемии венозной плазмы через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы ($<7,8$ ммоль/л). Общая клиническая характеристика группы больных с НГН представлена в таблице 19.

Таблица 19 - Клиническая характеристика лиц с нарушенной гликемией натощак (n=91)

Оцениваемые параметры	Результаты исследования
Мужчины	21 (23,0%)
Женщины	70 (76,9%)
Рожавшие женщины	65 (92,8%)
Средний возраст	$52,96 \pm 6,99$ (от 35 до 76)
Возраст ≥ 45 лет	81 (89,0%)
Вес при рождении 4,0-4,5 кг	53 (58,2%)
Вес при рождении 2,0-2,5 кг	7 (7,7%)
Отягощенный анамнез по СД 2 типа	17 (18,7%)
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	89 (97,8%)
ОТ > 80 см (Ж) и > 94 см (М)	59 (84,3%) и 16 (76,2%)
Артериальная гипертензия	81 (89,0%)
Гиперхолестеринемия	66 (72,5%)
Рождение ребенка с МТ > 4000 г	27 (41,5%)
Гликемия натощак (ммоль/л)	$6,59 \pm 0,49$
Гликемия через 2 часа после 75 г глюкозы (ммоль/л)	$5,94 \pm 1,07$

Как видно из данных, приведенных в таблице 19, среди лиц с НГН преобладали женщины пре- и менопаузального возраста с различными факторами риска развития СД 2 типа, такими как избыточная масса тела или висцеральное ожирение (ОТ у 84,3% женщин превышал допустимые для нормы значения).

Среди пациентов с НГН частота артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии составили 89,0% и 72,5%, соответственно. У 18,7% обследованных был отягощен анамнез по СД 2 типа. Однако нет сомнений, что реальный процент отягощенного анамнеза значительно выше. Так, у многих обследованных родители умерли, а большинство других не исследовали гликемию. Это предположение косвенно подтверждается большим весом при рождении $\geq 4,0$ кг у 58,2% обследованных и фактом рождения среди 41,5% рожавших женщин (27 из 65) детей с массой тела 4000г и выше. Ни в одном случае диагноз гестационного сахарного диабета во время беременности не был поставлен, хотя эта группа населения в обязательном порядке должна была вестись, как группа риска по нарушениям углеводного обмена. Проявления метаболического синдрома имели 74,7% пациентов (68 из 91) - 53 женщины и 15 мужчин.

Все пациенты с НГН были обследованы на предмет наличия осложнений, типичных для синдрома гипергликемии (таблица 20).

Все пациенты во время проведения дополнительной диспансеризации были осмотрены врачами-специалистами: невропатологом, терапевтом, окулистом, хирургом и по показаниям кардиологом. В результате обследования лиц с НГН на наличие возможных осложнений синдрома гипергликемии, у 43,9% (40 из 91) были выявлены те или иные хронические осложнения: у 20,9% человек (19 из 91) - микрососудистые осложнения, у 19,7% человек (18 из 91) - макрососудистые осложнения, у 3,3% (3 из 91) - периферическая полинейропатия.

Микроальбуминурия (МАУ) в утренней порции мочи (20-199мкг/мл) была диагностирована у 20,9% пациентов (19 из 91). При осмотре офтальмологом очаговых изменений со стороны глазного дна обнаружено не было. Проводилось

исследование периферических видов чувствительностей. Так, у 3,3% пациентов (3 из 91) было выявлено снижение тактильной чувствительности. Другие виды чувствительностей были сохранены.

Таблица 20 - Результаты обследования лиц с НГН на наличие возможных осложнений синдрома гипергликемии

Осложнения синдрома гипергликемии	Результат обследования	
	Абс.	%
Диабетическая нефропатия, стадия МАУ, ХБП С1 А1	19	20,9
Диабетическая ретинопатия	0	0
Периферическая нейропатия	3	3,3
Ишемическая болезнь сердца ОИМ в анамнезе	10	10,9
	1	1,1
Цереброваскулярная болезнь ТИА в анамнезе	6	6,5
	1	1,1
Хронические облитерирующие заболевания периферических артерий	2	2,2

Согласно данным ЭКГ, ЭХО-КГ и заключению кардиолога, у 10,0% пациентов (10 из 91) была диагностирована ишемическая болезнь сердца. У 1,1% (1 из 91)- острый инфаркт миокарда в анамнезе. Согласно данным неврологического осмотра, у 6,5% пациентов (6 из 91) была диагностирована цереброваскулярная болезнь, у 1,1% (1 из 91) - транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе. По данным осмотра хирурга и заключению дуплексного сканирования (ДС) сосудов нижних конечностей был выявлен атеросклероз артерий нижних конечностей у 2,2% пациентов (2 из 91).

С целью коррекции гликемии натощак и предотвращения развития СД 2 типа пациентам с нарушенной гликемией натощак, прежде всего, создавалась мотивация на изменение образа жизни и питания. Так, рекомендовались

регулярные физические нагрузки, способствующие снижению массы тела и уменьшению степени выраженности инсулинорезистентности. Физические упражнения подбирались индивидуально, были строго дозированными продолжительностью не более 150 минут в неделю. Также рекомендовалось соблюдение правильного режима сна.

Модификация питания включала соблюдение следующих диетических рекомендаций:

- Гипокалорийная диета с индивидуально предписанным суточным калоражем;
- Вечерний прием пищи не позднее 18 часов;
- Основа питания - сложные углеводы (овощи) с низким гликемическим индексом, составляющие 50-60% суточной пищевой ценности;
- Абсолютное исключение рафинированных углеводов;
- Общее количество жиров (предпочтительно растительных) не более 30% от общей калорийности, а насыщенных менее 10%;
- Полное исключение из пищи жареных продуктов, колбас, фастфуда и пр. с обязательным включением в рацион нежирных сортов рыбы (минимум 2 раза в неделю);
- Исключение алкоголя;
- Снижение потребления пищевой соли (< 3 г в сутки)

Всем курящим пациентам (28,6%, 26 из 91) даны рекомендации по постепенному отказу от никотиновой зависимости.

В качестве медикаментозного лечения с целью раннего устранения глюкозотоксичности в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам пациентам с НГН назначался метформин в стартовой дозе 250 мг на ночь.

Среди наблюдаемых нами лиц с НГН от назначения метформина пришлось воздержаться лишь в одном случае по причине наличия хронической сердечной

недостаточности (XCH) ПА. Таким образом, с учетом противопоказаний к метформину в одном случае группа наблюдения с НГН составила 90 человек.

Вероятность развития лактацидоза у больных с нарушениями углеводного обмена при приеме обычных доз метформина и соблюдении противопоказаний не выше, чем при приеме других, абсолютно не опасных в плане развития лактацидоза пероральных сахароснижающих препаратов. За весь период наблюдения у пациентов не возникли симптомы, даже косвенно указывающих на повышение уровня лактата (боли в мышцах и др.).

В начале лечения метформином у 5% (5 из 90) лиц отмечалась тошнота и у 2% (2 из 90) дискомфорт в эпигастральной области. Указанные неприятные ощущения со стороны ЖКТ в дальнейшем бесследно исчезли при переносе приёма препарата сразу после приёма пищи.

Пациентам с гиперхолестеринемией наряду с ограничением животных и термически обработанных жиров, была назначена гиполипидемическая терапия - аторвастатин в стартовой дозе 10 мг в сутки под контролем биохимического анализа крови (трансаминазы, КФК, липидный спектр) 1 раз в 3 месяца. Лицам с артериальной гипертензией с учетом данных АД и контроля ЭКГ назначалась или корректировалась гипотензивная терапия.

На ежемесячном осмотре оценивались результаты самоконтроля гликемии и АД, корректировалась доза метформина и антигипертензивная терапия, оценивалась динамика веса и окружности талии. При каждом визите детально обсуждались основные аспекты соблюдения режима питания и диетических рекомендаций. У 10% пациентов (9 из 90), учитывая отсутствие целевой гликемии натощак, доза метформина перед сном была увеличена до 1000 мг. Это максимальная доза препарата, потребовавшаяся для нормализации уровня гликемии натощак. Остальные 90% (81 из 90) пациентов принимали метформин в дозе 500 мг на ночь.

При достижении целевых показателей гликемии натощак, кратность визитов уменьшалась до 1 раза в 3 месяца. Контроль ПТТГ с 75г глюкозы был проведен на второй и третий годы наблюдения. На обследование пациенты вызывались заблаговременно по телефону с напоминанием правил проведения теста. В день визита пациенты приходили натощак после 12-часового голодания. Динамика состояния углеводного обмена по результатам контрольных ПТТГ и её оценка среди фактически пришедших на обследование пациентов с НГН представлена в таблице 21 и 21а, рис. 4 и 5.

Таблица 21 – Изменение состояния углеводного обмена на 2-й и 3-й годы среди получавших метформин лиц с НГН, выявленной по результатам ПТТГ на 1-м году наблюдения (n=90)

Результат теста	2-й год, n = 81			3-й год, n = 87		
	Абс.	(%)	95% ДИ	Абс.	(%)	95% ДИ
Норма	40	(49,4%)	38,8% - 60,0%	53	(60,9%)	49,2% - 69,1%
НГН	38	(46,9%)	36,4% - 57,7%	31	(35,6%)	25,7% - 45,2%
НТГ	1	(1,2%)	0,2% - 6,7%	2	(2,3%)	0,6% - 7,8%
СД 2 типа	2	(2,5%)	0,7% - 8,6%	1	(1,1%)	0% - 3,38%

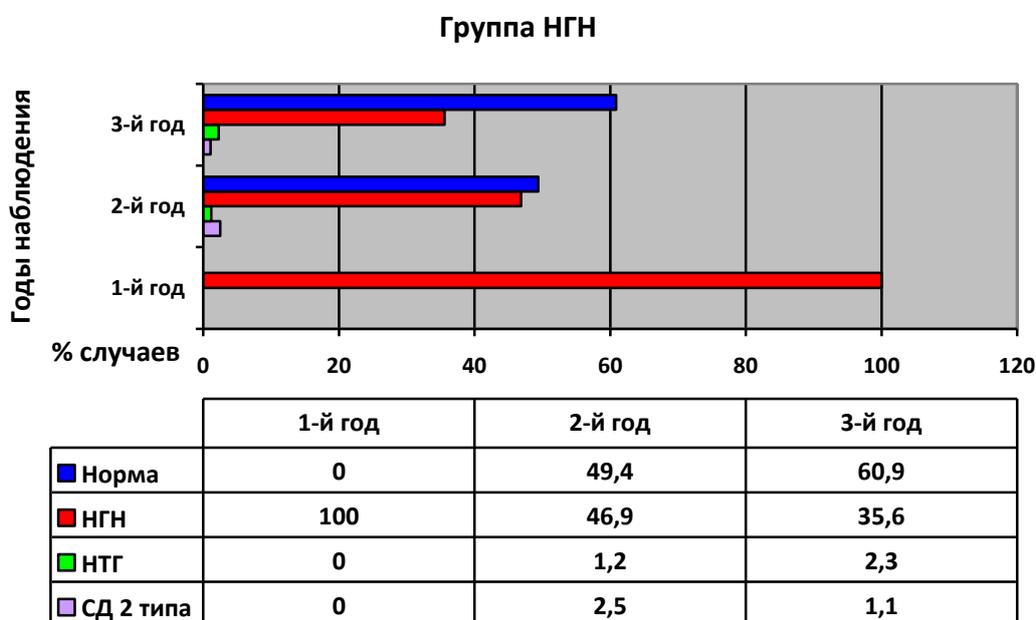
Таблица 21а – Оценка динамики состояния углеводного обмена за 3 года наблюдения среди получавших метформин лиц с НГН, выявленной по результатам ПТТГ на 1-м году наблюдения (n=90)

Результат теста (состояние)	Значимость динамики состояния в целом				Значимость динамики результата теста (отдельно «норма-не норма», «НГН-не НГН», «НТГ-не НТГ», «СД 2 – не СД 2»)			
	p ₁₋₂₋₃	множественные сравнения			p _{T(1-2-3)}	множественные сравнения		
		p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃		p _{T(1-2)}	p _{T(2-3)}	p _{T(1-3)}
Норма					<0,001	<0,001	0,181	<0,001
НГН					<0,001	<0,001	0,080	<0,001
НТГ	<0,001	<0,001	0,917	<0,001	0,368	1,000	1,000	0,480
СД 2 типа					0,097	0,480	1,000	0,248

p-значения согласно: p₁₋₂₋₃ - дисперсионного анализа Фридмана (значимость динамики состояния в целом за весь период наблюдения), p₁₋₂ - теста Неменьи (значимость различий в состоянии между первым и вторым годом наблюдения), p₂₋₃ - теста Неменьи (значимость различий в состоянии между вторым и третьим годом наблюдения), p₁₋₃ - теста Неменьи (значимость различий в состоянии между первым и третьим годом наблюдения), p_{T(1-2-3)} - Q-критерия Кокрена (значимость динамики отдельного состояния, например, в первой строчке - "нормы", за весь период наблюдения), p_{T(1-2)} - теста Мак-Немара (значимость различий в конкретном состоянии между первым и вторым годом наблюдения), p_{T(2-3)} - теста Мак-Немара (значимость различий в конкретном состоянии между вторым и третьим годом наблюдения), p_{T(1-3)} - теста Мак-Немара (значимость различий в конкретном состоянии между первым и третьим годом наблюдения). Индивидуальные p-значения теста Мак-Немара (p_{T(1-2)}, p_{T(2-3)}, p_{T(1-3)}) следует сравнивать со скорректированным по Бонферрони уровнем значимости $\alpha=0,0167$

Несмотря на проводимую терапию метформином, за три года наблюдения и лечения у 3,3% (3 из 90) пациентов нарушенная гликемия натощак трансформировалась в СД 2 типа, у 2,2% (2 из 90) – в НТГ. У 46,9% (2-й год) и у 35,6% (3-й год) пациентов с НГН, выявленной по результатам ПТТГ на 1-м году наблюдения, проводимые нами мероприятия, в том числе прием метформина, позволили удержать процесс нарушения углеводного обмена на стадии НГН. И, наконец, в 49,4% (2-й год) и в 60,9% (3-й год) случаев проводимые мероприятия привели к нормализации углеводного обмена.

Рисунок 4 - Динамика углеводного обмена у лиц с НГН (n=90), %

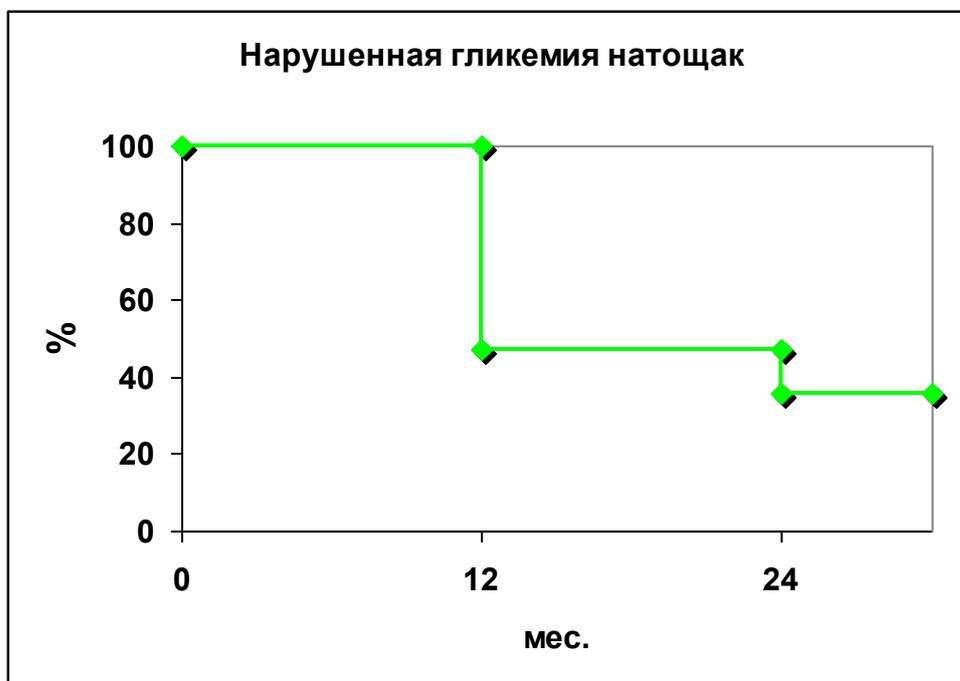


Из группы НГН по результатам ПТТГ на 1-й год наблюдения на 2-й год были вызваны, но не явились на обследование 10% (9 из 90) пациентов. На 3-й год наблюдения все пациенты из указанной выше группы, в том числе не явившиеся на 2-й год наблюдения, были вызваны для проведения ПТТГ вновь. Исключение составили три пациента: двое с диагностированным на 2-м году наблюдения СД 2 типа, не нуждавшиеся в проведении ПТТГ на 3-м году наблюдения, и один пациент, о котором была получена информация от врача по месту жительства, что он имеет нормальную толерантность к глюкозе, контролирует гликемию

самостоятельно и продолжает принимать метформин. На 3-й год у одного (1,1%) пациента с НТГ, выявленной по результатам ПТТГ на 2-м году наблюдения диагностирован СД 2 типа.

Таким образом, за три года наблюдения достигнуто значимое увеличение частоты нормальной толерантности к глюкозе среди 60,0% (54 из 90) и уменьшение количества лиц с нарушенной гликемией натощак до 34,4% (31 из 90) пациентов ($p < 0,001$).

Рисунок 5 - Сохранение нарушенной гликемии натощак в период наблюдения в группе НГН



Аналогично пациентам с НТГ, выявленной на 1-м году наблюдения, пациентам, у которых на 2-м или 3-м году наблюдения произошла конверсия НГН в НТГ, к получаемой ими терапии метформином был добавлен ингибитор α -глюкозидазы (акарбоза) по схеме титрования от 50 до 150 мг, изложенной в инструкции препарата. Пациентам, у которых на 2-м или 3-м году наблюдения произошла конверсия НГН в СД 2 типа, была назначена сахароснижающая терапия согласно действующим клиническим рекомендациям и из исследования они были

исключены. Всем пациентам с нормализовавшимся углеводным обменом было рекомендовано продолжить прием метформина в суточной дозе 500 мг.

Важно отметить, что выделенная нами группа лиц с НГН изначально была разнородна, т.к. в этой группе согласно оптимизированному нами алгоритму диагностики были лица, которым по общепринятым критериям ВОЗ не было показано проведение ПТТГ: лица с ГВПН в диапазоне $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л, имеющие МС и/или фактор(ы) риска развития СД 2 типа. Количество таких «дополнительных» пациентов в ходе скрининга на 1-й год обследования составило 277 человек. По результатам ПТТГ среди указанных 277 человек диагноз НГН на 1-й год наблюдения был подтвержден согласно критериям ВОЗ у 51 обследованного (18,4%). Учитывая данное обстоятельство, мы проанализировали динамику конверсии нарушений углеводного обмена в подгруппах в зависимости от исходной гликемии натощак внутри сформированной нами по результатам ПТТГ группы НГН (подгруппы ГВПН 5,6-6,0 и 6,1-6,9 ммоль/л). Динамика состояния углеводного обмена по результатам контрольных ПТТГ и её оценка среди пациентов подгруппы ГВПН 5,6-6,0 представлена в таблицах 22, 22а. Оценка динамики нормализации углеводного обмена за 3 года наблюдения среди получавших метформин лиц с НГН в зависимости от исходного уровня ГВПН представлена в таблицах 23 и 24а.

Таблица 22 - Изменение состояния углеводного обмена на 2-й и 3-й годы наблюдения среди получавших метформин лиц с НГН, выявленной по результатам ПТТГ на 1-м году наблюдения (подгруппа с исходной ГВПН 5,6–6,0 ммоль/л) (n=51)

Результат теста	2-й год, n=46			3-й год, n=48		
	Абс.	(%)	95% ДИ	Абс.	(%)	95% ДИ
Норма	22	(47,8%)	34,1% - 61,9%	35	(72,9%)	59,0% - 83,4%
НГН	21	(45,7%)	32,2% - 59,8%	11	(22,9%)	13,3% - 36,5%
НТГ	1	(2,2%)	0,4% - 11,3%	1	(2,1%)	0,4% - 10,9%
СД 2 типа	2	(4,3%)	1,2% - 14,5%	1	(2,1%)	0,4% - 10,9%

Таблица 22а – Оценка динамики состояния углеводного обмена за 3 года наблюдения среди получавших метформин лиц с НГН, выявленной по результатам ПТТГ на 1-м году наблюдения (подгруппа с исходной ГВПН 5,6–6,0 ммоль/л) (n=51)

Результат теста (состояние)	Значимость динамики состояния в целом				Значимость динамики результата теста (отдельно «норма-не норма», «НГН-не НГН», «НТГ-не НТГ», «СД 2 – не СД 2»)			
	p ₁₋₂₋₃	множественные сравнения			p _{T(1-2-3)}	множественные сравнения		
		p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃		p _{T(1-2)}	p _{T(2-3)}	p _{T(1-3)}
Норма					<0,001	<0,001	0,004	<0,001
НГН	<0,001	0,012	0,393	<0,001	<0,001	<0,001	0,003	0,003
НТГ					0,607	1,000	1,000	1,000
СД 2 типа					0,097	0,480	1,000	0,248

p-значения согласно: p₁₋₂₋₃ - дисперсионного анализа Фрийдмана (значимость динамики состояния в целом за весь период наблюдения), p₁₋₂ - теста Немецьи (значимость различий в состоянии между первым и вторым годом наблюдения), p₂₋₃ - теста Немецьи (значимость различий в состоянии между вторым и третьим годом наблюдения), p₁₋₃ - теста Немецьи (значимость различий в состоянии между первым и третьим годом наблюдения), p_{T(1-2-3)} - Q-критерия Кокрена (значимость динамики отдельного состояния, например, в первой строчке - "нормы", за весь период наблюдения), p_{T(1-2)} - теста Мак-Немара (значимость различий в конкретном состоянии между первым и вторым годом наблюдения), p_{T(2-3)} - теста Мак-Немара (значимость различий в конкретном состоянии между вторым и третьим годом наблюдения), p_{T(1-3)} - теста Мак-Немара (значимость различий в конкретном состоянии между первым и третьим годом наблюдения). Индивидуальные p-значения теста Мак-Немара (p_{T(1-2)}, p_{T(2-3)}, p_{T(1-3)}) следует сравнивать со скорректированным по Бонферрони уровнем значимости α=0,0167

Таблица 23 - Оценка динамики нормализации углеводного обмена за 3 года наблюдения среди получавших метформин лиц с НГН, выявленной по результатам ПТТГ на 1-м году наблюдения (подгруппа с исходной ГВПН 5,6–6,0 ммоль/л) (n=51)

Результат теста	Исходно		2-й год, n=46		3-й год, n=48		p ₁₋₂₋₃	множественные сравнения		
	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)		p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃
Не норма (НГН, НТГ, СД 2 типа)	51	(100,0%)	24	(52,2%)	13	(27,1%)	<0,001	<0,001	0,004	<0,001
Норма	0	(0,0%)	22	(47,8%)	35	(72,9%)				

p-значение согласно: p₁₋₂₋₃ - Q-критерия Кокрена (значимость динамики нормализации углеводного обмена за весь период наблюдения), p₁₋₂ - критерия Мак-Немара (значимость изменений на 2-й год по сравнению с исходным состоянием), p₂₋₃ - критерия Мак-Немара (значимость изменений на 3-й год по сравнению с состоянием на 2-й год), p₁₋₃ - критерия Мак-Немара (значимость изменений на 3-й год по сравнению с состоянием на 1-й год). При множественных сравнениях p-значения теста Мак-Немара следует сравнивать со скорректированным по Бонферрони уровнем значимости α=0,0167

Следует отметить, что 5 человек из группы НГН, имевшие исходно ГВПН в диапазоне 5,6-6,0 ммоль/л, были вызваны, но не явились на 2-й год наблюдения. Все они прошли ретест на 3-й год наблюдения. Трое пациентов не явились на обследование на 3-й год: двое с СД 2 типа, выявленным на 2-й год обследования и которым не требовалось проведение ПТТГ и об одном пациенте была получена информация от врача по месту жительства, что он контролирует гликемию самостоятельно.

В подгруппе пациентов с исходной ГВПН 5,6–6,0 ммоль/л и НГН (n=51), выявленной по результатам ПТТГ на 1-м году наблюдения, изменение образа жизни и приём метформина позволили удержать процесс нарушения углеводного обмена на стадии НГН в 45,7% на 2-й год и в два раза меньше (22,9%) на 3-й год наблюдения ($p < 0,05$). На фоне проводимых мероприятий нормализация углеводного обмена была достигнута в 47,8% случаев на 2-м году и в 72,9% случаев на 3-м году наблюдения ($p < 0,05$).

Следует отметить, что у некоторых пациентов данной подгруппы мы наблюдали отсутствие эффекта от приёма метформина и модификации образа жизни. В частности, на 2-й год наблюдения, на фоне проводимых мероприятий у двух пациентов НГН трансформировалась в СД 2 типа, а у одного – в НТГ. Аналогичные результаты были выявлены и на 3-м году наблюдения – переход НГН в СД произошёл у одного человека и ещё у одного произошла трансформация в НТГ ($p > 0,05$).

Динамика состояния углеводного обмена по результатам контрольных ПТТГ среди пациентов подгруппы ГВПН 6,1-6,9 представлена в таблице 24.

Таблица 24 - Изменение состояния углеводного обмена на 2-й и 3-й годы наблюдения среди получавших метформин лиц с НГН, выявленной по результатам ПТТГ на 1-м году наблюдения (подгруппа с исходной ГВПН 6,1–6,9 ммоль/л) (n=39)

Результат теста	2-й год, n=35			3-й год, n=39		
	Абс.	(%)	95% ДИ	Абс.	(%)	95% ДИ
Норма	18	(51,4%)	34,8% - 67,9%	18	(46,1%)	30,5% - 61,7%
НГН	17	(48,6%)	32,0% - 65,1%	20	(51,3%)	35,6% - 66,9%
НТГ	0	(0,0%)	0,0% - 0,0%	1	(2,6%)	0,0% - 7,5%
СД 2 типа	0	(0,0%)	0,0% - 0,0%	0	(0,0%)	0,0% - 0,0%

Таблица 24а - Оценка динамики нормализации углеводного обмена за 3 года наблюдения среди получавших метформин лиц с НГН, выявленной по результатам ПТТГ на 1-м году наблюдения (подгруппа с исходной ГВПН 6,1–6,9 ммоль/л) (n=39)

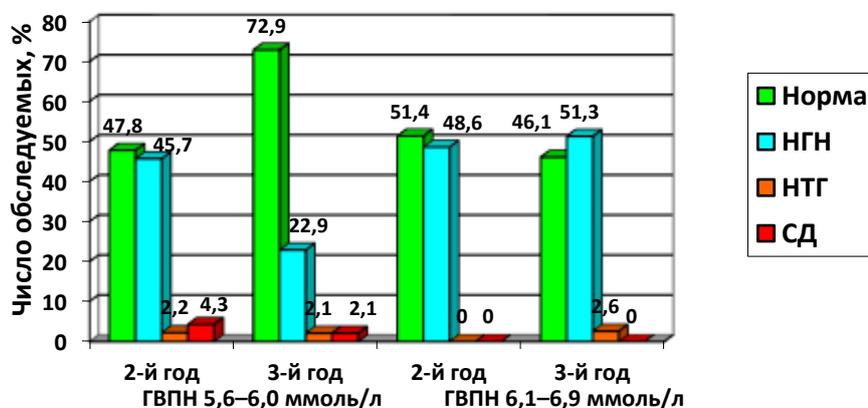
Результат теста	Исходно		2-й год, n=35		3-й год, n=39		p ₁₋₂₋₃	множественные сравнения		
	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)		p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃
Не норма (НГН, НТГ)	39	(100,0%)	17	(48,6%)	21	(53,8%)	<0,001	<0,001	0,134	0,001
Норма	0	(0,0%)	18	(51,4%)	18	(46,2%)				

р-значение согласно: p₁₋₂₋₃ - Q-критерия Кокрена (значимость динамики нормализации углеводного обмена за весь период наблюдения), p₁₋₂ - критерия Мак-Немара (значимость изменений на 2-й год по сравнению с исходным состоянием), p₂₋₃ - критерия Мак-Немара (значимость изменений на 3-й год по сравнению с состоянием на 2-й год), p₁₋₃ - критерия Мак-Немара (значимость изменений на 3-й год по сравнению с состоянием на 1-й год). При множественных сравнениях р-значения теста Мак-Немара следует сравнивать со скорректированным по Бонферрони уровнем значимости $\alpha=0,0167$

В подгруппе с исходной ГВПН 6,1–6,9 ммоль/л и НГН (n=39), выявленной по результатам ПТТГ на 1-м году наблюдения на фоне постоянного приема метформина НГН сохранилась у 48,6% на 2-м году и у 51,3% человек на 3-м году наблюдения. Нормализация углеводного обмена была достигнута практически в половине случаев как на 2-м году (51,4%), так и на 3-м году (46,2%) наблюдения (p < 0,001). Трансформация НГН в НТГ была зарегистрирована лишь у одного пациента (2,6%) на 3-м году. Конверсии НГН в сахарный диабет 2 типа за период наблюдения в данной группе зарегистрировано не было. Следует отметить, что на 2-й год наблюдения были вызваны, но не явились на обследование 4 пациента с НГН. На 3-й год наблюдения эти пациенты были вызваны вновь и прошли обследование.

При анализе динамики состояния углеводного обмена в подгруппах пациентов с НГН, выявленной по результатам ПТТГ на 1-м году наблюдения (рисунок 6), обращает на себя внимание стойкое уменьшение количества лиц с НГН в подгруппе с исходным уровнем ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л, чего нельзя сказать о второй подгруппе обследованных с исходно более высоким уровнем ГВПН ($\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л).

Рисунок 6 - Результаты повторных ПТТГ группы лиц с НГН (ГВПН 5,6–6,0 и ГВПН 6,1–6,9 ммоль/л), проведенных на 2-й и 3-й годы наблюдения, %



Отчетливая положительная динамика за период наблюдения отмечена также в увеличении числа лиц с нормализацией углеводного обмена в подгруппе с изначально более низкими значениями ГВПН: $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л. Однако следует отметить, что в подгруппе НГН с исходной ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л конверсии НГН в СД 2 типа за период наблюдения отмечено не было. В подгруппе же с исходно меньшей ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л были отмечены случаи трансформации НГН как в НТГ, так и в СД 2 типа на 2-й и 3-й годы наблюдения. Данный факт указывает на необходимость своевременного выявления, наблюдения и раннего лечения любых категорий нарушения углеводного обмена не только среди лиц с исходной ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л, но и с ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л.

Риск и частота СД 2 типа случаев на 100 человеко-лет за 3 года наблюдения и лечения среди пациентов группы НГН представлены в таблицах 25 и 26.

Таблица 25 - Риск и частота СД 2 типа случаев на 100 человеко-лет за 3 года наблюдения среди пациентов общей группы НГН

ГВПН, ммоль/л	риск СД 2 [95% ДИ]	частота СД 2 типа [95% ДИ], случаев на 100 человеко-лет
5,6-6,9 (n=90)	3,3% [1,2%; 9,4%]	1,66 [0,32; 2,61]

Таблица 26 - Риск и частота СД 2 типа случаев на 100 человеко-лет за 3 года наблюдения среди пациентов с НГН в зависимости от исходного уровня ГВПН 5,6-6,0 и 6,1-6,9 ммоль/л

ГВПН, ммоль/л	риск СД 2 [95% ДИ]	частота СД 2 типа [95% ДИ], случаев на 100 человеко-лет
5,6-6,0 (n=51)	5,9% [2,1; 16,2]	2,97 [1,02; 8,01]
6,1-6,9 (n=39)	0,0% [0,0; 9,0]	0,00 [0,00; 5,63]
P	0,253	
p-значение согласно: точного критерия Фишера		

Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что исходная гликемия натощак 5,6-6,0 ммоль/л является не менее прогностически неблагоприятным фактором, как и гликемия 6,1-6,9 ммоль/л. Это требует обязательного контроля за модификацией образа жизни и предупреждения конверсии в НТГ и СД 2 типа среди пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена и исходной ГВПН 5,6-6,9 ммоль/л.

При проведении анализа частот встречаемости факторов риска развития СД 2 типа среди пациентов с НГН в зависимости от исходного уровня гликемии на старте обследования выявлено достоверно большее количество женщин с фактом рождения ребёнка весом > 4,0 кг в подгруппе с исходной концентрацией ГВПН $5,6 \leq 6,0$ ммоль/л по сравнению с женщинами с исходно более высокой ГВПН $6,1 \leq 6,9$ ммоль/л – 53,7% vs. 20,8%, соответственно ($\chi^2 = 6,717$, $p=0,009$) (таблица 27). Выявленное частотное преобладание увеличивает прогностическую ценность

данного признака как фактора риска развития СД 2 типа, т.к. за период наблюдения среди группы НГН зарегистрирована конверсия предиабета в СД 2 типа только у женщин с отягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом.

Таблица 27 - Сравнительная характеристика частоты распространения факторов риска развития СД 2 типа среди пациентов группы НГН в зависимости от исходного уровня ГВПН на старте обследования

Оцениваемые параметры	НГН (n=91)				χ^2/ φ	P
	Подгруппа 5,6-6,0 (n=51)		Подгруппа 6,1-6,9 (n=40)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Общее количество	51	56,1	40	43,9	-	-
Мужчины	7	13,7	14	35,0	-	-
Женщины	44	86,3	26	65,0	-	-
Рожавшие женщины	41	93,2	24	92,3	-	-
Возраст ≥ 45 лет	44	86,3	37	92,5	(с п. Й) 0,37	0,55
Отягощенная наследственность по СД 2 типа	9	17,6	8	20,0	0,082	0,775
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	51	100	38	95,0	$\varphi = 0,19$	$>0,05$
ОТ > 80 см (Ж)	34	77,3	25	96,2	4,398	0,036
ОТ > 94 см (М)	6	85,7	10	71,4	$\varphi = 0,26$	$>0,05$
Артериальная гипертензия	48	94,1	33	82,5	$\varphi = 0,1$	$>0,05$
Гиперхолестеринемия	38	74,5	28	70,0	0,22	0,63
Рождение ребенка с МТ > 4000 г (Ж)	22	53,7	5	20,8	6,717	0,009
Курение	7	13,7	2	5,0	(с п. Й) 1,1	0,3
Трудовая деятельность в стрессовых условиях более 20 лет	36	70,6	33	82,5	1,73	0,19

Пациенту с НГН и ХСН II ст., не вошедшему в наблюдение с учетом наличия противопоказания к метформину, была рекомендована монодиетотерапия. При ретестировании в последующем зарегистрированы нормальные показатели углеводного обмена. За период наблюдения на фоне лечения уменьшились явления

хронической сердечной недостаточности - одышка, отеки нижних конечностей, повысилась толерантность к физическим нагрузкам.

Динамика средних значений лабораторно-инструментальных показателей у лиц с нарушенной гликемией натощак на терапии метформином за период наблюдения представлена в таблице 28.

Таблица 28 - Динамика средних значений лабораторно - инструментальных показателей среди лиц с нарушенной гликемией натощак за период наблюдения

Показатель	1-й год M ± SD	1-й год 95% ДИ	3-й год M ± SD	3-й год 95%ДИ	Разность средних, 95% ДИ разности средних
Общее количество пациентов	90		87		
Количество мужчин	21		21		
Количество женщин	69		66		
ИМТ кг/м²	32,08±4,82	31,08-33,08	28,89±4,19*	28,01-29,78	3,057 [2,64-3,47]
САД, мм рт ст.	146,28±23,52	141,39-151,17	129,49±11,83*	126,99-131,99	17,000 [12,77-21,22]
ДАД, мм рт ст.	87,50±10,76	85,26-89,74	81,09±4,41*	80,16-82,03	6,322 [4,18-8,47]
ГВПН, ммоль/л	6,59±0,49	6,49-6,69	5,41±0,82*	5,23-5,58	1,1816 [0,97-1,39]
ГВП ч/з 2ч после у/н, ммоль/л	5,92±1,06	5,70-6,15	5,83±1,25	5,56-6,09	0,076 [-0,28-0,43]
Общий ХЛ, ммоль/л	5,81±1,22	5,56-6,07	4,85±0,83*	4,67-5,03	0,951 [0,66-1,24]
ОТ у мужчин, см	102,14±8,79	98,36-105,93	96,57±7,34*	93,41-99,73	5,571 [4,09-7,04]
ОТ у женщин, см	93,35±9,87	91,00-95,69	89,06±9,50*	86,76-91,37	3,651 [2,39-4,91]

Примечание: * - означает наличие статистически значимого различия ($p < 0,05$), M± SD-выборочное среднее значение со стандартным отклонением, ДИ – доверительный интервал.

При оценке в динамике средних значений инструментальных показателей пациентов группы НГН на терапии метформином, зарегистрировано статистически

значимое уменьшение в период наблюдения систолического АД с $146,28 \pm 23,52$ до $129,49 \pm 11,83$ ($P=0,0000$), диастолического АД с $87,50 \pm 10,76$ до $81,09 \pm 4,41$ мм рт ст ($p < 0,001$).

Самым надежным критерием изменения образа жизни является масса тела пациента, которая является клиническим проявлением липотоксичности. Мы проанализировали этот показатель за период наблюдения. Зарегистрировано статистически значимое уменьшение ИМТ с $32,08 \pm 4,82$ до $28,89 \pm 4,19$ кг/м² ($p=0,0000$). Следует отметить, что в группе НГН преобладали женщины – их доля на 1-м году наблюдения составила 76,67%, на 3-м году – 75,86%. ОТ у них снизился с $93,35 \pm 9,87$ до $89,06 \pm 9,50$ см ($p=0,0000$). У мужчин произошли аналогичные изменения - с $102,14 \pm 8,79$ до $96,57 \pm 7,34$ см ($p=0,000$). Наблюдаемые изменения косвенно свидетельствуют об уменьшении степени выраженности инсулинорезистентности и липотоксичности, а, следовательно, и возможном снижении риска развития сахарного диабета 2 типа у данной категории пациентов.

Из лабораторных исследований отмечается статистически значимое снижение среднего значения гликемии венозной плазмы натощак при проведении ПТТГ с 75г глюкозы с $6,59 \pm 0,49$ до $5,41 \pm 0,82$ ($P=0,0000$) и уровня общего холестерина (ХЛ) с $5,81 \pm 1,22$ до $4,85 \pm 0,83$ ммоль/л ($p=0,0000$). Достоверного снижения уровня постпрандиальной гликемии при проведении теста с углеводной нагрузкой на фоне терапии метформином не отмечено ($p=0,670$).

За весь период наблюдения в группе лиц с нарушенной гликемией натощак ни одного сердечно-сосудистого события зарегистрировано не было.

Мы провели оценку корреляционной взаимосвязи оцениваемых параметров среди группы НГН на 1-й и 3-й годы наблюдения (таблица 29).

Таблица 29 - Оценка корреляционной взаимосвязи оцениваемых параметров группы НГН на 1-й и 3-й годы наблюдения

Параметры	1-й год Значение R	3-й год Значение R	Характеристика связи параметров
ИМТ /ОТ у женщин	0,750*	0,744*	Сильная
ИМТ/ ОТ у мужчин	0,875*	0,833*	Сильная
ИМТ / ГВПН	0,047	0,087	-
ИМТ / ГВПН через 2 ч после у/н	0,242*	0,097	Слабая
ИМТ / САД	0,222*	0,273*	Слабая
ИМТ / ДАД	0,157	0,179	-
ИМТ / ОХЛ	0,225*	0,121	Слабая
ОТ у мужчин/ САД	0,678*	0,488*	Средняя/умеренная
ОТ у женщин/ САД	0,255*	0,415*	Слабая/умеренная
ОТ у мужчин/ ДАД	0,466*	0,475*	Умеренная
ОТ у женщин/ДАД	0,134	0,190	-

Примечание: * - означает наличие статистически значимого различия, ($p < 0,05$), характеристика связи параметров указана только для достоверных значений в соответствующий год наблюдения; при одинаковой силе взаимосвязи параметров в каждый из годов наблюдения, указано одно наименование как общая характеристика связи; R - Коэффициент корреляции Пирсона.

При изучении корреляционных соотношений наиболее тесные связи зарегистрированы между ИМТ и окружностью талии (вне зависимости от пола) как на 1-й, так и на 3-й годы наблюдения.

В процессе обследования пациентов с НГН были выявлены микро- и макрососудистые осложнения синдрома гипергликемии, соответственно, в 20,9% и 19,7% случаев. Нейропатия диагностирована у 3,3% пациентов. Мы провели внутригрупповой анализ частоты выявления хронических осложнений синдрома гипергликемии среди пациентов с НГН в зависимости от исходного уровня ГВПН (таблицы 30-31).

Таблица 30 - Сравнение частоты выявления хронических осложнений синдрома гипергликемии среди группы НГН в зависимости от исходного уровня ГВПН (n=91)

Осложнения синдрома гипергликемии	НГН (n=91)				χ^2 / φ	P
	Подгруппа 5,6-6,0 (n=51)		Подгруппа 6,1-6,9 (n=40)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Диабетическая ретинопатия	0	0	0	0	-	-
Диабетическая нефропатия МАУ, ХБП С2	2	3,9	17	42,5	20,1	<0,001*
Периферическая нейропатия	0	0	3	7,5	$\varphi=0,08$	$>0,05$
Ишемическая болезнь сердца ОИМ в анамнезе	7	13,7	3	7,5	C п.Й 0,37	0,55
	0	0	1	2,5	$\varphi=0,44$	$>0,05$
Цереброваскулярная болезнь ТИА в анамнезе	4	7,8	2	5,0	$\varphi=0,69$	$>0,05$
	1	2,0	0	0	$\varphi=1,0$	$>0,05$
ХОЗПС	0	0	2	5,0	$\varphi=0,19$	$>0,05$
Всего макрососудистых осложнений	11	21,6	7	17,5	0,23	0,63
Всего с осложнениями	13	25,5	27	67,5	16,1	<0,001*

Примечание: * - означает наличие статистически значимого отличия ($p < 0,05$)

В подгруппе с ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л по сравнению с подгруппой с ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л группы НГН выявлена достоверно большая частота выявления микроальбуминурической стадии диабетической нефропатии ($p < 0,05$).

Таблица 31 - Сравнение частоты выявления микро- и макрососудистых осложнений гипергликемии среди пациентов группы НГН в зависимости от исходного уровня ГВПН (n=91)

НГН (n=91)	Хронические осложнения				χ^2	P
	Микрососудистые осложнения		Макрососудистые осложнения			
	Абс.	%	Абс.	%		
Подгруппа 5,6-6,0 (n=51)	2	3,9	11	21,6	7,1	0,008*
Подгруппа 6,1-6,9 (n=40)	17	42,5	7	17,5	5,95	0,015*

Примечание: * - означает наличие статистически значимого отличия ($p < 0,05$)

В группе НГН среди лиц с ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ преобладали макрососудистые осложнения по отношению к микрососудистым – 21,6% vs. 3,9% ($p=0,008$), а среди лиц с ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л наоборот преобладали микро- по отношению к макроангиопатии – 42,5% vs. 17,5% ($p=0,015$), что свидетельствует о тенденции формирования микроангиопатии при более высоком уровне гликемии. Таким образом, при НГН имеются такие же потенциальные риски развития осложнений, как и при впервые выявленном СД 2 типа, что свидетельствует в пользу максимально раннего выявления начальных нарушений углеводного обмена и их лечения с целью устранения неуправляемой глюкозотоксичности и предотвращения развития и прогрессирования осложнений гипергликемии.

Благодаря расширению диапазона ГВПН до $\geq 5,6 \leq 6,9$ ммоль/л в качестве показания для проведения диагностического теста, была выявлена нарушенная гликемия натощак у 91 человека. Для своевременного и раннего выявления любых категорий нарушений углеводного обмена необходимо проведение диагностических мероприятий (ПТТГ с 75г глюкозы) не только среди лиц с ГВПН 6,1-6,9 ммоль/л, но и в группе лиц с метаболическим синдромом или без такового,

но с наличием значимых факторов риска развития СД 2 типа, имеющих ГВПН в диапазоне 5,6-6,0 ммоль/л.

Нормализация состояния углеводного обмена в 49,4% на 2-й год и в 60,9% случаев на 3-й год наблюдения среди лиц с нарушенной гликемией натощак, доказывает необходимость модификации образа жизни, коррекции всех факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и приема метформина с целью профилактики развития сахарного диабета 2 типа. При отсутствии противопоказаний всем лицам с НГН необходимо назначение метформина в стартовой дозе 500 мг перед сном с последующим титрованием дозы до достижения гликемии $\leq 5,5$ ммоль/л. Всем лицам с выявленной НГН необходимо динамическое наблюдение с ежегодным проведением контрольных ПТТГ с 75г глюкозы на фоне медикаментозной терапии.

3.4 Нарушенная толерантность к глюкозе

В ходе проведения перорального теста толерантности с 75г глюкозы в 1-й год обследования было выявлено 12,6% (62 из 494) человек с нарушенной толерантностью к глюкозе (группа НТГ) в возрасте от 33 до 70 лет (средний возраст $M \pm SD$: $50,56 \pm 7,30$). К данной категории нарушений углеводного обмена они были отнесены с учетом значений гликемии венозной плазмы натощак $< 7,0$ ммоль/л и через 2 часа после нагрузки 75г глюкозы $\geq 7,8 < 11,1$ ммоль/л. Общая клиническая характеристика группы больных с НТГ представлена в таблице 32.

Таблица 32 - Клиническая характеристика лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе (n=62)

Оцениваемые параметры	Результаты исследования
Мужчины	10 (16,1%)
Женщины	52 (83,9%)
Рожавшие женщины	51 (98,1%)
Средний возраст	$50,56 \pm 7,30$ (от 33 до 70)
Возраст ≥ 45 лет	49 (79,0%)
Вес при рождении 4,0-4,5 кг	30 (48,3%)
Вес при рождении 2,0-2,5 кг	4 (6,4%)
Отягощенный анамнез по СД 2 типа	17 (27,4%)
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	60 (96,8%)
ОТ > 80 см (Ж) и > 94 см (М)	46 (88,5%) и 5 (50,0%)
Артериальная гипертензия	32 (51,6%)
Гиперхолестеринемия	40 (64,5%)
Рождение ребенка с МТ > 4000 г	16 (31,3%)
Гликемия натощак (ммоль/л)	$5,54 \pm 0,62$
Гликемия через 2 часа после 75 г глюкозы (ммоль/л)	$8,86 \pm 0,82$

Как видно из данной таблицы, все обследованные имели те или иные факторы риска развития сахарного диабета 2 типа. У большинства пациентов отмечены такие распространенные факторы риска, как возраст более 45 лет (79,0%), избыточная масса тела или ожирение как клинические проявления липотоксичности (96,8%) и повышенное АД (51,6%). Гиперхолестеринемия в биохимическом анализе крови была выявлена у 40 человек (64,5%). Отягощенную наследственность по сахарному диабету имели 27,4% обследованных. Проявления метаболического синдрома имели 72,5% пациентов (45 из 62) - 42 женщины и 3 мужчин.

Из 51 рожавших женщин, у 31,3% (16 из 51) было рождение ребенка массой тела более 4000г.

Все пациенты с НТГ были обследованы на предмет наличия осложнений, характерных для синдрома гипергликемии (таблица 33).

Таблица 33 - Результаты обследования лиц с НТГ на наличие возможных осложнений синдрома гипергликемии

Осложнения синдрома гипергликемии	Результат обследования	
	Абс.	%
Диабетическая нефропатия, стадия МАУ, ХБП С1 А1	12	19,4
Диабетическая ретинопатия	1	1,6
Периферическая нейропатия	2	3,2
Ишемическая болезнь сердца ОИМ в анамнезе	5	8,1
	1	1,6
Цереброваскулярная болезнь ОНМК в анамнезе	3	4,8
	0	0
Хронические облитерирующие заболевания периферических артерий	1	1,6

Все пациенты во время проведения дополнительной диспансеризации были осмотрены врачами-специалистами: невропатологом, терапевтом, окулистом и хирургом. В результате обследования лиц с НТГ на наличие возможных осложнений синдрома гипергликемии, у 38,7% (24 из 62) были выявлены те или иные хронические поздние осложнения: у 20,9% человек (13 из 62)- микрососудистые осложнения, у 14,5% человек (9 из 62)- макрососудистые осложнения и у 3,2% (2 из 62)- нейропатия. Микроальбуминурия в утренней порции мочи (20-199мкг/мл) была диагностирована у 19,4% пациентов (12 из 62). При осмотре офтальмологом глазного дна с расширенным зрачком была выявлена диабетическая ретинопатия I ст. у одного обследованного (1,6%). Проводилось исследование периферических видов чувствительностей. Так, у 3,2% пациентов (2 из 62) было выявлено снижение тактильной чувствительности. Другие виды чувствительностей были сохранены. Согласно данным ЭКГ, ЭХО-КГ и заключению кардиолога, у 8,1% (5 из 62) пациентов была диагностирована ишемическая болезнь сердца. У 1,6% (1 из 62) - острый инфаркт миокарда в анамнезе. Согласно данным неврологического осмотра, у 4,8% пациентов (3 из 62) была диагностирована цереброваскулярная болезнь. По данным осмотра хирурга и заключению ДС артерий нижних конечностей у 1,6% (1 из 62) пациентов был выявлен атеросклероз артерий нижних конечностей без гемодинамических значимых изменений тока крови.

С целью профилактики развития СД 2 типа пациентам группы НТГ было рекомендовано применение немедикаментозных и медикаментозных методов лечения. Немедикаментозные методы профилактики СД 2 типа включали изменение образа жизни в виде модификации питания и дозированных физических нагрузок, способствующие снижению веса. Всем пациентам с НТГ были рекомендованы ежедневные пешие прогулки продолжительностью не менее 30-40 минут и по возможности максимально интенсивные в каждом конкретном случае. Модификация питания включала соблюдение гипокалорийной диеты с

суточной калорийностью пищи не более 1500-1600 ккал, исключение легкоусвояемых углеводов и животных жиров. Всем курящим пациентам (20,9%, 13 из 62) был рекомендован постепенный отказ от табачной зависимости.

В реальной практике, изменение образа жизни воспринимается, как трудновыполнимая задача. Необходимость раннего устранения глюкозотоксичности требует применения медикаментозной терапии у больных с начальными нарушениями углеводного обмена. С учетом того, что при НТГ уровень гликемии натощак может быть в пределах нормы и только постпрандиальная концентрация сахара в крови остается высокой, проведение агрессивной сахароснижающей терапии с использованием препаратов сульфонилмочевины и инсулинотерапии при данном состоянии не уместно. Это угрожает развитием гипогликемического состояния [83].

В качестве медикаментозного лечения в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам, пациентам с НТГ назначалась комбинация препаратов метформина и ингибиторов α -глюкозидазы (акарбоза). В связи с различиями в механизме действия, сочетанное назначение метформина и акарбозы имеет смысл, т.к. один препарат действует на уровень базальной гликемии, другой на постпрандиальную.

От применения акарбозы отказались 22,6% (14 из 62) через 3 месяца и 20,9% (13 из 62) пациентов через 6 месяцев лечения. Отказ был обусловлен экономическими причинами (стоимостью препарата). Отказавшиеся от применения акарбозы пациенты (43,5%, 27 из 62) в дальнейшем находились на монотерапии метформином. Среди данного количества пациентов у одного мужчины 47 лет изначально имелись клинические признаки сердечной недостаточности, подтвержденные сниженной фракцией выброса до 40% по данным ЭХО-КГ, в связи с чем, был направлен на консультацию к кардиологу. Пациент не имел отягощенную наследственность по сахарному диабету. Отмечены признаки метаболического синдрома – ОТ - 96 см, АД - 160/80 мм рт

ст., общий ХЛ - 7,6 ммоль/л, гликемия венозной плазмы натощак - 6,2, через 2 часа после углеводной нагрузки - 10,7 ммоль/л. Дополнительно был выявлен первичный гипотиреоз как исход хронического аутоиммунного тиреоидита и назначена гормональная терапия препаратом левотироксина. В связи с наличием у данного пациента сердечной недостаточности как противопоказание к метформину, была рекомендована монодиетотерапия и из исследования он был исключён. Он являлся в динамике на осмотр. Под контролем ЭКГ и уровня тиреотропного гормона проводилось постепенное титрование дозы левотироксина и через 6 месяцев достигнута компенсация функции щитовидной железы. При проведении в последующем контрольных ПТТГ с 75г глюкозы отмечена нормальная толерантность к глюкозе.

У остальных пациентов противопоказаний к приему метформина не было. Метформин пациенты принимали в дозе 500 мг 1 таб. в 22.00, запивая стаканом воды. За весь период наблюдения ни одного случая лактацидоза с появлением внезапных болей в мышцах, увеличением уровня КФК в крови зарегистрировано не было.

Таким образом, группу наблюдения с нарушенной толерантностью к глюкозе составили 26 пациента на терапии метформинотерапией и 35 пациентов на комбинированном лечении метформинотерапией и ингибиторами α -глюкозидазы.

Пациентам с дислипидемией наряду с ограничением животных и термически обработанных жиров, были назначены статины (аторвастатин) в качестве гиполипидемической терапии под контролем биохимического анализа крови (липидного спектра, КФК, трансаминаз) 1 раз в 2-3 месяца. Пациентам с артериальной гипертензией с учетом результатов АД и ЭКГ контроля назначали гипотензивные препараты или проводили коррекцию терапии.

Данной группе пациентов с НТГ было рекомендовано динамическое наблюдение с соблюдением немедикаментозных и медикаментозных методов лечения, проведение лабораторного и АД контроля. На динамический осмотр

пациенты являлись ежемесячно с результатами лабораторного анализа крови. Помимо интерпретации результатов анализов, проводилась оценка динамики веса, величины ОТ, уровня АД и данных самоконтроля гликемии. В зависимости от результатов гликемического контроля корректировалась доза метформина. Экспресс-определение уровня микроальбуминурии осуществлялось каждые 6 месяцев. При каждом визите детально обсуждались основные аспекты соблюдения режима питания и диетических рекомендаций. Снижение и нормализация уровня общего холестерина у пациентов с гиперхолестеринемией достигнуто на фоне применения аторвастатина 10 мг в сутки без отклонений от нормы показателей печеночных функций. Последующих изменений доз не было.

При достижении целевых показателей гликемии натощак $\leq 5,5$ ммоль/л, кратность визитов уменьшалась до 1 раза в 3 месяца. Контроль ПТТГ с 75г глюкозы был проведен на 2-й и 3-й годы наблюдения. На обследование пациенты вызывались предварительно по телефону с напоминанием правил проведения теста. В день визита пациенты являлись натощак после 12 - часового голодания, забор венозной плазмы осуществляли из кубитальной вены. Второй забор крови проводился после оценки первого и через 2 часа после стандартной углеводной нагрузки. Результаты теста оценивались через 2 часа.

Следует отметить, что описываемая группа лиц с НТГ изначально была разнородна, т.е. в этой группе оказались лица, которым по общепринятым показаниям можно было бы и не проводить ПТТГ (лица с метаболическим синдромом и/или с факторами риска развития СД 2 типа, имевшие ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л). В связи с этим мы проанализировали динамику состояния углеводного обмена в зависимости от исходного уровня глюкозы венозной плазмы натощак и вида получаемой терапии: среди пациентов с НТГ на терапии метформином с исходным уровнем ГВПН = 5,6 - 6,0 (n=21) и 6,1-6,9 ммоль/л (n=5) и с НТГ на терапии метформином + акарбоза с исходным уровнем ГВПН = 5,6 - 6,0 (n=30) и 6,1-6,9 ммоль/л (n=5).

Динамика состояния углеводного обмена пациентов группы НТГ на терапии метформином представлена в таблицах 34 и 35, рис. 7 и 8 и в зависимости от исходного уровня ГВПН в таблицах 36 и 37.

Таблица 34 - Изменение состояния углеводного обмена группы НТГ на терапии метформином на 2-й и 3-й годы наблюдения (n=26)

Результат теста	2-й год, n=26			3-й год, n=23		
	Абс.	(%)	95% ДИ	Абс.	(%)	95% ДИ
Норма	6	(23,1%)	11,0% - 42,1%	9	(39,1%)	19,2% - 59,1%
НГН	3	(11,5%)	4,0% - 29,0%	0	(0,0%)	0,0% - 13,2%
НТГ	14	(53,9%)	35,5% - 71,2%	12	(52,2%)	31,7% - 72,6%
СД 2 типа	3	(11,5%)	4,0% - 29,0%	2	(8,7%)	0,0% - 20,2%

Таблица 35 – Оценка динамики нормализации углеводного обмена группы НТГ на терапии метформином за 3 года наблюдения (n=26)

Результат теста	Исходно		2-й год, n=26		3-й год, n=23		p ₁₋₂₋₃	множественные сравнения		
	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)		p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃
Не норма (НГН, НТГ, СД 2 типа)	26	(100,0%)	20	(76,9%)	14	(60,9%)	0,001	0,041	0,248	0,008
Норма	0	(0,0%)	6	(23,1%)	9	(39,1%)				

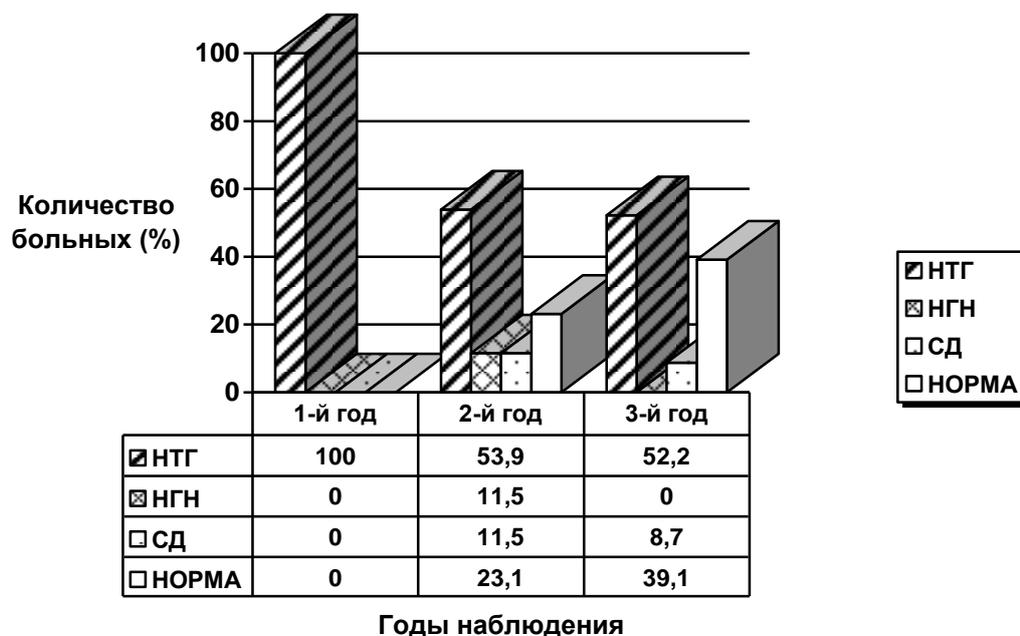
р-значение согласно: p₁₋₂₋₃ - Q-критерия Кокрена (значимость динамики нормализации углеводного обмена за весь период наблюдения), p₁₋₂ - критерия Мак-Немара (значимость изменений на 2-й год по сравнению с исходным состоянием), p₂₋₃ - критерия Мак-Немара (значимость изменений на 3-й год по сравнению с состоянием на 2-й год), p₁₋₃ - критерия Мак-Немара (значимость изменений на 3-й год по сравнению с состоянием на 1-й год). При множественных сравнениях р-значения теста Мак-Немара следует сравнивать со скорректированным по Бонферрони уровнем значимости $\alpha=0,0167$

Анализ результатов ретестов пациентов с НТГ, находившихся на терапии метформином (таблица 34), показал, что в 53,9% (2-й год) и в 52,2% (3-й год) случаев модификация образа жизни и прием препарата позволили удержать процесс нарушения углеводного обмена на стадии НТГ (рис. 8). На фоне проводимых мероприятий за весь период наблюдения была достигнута значимая нормализация углеводного обмена: в 23,1% (2-й год) и в 39,1% случаев (3-й год) (р

= 0,001). Однако у части пациентов проводимая медикаментозная коррекция и модификация образа жизни оказались неэффективными – конверсия в СД 2 типа произошла на 2-й год наблюдения у 11,5%, а на 3-й год – у 8,7%.

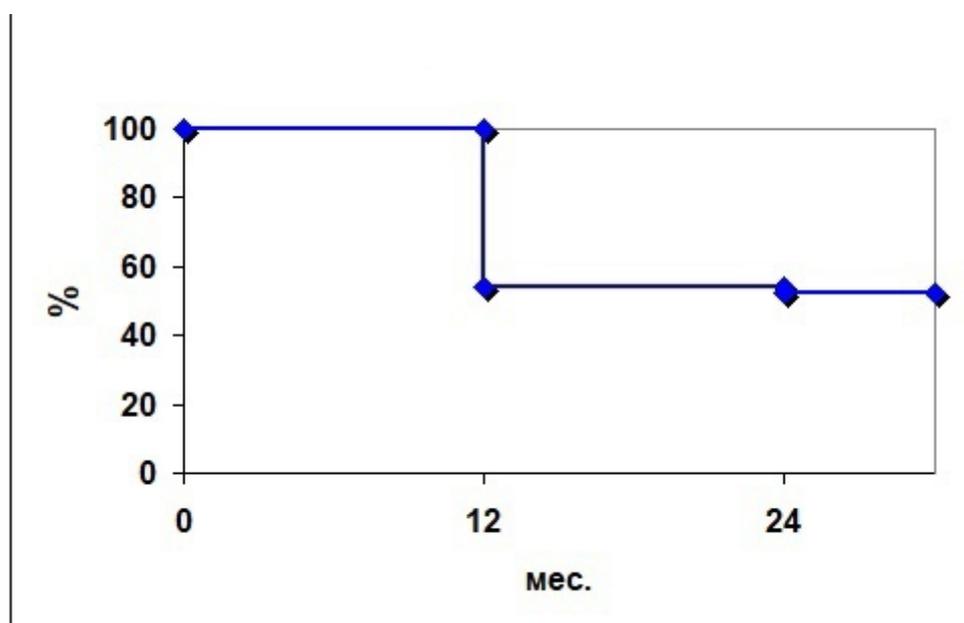
Пациентам, у которых на 2-м или 3-м году наблюдения произошла конверсия НТГ в СД 2 типа, была назначена сахароснижающая терапия согласно действующим клиническим рекомендациям.

Рисунок 7 - Динамика углеводного обмена у лиц с НТГ на терапии метформином за период наблюдения



Следует отметить, что всем пациентам с нормализовавшимся углеводным обменом было рекомендовано продолжить прием метформина, с сохранившейся НТГ проведена коррекция дозы препарата.

Рисунок 8 - Сохранение нарушенной толерантности к глюкозе на терапии метформином в период наблюдения в группе НТГ



За 3 года наблюдения и лечения отмечено увеличение частоты нормализации углеводного обмена ($p = 0,001$) в группе НТГ на терапии метформином ($n=26$) прежде всего за счёт преобладания пациентов с исходным уровнем ГВПН = 5,6 - 6,0 ммоль/л ($n=21$) (таблица 36).

Таблица 36 – Оценка динамики нормализации углеводного обмена группы НТГ на терапии метформином с исходным уровнем ГВПН=5,6-6,0 ммоль/л за 3 года наблюдения ($n=21$)

Результат теста	Исходно		2-й год, $n=21$		3-й год, $n=19$		p_{1-2-3}	множественные сравнения		
	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)		p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}
Не норма (НГН, НТГ, СД 2 типа)	21	(100,0%)	15	(71,4%)	10	(52,6%)	0,001	0,041	0,248	0,008
Норма	0	(0,0%)	6	(28,6%)	9	(47,4%)				

p -значение согласно: p_{1-2-3} - Q-критерия Кокрена (значимость динамики нормализации углеводного обмена за весь период наблюдения), p_{1-2} - критерия Мак-Немара (значимость изменений на 2-й год по сравнению с исходным состоянием), p_{2-3} - критерия Мак-Немара (значимость изменений на 3-й год по сравнению с состоянием на 2-й год), p_{1-3} - критерия Мак-Немара (значимость изменений на 3-й год по сравнению с состоянием на 1-й год). При множественных сравнениях p -значения теста Мак-Немара следует сравнивать со скорректированным по Бонферрони уровнем значимости $\alpha=0,0167$

Все три случая конверсии (14,2%, 3 из 21) НТГ в НГН на 2-й год наблюдения произошли в подгруппе пациентов с исходным уровнем ГВПН = 5,6 - 6,0 ммоль/л. Также следует отметить факты конверсии НТГ в СД 2 типа как на 2-й, так и на 3-й годы наблюдения преимущественно среди пациентов с меньшим исходным уровнем ГВПН (5,6 - 6,0 ммоль/л), что указывает на необходимость раннего выявления и лечения начальных нарушений углеводного обмена среди обследованных с уровнем ГВПН $\geq 5,6$ ммоль/л, имеющих МС и/или ФР СД 2 типа и их последующего обязательного наблюдения.

Таблица 37 - Изменение состояния углеводного обмена группы НТГ на терапии метформином с исходным уровнем ГВПН = 6,1 - 6,9 ммоль/л на 2-й и 3-й годы наблюдения (n=5)

Результаты теста	2-й год, n=5		3-й год, n=4	
	Абс.	%	Абс.	%
Норма	0	0,0	0	0,0
НГН	0	0,0	0	0,0
НТГ	4	80,0	4	100,0
СД 2 типа	1	20,0	0	0,0

Сравнение результатов ПТТГ в данном случае не представляется возможным в связи с малой численностью пациентов. Однако следует отметить, что у одного обследованного произошла трансформация в СД 2 типа на 2-й год наблюдения на фоне регулярного приема метформина в дозе 500 мг на ночь. Пациенту с впервые выявленным СД 2 типа была проведена коррекция сахароснижающей терапии согласно действующим клиническим рекомендациям. Сохранение НТГ зарегистрировано у четверых пациентов за три года наблюдения. Проведена коррекция дозы метформина.

Динамика состояния углеводного обмена и её оценка группы НТГ на терапии метформином в комбинации с акарбозой представлена в таблицах 38, 39 и рис. 9 и 10. На фоне проводимых мероприятий за весь период наблюдения была достигнута значимая нормализация углеводного обмена: в 22,9% случаев на 2-й год, при

продолжении терапии на 3-м году количество пациентов с нормальными результатами ПТТГ увеличилось почти вдвое ($p < 0,001$), что свидетельствует о том, что эффект данной терапии может быть отсроченным по времени (таблица 40). Сохранение диагноза НТГ было отмечено у 54,3% пациентов на 2-м году и значимо меньше на 3-м году - у 33,3% ($p < 0,001$) (рис.10). Конверсия НТГ в НГН отмечена у 17,1% пациентов на 2-м году и у меньшего почти в 3 раза количества на 3-м году. Частота трансформации НТГ в СД на 2-й и 3-й годы наблюдения была сопоставимой (таблица 39).

Таблица 38 – Изменение состояния углеводного обмена на 2-й и 3-й годы наблюдения среди получавших метформин и акарбозу лиц с НТГ, выявленной по результатам ПТТГ на 1-м году наблюдения ($n=35$)

Результат теста	2-й год, $n=35$			3-й год, $n=33$		
	Абс.	(%)	95% ДИ	Абс.	(%)	95% ДИ
Норма	8	(22,9%)	12,1% - 39,0%	18	(54,5%)	37,5% - 71,5%
НГН	6	(17,1%)	8,1% - 32,7%	2	(6,1%)	0,1% - 14,2%
НТГ	19	(54,3%)	38,2% - 69,5%	11	(33,3%)	17,2% - 49,4%
СД 2 типа	2	(5,7%)	1,6% - 18,6%	2	(6,1%)	0,0% - 14,2%

Всем пациентам с впервые выявленным СД 2 типа была назначена сахароснижающая терапия согласно действующим клиническим рекомендациям и из исследования они были исключены.

Таблица 39 – Оценка динамики состояния углеводного обмена за 3 года наблюдения среди получавших метформин и акарбозу лиц с НТГ, выявленной по результатам ПТТГ на 1-м году наблюдения (n=35)

Результат теста (состояние)	Значимость динамики состояния в целом				Значимость динамики результата теста (отдельно «норма-не норма», «НГН-не НГН», «НТГ-не НТГ», «СД 2 – не СД 2»)			
	p ₁₋₂₋₃	множественные сравнения			p _{T(1-2-3)}	множественные сравнения		
		p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃		p _{T(1-2)}	p _{T(2-3)}	p _{T(1-3)}
Норма	<0,001	0,135	0,456	0,005	<0,001	0,013	0,004	<0,001
НГН					0,094	0,041	0,134	0,480
НТГ					<0,001	<0,001	0,013	0,003
СД 2 типа					0,050	0,480	0,480	0,134

p-значения согласно: p₁₋₂₋₃ - дисперсионного анализа Фридмана (значимость динамики состояния в целом за весь период наблюдения), p₁₋₂ - теста Неменьи (значимость различий в состоянии между первым и вторым годом наблюдения), p₂₋₃ - теста Неменьи (значимость различий в состоянии между вторым и третьим годом наблюдения), p₁₋₃ - теста Неменьи (значимость различий в состоянии между первым и третьим годом наблюдения), p_{T(1-2-3)} - Q-критерия Кокрена (значимость динамики отдельного состояния, например, в первой строчке - "нормы", за весь период наблюдения), p_{T(1-2)} - теста Мак-Немара (значимость различий в конкретном состоянии между первым и вторым годом наблюдения), p_{T(2-3)} - теста Мак-Немара (значимость различий в конкретном состоянии между вторым и третьим годом наблюдения), p_{T(1-3)} - теста Мак-Немара (значимость различий в конкретном состоянии между первым и третьим годом наблюдения). Индивидуальные p-значения теста Мак-Немара (p_{T(1-2)}, p_{T(2-3)}, p_{T(1-3)}) следует сравнивать со скорректированным по Бонферрони уровнем значимости α=0,0167

Таблица 40 – Оценка динамики нормализации углеводного обмена группы НТГ на терапии метформином и акарбозой за 3 года наблюдения (n=35)

Результат теста	Исходно		2-й год, n=35		3-й год, n=33		p ₁₋₂₋₃	множественные сравнения		
	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)		p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃
Не норма (НГН, НТГ, СД 2 типа)	35	(100,0%)	27	(77,1%)	15	(45,5%)	<0,001	0,013	0,004	<0,001
Норма	0	(0,0%)	8	(22,9%)	18	(54,5%)				

p-значение согласно: p₁₋₂₋₃ - Q-критерия Кокрена (значимость динамики нормализации углеводного обмена за весь период наблюдения), p₁₋₂ - критерия Мак-Немара (значимость изменений на 2-й год по сравнению с исходным состоянием), p₂₋₃ - критерия Мак-Немара (значимость изменений на 3-й год по сравнению с состоянием на 2-й год), p₁₋₃ - критерия Мак-Немара (значимость изменений на 3-й год по сравнению с состоянием на 1-й год). При множественных сравнениях p-значения теста Мак-Немара следует сравнивать со скорректированным по Бонферрони уровнем значимости α=0,0167

Рисунок 9 - Динамика углеводного обмена у лиц с НТГ на терапии метформином и акарбозой за период наблюдения

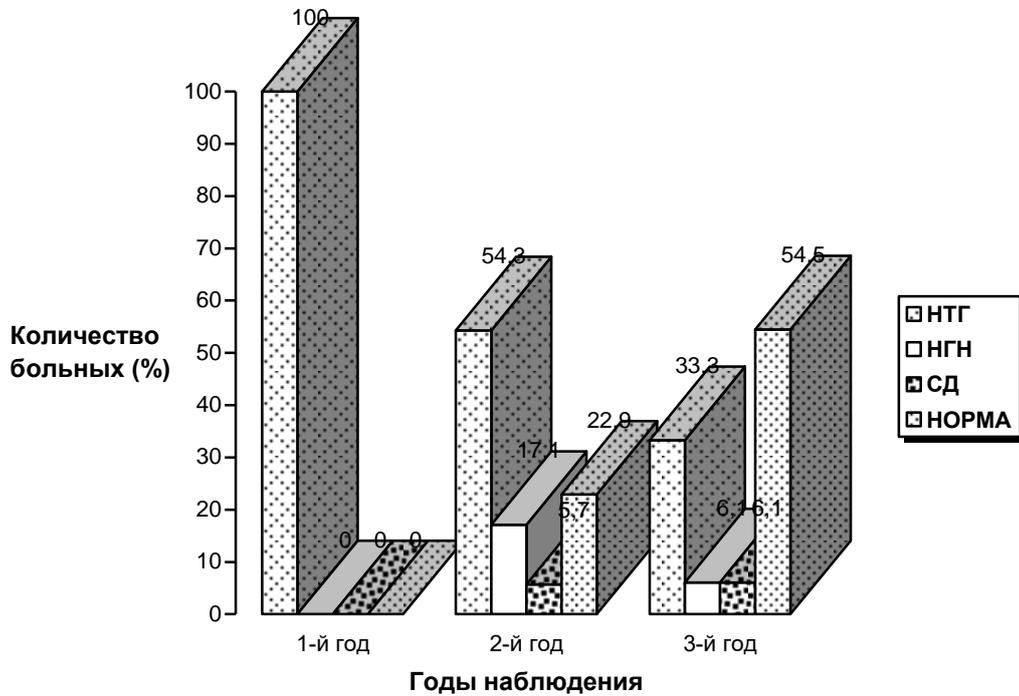
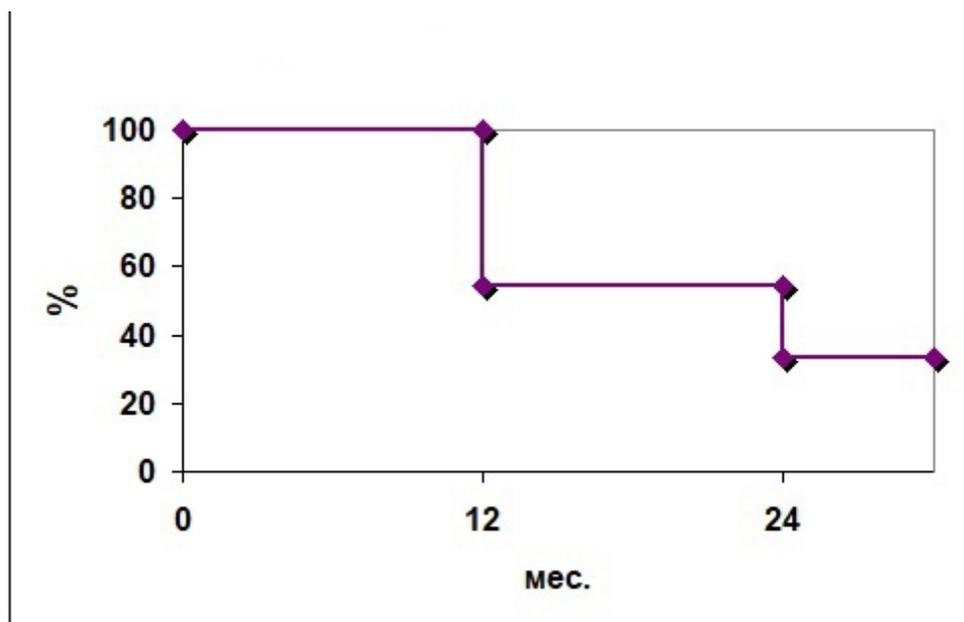


Рисунок 10 - Сохранение нарушенной толерантности к глюкозе на терапии метформином и акарбозой в период наблюдения в группе НТГ



Всем пациентам с нормальной толерантностью к глюкозе было рекомендовано пролонгирование приема метформина и акарбозы. Лицам с предиабетом было рекомендовано продолжить комбинированную терапию и с целью улучшения гликемического контроля дозу метформина увеличить до 1000 мг в сутки.

За три года наблюдения увеличение частоты нормогликемии ($p < 0,001$) отмечено в группе НТГ на терапии метформином и акарбозой ($n=35$) прежде всего за счёт доминирования лиц с исходным уровнем ГВПН=5,6-6,0 ммоль/л ($n=30$). Динамика состояния углеводного обмена и её оценка группы НТГ с исходным уровнем ГВПН = 5,6 - 6,0 ммоль/л на терапии метформином и акарбозой представлена в таблицах 41 и 42.

Таблица 41 – Изменение состояния углеводного обмена группы НТГ на терапии метформином и акарбозой с исходным уровнем ГВПН=5,6-6,0 ммоль/л на 2-й и 3-й годы наблюдения (n=30)

Результат теста	2-й год (n=30)			3-й год (n=29)		
	Абс.	(%)	95% ДИ	Абс.	(%)	95% ДИ
Норма	7	(23,3%)	11,8% - 40,9%	17	(58,6%)	39,2% - 72,6%
НГН	6	(20,0%)	9,5% - 37,3%	2	(6,9%)	1,8% - 21,3%
НТГ	16	(53,3%)	36,1% - 69,8%	9	(31,0%)	16,7% - 47,9%
СД 2 типа	1	(3,3%)	0,6% - 16,7%	1	(3,4%)	0,3% - 10,1%

Таблица 42 – Оценка динамики нормализации углеводного обмена группы НТГ на терапии метформином и акарбозой с исходным уровнем ГВПН=5,6-6,0 ммоль/л за 3 года наблюдения (n=30)

Результат теста	Исходно		2-й год		3-й год		p ₁₋₂₋₃	множественные сравнения		
	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)		p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃
Не норма (НГН, НТГ, СД 2 типа)	30	(100,0%)	23	(76,7%)	12	(41,4%)	<0,001	0,023	0,004	<0,001
Норма	0	(0,0%)	7	(23,3%)	17	(58,6%)				

р-значение согласно: p₁₋₂₋₃ - Q-критерия Кокрена (значимость динамики нормализации углеводного обмена за весь период наблюдения), p₁₋₂ - критерия Мак-Немара (значимость изменений на 2-й год по сравнению с исходным состоянием), p₂₋₃ - критерия Мак-Немара (значимость изменений на 3-й год по сравнению с состоянием на 2-й год), p₁₋₃ - критерия Мак-Немара (значимость изменений на 3-й год по сравнению с состоянием на 1-й год). При множественных сравнениях р-значения теста Мак-Немара следует сравнивать со скорректированным по Бонферрони уровнем значимости $\alpha=0,0167$

Таблица 43 - Изменение состояния углеводного обмена группы НТГ на терапии метформином и акарбозой с исходным уровнем ГВПН = 6,1 - 6,9 ммоль/л на 2-й и 3-й годы наблюдения (n=5)

Результаты теста	2-год (n=5)		3-й год (n=4)	
	Абс.	%	Абс.	%
Норма	1	20,0	1	25,0
НГН	0	0,0	0	0,0
НТГ	3	60,0	2	50,0
СД 2 типа	1	20,0	1	25,0

Сравнение результатов ПТТГ в данном случае не представляется возможным в связи с малой численностью пациентов (таблица 43). Однако следует отметить, что за три года наблюдения у двоих обследованных произошла конверсия в СД 2 типа на фоне регулярного приема метформина в дозе 500 мг на ночь и акарбозы в суточной дозе 150 мг. Пациентам с впервые выявленным СД 2 типа была проведена коррекция сахароснижающей терапии согласно действующим клиническим рекомендациям. Конверсии в НГН зарегистрировано не было.

Сохранение НТГ зарегистрировано у двоих пациентов за три года наблюдения. Проведена коррекция дозы метформина. Нормализовалось состояние углеводного обмена у одного обследованного. Было рекомендовано пролонгирование исходной схемы препаратов.

Мы провели сравнение эффективности двух методов медикаментозной профилактики: монотерапии метформином и комбинированной терапии метформином и акарбозой среди лиц с НТГ (таблицы 44 и 45).

Как видно из представленных данных (таблица 44), в группе НТГ при сравнении двух подгрупп пациентов, получавших метформин и комбинированную терапию, не было выявлено различий между ними по частоте нормализации углеводного обмена, сохранении НТГ и конверсии в НГН/СД 2 типа за 3 года наблюдения. Безусловно следует отметить, что в случае применения комбинированной терапии среди большей по численности выборке, могли бы получиться значимые отличия по частотам конверсии между сравниваемыми подгруппами.

Таблица 44 - Сравнение динамики состояния углеводного обмена в группе НТГ в зависимости от получаемой терапии (Метформин vs. Метформин+Акарбоза) за 3 года наблюдения

Результат теста	Метформин (n=26)		Метформин+акарбоза (n=35)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Норма	9	34,6	18	51,4	0,192
НГН	0	0,0	2	5,7	>0,05
НТГ	12	46,2	11	31,4	0,365
СД 2 типа	5	19,2	4	11,4	>0,05

Таблица 45 - Сравнение частот нормализации углеводного обмена в группе НТГ в зависимости от получаемой терапии (Метформин vs. Метформин+Акарбоза) на 2-й и 3-й годы наблюдения

Результат теста	Метформин		Метформин+акарбоза		P	ОР (95%ДИ)
	Абс. (%)		Абс. (%)			
На 2-й год						
Не норма (НГН, НТГ, СД 2 типа)	n=26	20 (76,9%)	n=35	27 (77,1%)	0,984	1,0 (0,4-2,6)
Норма		6 (23,1%)		8 (22,9%)		
На 3-й год						
Не норма (НГН, НТГ, СД 2 типа)	n=23	14 (60,9%)	n=33	15 (45,5%)	0,191	0,7 (0,4-1,2)
Норма		9 (39,1%)		18 (54,5%)		
p-значение согласно критерия Хи-квадрат Пирсона						

На 2-й и 3-й годы наблюдения частота нормализации углеводного обмена была сопоставимой между сравниваемыми подгруппами.

Мы провели сравнение риска развития СД 2 типа и расчёт частоты СД 2 типа случаев на 100 человеко-лет за 3 года наблюдения в группе НТГ в зависимости от вида получаемой терапии (таблицы 46 и 47).

При сравнении рисков развития СД 2 типа эффективность двух видов терапии была сопоставимой: за 3 года наблюдения среди лиц с НТГ на терапии метформином относительный риск развития СД 2 типа оказался на 1,68 выше по отношению к пациентам с НТГ на комбинированной терапии метформином + акарбоза ($p=0,395$, ОР=1,68, 95% ДИ 0,50-5,66) (таблица 46).

Таблица-46– Расчёт и сравнение риска развития (частоты конверсии) СД 2 типа в группе НТГ в зависимости от вида получаемой терапии

Этап наблюдения	Риск СД 2 [95% ДИ]		Разница рисков СД 2 [95% ДИ]	Относительный риск - RR [95% ДИ]	P
	НТГ, Метформин	НТГ, Метформин+акарбоза			
через 2 года	n=26	n=35	+5,8% [-9,1%; +23,7%]	2,02 [0,36; 11,23]	0,642 ^φ
	11,5% [4,0%; 29,0%]	5,7% [1,6%; 18,6%]			
через 3 года	n=23	n=33	+2,6% [-12,3%; +21,3%]	1,43 [0,22; 9,46]	>0,999 ^φ
	8,7% [2,4%; 26,8%]	6,1% [1,7%; 19,6%]			
За 3 года	n=26	n=35	+7,8% [-10,3%; +27,7%]	1,68 [0,50; 5,66]	0,395 ^χ
	19,2% [8,5%; 37,9%]	11,4% [4,5%; 26,0%]			
p-значение согласно: ^φ точного критерия Фишера, ^χ критерия Хи-квадрат Пирсона					

Таблица 47 - Риск и частота СД 2 типа случаев на 100 человеко-лет за 3 года наблюдения среди пациентов с НТГ в зависимости от вида получаемой терапии

Терапия	риск СД 2 [95% ДИ]	частота СД 2 типа [95% ДИ], случаев на 100 человеко-лет
Метформин (n=26)	19,2% [8,5%; 37,9%]	9,8 [4,3; 19,3]
Метформин+акарбоза (n=35)	11,4% [4,5%; 26,0%]	5,7 [2,3; 13,0]
P	0,395	
p-значение согласно: критерию Хи-квадрат Пирсона		

За 3 года лечения среди лиц с НТГ, получавших монотерапию метформином частота СД 2 типа случаев на 100 человеко лет оказалась выше в 1,7 раза по сравнению с пациентами, находящимися на комбинированной терапии.

Результаты нашего наблюдения свидетельствуют о том, за 3 года наблюдения и лечения в группе НТГ оба вида терапии были эффективны по частоте достижения нормальной толерантности к глюкозе, однако при

сравнительном внутригрупповом анализе динамики состояния углеводного обмена в зависимости от вида получаемой терапии различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Динамика медианы оцениваемых параметров среди лиц с НТГ за три года наблюдения на фоне терапии метформином представлена в таблице 48.

Таблица 48 - Динамика медианы оцениваемых параметров среди лиц с НТГ за активный период наблюдения (Метформин)

Показатель	1-й год Медиана (интерквартильный размах)	1-й год 95% ДИ медианы	3-й год Медиана (интерквартильный размах)	3-й год 95% ДИ Медианы
Общее количество пациентов	26		23	
Количество мужчин	6		6	
Количество женщин	20		17	
ИМТ кг/м ²	33 (30;36)	31-35	30 (27;35)*	27-35
САД, мм рт ст.	135 (125;160)	125-140	120 (120;140)*	120-140
ДАД, мм рт ст.	80 (80; 90)	80-90	80 (80;80)*	80-85
ГВПН, ммоль/л	5,7 (5,2;6,0)	5,3-6,0	5,5 (5,2;5,9)	5,4-5,9
ГВП ч/з 2ч после у/н, ммоль/л	8,7 (8,2;9,3)	8,4-9,3	7,8 (7,1;9,0)	7,6-9,0
Общий ХЛ, ммоль/л	6,15 (4,8;6,9)	4,8-6,7	5,2 (4,7-5,8)*	4,9-5,8
ОТ у мужчин, см	90,5 (89;94)	78-105	88 (80;96)	75-102
ОТ у женщин, см	101,5 (93; 106,5)	96-105	97 (90;103)	88-105

Примечание: * - означает наличие статистически значимого различия ($p < 0,05$), ДИ- 95% доверительный интервал

В группе НТГ на терапии метформином также преобладали женщины - 76,92% на 1-м году и 73,91% - на 3-м году. Численность обеих групп была небольшой, вероятно с этим статистические различия были получены не по всем

показателям. Однако основные тенденции они отражают. Так, отмечено снижение ОТ вне зависимости от гендерной принадлежности, а также гликемических показателей при проведении ПТТГ ($p > 0,05$). При оценке в динамике медианы лабораторно-инструментальных показателей пациентов с НТГ на терапии метформином в течение 3-х лет наблюдения, отмечается достоверное уменьшение ИМТ с 33 (30;36) до 30 (27;35) кг/м² ($p = 0,00038$), систолического АД с 135 (125;160) до 120 (120;140) мм рт ст ($p = 0,0187$), диастолического АД с 80(80;90) до 80(80;80) мм рт ст ($p = 0,011$), уровня общего ХЛ с 6,15 (4,8;6,9) до 5,2 (4,7;5,8) ммоль/л ($p = 0,030$).

Мы провели оценку корреляционной взаимосвязи оцениваемых параметров среди пациентов группы нарушенной толерантности к глюкозе на фоне терапии метформином на 1-й и 3-й годы наблюдения (таблица 49).

Таблица 49 - Оценка корреляционной взаимосвязи оцениваемых параметров среди лиц с НТГ на фоне терапии метформином на 1-й и 3-й годы наблюдения

Параметры	1-й год Значение rs	3-й год Значение rs	Характеристика связи параметров
ИМТ /ОТ у женщин	0,694*	0,949*	Умеренная/высокая
ИМТ/ ОТ у мужчин	0,750	0,530	-
ИМТ / ГВПН	0,444*	0,310	Умеренная
ИМТ / ГВПН через 2 ч после у/н	0,523*	0,318	Средняя
ИМТ / САД	0,316	0,426*	Умеренная
ИМТ / ДАД	0,094	0,384*	Умеренная
ИМТ / ОХЛ	0,053	0,312	-
ОТ у мужчин/ САД	0,364	0,318	-
ОТ у женщин/ САД	0,252	0,513*	Умеренная
ОТ у мужчин/ ДАД	-0,056	0,539	-
ОТ у женщин/ДАД	0,138	0,440	-

Примечание: * - означает наличие статистически значимого различия ($p < 0,05$), характеристика связи параметров указана только для достоверных значений в соответствующий год наблюдения; при одинаковой силе взаимосвязи параметров в каждый из годов наблюдения, указано одно наименование как общая характеристика связи; rs - Коэффициент корреляции Спирмена

Наличие тесной корреляционной связи обнаружено между ИМТ и окружностью талии у женщин на 3-й год наблюдения ($rs=0,949$, $p<0,05$).

Динамика средних значений лабораторно-инструментальных показателей среди лиц с НТГ за три года наблюдения на терапии метформином и акарбозой представлена в таблице 50.

Таблица 50 - Динамика средних значений лабораторно-инструментальных показателей среди лиц с НТГ за активный период наблюдения (Метформин+Акарбоза)

Показатель	1-й год M ± SD	1-й год 95%ДИ	3-й год M ± SD	3-й год 95%ДИ	Разность средних, 95% ДИ разности средних
Общее количество пациентов	35		33		
Количество мужчин	3		3		
Количество женщин	32		30		
ИМТ кг/м ²	32,49±3,98	31,10-33,87	31,43±5,63*	30,72-32,15	1,303 [0,50-2,18]
САД, мм рт ст.	140,14±19,79	133,46-146,83	130,09±11,21*	126,19-133,98	9,606 [2,73-16,48]
ДАД, мм рт ст.	86,86±9,63	83,61-90,11	81,15±4,37*	79,63-82,67	6,424 [2,94-9,91]
ГВПН, ммоль/л	5,61±0,49	5,45-5,78	5,41±0,69	5,17-5,65	0,221 [-0,01-0,45]
ГВП ч/з 2ч после у/н, ммоль/л	8,82±0,78	8,55-9,08	7,16±1,81*	6,54-7,79	1,609 [0,92-2,29]
Общий ХЛ, ммоль/л	5,77±1,23	5,35-6,19	4,96±0,99*	4,62-5,30	0,773 [0,34-1,20]
ОТ у мужчин и женщин, см	99,26±12,61	92,61-105,91	94,78±9,94*	89,62-99,94	3,877 [1,42-6,33]
ОТ у женщин, см	99,44±12,96	94,86-104,01	95,13±9,62*	91,61-98,66	3,700 [1,36-6,04]

Примечание: * - означает наличие статистически значимого различия ($p < 0,05$), M± SD-выборочное среднее значение со стандартным отклонением, ДИ – доверительный интервал.

При оценке в динамике средних значений лабораторно-инструментальных показателей пациентов с НТГ на терапии метформином и акарбозой, отмечается достоверное уменьшение в период наблюдения ИМТ с 32,49±3,98 до 31,43±5,63 кг/м² ($p = 0,002$), САД с 140,14±19,79 до 130,09±11,21 мм рт. ст ($p = 0,0076$), ДАД с 86,86±9,63 до 81,15±4,37 мм рт ст ($p = 0,0006$), гликемии через 2ч после углеводной

нагрузки при проведении ПТТГ с $8,82 \pm 0,78$ до $7,16 \pm 1,81$ ммоль/л ($p = 0,0000$), уровня общего ХЛ с $5,77 \pm 1,23$ до $4,96 \pm 0,99$ ммоль/л ($p = 0,0009$) и ОТ у женщин с $99,44 \pm 12,96$ до $95,13 \pm 9,62$ см ($p = 0,003$). Уменьшение ОТ у женщин является клиническим признаком снижения выраженности липотоксичности и инсулинорезистентности, а, следовательно, и снижения вероятности конверсии НТГ в сахарный диабет 2 типа у данной категории пациентов.

Статистически значимого снижения ГВПН не отмечено ($p > 0,05$). Сравнение средних значений ОТ среди мужчин не представляется возможным в связи с малой их численностью - 8,66% на первом году и 9,1% - на 3-м году наблюдения. Объединённое среднее значение ОТ мужчин и женщин достоверно снизилось с $99,26 \pm 12,61$ до $94,78 \pm 9,94$ см ($p = 0,003$).

Мы провели оценку корреляционной взаимосвязи между оцениваемыми параметрами среди группы нарушенной толерантности к глюкозе на фоне терапии метформином и акарбозой на 1-й и 3-й годы наблюдения (таблица 51).

Таблица 51 - Оценка корреляционной взаимосвязи оцениваемых параметров среди лиц с НТГ на фоне терапии метформином и акарбозой на 1-й и 3-й годы наблюдения

Параметры	1-й год Значение R	3-й год Значение R	Характеристика связи параметров
ИМТ / ОТ	0,832*	0,847*	Сильная
ИМТ / ГВПН	0,163*	0,145*	Слабая
ИМТ / ГВПН через 2 ч после у/н	-0,003	0,191*	Слабая
ИМТ / САД	0,330*	0,357*	Умеренная
ИМТ / ДАД	0,334*	0,384*	Умеренная
ИМТ / ОХЛ	0,080	0,203*	Слабая
ОТ / САД	0,318*	0,404*	Умеренная
ОТ / ДАД	0,334*	0,422*	Умеренная

Примечание: * - означает наличие статистически значимого различия ($p < 0,05$), характеристика связи параметров указана только для достоверных значений в соответствующий год наблюдения; при одинаковой силе взаимосвязи параметров в каждый из годов наблюдения, указано одно наименование как общая характеристика связи; R - Коэффициент корреляции Пирсона

Наличие тесной корреляционной связи выявлено только между ИМТ и окружностью талии на 1-й ($r=0,832$, $p<0,05$) и 3-й годы ($r=0,847$, $p<0,05$) наблюдения.

В период наблюдения в группе лиц с НТГ ни одного сердечно-сосудистого события отмечено не было.

В процессе обследования пациентов с НТГ были выявлены микро- и макрососудистые осложнения синдрома гипергликемии в 20,9% и 14,5% случаев, соответственно. Нейропатия диагностирована у 3,3% пациентов. Мы провели внутригрупповой анализ частоты выявления хронических осложнений синдрома гипергликемии среди пациентов с НТГ в зависимости от исходного уровня ГВПН (таблицы 52-53).

Таблица 52 – Сравнение частоты выявления хронических осложнений синдрома гипергликемии среди группы НТГ в зависимости от исходного уровня ГВПН (n=62)

Осложнения синдрома гипергликемии	НТГ (n=62)				Ф	Р
	Подгруппа 5,6-6,0 (n=52)		Подгруппа 6,1-6,9 (n=10)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Диабетическая ретинопатия	0	0,0	1	10,0	0,15	>0,05
Диабетическая нефропатия МАУ, ХБП С1	8	15,3	4	40,0	0,06	>0,05
Всего микрососудистых осложнений	8	15,3	5	50,0	0,026	<0,05
Периферическая нейропатия	0	0,0	2	20,0	0,023	<0,05
Ишемическая болезнь сердца ОИМ в анамнезе	4	7,6	1	10,0	0,56	>0,05
	1	1,9	0	0,0	1,0	>0,05
Цереброваскулярная болезнь ТИА в анамнезе	3	5,7	0	0,0	1,0	>0,05
	0	0,0	0	0,0	-	-
ХОЗПС	1	1,9	0	0,0	1,0	>0,05
Всего макрососудистых осложнений	8	15,3	1	10,0	1,0	>0,05
Всего с осложнениями	16	30,7	8	80,0	11,7	<0,05

Среди лиц с ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л по сравнению с ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л группы НТГ значимо чаще встречались все зарегистрированные осложнения ($p < 0,05$). Достоверных различий между данными подгруппами по частоте макроангиопатий не было ($p > 0,05$). Частота полинейропатии составила 0% и 20,0% среди лиц с исходной ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л и ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л, соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 53 - Сравнение частоты выявления микро- и макрососудистых осложнений гипергликемии среди пациентов группы НТГ в зависимости от исходного уровня ГВПН (n=62)

НТГ (n=62)	Сосудистые осложнения				Ф	Р
	Микрососудистые осложнения		Макрососудистые осложнения			
	Абс.	%	Абс.	%		
Подгруппа 5,6-6,0 (n=52)	8	15,3	8	15,3	1,0	>0,05
Подгруппа 6,1-6,9 (n=10)	5	50,0	1	10,0	0,07	>0,05

В группе НТГ в каждой из подгрупп частота выявления микро- и макрососудистых осложнений была сопоставимой ($p > 0,05$). Однако, при сравнении подгрупп между собой, 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%. Полученные данные подтверждают ведущую роль гипергликемии в формировании диабетической микроангиопатии даже при столь незначительной, но хронической гипергликемии.

Таким образом, развитие осложнений синдрома гипергликемии с формированием пред-кардиоренального метаболического континуума при ранних нарушениях углеводного обмена возможно при любом исходном уровне ГВПН.

Итак, в ходе проведенного в 1-й год обследования было выявлено 62 человека с нарушенной толерантностью к глюкозе. Расширение показаний для проведения теста со стандартной углеводной нагрузкой позволило диагностировать НТГ не только при исходных значениях ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$, но и при более низком диапазоне $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л. В связи с этим необходимо активное выявление НТГ как при ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л, так и при ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ при наличии факторов риска развития СД и /или метаболического синдрома.

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 ($p=0,395$, ОР=1,68, 95% ДИ 0,50-5,66) и утверждать о преимуществе комбинированного лечения метформином и акарбозой НТГ над монотерапией метформином по нашим данным не представляется возможным.

ГЛАВА 4

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

По окончании периода активного наблюдения всем лицам, участвовавшим в исследовании, было рекомендовано поддерживать физическую активность, правильное питание, продолжить прием предписанной сахароснижающей терапии, ежегодный контроль глюкозы венозной плазмы натощак и наблюдение у терапевта по месту жительства. Нас интересовало реальное развитие событий, в связи с чем, дав подробные рекомендации, мы не участвовали в дальнейшем контроле за наблюдаемыми лицами.

Исходно в 1-й год обследования среди 153 пациентов с предиабетом у 2 (1,3%) выявлены противопоказания к метформину и 26 (16,9%) отказались от приема акарбозы по финансовым соображениям. Были сформированы следующие группы наблюдения: 90 пациентов с НГН на терапии метформином в дозе 500 мг/сут, 26 пациентов с НТГ на терапии метформином в дозе 500 мг/сут и 35 с НТГ на комбинированном лечении метформином в дозе 500 мг/сут и акарбозой с титрацией от 50 до 150 мг по схеме, указанной в инструкции препарата. Таким образом, в первый год активного наблюдения количество лиц с предиабетом составляло 151 человек. Повторные ПТТГ были проведены на 2-м и 3-м годах активного периода наблюдения. По окончании 3-го года активного наблюдения количество лиц с предиабетом составляло 139 человек (87 с НГН и 52 с НТГ), с учётом выбывших за это время 12 человек с впервые выявленным СД 2 типа.

При проведении анализа отдаленных результатов через 10 лет после окончания периода активного наблюдения и через 13 лет от начала исследования не удалось установить контакт ни с пациентом, ни с его родственниками, ни с его лечащим врачом в 7,2% случаях (10 из 139), основной

причиной чего явилась смена телефона, места работы или места жительства. Из 10 человек: 7 с исходной НГН и 3 с исходной НТГ.

Предварительная информация получена о 129 (92,8% из 139) пациентах: 80 (59 женщин и 21 мужчин в возрасте от 45 до 81 года) – с исходной нарушенной гликемией натощак и 49 (42 женщин и 7 мужчин в возрасте от 43 до 75 лет) – с исходной нарушенной толерантностью к глюкозе.

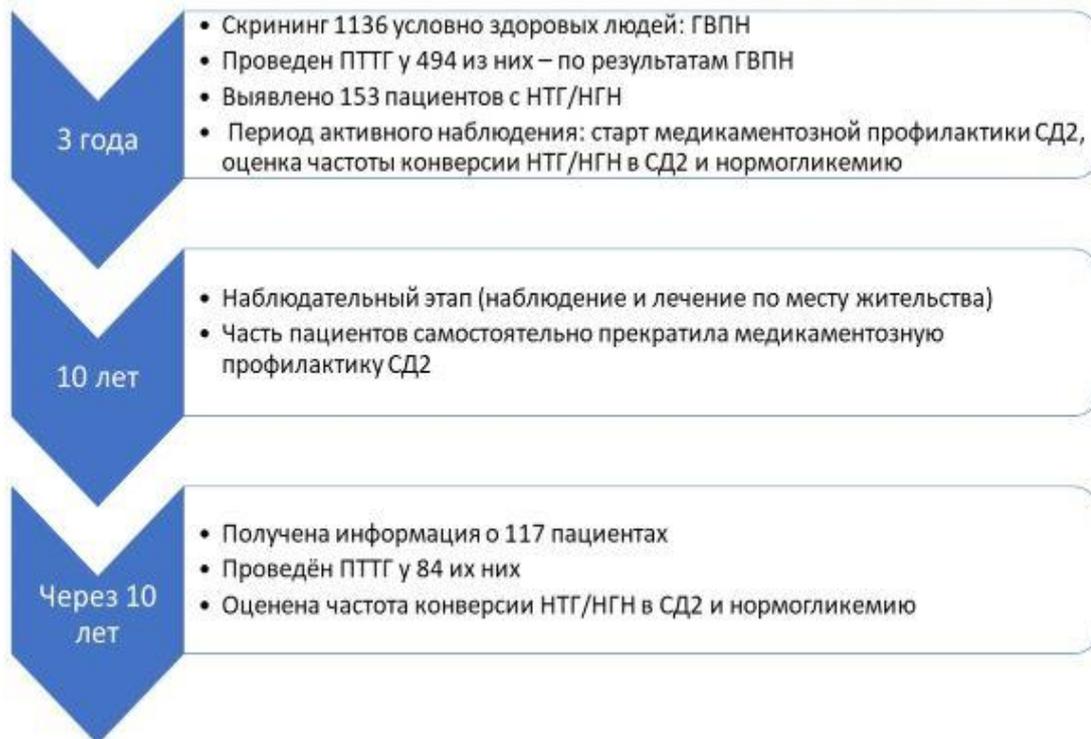
Также оказалась недоступна информация о 59 пациентах с выявленным предиабетом (НГН n=28 и НТГ n=31) на 3-й год периода активного наблюдения в группе исходно нормальной толерантности к глюкозе, сформированной по результатам ПТТГ на 1-м году наблюдения.

Среди 129 пациентов, о которых получены предварительные сведения: 9 человек (7,0%) категорически отказались от проведения ПТТГ, мотивируя это нормальными показателями гликемии венозной плазмы натощак при ежегодном лабораторном контроле. У троих пациентов (2,3%) были выявлены состояния, возникшие после окончания периода активного наблюдения, которые мы расценили как противопоказания к проведению ПТТГ. Так, у одной женщины был диагностирован миелодиспластический синдром. Вторая женщина страдала бронхиальной астмой с 2016г. и получала препараты глюкокортикостероидов. Третий пациент мужчина 85 лет имел множественные тяжелые сопутствующие заболевания. У всех 12 пациентов (9,3%), отказавшихся от ПТТГ или имевшие к нему противопоказания, исходно была диагностирована НГН и в последующем назначенную терапию они принимали нерегулярно, а при лабораторном контроле глюкозы венозной плазмы натощак имели нормальные показатели.

Таким образом, окончательная информация была получена о 117 пациентах (рис.11). За 10 лет, прошедших с окончания периода активного наблюдения, двое пациентов умерли. Один умерший мужчина Б. 1945 года рождения скончался в 2010 году от рака легких. Второй умерший мужчина К.

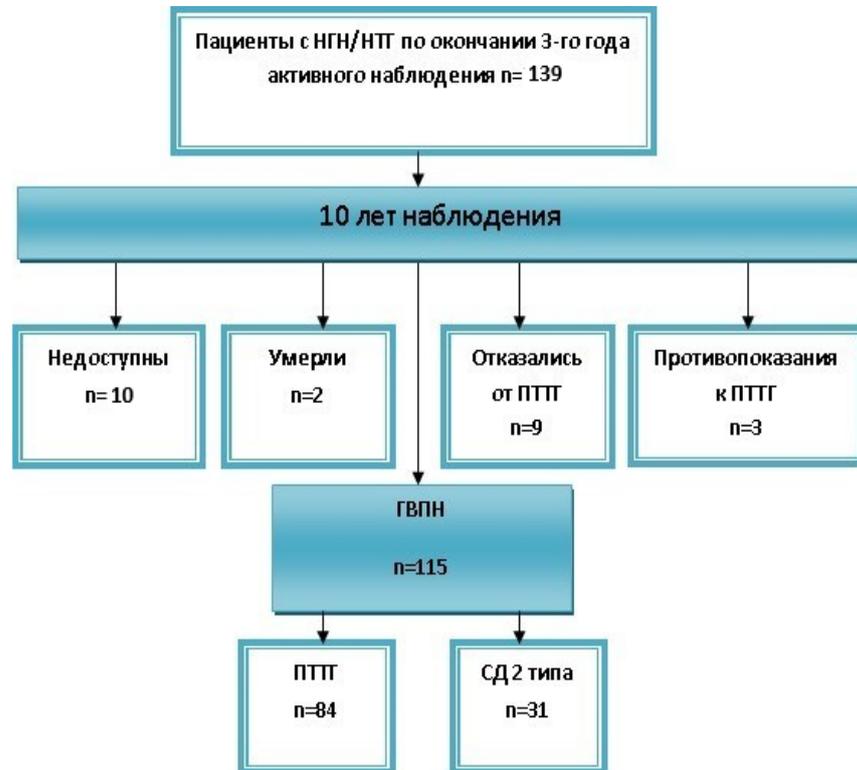
1968 года рождения скончался в 2017 году от острого коронарного синдрома. Оба умерших мужчины на старте нашего исследования относились к группе НТГ и после окончания периода активного наблюдения самостоятельно отменили назначенную им медикаментозную профилактику.

Рисунок 11 - Схема проведения исследования



Таким образом, из 139 пациентов с НГН/НТГ в анализ отдаленных результатов медикаментозной профилактики СД 2 типа через 10 лет после окончания периода активного наблюдения было включено 115 человек – 68 с исходной НГН и 47 с исходной НТГ. Причины исключения пациентов из анализа долгосрочных исходов представлены на рисунке 12.

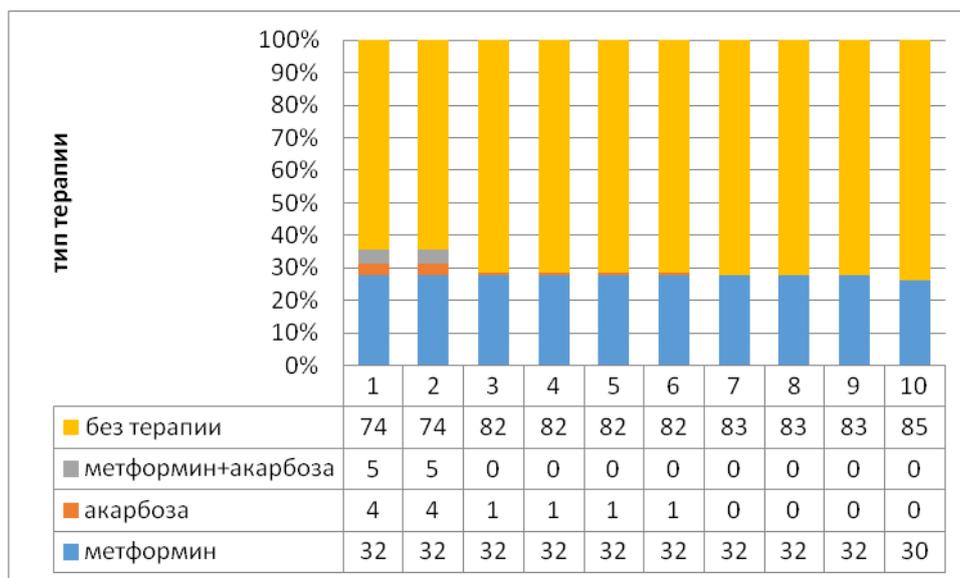
Рисунок 12 - Распределение больных с НТГ/НГН через 10 лет после окончания периода активного наблюдения



Предположение, что без строгого контроля со стороны поликлиники многие прекратят лечение и обследование, подтвердилось. Так, из 115 пациентов, доступных для анализа 73,9% (85 из 115) самостоятельно прекратили медикаментозную терапию, назначенную в ходе периода активного наблюдения, из них 74 – практически сразу. Остальные 26,1% (30 из 115) в течение последующих десяти лет продолжили самостоятельный прием метформина в суточной дозе 500 мг. Соответственно, мы подразделили доступных для анализа пациентов ($n = 115$) на две подгруппы: пациенты 1-й подгруппы ($n = 85$) самостоятельно прекратили медикаментозную терапию, назначенную в ходе периода активного наблюдения, пациенты 2-й подгруппы ($n = 30$) принимали метформин в качестве медикаментозной профилактики СД 2 типа. Такого же длительного приема акарбозы не зафиксировано.

Распределение пациентов на медикаментозной профилактике по типу и продолжительности после окончания периода активного наблюдения представлено на рисунке 13.

Рисунок 13 - Распределение пациентов на медикаментозной профилактике по типу и продолжительности после окончания периода активного наблюдения (с 1-го по 10-й год)



Причины низкой приверженности к медикаментозной терапии в нашем исследовании подробно не анализировались, но следует отметить, что пациенты сообщали о факторах не только медицинского, но и административного/экономического характера. Так, отсутствие постановки на диспансерный учет в лечебно-профилактическом учреждении пациентов с предиабетом и последующий отказ им в выписке препаратов для медикаментозной профилактики чаще всего являлись причиной снижения комплаентности пациентов.

Среди 85 человек с предиабетом, прекративших медикаментозную профилактику в период с 3 по 13 год от начала активного наблюдения, у 31 пациента произошла трансформация в СД 2 типа и у двоих СД был выявлен при проведении ПТТГ. Среди 115 человек ПТТГ с 75 г глюкозы был проведен 84 (73,0%) обследованным. Остальные имели диагноз СД 2 типа, что

исключало необходимость проведения ПТТГ. Структура исходов медикаментозной профилактики СД 2 типа и ее отсутствия в отдаленном периоде представлена в таблице 54.

Таблица 54 - Результаты обследования пациентов, получавших и не получавших медикаментозную профилактику, в отдаленном периоде наблюдения (n=115)

Результат теста	Медикаментозная профилактика, n = 30			Без медикаментозной профилактики, n = 85			ОР (95% ДИ ОР)		P
	Абс.	(%)	95% ДИ	Абс.	(%)	95% ДИ			
Норма	25	(83,3%)	66,4%-92,7%	22	(25,9%)	17,8%-36,1%	3,22	(2,17-4,77)	<0,001*
НГН	1	(3,3%)	0,6%-16,7%	13	(15,2%)	9,2%-24,4%	0,22	(0,03-1,60)	0,085
НТГ	4	(13,3%)	5,3%-29,7%	17	(20,0%)	12,9%-29,7%	0,67	(0,24-1,82)	0,416
СД 2 типа	0	(0,0%)	0,0%-11,6%	33	(38,8%)	29,2%-49,5%	-	-	<0,001*

p-значение согласно критерия Хи-квадрат Пирсона.
Разница рисков СД 2 типа между когортами составила 38,8% (95% ДИ 23,9-49,5%)

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

После проведения ПТТГ в группе пациентов, находившихся на непрерывном приеме метформина, количество людей с нормогликемией достигло 83,3% (25 из 30), тогда как среди не принимавших лечение их оказалось лишь 25,9% (22 из 85) ($p < 0,001$). За истекшие десять лет среди лиц, продолжавших самостоятельное лечение метформином, ни у кого не развился СД 2 типа (0%), тогда как среди не принимавших лечение трансформация в СД 2 типа произошла в 38,8% (33 из 85) случаев ($p < 0,001$).

Среди пациентов, получавших метформин (n=30) и без терапии (n=85) риск развития СД 2 типа составил 0,000 (95% ДИ 0,000-0,114) и 0,388 (95% ДИ 0,292-0,495), соответственно, что наглядно демонстрирует превосходящую эффективность лечения ($p < 0,001$). В группе без терапии (n=85) частота СД 2 типа составила 3,28 при расчёте на 100 человеко-лет (95% ДИ 2,46-4,18) (таблица 55).

Таблица 55 - Риск и частота СД 2 типа случаев на 100 человеко-лет в отдалённом периоде среди пациентов, получающих метформин (n=30) или без терапии (n=85)

Этап наблюдения	риск СД 2 типа [95% ДИ]		Разница рисков [95% ДИ]	Р	частота СД 2 типа [95% ДИ], случаев на 100 человеко-лет
	без терапии (n=85)	с терапией (n=30)			
через 10 лет	0,388 [0,292; 0,495]	0,000 [0,000; 0,114]	+0,388 [+0,239; +0,495]	<0,001	3,28 [2,46-4,18]
р- значение согласно точного критерия Фишера					

Следует отметить, что среди пациентов, получавших метформин (n=30), не было обнаружено анемии и других патологических изменений в клиническом анализе крови. Биохимический анализ крови без патологических изменений.

Мы провели анализ сердечно-сосудистых заболеваний (MACE и MACE+) в сравниваемых группах (таблица 56 и рис.14), в который мы включили также одного пациента без медикаментозной профилактики, умершего от острого коронарного синдрома в 2017 году. В связи с чем в данном анализе численность группы без медикаментозной профилактики составила n=86.

Таблица 56 - Оценка сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов, получавших (n=30) и не получавших медикаментозную профилактику (n=86) в отдаленном периоде наблюдения

ССЗ	Медикаментозная профилактика метформином		Без медикаментозной профилактики		P	ОР (95% ДИ)
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)		
Нефатальный ОИМ	0 (0%)	2 (2,3%)	0 (0%)	2 (2,3%)	0,528 ^Ω	0,0 (0,0-0,0)
Нефатальный ОНМК	0 (0%)	5 (5,8%)	0 (0%)	5 (5,8%)		0,0 (0,0-0,0)
Смерть от ССЗ	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (1,2%)		0,0 (0,0-0,0)
МАСЕ	0 (0%)	8 (9,3%)	0 (0%)	8 (9,3%)	0,110^φ	0,0 (0,0-0,0)
Нефатальный ОИМ	0 (0%)	2 (2,3%)	0 (0%)	2 (2,3%)	0,850 ^Ω	0,0 (0,0-0,0)
Нефатальный ОНМК	0 (0%)	5 (5,8%)	0 (0%)	5 (5,8%)		0,0 (0,0-0,0)
Смерть от ССЗ	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (1,2%)		0,0 (0,0-0,0)
Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		-
МАСЕ +	0 (0%)	8 (9,3%)	0 (0%)	8 (9,3%)	0,110^φ	0,0 (0,0-0,0)

р-значение согласно: Ω - критерия Фримана-Холтона, φ - точного критерия Фишера

Примечание: ССЗ- сердечно - сосудистые заболевания, ОИМ- острый инфаркт миокарда, ОНМК- острое нарушение мозгового кровообращения

Среди продолжавших лечение метформином в течение 10 лет ни у кого из наблюдаемых не случился ни ОИМ, ни ОНМК (0%), тогда как в группе прекративших лечение - в 2,3% и 5,8% соответственно. В группе пациентов, принимавших метформин не зарегистрировано ни одного случая смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Клиническая характеристика пациентов двух групп представлена в таблице 57. При сравнении средних значений клинических и лабораторных данных статистической значимости между группами не выявлено, хотя основные тенденции они отражают. Так, пациенты группы без медикаментозной профилактики отличались от группы на терапии метформином более высокими показателями ИМТ, АД, ГВПН, триглицеридов (ТГ) и ОТ.

Таблица 57 – Клиническая характеристика пациентов на фоне медикаментозной профилактики (n=30) и без терапии (n=85) в отдаленном периоде наблюдения

Показатель	Медикаментозная профилактика <i>n</i> = 30	Без медикаментозной профилактики <i>n</i> = 85	<i>P</i>
Количество мужчин	12	14	
Количество женщин	18	71	
Средний возраст мужчин	58,1±7,3	57,8±7,3	1
Средний возраст женщин	60,7±7,1	59,0±6,0	1
ИМТ, кг/м ²	32,9±7,42	34,5±14,5	0,095
САД, мм рт ст.	131,7±10,7	134,2±12,8	0,07
ДАД, мм рт ст.	81,6±4,5	82,3±6,0	0,65
ГВПН, ммоль/л	5,8±0,54	6,53±1,18	1
ТГ, ммоль/л	2,14±0,6	3,11±1,05	1
ОТ у мужчин, см	103,0±10,4	105,9±10,9	1
ОТ у женщин, см	105,6±7,9	109,9±9,7	1

Рассматривая группу, получавших медикаментозную профилактику мы проанализировали их исходный уровень ГВПН (5,6-6,0 или 6,1-6,9 ммоль/л) в каждой из категорий результатов ПТТГ – нормы и предиабета (таблица 58).

Таблица 58 - Исходный уровень ГВПН в подгруппах результатов теста группы медикаментозной профилактики (n=30)

Показатель/подгруппа	Норма <i>n</i> =25	НГН <i>n</i> =1	НТГ <i>n</i> =4
ГВПН 5,6-6,0 ммоль/л	15(64,2%)	0	0
ГВПН 6,1-6,9 ммоль/л	10(35,7%)	1(100%)	4(100%)
Ф	0,021	0,5	0,049
<i>P</i>	<0,05*	>0,05	<0,05*

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

Результаты анализа данных таблицы 58 показывают, что большее количество человек с нормальной толерантностью к глюкозе в отдаленном периоде зарегистрировано среди лиц с исходным диапазоном ГВПН 5,6-6,0 ммоль/л в сравнении с пациентами с более высокой гликемией ($p < 0,05$). Также следует отметить отсутствие исходов в НГН или НТГ среди лиц, имевших изначально уровень ГВПН 5,6-6,0 ммоль/л.

Мы провели стратификацию группы получавших длительную медикаментозную профилактику метформином по исходному состоянию углеводного обмена – НГН или НТГ. Метформин одинаково эффективен для профилактики развития СД 2 типа вне зависимости от типа исходного нарушения углеводного обмена: внутри группы получавших длительную медикаментозную профилактику метформином не было выявлено статистически значимых различий при сопоставлении по исходному диагнозу – НГН или НТГ ($p > 0,05$) (таблица 59).

Таблица 59 - Результаты ПТТГ пациентов группы медикаментозной профилактики в отдаленном периоде с учетом их исходного состояния углеводного обмена

Результат теста через 10 лет	Исходное состояние пациентов группы медикаментозной профилактики (n=30)		φ	P
	НГН	НТГ		
Норма	21	4	0,25	>0,05
НГН	1	0	1	>0,05
НТГ	2	2	0,169	>0,05
СД 2 типа	0	0	-	-

Даже краткосрочная (только в период активного наблюдения, т.е. в течение 3 лет) медикаментозная профилактика СД 2 типа может влиять на результат, полученный через 10 лет наблюдения: в таблице 60 представлено распределение категорий углеводного обмена у пациентов без длительной медикаментозной профилактики с учетом их исходного состояния углеводного

обмена – НГН или НТГ.

Таблица 60 - Результаты обследования пациентов группы без медикаментозной профилактики с учетом их исходного состояния углеводного обмена

Результат обследования через 10 лет	Исходное состояние пациентов группы без медикаментозной профилактики (n=85)		χ^2 (с поправкой Йетса)	P
	НГН	НТГ		
Норма	17	5	6,4	0,012*
НГН	9	4	1,14	0,28
НТГ	8	9	0,027	0,82
СД 2 типа	10	23	8,6	0,004*

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

Эффективность краткосрочной медикаментозной профилактики (в течение 3-х лет активного наблюдения) в долгосрочном периоде оказалась выше для НГН, чем для НТГ ($p=0,012$ для нормализации гликемии и $p=0,004$ для конверсии в СД 2 типа), что может быть связано с более высокой частотой назначения метформина, чем акарбозы (таблица 60).

Также мы провели сравнение категорий углеводного обмена по результатам проведения ПТТГ на 3-й год активного наблюдения среди доступных для обследования пациентов в отдалённом периоде ($n=115$) (таблица 61). Сформированные группы были сопоставимы по результатам ПТТГ на 3-й год активного наблюдения ($p > 0,05$) (таблица 61).

Таблица 61 - Распределение пациентов, доступных для обследования в отдалённом периоде по результатам ПТТГ, проведённого на 3-й год активного наблюдения (n=115)

Результат теста на 3-й год активного наблюдения	Количество пациентов, доступных для обследования в отдалённом периоде (n=115)		χ^2 (с поправкой Йетса)	P
	Медикаментозная профилактика (n=30), абс. (%)	Без медикаментозной профилактики (n=85), абс. (%)		
Норма	18 (60,0%)	50 (58,8%)	0,011	>0,05
НГН	9 (30,0%)	16 (18,8%)	1,037	>0,05
НТГ	3 (10,0%)	19 (22,4%)	1,462	>0,05

Далее мы стратифицировали пациентов с различными характеристиками углеводного обмена по результатам ПТТГ, проведённого на 3-й год активного наблюдения по наличию или отсутствию медикаментозной профилактики в отдаленном периоде и сравнили результаты их обследования (таблицы 62-64).

Таблица 62 - Результаты обследования в отдаленном периоде пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе, установленной по результатам ПТТГ на 3-й год активного наблюдения (n=68)

Результат обследования через 10 лет	Метаболический статус на 3-й год активного наблюдения – нормогликемия (n=68)		χ^2 (с поправкой Йетса)	P
	Медикаментозная профилактика (n=18), абс. (%)	Без медикаментозной профилактики (n=50), абс. (%)		
Норма	15 (83,3%)	12 (24,0%)	17,06	p < 0,001*
НГН	0 (0%)	9 (18,0%)	$\varphi=0,09$	>0,05
НТГ	3 (16,7%)	13 (26,0%)	$\varphi=0,52$	>0,05
СД 2 типа	0 (0%)	16 (32,0%)	$\varphi=0,007$	p < 0,05*

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

Среди пациентов, имевшие нормогликемию по результатам ПТТГ на 3-й год активного наблюдения и принимавшие непрерывно метформин не было ни одного случая развития СД 2 типа (0%), а частота нормализации состояния углеводного обмена была значимо выше по сравнению с лицами без терапии (83,3% vs. 24,0%) ($p < 0,05$). Среди пациентов без медикаментозной профилактики, имевшие нормогликемию по результатам ПТТГ на 3-й год активного наблюдения зарегистрированы случаи конверсии в различные категории гипергликемии.

Таблица 63 - Результаты обследования в отдаленном периоде пациентов с нарушенной гликемией натощак, установленной по результатам ПТТГ на 3-й год активного наблюдения (n=25)

Результат обследования через 10 лет	Метаболический статус на 3-й год активного наблюдения – НГН (n=25)		Ф	P
	Медикаментозная профилактика (n=9), абс. (%)	Без медикаментозной профилактики (n=16), абс. (%)		
Норма	7 (77,8%)	6 (37,5%)	0,09	>0,05
НГН	1 (11,1%)	3 (18,8%)	1,0	>0,05
НТГ	1 (11,1%)	1 (6,25%)	1,0	>0,05
СД 2 типа	0 (0%)	6 (37,5%)	0,05	>0,05

Результаты, приведённые в таблице 63, сопоставимы, однако среди тех, кто принимал метформин не было ни одного случая конверсии в СД 2 типа (0%), а частота нормогликемии была выше по сравнению с пациентами без терапии (77,8% vs. 37,5%) ($p > 0,05$).

Таблица 64 - Результаты обследования в отдаленном периоде пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, установленной по результатам ПТТГ на 3-й год активного наблюдения (n=22)

Результат обследования через 10 лет	Метаболический статус на 3-й год активного наблюдения – НТГ (n=22)		Ф	P
	Медикаментозная профилактика (n=3), абс. (%)	Без медикаментозной профилактики (n=19), абс. (%)		
Норма	3 (100%)	4 (21,1%)	0,022	p < 0,05*
НГН	0 (0%)	1 (5,3%)	1,0	>0,05
НТГ	0 (0%)	3 (15,8%)	1,0	>0,05
СД 2 типа	0 (0%)	11 (57,8%)	0,1	>0,05

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

Все трое пациентов (100%) с НТГ, установленной по результатам ПТТГ на 3-й год активного наблюдения и непрерывно принимавшие метформин полностью нормализовали состояние углеводного обмена. Отсутствие длительной медикаментозной профилактики привело не только к сохранению НТГ в 15,8% случаев, но и к конвертации как в НГН (5,3%), так и в СД 2 типа (57,8%). Нормогликемии достигли только 21,1% пациентов без медикаментозной коррекции по сравнению с лицами на регулярном лечении метформином (p < 0,05).

Таким образом, наибольшая частота конверсии в СД 2 типа (57,8%) произошла, как и ожидалось, среди пациентов с НТГ, установленной по результатам ПТТГ на 3-й год активного наблюдения по сравнению с лицами с НГН и нормогликемией, среди которых частота конверсии составила 37,5% и 32,0%, соответственно. Данный факт свидетельствует о более выраженных изменениях β-клеточной функции при НТГ.

Также мы провели анализ динамики массы тела среди 115 человек (таблица 65). Средняя прибавка массы тела составила – 5,0±1,5 кг, при этом, максимальный прирост массы тела зафиксирован у лиц с СД 2 типа без

предшествующей медикаментозной профилактики - среди женщин 8,0 кг, а среди мужчин 10,0 кг. Средняя убыль массы тела составила – 7,3 кг, при этом у женщин она была почти в 2 раза ниже, чем у мужчин (5,0 и 10,0 кг соответственно). Максимальная потеря массы тела среди женщин была у двоих - 8,0 кг с нормализовавшимся углеводным обменом на фоне медикаментозной профилактики, среди мужчин – 15,0 кг с конверсией в СД 2 типа без терапии.

Таблица 65 – Анализ состояния углеводного обмена в зависимости от динамики массы тела

Показатель	n=115			
	Норма n=47	НГН n=14	НТГ n=21	СД 2 типа n=33
Масса тела “+”	16 (34,1%)	10 (71,5%)	15 (71,4%)	28 (84,8%)*
Масса тела “-“	31 (65,9%)*	4 (28,5)	6 (28,6%)	5 (15,2%)

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

Данные таблицы 65 показывают, что среди лиц с потерей массы тела достоверно чаще встречались лица с нормализовавшимся углеводным обменом ($\chi^2=20,5$; $p < 0,001$). Среди пациентов с прибавкой масса тела достоверно чаще встречался СД 2 типа ($\chi^2=10,5$; $p=0,002$). При сравнении между собой пациентов с различными категориями углеводного обмена по результатам ПТТГ (норма, НГН, НТГ и СД 2 типа) достоверно большее количество с потерей массы тела зарегистрировано среди лиц с нормализовавшимся углеводным обменом в сравнении с НГН ($\chi^2=4,73$ $p<0,05$), НТГ ($\chi^2=6,74$ $p=0,01$) и СД 2 типа ($\chi^2=18,1$ $p<0,01$).

Все пациенты с начальными нарушениями углеводного обмена, у которых в отдалённом периоде отмечена конверсия в СД 2 типа, после окончания периода активного наблюдения у эндокринолога в последующем регулярно не наблюдались, рекомендованную медикаментозную профилактику продлили на кратковременный срок, диетические рекомендации соблюдали не

в полном объеме. Осуществляли периодический контроль гликемии, но не проводили контрольные диагностические тесты с целью адекватной оценки состояния углеводного обмена. Все это свидетельствует об очень низкой комплаентности пациентов после завершения активной стадии наблюдения, несмотря на ранее подробно разъясненные рекомендации по дальнейшему наблюдению.

Всем пациентам с впервые выявленным СД 2 типа была назначена соответствующая сахароснижающая терапия согласно действующим клиническим рекомендациям. Пациентам с подтвержденными НГН и НТГ с учетом отсутствия противопоказаний рекомендован прием метформина в дозе 500 мг в сутки под контролем гликемии с последующей коррекцией дозы препарата при необходимости.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте перехода начальных нарушений углеводного обмена в СД 2 типа после прекращения медикаментозной профилактики. Конверсия предиабета в СД 2 типа возможна уже в течение первого года после отмены медикаментозной превентивной терапии в группе предиабета.

В условиях реальной клинической практики показана безопасность длительной терапии метформином в суточной дозе 500 мг в сочетании с изменением образа жизни, которая предупредила развитие любых нарушений углеводного обмена у 83,3% пациентов и развитие СД 2 типа у 0% по сравнению с пациентами без медикаментозной терапии ($p < 0,001$), что свидетельствует о профилактической роли метформина в долгосрочной перспективе.

ГЛАВА 5

РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ АЛГОРИТМА СЕЛЕКТИВНОГО СКРИНИНГА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАННИХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В МАСШТАБАХ ТАМБОВСКОГО РАЙОНА И ТАМБОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Общая краткая характеристика Тамбовского района и Тамбовской области

Тамбовская область географически входит в Центральный федеральный округ Российской Федерации, в котором занимает девятое место по площади территории, составляющей 34,5 тыс. км² (рис.14). По численности населения Тамбовская область занимает двенадцатое место в ЦФО. Удельный вес городского и сельского населения в общей численности населения в 2018 году составил 61,1% и 38,9%, соответственно [59].

Рисунок 14 - Расположение Тамбовской области на карте Российской Федерации



По данным территориального органа Федеральной службы государственной статистики, численность населения Тамбовской области на

01.01.2022г. составляла 979504 человек, г. Тамбова- 286815 человек, Тамбовского района - 99794 человек. Следует отметить, что Тамбовский район является самым крупным по численности населения муниципальным районом области. Площадь его составляет 2630 км² (рис.15). Тамбовский район включает 137 населенных пунктов.

Рисунок 15 - Карта районов Тамбовской области



Социально-экономические, экологические, климатические показатели кардинально не отличаются от соседних субъектов ЦФО. Промышленность района также кардинально не отличается от других регионов ЦФО. По данным Федеральной службы государственной статистики индексы производства продукции сельского хозяйства и промышленного производства по Тамбовской области в 2018 году составили 100,6% и 114,8%, соответственно, в то время как данные показатели по РФ составили 99,8% и 102,9%, соответственно [59].

Что касается показателей естественной убыли/прироста населения, то по официальным данным показатель смертности по области и району в 1,6 и 1,2 раза превышает показатель рождаемости, соответственно, что в целом сопоставимо с общероссийскими показателями (таблица 66) [57].

Таблица 66 - Показатели рождаемости и смертности

2018г.	<i>ОБЛАСТЬ</i>	<i>РАЙОН</i>	<i>РФ</i>
<i>Рождаемость (‰) (на 1000 человек населения)</i>	8,1	9,2	10,9
<i>Смертность (‰) (на 1000 человек населения)</i>	15,7	13,1	12,5

Данные показатели напрямую зависят от численности населения. В Тамбовской области, как и в других городах ЦФО в течение последних лет наблюдается убыль населения (таблица 67), и прежде всего трудоспособного возраста. Это в первую очередь связано с межрегиональной миграцией населения чаще всего в такие крупные города, как г. Москва и г. Санкт-Петербург.

Таблица 67 - Изменение численности населения (прирост за год, в процентах)

Годы	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Российская Федерация	0,02	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,05	-0,1
ЦФО	0,3	0,2	0,4	0,4	0,3	0,4	0,3	0,3	0,2
Тамбовская область	-0,9	-0,7	-0,6	-0,6	-0,6	-1,1	-0,9	-0,7	-1,7

В 2007г. в Тамбовском районе был внедрён оптимизированный алгоритм скрининга и диагностики нарушений углеводного обмена с использованием глюкозы венозной плазмы. В 2008г. в рамках выездного цикла сотрудниками кафедры эндокринологии и диабетологии ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России было проведено обучение терапевтов и эндокринологов Тамбовской области вопросам скрининга, диагностики нарушений углеводного обмена среди пациентов с факторами риска развития СД 2 типа, вторичной профилактики СД 2 типа, необходимости соблюдения правил преаналитической подготовки образцов крови. Внедрённый ранее алгоритм скрининга был в последующем экстраполирован в масштабах Тамбовской области и использовался в повседневной работе большей части врачей на протяжении последних 13 лет.

В Тамбовской области до начала нашего исследования регистрации и учёта количества пациентов с предиабетом не проводилось. Динамика распространённости, первичной заболеваемости СД 2 типа и первичной заболеваемости предиабетом (НГН/НТГ) среди взрослого населения Тамбовского района и Тамбовской области в период проведения нашего исследования (с 2007 по 2009 гг.) в абсолютных числах и на 1000 населения (в ‰) приведена в таблицах 68 и 69.

Таблица 68 – Распространённость, первичная заболеваемость СД 2 типа, первичная заболеваемость предиабетом среди взрослого населения на 1000 населения Тамбовского района с 2007 по 2009 гг. (‰)

<i>Годы</i>	<i>2007</i>	<i>2008</i>	<i>2009</i>
<i>РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СД 2 ТИПА В ТАМБОВСКОМ РАЙОНЕ</i>			
<i>Абс. Число</i>	<i>1359</i>	<i>1366</i>	<i>1434</i>
<i>‰</i>	<i>15,8</i>	<i>15,9</i>	<i>16,5</i>
<i>ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАМОСТЬ СД 2 ТИПА В ТАМБОВСКОМ РАЙОНЕ</i>			
<i>Абс. Число</i>	<i>121</i>	<i>125</i>	<i>310</i>
<i>‰</i>	<i>1,4</i>	<i>1,5</i>	<i>3,5</i>
<i>ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАМОСТЬ ПРЕДИАБЕТОМ В ТАМБОВСКОМ РАЙОНЕ</i>			
<i>Абс. Число</i>	<i>153</i>	<i>349</i>	<i>517</i>
<i>‰</i>	<i>1,8</i>	<i>4,1</i>	<i>6,0</i>

Таблица 69 – Распространённость, первичная заболеваемость СД 2 типа и первичная заболеваемость предиабетом среди взрослого населения на 1000 населения Тамбовской области с 2007 по 2009 гг. (‰)

<i>Годы</i>	<i>2007</i>	<i>2008</i>	<i>2009</i>
<i>РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СД 2 ТИПА В ТАМБОВСКОЙ ОБЛАСТИ</i>			
<i>Абс. Число</i>	<i>25628</i>	<i>22632</i>	<i>23666</i>
<i>‰</i>	<i>25,1</i>	<i>24,6</i>	<i>25,8</i>
<i>ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАМОСТЬ СД 2 ТИПА В ТАМБОВСКОЙ ОБЛАСТИ</i>			
<i>Абс. Число</i>	<i>2268</i>	<i>2184</i>	<i>2628</i>
<i>‰</i>	<i>2,2</i>	<i>2,4</i>	<i>2,9</i>
<i>ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАМОСТЬ ПРЕДИАБЕТОМ В ТАМБОВСКОЙ ОБЛАСТИ</i>			
<i>Абс. Число</i>	<i>369</i>	<i>866</i>	<i>1588</i>
<i>‰</i>	<i>0,4</i>	<i>1,1</i>	<i>1,9</i>

Согласно доступным нам данным, мы решили проанализировать показатели, косвенно отражающие эффективность проводимых скрининговых мероприятий в Тамбовском районе и Тамбовской области [56, 57, 58, 59]:

1) В Тамбовском районе в период проведения нашего исследования первичная заболеваемость СД 2 типа и предиабетом среди взрослого населения увеличилась в 2,5 раза с 1,4 ‰ до 3,5 ‰ и в 3,3 раза с 1,8 ‰ до 6,0 ‰ на 1000 населения, соответственно ($p < 0,05$). Анализ регистрируемой распространенности СД 2 типа в Тамбовском районе продемонстрировал увеличение этого показателя с 15,8‰ до 16,5‰.

2) В Тамбовской области в период проведения нашего исследования первичная заболеваемость СД 2 типа и предиабетом среди взрослого населения

увеличилась в 1,3 раза с 2,2 ‰ до 2,9 ‰ и в 4,8 раза с 0,4 ‰ до 1,9 ‰ на 1000 населения, соответственно ($p < 0,05$). Анализ регистрируемой распространенности СД 2 типа в Тамбовской области продемонстрировал увеличение этого показателя с 25,1‰ до 25,8‰.

3) Распространенность СД 2 типа в Тамбовской области в 2017г. составляла 4044,3 на 100000 населения, занимая второе место по данному показателю среди 85 субъектов РФ. В 2019 году рассматриваемая область вошла в первую десятку среди 85 субъектов РФ, заняв девятое место по данному показателю, который составил 3800,49 на 100000 населения.

4) В Тамбовской области в период с 2010 по 2018 годы увеличилась средняя продолжительность жизни (СПЖ) среди общей популяции пациентов с СД 2 типа вне зависимости от гендерной принадлежности (рис. 17). Данный показатель в 2018 году в области превысил общероссийский (РФ -73,31 лет, область 80,2 лет). Средняя продолжительность жизни среди пациентов с СД 2 типа в РФ увеличилась с 72,87 лет в 2015 году до 73,38 лет в 2019 году, что сопоставимо с показателями в Тамбовском районе (рис. 18).

5) В Тамбовской области наметилась статистически значимая положительная динамика с 2010 по 2016 годы в снижении количества пациентов с СД 2 типа, перенесших острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения (рис. 20).

6) В течение последних 8 лет достоверно снизилось количество пациентов с СД 2 типа, имеющих инвалидность и с впервые установленной как в области, так и в районе (рис. 23-26).

Уровни первичной заболеваемости и распространенности СД 2 типа прежде всего отражают эффективность выявления заболевания среди лиц с факторами риска развития СД 2 типа. Улучшение вышеописанных показателей свидетельствует об эффективности проводимых скрининговых мероприятий в Тамбовской области.

В Тамбовской области в период с 2010 по 2018 годы увеличилась средняя продолжительность жизни среди общей популяции пациентов с СД 2 типа с 72,92 до 80,20, среди мужчин с 71,00 до 75,49 и среди женщин с 74,85 до 81,87 лет (рис. 16), в Тамбовском районе в период с 2010 по 2019 годы с 70,86 до 72,38, с 68,94 до 70,43 и с 72,79 до 73,36 лет, соответственно (рис. 17) [56, 58].

Рисунок 16 - Средняя продолжительность жизни пациентов с СД 2 типа в Тамбовской области

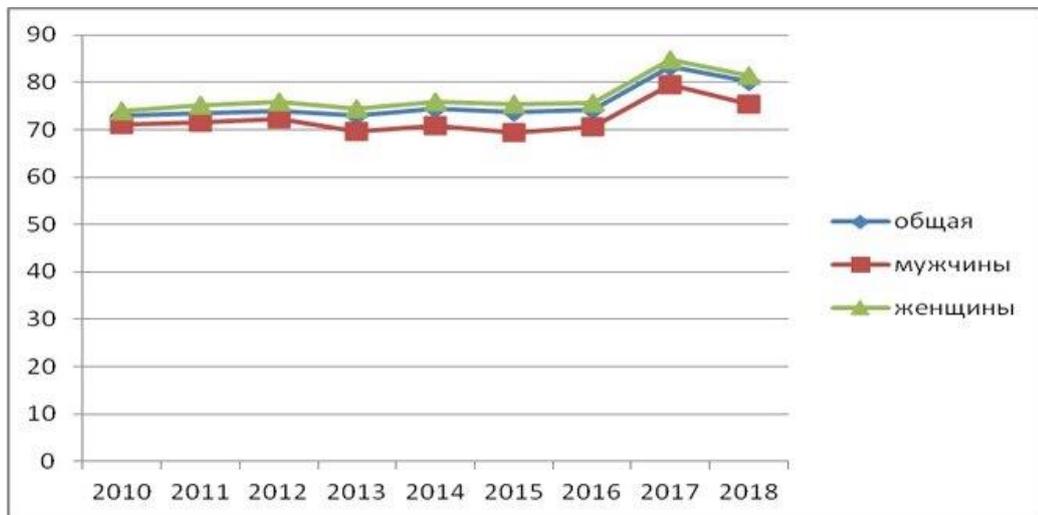
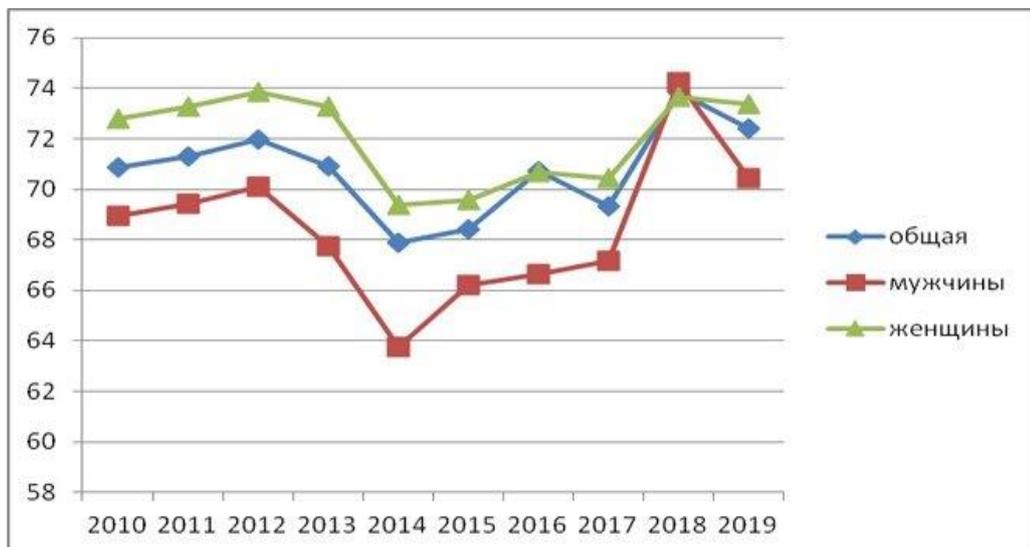


Рисунок 17 - Средняя продолжительность жизни пациентов с СД 2 типа в Тамбовском районе



Выявлены статистически значимые отличия по СПЖ между группами: «всё население области» - «всё население района» ($p=0,005$), «мужское население области» - «женское население области» ($p=0,005$), «мужское население района» - «женское население района» ($p=0,007$), «мужское население области» - «мужское население района» ($p=0,005$), «женское население области» - «женское население района» ($p=0,005$).

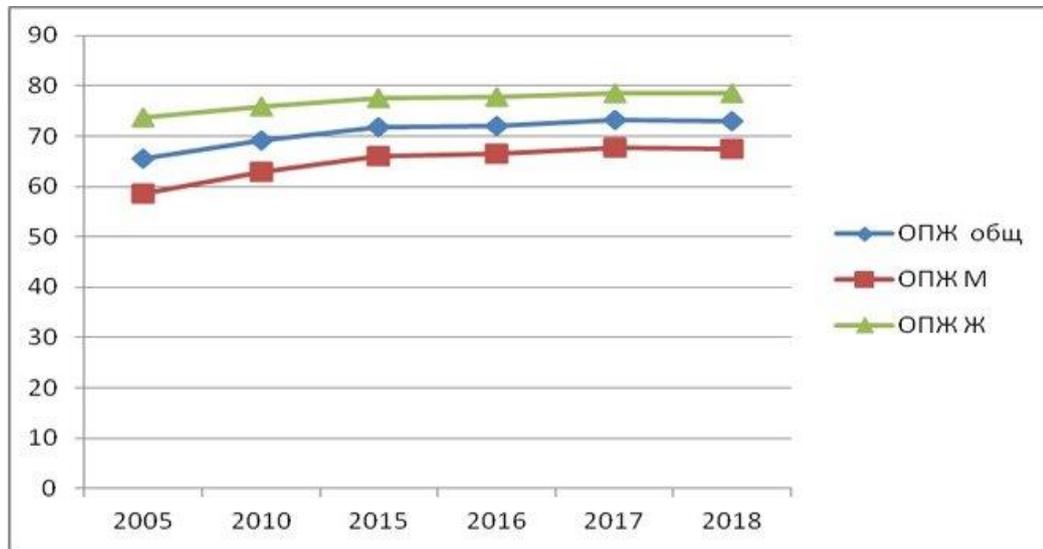
Увеличению показателей средней продолжительности жизни пациентов с СД 2 типа в динамике соответствуют и положительные расчётные показатели ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) населения Тамбовской области по данным Тамбовского областного медицинского информационно-аналитического центра Тамбовской области (ТОМИАЦ). Так, увеличилась расчётная величина ОПЖ при рождении по области для всего населения с 65,6 лет в 2005г. до 73,0 лет в 2018г., с 58,6 до 67,4 для мужчин, с 73,8 до 78,4 для женщин (рис. 18), что сопоставимо с общероссийскими показателями за 2018г.: 72,9, 67,8 и 77,8 лет, соответственно [56].

Расчётные величины ожидаемой продолжительности жизни при рождении населения в зависимости от территории проживания представлены в таблице 70.

Таблица 70 - Ожидаемая продолжительность жизни при рождении по Тамбовской области (число лет) по данным ТОМИАЦ

Годы	Мужчины и женщины	Мужчины	Женщины
Городское население			
2005	66,9	59,8	74,4
2010	70,3	63,9	76,6
2015	72,1	66,3	77,1
2016	72,6	66,9	77,9
2017	73,5	68,0	78,5
2018	73,4	67,9	78,4
Сельское население			
2005	63,9	57,0	72,8
2010	67,7	61,7	74,6
2015	71,0	65,3	77,3
2016	71,3	65,7	77,5
2017	72,7	67,2	78,4
2018	72,2	66,6	78,1

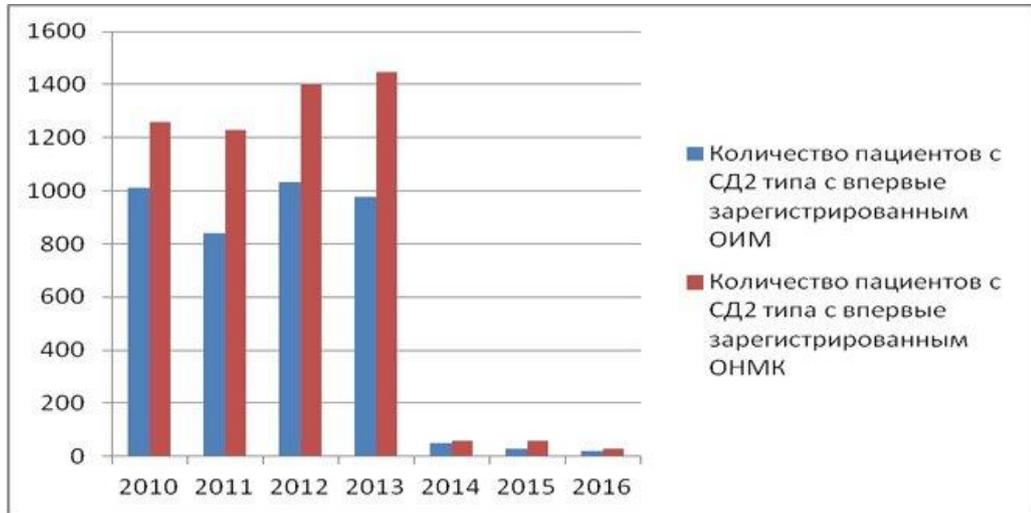
Рисунок 18 - Ожидаемая продолжительность жизни при рождении всего населения по Тамбовской области (число лет) по данным ТОМИАЦ



Выявлены достоверные различия в значениях ОПЖ между мужским и женским населением как среди всего населения области, так и среди городского и сельского населения ($Z=2,2$, $p=0,0277$). Аналогичные достоверные различия выявлены между показателями ОПЖ женщин городской и сельской местности. ОПЖ мужчин, проживающих в городе и селе, значимо не отличается.

Также наметилась положительная динамика с 2010 по 2016 годы в Тамбовской области в снижении количества пациентов с СД 2 типа, перенесших ОИМ и ОНМК (рис. 19). Точные данные за 2017 - 2021 годы отсутствуют, что связано, вероятнее всего, со сбором информации не в полном объеме.

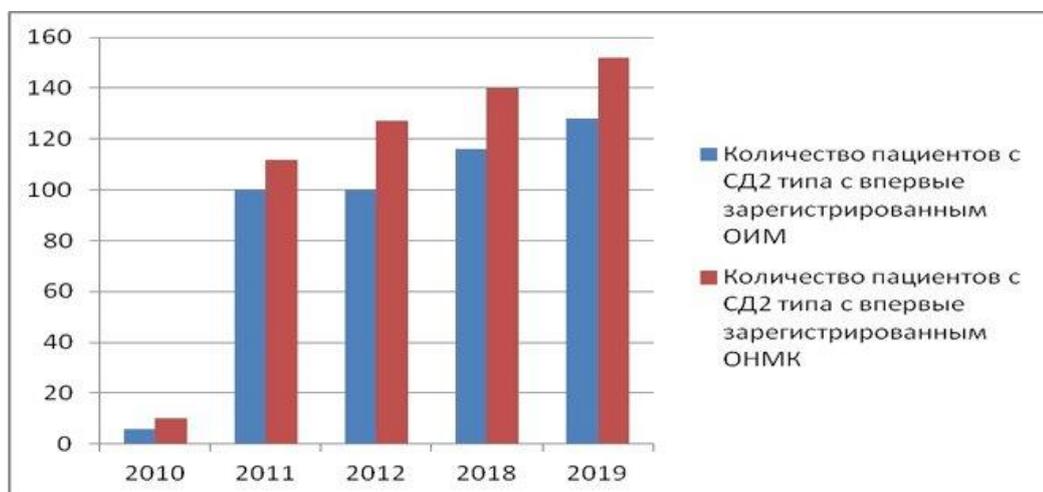
Рисунок 19 - Количество пациентов с СД 2 типа с впервые зарегистрированными ОИМ и ОНМК в Тамбовской области



В Тамбовской области количество пациентов с СД 2 типа с впервые зарегистрированным ОИМ снизилось с 1013 (4,1%) человек в 2010г. до 21 (0,06%) человек в 2016г. ($\chi^2=1346,6$, $p=0,000$). Количество пациентов с СД 2 типа с впервые зарегистрированным ОНМК уменьшилось с 1260 (5,1%) человек в 2010г. до 30 (0,09%) человек в 2016г. ($\chi^2 = 1662,03$, $p=0,000$).

В Тамбовском районе количество пациентов с СД 2 типа с впервые зарегистрированным ОИМ увеличилось с 6 (0,36%) человек в 2010г. до 128 (4,93%) человек в 2019г. ($\chi^2=69,1$, $p=0,0000$). Количество пациентов с СД 2 типа с впервые зарегистрированным ОНМК увеличилось с 10 (0,60%) человек в 2010г. до 152 (5,85%) человек в 2019г. ($\chi^2 = 76,4$, $p=0,0000$) (рис. 20).

Рисунок 20 - Количество пациентов с СД 2 типа с впервые зарегистрированными ОИМ и ОНМК в Тамбовском районе

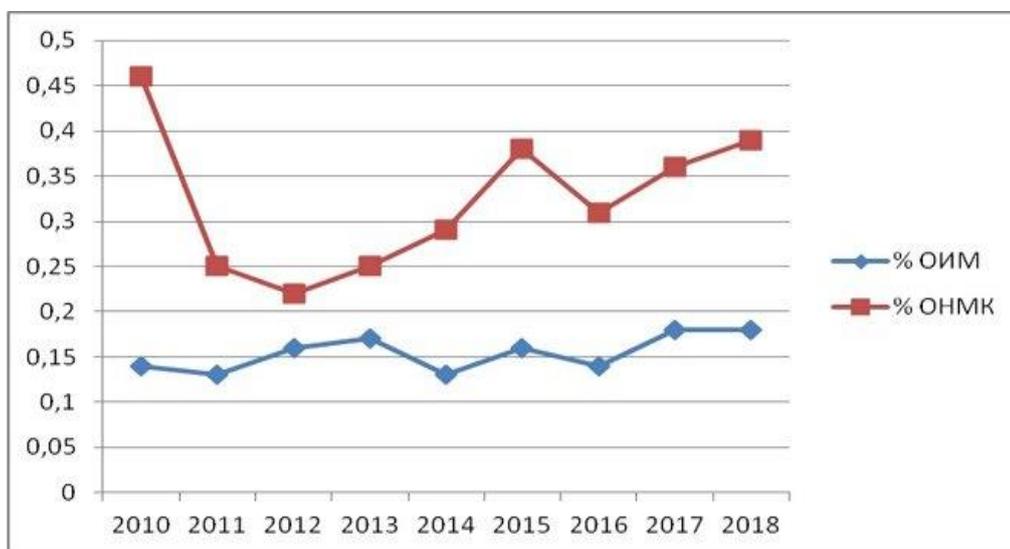


При парном сравнении частот диагностики ОИМ и ОНМК не выявлены значимые отличия за указанный период времени.

Отсутствию стойкой положительной динамики в частоте ОИМ среди пациентов с СД 2 типа соответствует и увеличение частоты ОИМ в общей популяции Тамбовского района с 0,14% до 0,18% с 2010 по 2018 годы ($\chi^2=45,81$, $p=0,0016$). Это, вероятнее всего, связано с многофакторностью причин развития коронарного события, а также убылью населения. Однако, частота ОНМК в общей выборке населения уменьшилась в указанный период времени с 0,46% до 0,39% ($\chi^2=6,19$, $p=0,013$) (рис. 21).

При сравнении частот диагностики ОИМ и ОНМК в общей популяции Тамбовского района выявлены значимые различия во все годы ($p=0,000$). Устойчивой динамики изменения частоты диагностики ОИМ и ОНМК в отдельности не выявлено, что очевидно из графика рисунка 21.

Рисунок 21 - Динамика частоты диагностики ОИМ и ОНМК в общей популяции Тамбовского района

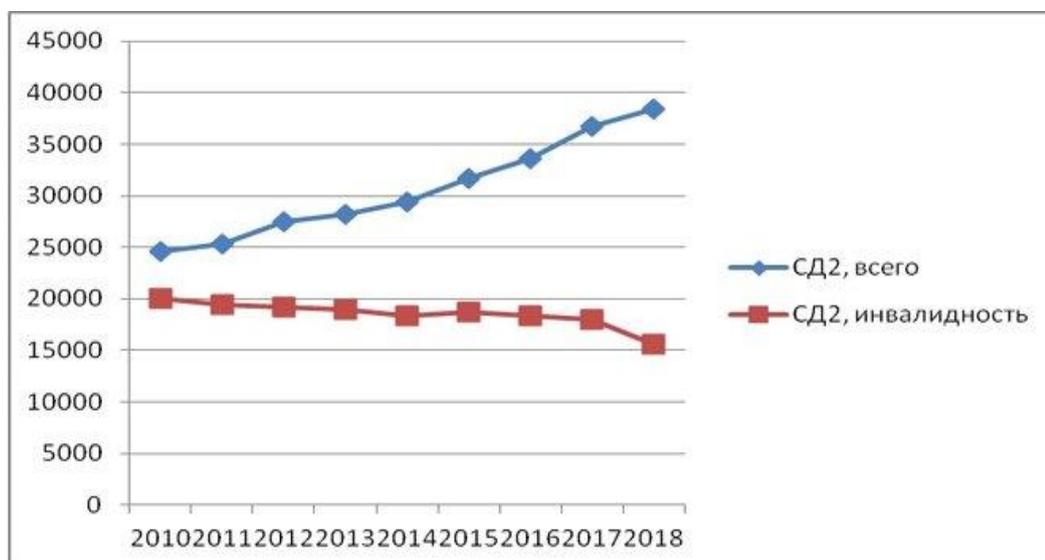


По данным Федерального регистра сахарного диабета в РФ частота ОИМ и ОНМК снизилась с 2015г. по 2019г. с 3,7% до 3,3% и с 4,4% до 4,1%, соответственно [58].

Достоверное снижение в течение последних 8 лет количества пациентов с СД 2 типа, имеющих инвалидность как в Тамбовской области, так и в Тамбовском районе, прежде всего свидетельствует об улучшении оказания медицинской помощи пациентам с СД и своевременном выявлении заболевания, последующее лечение которого позволило избежать развития тяжёлых инвалидизирующих осложнений. Своевременная диагностика и лечение нарушений углеводного обмена, ранняя диагностика осложнений СД 2 типа способствовали значимому ежегодному снижению количества больных СД 2 типа с впервые установленной инвалидностью, как в Тамбовской области, так и в Тамбовском районе (рис. 22-25).

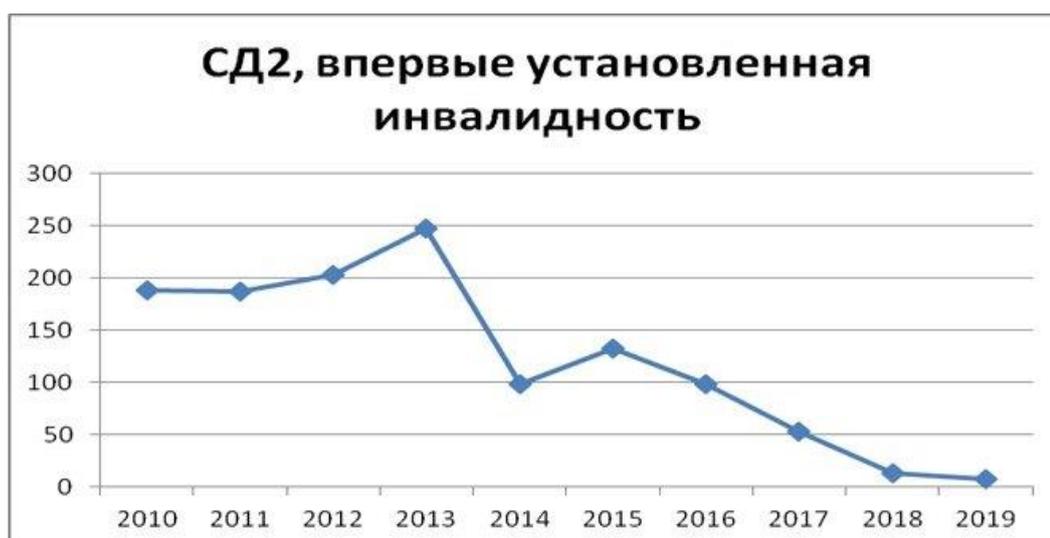
В Тамбовской области частота пациентов, страдающих СД 2 типа и имеющих инвалидность, статистически значимо уменьшалась каждый год: с 81,7% (20079 человек) в 2010г. до 40,6% (15605 человек) в 2018г. ($\chi^2=60007,6$, $p=0,0000$) (рис. 22).

Рисунок 22 - Количество пациентов с СД 2 типа, имеющих инвалидность в Тамбовской области



В Тамбовской области частота пациентов, страдающих СД 2 типа с впервые установленной инвалидностью, статистически значимо уменьшалась каждый год: с 0,77% (188 человек) в 2010г. до 0,03% (13 человек) в 2018г. ($\chi^2=95,8$, $p=0,00001$) (рис. 23).

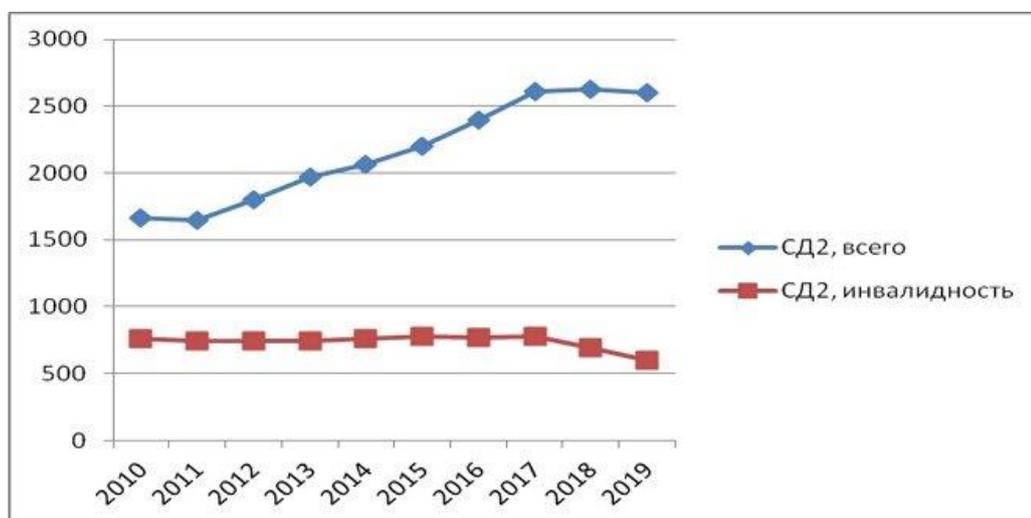
Рисунок 23 - Количество пациентов с СД 2 типа и впервые установленной инвалидностью в Тамбовской области



В Тамбовском районе частота пациентов, страдающих СД 2 типа и имеющих инвалидность, статистически значимо уменьшалась из года в год: с

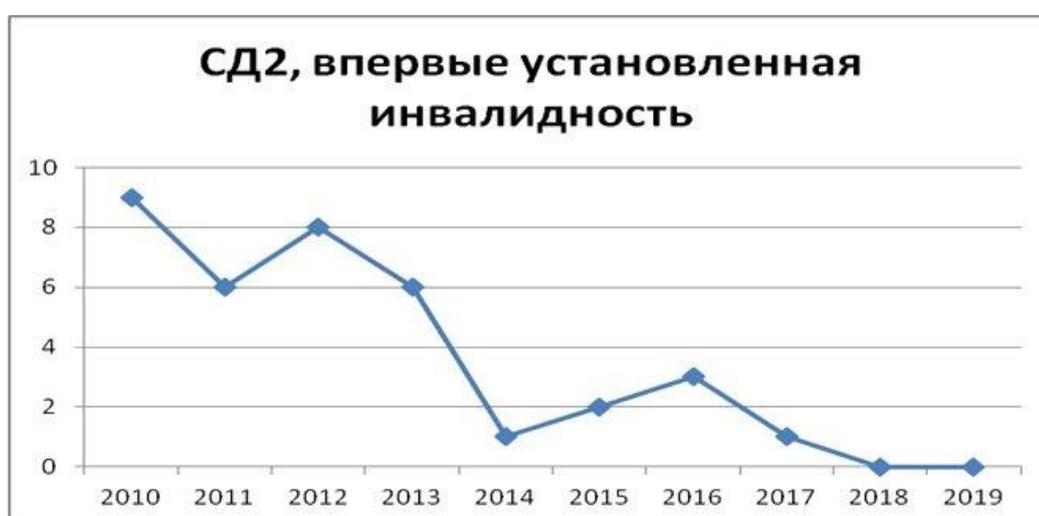
45,7% (761 человек) в 2010г. до 23,1% (599 человек) в 2019г. ($\chi^2=241$, $p=0,0000$) (рис. 24).

Рисунок 24 - Количество пациентов с СД 2 типа, имеющих инвалидность в Тамбовском районе



В Тамбовском районе частота пациентов с СД 2 типа и впервые установленной инвалидностью, статистически значимо уменьшалась каждый год: с 0,54% (9 человек) в 2010г. до 0% (0 человек) в 2019г. (χ^2 с поправкой Йетса=11,6, $p=0,0006$) (рис. 25).

Рисунок 25 - Количество пациентов с СД 2 типа и впервые установленной инвалидностью в Тамбовском районе



Данные показатели, безусловно, зависят от множества факторов и находятся под влиянием различных причин медицинского и немедицинского

характера, но проведение скрининга и диспансеризации в данной ситуации имеют одно из первостепенных значений. Так, в развитии ОИМ или ОНМК играют роль факторы, которые можно выявить на этапе скрининга: степень компенсации артериальной гипертензии, лабораторная картина липидного спектра, генетическая предрасположенность, вредные привычки, уровень стресса и т.д. Установление группы инвалидности зависит и от наличия сопутствующих тяжелых патологий, влияющих на течение сахарного диабета, формирование осложнений и отягощающих общесоматический статус пациента.

Таким образом, основным показателем эффективности внедрённого оптимизированного алгоритма скрининга и диагностики нарушений углеводного обмена является повышение их выявления в Тамбовском районе в 2,96 раза и в Тамбовской области в 1,8 раза за три года нашего исследования. Основным показателем эффективности внедрённого оптимизированного алгоритма лечения ранних нарушений углеводного обмена является значимое ежегодное снижение количества больных СД 2 типа с впервые установленной инвалидностью, как в Тамбовской области, так и в Тамбовском районе.

Анализ результатов внедрения оптимизированного алгоритма в масштабах области показал, что Тамбовский район может стать моделью для решения вопроса скрининга и диагностики ранних нарушений углеводного обмена в других регионах со сходными характеристиками и идентичной системой здравоохранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сахарный диабет и его осложнения являются одной из важнейших медико-социальных и экономических проблем современного здравоохранения, а масштабы распространенности этого заболевания приобретают угрожающие размеры. В реальной клинической практике актуальность проблемы начальных нарушений углеводного обмена и СД 2 типа определяется отсутствием их своевременной диагностики и раннего лечения. В структуре инвалидности и смертности лиц, страдающих сахарным диабетом, лидирующее положение занимают его осложнения, которые часто выявляются слишком поздно. Распространенной ситуацией является установление диагноза СД 2 типа с уже имеющимися поздними хроническими осложнениями синдрома гипергликемии, лечение которых становится также и тяжелым материальным бременем для системы здравоохранения. Поэтому, усовершенствование алгоритма скрининга и диагностики, направленных на максимально раннее выявление нарушений углеводного обмена, когда еще есть возможность устранить глюкозотоксичность и предотвратить развитие макро- и микрососудистых осложнений, является социально значимой задачей в различных странах.

В 2005 г. в РФ в рамках национального проекта «Здоровье» была принята целевая подпрограмма «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы» [24]. Целевыми ее индикаторами были выбраны продолжительность жизни больных СД и доля осложнений при СД, т. е. упор был сделан на третичную профилактику. 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, направленных на уменьшение вклада модифицируемых ФР. В настоящее время в РФ действует приказ Министерства здравоохранения № 173н от 29 марта 2019 г.

«Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» [48]. Данный приказ не включает проведение селективного скрининга нарушений углеводного обмена с использованием глюкозы венозной плазмы натощак среди лиц с факторами риска развития СД 2 типа с последующим применением по показаниям перорального теста толерантности с 75 г глюкозы с целью своевременного выявления дисгликемии. Применительно к профилю «эндокринология» в рамках данного порядка подразумевается только лабораторное исследование уровня глюкозы крови без уточнения среды забора крови и правил преаналитической подготовки образца крови, а также определение уровня общего холестерина, измерение артериального давления, расчёт индекса массы тела пациента.

Вторичная профилактика СД 2 типа складывается, соответственно, из двух составляющих: во-первых, наиболее раннего выявления заболевания, а во-вторых, комплекса мер по замедлению конверсии начальных нарушений углеводного обмена в явный СД 2 типа. Вторичная профилактика тесно связана с первичной, так как среди пациентов, имеющих один или более факторов риска развития СД 2 типа, очерченных в рамках первичной профилактики, вторичная профилактика должна носить скрининговый характер [3].

Федеральная программа вторичной профилактики СД 2 типа, т.е. предотвращения прогрессии предиабета в диабет на сегодняшний день отсутствует.

Наряду с определением глюкозы венозной плазмы натощак одним из основных методов диагностики нарушений углеводного обмена является проведение перорального теста толерантности к глюкозе. В 2011 году Всемирная организация здравоохранения в качестве альтернативы предложила использовать определение гликированного гемоглобина [5]. Значимым уровнем для постановки диагноза «сахарный диабет 2 типа» является повышение $\geq 6,5\%$, а для начальных нарушений углеводного обмена - в качестве скринингового рекомендован диапазон

6,0-6,4% [1, 5]. В Российской Федерации диагностика по уровню HbA_{1c} с последующим проведением ПТТГ в реальной клинической практике не всегда приемлема, так как лабораторные методы определения HbA_{1c} должны соответствовать стандартам NGSP, IFSSS и DCCT [5]. Низкая востребованность в использовании для скрининга также связана с более высокими финансовыми затратами метода, низкой специфичностью и невозможностью проведения дифференциальной диагностики между НТГ и НГН [73]. Данные многих исследований свидетельствуют о том, что в диагностической оценке состояния углеводного обмена значение HbA_{1c} в подавляющем большинстве случаев не совпадает с результатами ПТТГ [74, 75]. Так, в одном из финских исследований показано, что популяции с гликированным гемоглобином 5,7-6,4% и популяции с НТГ/НГН не создают полного пересечения между собой [150]. По заключению Jagannathan R. et al. соответствие между HbA_{1c} и ПТТГ для диагностики дисгликемии низкое [111]. В исследовании GENFIEV соответствие HbA_{1c} и ПТТГ для определения предиабета и диабета составляло только 54% и 44%, соответственно. Анализ данных US NHANES III за 2005-2006г. показал, что отрезная точка HbA_{1c} \geq 6,5% позволила выявить на треть меньше случаев недиагностированного диабета, чем ГВПН \geq 7,0 ммоль/л [111]. По данным тех же авторов, чувствительность и специфичность HbA_{1c} для диагностики дисгликемии зависит от возраста. HbA_{1c} увеличивается с возрастом независимо от толерантности к глюкозе [111].

Эксперты IDF в рекомендациях 2017 года не предлагают использовать гликированный гемоглобин для диагностики предиабета [109]. Определить индивидуальную толерантность к глюкозе возможно только с помощью ПТТГ.

К недостаткам определения HbA_{1c} также можно отнести то, что результаты могут быть ложными при состояниях, сопровождающихся укорочением жизни эритроцитов (гемолитическая анемия, гиперспленизм, наследственные гемоглобинопатии, сфероцитоз, серповидно-клеточная анемия, талассемия),

кровопотере (как острой, так и хронической), т.к. наблюдается значительное снижение HbA_{1C} [3]. В то время как его химическая модификация (ацетилирование при употреблении высоких доз ацетилсалициловой кислоты, карбомилирование цианатом и аммонием при почечной недостаточности), длительное хранение проб при температуре более $4^{\circ}C$, гиперлипидемия, гипербилирубинемия, апластическая анемия, железодефицитная анемия, В12-фолиевая анемия приведут к завышению показателей [3].

Использование модели, основанной на диагностике нарушений углеводного обмена только по ГВПН (критерии ВОЗ, 2006), приводит к потере почти трети лиц с начальными нарушениями углеводного обмена, т.к. в общей структуре предиабета 28,8% приходится на изолированные формы НТГ. Определение только ГВПН приводит к тому, что почти у каждого пятого пациента СД 2 типа остается не диагностированным [44].

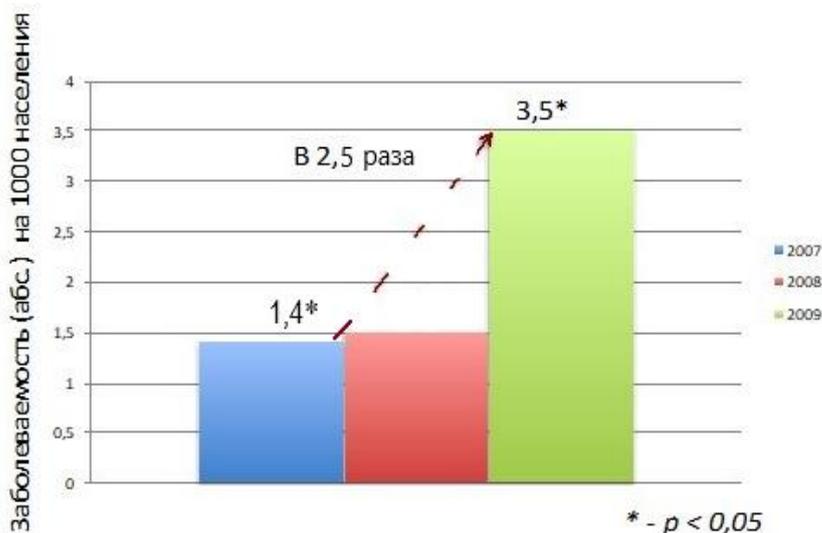
После внедрения оптимизированного нами алгоритма скрининга и диагностики нарушений углеводного обмена в Тамбовском области первичная заболеваемость СД 2 типа среди взрослого населения увеличилась в 1,3 раза с 2,2‰ до 2,9‰ на 1000 населения в период проведения нашего исследования (с 2007 по 2009 годы). Анализ регистрируемой распространенности СД 2 типа в Тамбовской области продемонстрировал увеличение этого показателя с 25,1‰ до 25,8‰ на 1000 населения. При сравнении данных показателей за тот же период времени в Пензенской области нельзя отметить аналогичное активное выявление пациентов с СД 2 типа: первичная заболеваемость уменьшилась с 2,7‰ до 2,4‰. Распространённость СД 2 типа в Пензенской области увеличилась с 18,2‰ до 21,8‰, что в 1,2 ниже, чем в Тамбовской области [58].

Сравнение полученных нами показателей первичной заболеваемости и распространённости лиц с предиабетом с другими регионами невозможен в связи с отсутствием постановки на диспансерный учёт в РФ данной категории пациентов в период проведения нашего исследования.

Следует подчеркнуть, что возрастание распространенности СД 2 типа в области связано не только с увеличением первичной заболеваемости СД 2 типа, но и с проводимыми скринингом и диагностикой нарушений углеводного обмена среди лиц с факторами риска развития СД 2 типа.

В Тамбовском районе в период проведения нашего исследования первичная заболеваемость СД 2 типа среди взрослого населения увеличилась в 2,5 раза с 1,4 ‰ до 3,5 ‰ на 1000 населения ($p < 0,05$) (рис.26).

Рисунок 26 - Первичная заболеваемость СД 2 типа в Тамбовском районе на 1000 населения (в ‰) после внедрения алгоритма скрининга и диагностики нарушений углеводного обмена



По официальным данным IDF распространенность СД в РФ составляет 7,0% [108]. В мире, по оценкам Международной федерации диабета, средняя распространенность СД 2 типа составляет 8,8%, что позволило этой организации заявить об эпидемии СД в мире [108]. В каждой популяции очень важно определить долю невыявленного СД 2 типа, для того чтобы оценить реальную распространенность заболевания и масштаб проблемы.

В основу нашей работы положено проведение сплошного скрининга нарушений углеводного обмена с использованием ГВПН в рамках программы дополнительной диспансеризации среди 1136 человек (267 мужчин и 869 женщин в

возрасте от 22 до 76 лет), которые по результатам полгода назад проведенного профилактического медицинского осмотра считались условно здоровыми (рис. 27). У большей части обследованных лиц (77,6%; 882 из 1136) ГВПН находилась в диапазоне $\leq 6,0$ ммоль/л, что в соответствии с критериями ВОЗ (1999) и отечественными алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск, 2022) считается нормой и не требует проведения ПТТГ с 75 г глюкозы. Однако, именно эта группа с нормогликемией представляла для нас особый интерес, т.к. в нее входили лица с ГВПН $\leq 5,5$ (452 из 882) и с ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л (430 из 882). Сравнение этих двух подгрупп сразу выявило между ними значимые различия в частоте метаболического синдрома и факторов риска СД 2 типа. Так, 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 (25,1% vs. 15,9%, $p < 0,001$), а метаболический синдром в 3,6 (39,3% vs. 10,8%, $p < 0,001$) раза чаще в сравнении с подгруппой с ГВПН $\leq 5,5$ ммоль/л. Очевидные различия между сравниваемыми подгруппами по частоте метаболического синдрома и факторов риска, тесно ассоциированных с СД 2 типа, убедительно подтверждают необходимость соблюдения рекомендаций IDF для исключения нарушений углеводного обмена у лиц с ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л.

Следует отметить, что высокая распространенность МС отмечена также и среди населения других регионов России. По данным обследования в рамках программы ВОЗ МОНИКА у 75,5% жителей г.Новосибирска отмечались какие-либо метаболические нарушения. При этом сочетание двух и более компонентов МС присутствовало у 40% мужчин и женщин в возрасте 25 - 64 лет [41]. В многоцентровом наблюдательном исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Второе исследование» (2017) было продемонстрировано, что распространенность ожирения выше у

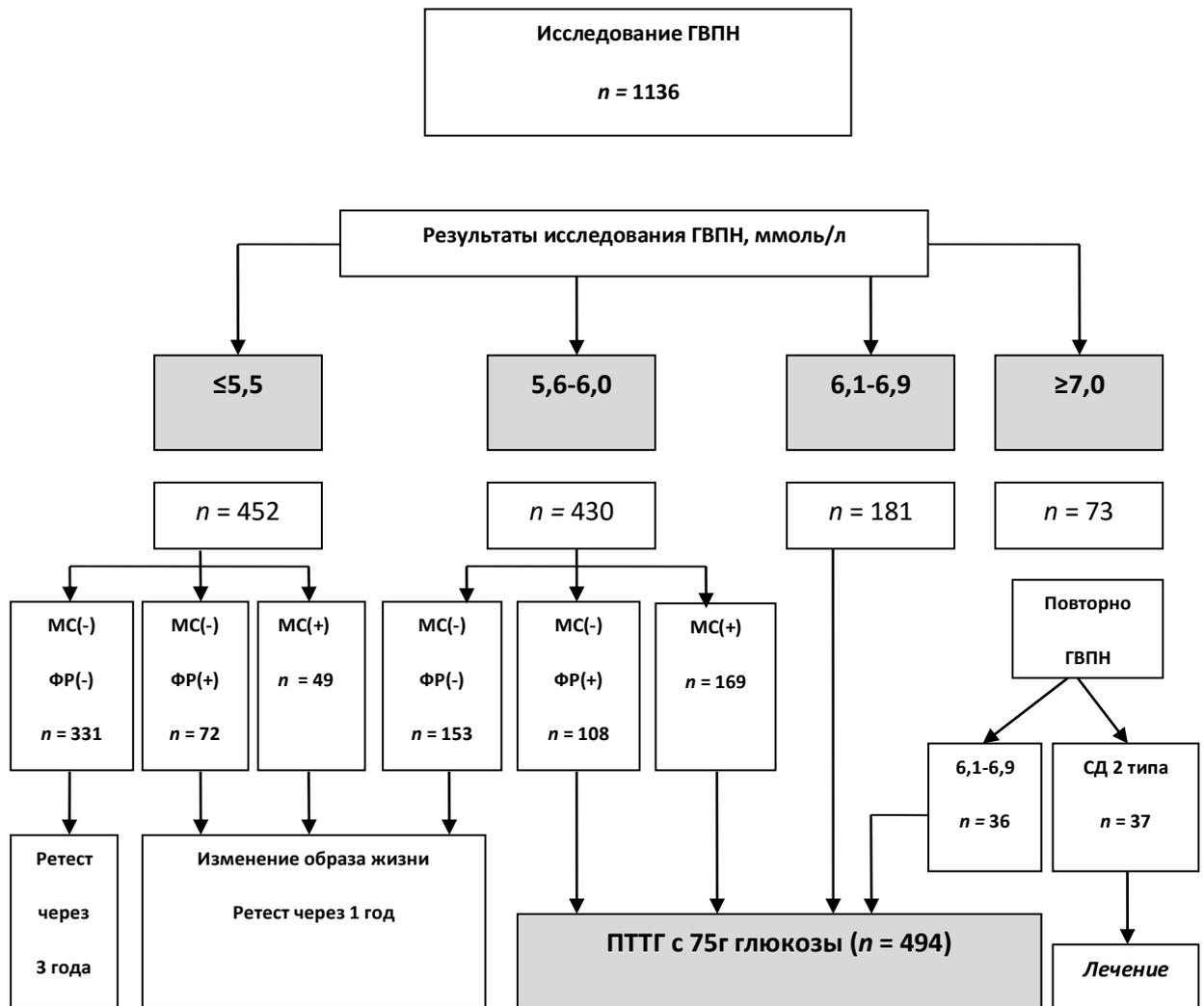
женщин, чем у мужчин. По результатам оценки у них отмечено повышение ИМТ – 31,8% vs. 27,9%, абдоминального ожирения как основного компонента метаболического синдрома – 39,2% vs. 24,5% ($p < 0,001$) [65].

В нашей работе ГВПН в диапазоне $\leq 5,5$ ммоль/л оказалась у 51,2 % (452 из 882) лиц, у которых при проведении скрининга гликемия натощак была $\leq 6,0$ ммоль/л. Таким образом, гликемия, соответствующая критериям нормы АДА, ВОЗ, и Российским стандартам одновременно, имела место лишь у 39,7% (452 из 1136) всех обследованных.

Всем лицам (73 чел. - 6,4%), у которых ГВПН соответствовала уровню $\geq 7,0$ ммоль/л, это исследование было проведено повторно. Диагноз сахарного диабета 2 типа сразу подтвердился у 50,7% (37 из 73). У остальных 36 из 73 человек ГВПН оказалась в пределах $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л. Этим лицам и еще 181 обследуемым, у которых при скрининге выявилась нарушенная гликемия натощак, был назначен пероральный тест толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы (рис. 27).

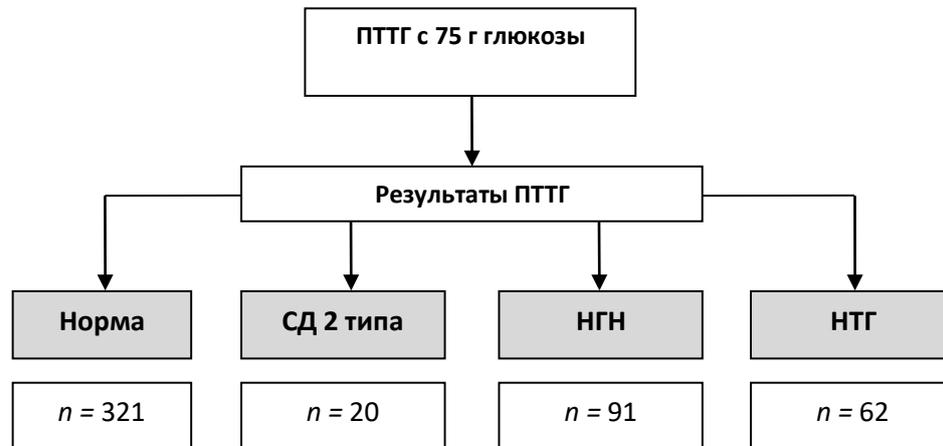
Таким образом, сплошной скрининг среди лиц, признанные по результатам недавно проведенного профилактического медицинского осмотра условно здоровыми, сразу же выявил нарушения углеводного обмена почти у четверти обследованных (22,4%; у 254 из 1136). Вероятнее всего, выявленные нами нарушения углеводного обмена имели место уже и полгода назад, однако стали очевидными лишь при тщательном соблюдении всех требований к преаналитической подготовке образца крови (рис. 27).

Рисунок 27 - Распределение больных по результатам скрининга для дальнейшей диагностики СД 2 типа (1-й год обследования)



В нашей работе согласно вышеуказанному алгоритму (рис. 27) с целью диагностики состояния углеводного обмена 494 обследуемым был проведен ПТТГ с 75 г глюкозы. В ходе диагностического теста было выявлено: у 4,0% (20 человек) сахарный диабет 2 типа, у 18,4% (91 человек) - нарушенная гликемия натощак, у 12,6% (62 человека) - нарушенная толерантность к глюкозе и у 65,0% (321 человек) - нормальная толерантность к глюкозе (рис. 28).

Рисунок 28 - Распределение больных по результатам перорального теста толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы (1 год обследования)



Таким образом, 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 и у 10,7% (57 из 531) СД 2 типа в соответствии с критериями ВОЗ (1999). Всем больным с диагностированным СД 2 типа была назначена сахароснижающая терапия и из дальнейшего наблюдения они были исключены.

Выше указывалось, что в нашем исследовании особый интерес представляла группа лиц с исходной с 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) убедило нас в том, что диагностические мероприятия были проведены нами не напрасно: частота НГН между сравниваемыми группами не различалась - 18,4% (таблица 71).

На первый взгляд вызвало удивление преобладание в 4,7 раза частоты НТГ в группе условно здоровых лиц с ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л по сравнению с теми, которым в обязательном порядке был показан ПТТГ: 19,1% vs. 4,1%. Однако подобное парадоксальное явление имеет объяснение: в группе лиц с ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ не было выявлено ни одного случая СД 2 типа, тогда как в группе с ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л - в 9,2% случаев (у 20 из 217). Выявленное различие объясняется уже

произошедшей конверсией НТГ в СД 2 типа у лиц с исходной ГВПН $\geq 6,1$ ммоль/л, что еще раз доказывает необходимость максимально раннего выявления самых начальных категорий нарушений углеводного обмена и их коррекции.

Таблица 71 - 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 1 этапе исследования

Результат теста	Группа 5,6-6,0 ммоль/л n = 277			Группа 6,1-6,9 ммоль/л n = 217			ОР (95% ДИ ОР)	P
	Абс.	(%)	95% ДИ	Абс.	(%)	95% ДИ		
Норма	173	(62,5%)	56,6%- 68,0%	148	(68,2%)	61,7%- 74,0%	0,92 (0,81- 1,04)	0,184
НГН	51	(18,4%)	14,3%- 23,4%	40	(18,4%)	13,8%- 24,1%	1,00 (0,69- 1,45)	0,995
НТГ	53	(19,1%)	14,9%- 24,2%	9	(4,1%)	2,2%- 7,7%	4,61 (2,33- 9,14)	<0,001*
СД 2 типа	0	(0,0%)	0,0%- 1,3%	20	(9,2%)	6,0%- 13,8%	-	<0,001*

р-значение согласно критерия Хи-квадрат Пирсона.
Разница рисков СД 2 типа между когортами составила 9,2% (95% ДИ 5,8-13,8%)

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

Полученные нами данные указывают на необходимость проведения тщательных диагностических мероприятий всем лицам с ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л в сочетании с метаболическим синдромом и/или факторами риска СД 2 типа.

Следует отметить, что несколько лет назад вызывала интерес модель скрининга, заключающаяся в проведении ПТТГ всем лицам, у которых ГВПН соответствовала диапазону $>5,0$ ммоль/л. Практические результаты реализации этой модели были показаны в эпидемиологическом исследовании, выполненном среди взрослого населения двух районов Московской области (n=2638). Результаты этого исследования показали, что риск выявления НТГ (по второй точке ПТТГ) возрастает при ГВПН $> 5,0$ ммоль/л, в связи с этим предлагается проведение ПТТГ у лиц с ГВПН $> 5,0$ ммоль/л. Применение данной модели, по мнению авторов, позволит упростить процедуру скрининга, т.е. не проводить ПТТГ у 23,3% обследуемых и выявить максимальное число лиц с предиабетом. Исследование показало, что такая модель обладает высокой чувствительностью (99%),

специфичностью (100%), прогностической ценностью отрицательного (100%) и положительного результатов (99,9%) по выявлению начальных нарушений углеводного обмена и СД 2 типа [36].

Полученные нами результаты с учетом отличий в алгоритме скрининга можно сопоставить с данными Древалю А.В. и соавт. Ими в 2006г. был проведен скрининг населения двух муниципальных образований Московской области с целью выявления СД и ранних нарушений углеводного обмена. Среди 2508 человек, которым был проведен ПТТГ, было выявлено 320 (13,0%) пациентов с различными нарушениями углеводного обмена, из них 37,5% лиц с НТГ, 30,6% с СД 2 типа, 18,1% с НГН, 13,8% с НГН+НТГ. Реальная распространенность СД 2 типа в обследуемом регионе по данным активного скрининга оказалась в 2,78 раза выше, чем распространенность по эпидемиологическим данным [30].

В 2007г. в Тамбовском районе было официально зарегистрировано 1359 человек с СД 2 типа. Численность населения Тамбовского района в возрасте старше 18 лет в 2007г. составляла 85760 человек, а в возрасте от 22 до 76 лет - 81960 человек. То есть разница между этими возрастными группами была незначительная (в количестве 3800 человек). Репрезентативность выборки определяется воспроизведением генеральной совокупности по определённым показателям. Поэтому наша выборка (1136 человек) репрезентативна к группе населения численностью 81960 человек в возрасте от 22 до 76 лет, т.к. они сопоставимы по возрасту. Соответственно, в 2007г. официально зарегистрированная частота распространения СД 2 типа по обращаемости среди взрослого населения (старше 18 лет) в Тамбовской районе составила 1,6%, среди населения в возрасте 22 - 76 лет - 1,7%. В нашей работе частота распространения СД 2 типа среди 1136 человек составила 5,0%. Таким образом, можно предположить, что реальная частота распространения СД 2 типа в возрасте от 22 до 76 лет в 2007г. в Тамбовском районе составляла 6,7% ($5,0\% + 1,7\% = 6,7\%$), что в 3,9 раза превышает официально зарегистрированную ($6,7\% : 1,7\% = 3,9$). Таким

образом, наша работа показала необходимость проведения скрининга и своевременной диагностики нарушений углеводного обмена с соблюдением всех правил преаналитической подготовки образцов крови, т.к. у большинства пациентов СД 2 типа протекает бессимптомно и выявляется только при правильно проведенных методах обследования.

По результатам нашей работы, частота диагностики начальных нарушений углеводного обмена составила 28,8% (153 из 531), то есть превышала частоту выявления СД 2 типа в 2,7 раза (28,8% vs. 10,7%). Следует отметить, что до нашего исследования диспансерный учет лиц с ранними нарушениями углеводного обмена не производился и не было регулярного мониторинга состояния углеводного обмена у данной категории пациентов. В связи с чем, нет сравнительных официальных данных по частоте распространения предиабета до начала нашего исследования.

По данным европейских экспертов распространенность НТГ составляет от 10% до 25%. По данным большинства эпидемиологических исследований [63, 84] распространенность НТГ, диагностированной на основании постпрандиальной гипергликемии у женщин выше, чем у мужчин, что совпадает с нашими данными: большее количество случаев нарушений углеводного обмена было выявлено у женщин (80,5%; 169 из 210). В нашей работе это связано с меньшим объемом мужской выборки, что обусловлено более низкой мотивацией мужчин к обследованию и обращению за медицинской помощью в целом.

Определение показаний к скринингу СД 2 типа в разных странах значительно отличается. В частности, Канадская диабетологическая ассоциация (CDA) указывает на необходимость проведения скрининга на СД 2 типа у всех пациентов старше 40 лет вне зависимости от наличия у них факторов риска [156]. ADA определяет критерии для скрининга как возраст старше 45 лет вне зависимости от наличия факторов риска, либо возраст моложе 45 лет + наличие определенных факторов риска [69, 123]. Европейские клинические рекомендации предлагают

использовать расчет риска СД 2 типа по опроснику (калькулятору риска) и последующее проведение скрининга в популяциях среднего и высокого риска, исходя из результата заполнения опросника [83]. Столь существенное различие рекомендаций связано с экономическими и эпидемиологическими причинами.

СД 2 типа является многофакторным процессом [1]. Среди обследованных нами 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 (таблица 72).

Как и ожидалось, у лиц с нарушениями углеводного обмена все 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 с нарушениями 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 72 - Сравнение частоты распространения ФР, ассоциированных с развитием СД 2 типа среди лиц с НУО и нормогликемией, стратифицированных по результатам ПТТГ или ретеста ГВПН

Оцениваемые параметры	Норма (n=321)	НУО (n=210)	χ^2	P
Мужчины	50 (15,6%)	41 (19,5%)	-	
Женщины	271 (84,4%)	169 (80,5%)		
Рожавшие женщины	253 (93,3%)	162 (95,8%)		
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 по 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 массой тела 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. Тот факт, что большинство пациентов с дисгликемией родились с избыточной массой тела $>4,0$ кг свидетельствует о возможной закладке инсулинорезистентности уже на стадии внутриутробного развития плода.

Избыточная масса тела или ожирение как клинические проявления липотоксичности присутствовали у большинства пациентов с нарушениями углеводного обмена (98,1%).

Таким образом, среди пациентов с нарушениями углеводного обмена была значимо выше частота распространения следующих факторов риска развития СД 2 типа: ИМТ ≥ 25 кг/м², возраст ≥ 45 лет, АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт ст), превышение ОТ у мужчин > 94 см, гиперхолестеринемия (общий ХЛ $\geq 5,2$ ммоль/л), избыточная (4,0 - 4,5 кг) или низкая (2,0 - 2,5 кг) масса тела при рождении, гестационный сахарный диабет или рождение ребёнка массой тела $> 4,0$ кг среди женщин по сравнению с лицами с нормальной толерантностью к глюкозе ($p < 0,05$). Других факторов риска развития СД 2 типа, такие как нарушения углеводного обмена в анамнезе, низкая физическая активность, наличие синдрома поликистозных яичников у женщин ни у кого из обследованных не было выявлено.

Преобладание частоты метаболического синдрома и значимых факторов риска среди лиц с нарушениями углеводного обмена даёт основание для их выделения в качестве показания для проведения селективного скрининга в клинической практике.

По нашим данным, значительная часть обследованных с артериальной гипертензией (76,2%, 263 из 345) вообще не знала о наличии у себя повышенного АД, а 85% (420 из 495) лиц с избыточной массой тела/ожирением не считали повышенную массу тела патологией и причиной для обследования. Это указывает на необходимость реорганизации работы по дополнительной диспансеризации населения и усилению санитарно-просветительной деятельности с привлечением средств массовой информации (радио, телевидение) к активному информированию

населения о факторах риска развития СД 2 типа и мерах профилактики заболевания.

Мы провели сравнительный анализ средних значений лабораторно-инструментальных показателей среди пациентов, которым проведён ПТТГ в 1-й год обследования в зависимости от исходного уровня ГВПН (таблица 73).

Среди пациентов с ГВПН в диапазоне $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л среднее значение окружности талии у женщин, среднее значение возраста вне зависимости от гендерной принадлежности, среднее значение ИМТ, систолического артериального давления было достоверно больше по сравнению с лицами с ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л ($p < 0,05$). Средний показатель ГВПН был достоверно меньше в группе лиц с ГВПН в диапазоне $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л по сравнению с пациентами с исходной НГН ($p < 0,001$) (таблица 73).

Таблица 73 – Сравнительная характеристика средних значений лабораторно-инструментальных показателей среди пациентов, которым проведён ПТТГ в 1-й год обследования в зависимости от исходного уровня ГВПН (n=494)

Показатель	Подгруппа с ГВПН 5,6-6,0 ммоль/л (N=277)		Подгруппа с ГВПН 6,1-6,9 ммоль/л (N=217)		P
	M±SD	95%ДИ	M±SD	95%ДИ	
Средний возраст	50,54±7,94	49,61-51,48	47,87±8,89	46,69-49,05	0,0005*
Средний возраст мужчин	52,0±9,23	48,85-55,15	45,68±10,21	42,88-48,49	0,005*
Средний возраст женщин	50,35±7,75	49,38-51,33	48,54±8,35	47,27-49,81	0,026*
ИМТ, кг/м ²	33,54±5,31	32,91-34,16	31,47±6,04	30,67-32,28	0,00006*
ОТ (М), см	98,69±13,24	94,18-103,21	94,84±12,13	91,51-98,17	0,183
ОТ (Ж), см	97,05±12,54	95,48-98,62	94,42±13,54	92,36-96,48	0,047*
САД, мм рт.ст.	140,34±23,03	137,63-143,06	135,05±23,62	131,90-138,19	0,012*
ДАД, мм рт.ст.	85,49±11,63	84,12-86,86	85,54±12,51	82,88-86,21	0,391
ПТТГ натощак, ммоль/л	5,38±0,98	5,26-5,49	5,57±1,27	5,39-5,74	0,066
ПТТГ ч/з 2ч после у/н, ммоль/л	6,12±1,76	5,92-6,33	6,34±2,27	6,04-6,64	0,254
ГВПН, ммоль/л	5,73±0,14	5,72-5,75	6,43±0,27	6,39-6,46	<0,001*
ОХЛ, ммоль/л	5,70±1,22	5,56-5,85	5,55±1,22	5,39-5,72	0,172

Примечание: * - означает наличие статистически значимого различия (p<0,05);

ПТТГ натощак- результат определения глюкозы венозной плазмы натощак в рамках ПТТГ, ПТТГ ч/з 2ч после у/н- ГВПН через 2 часа после 75 г безводной глюкозы в рамках ПТТГ; M±SD – среднее значение со стандартным отклонением.

Вероятность и время развития СД 2 типа среди пациентов с НГН, НТГ на терапии метформином, НТГ на терапии метформином и акарбозой представлены в виде графиков Каплана-Мейера (рис. 29-31).

Рисунок 29 - Развитие СД 2 типа в группах НГН и НТГ на терапии метформином

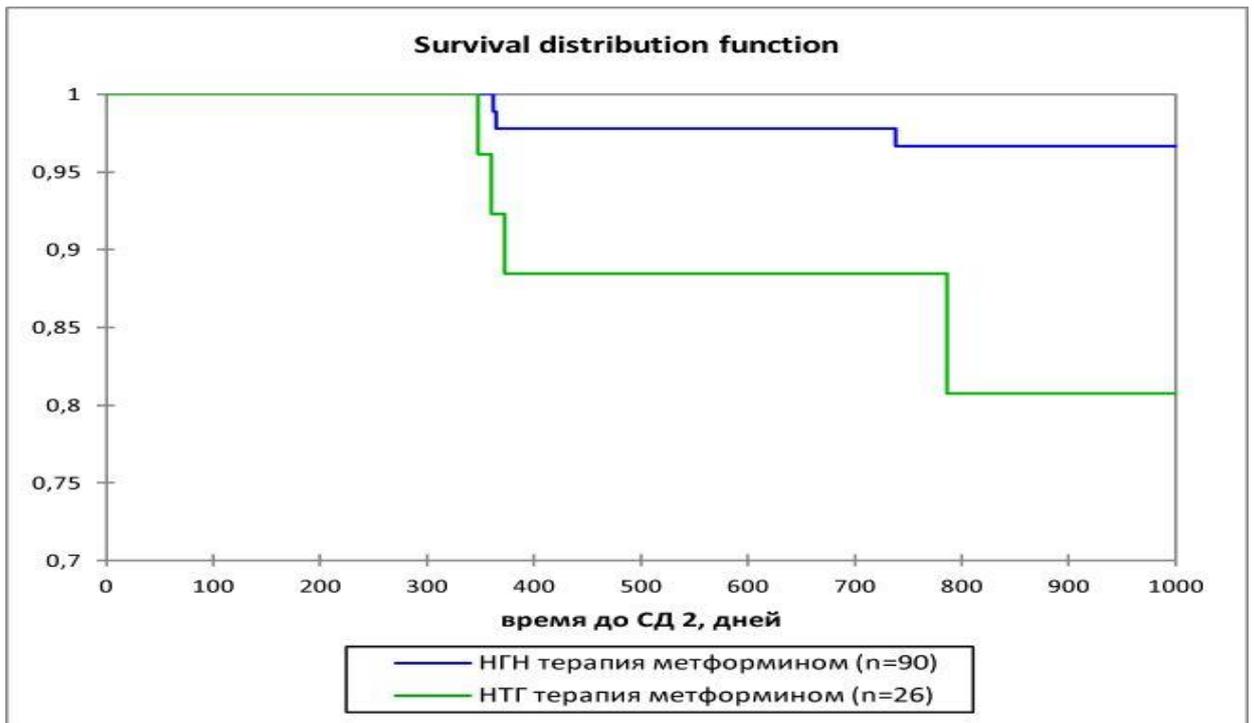


Рисунок 30 - Развитие СД 2 типа в группах НГН и НТГ на терапии метформин + акарбоза

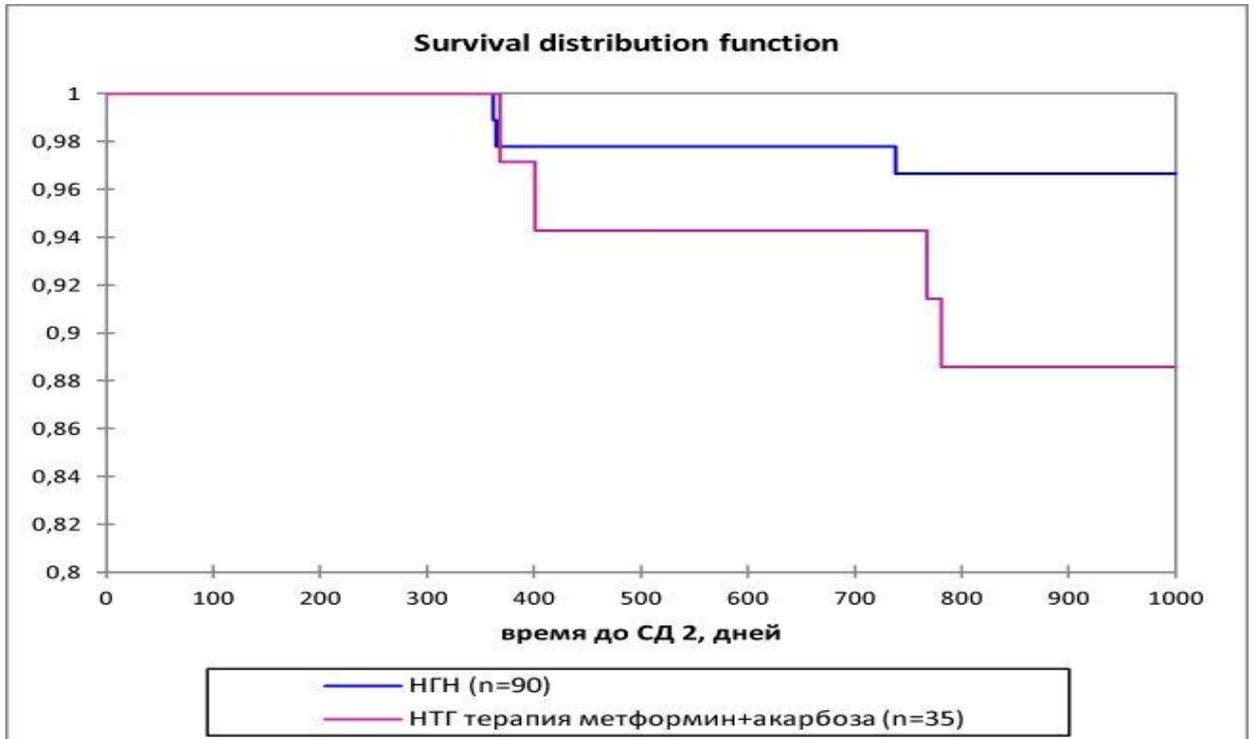
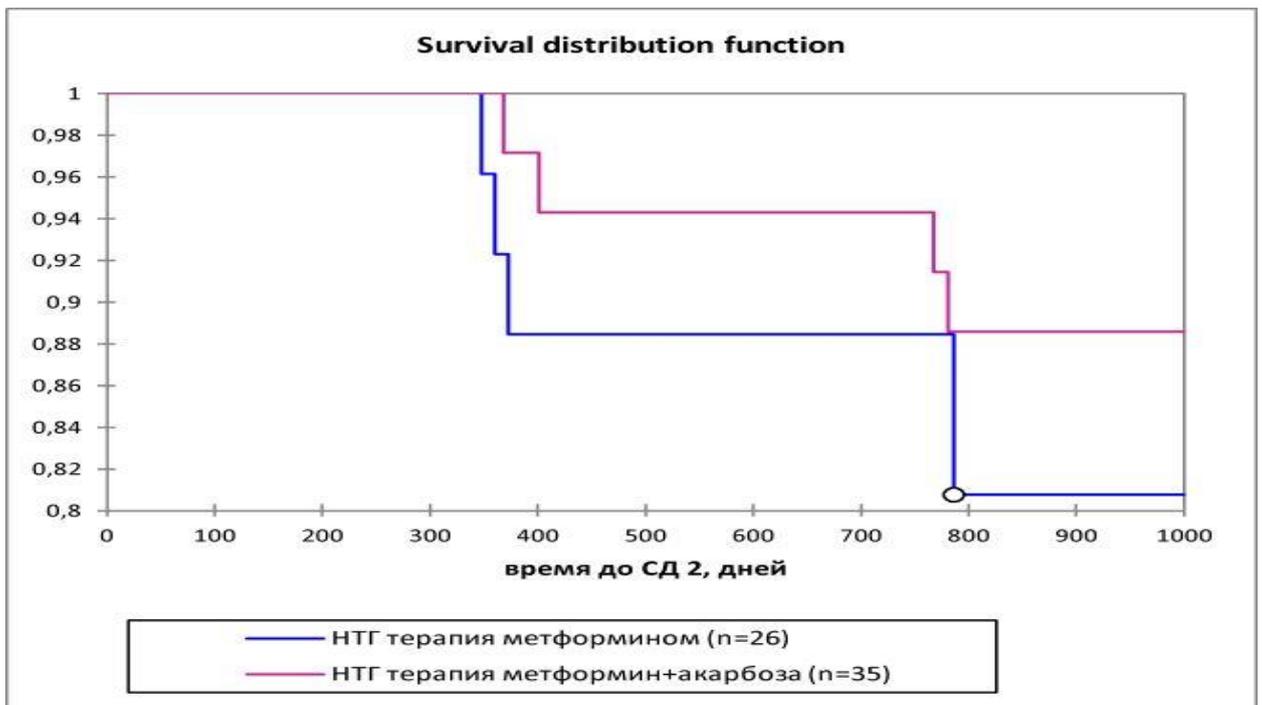


Рисунок 31 - Развитие СД 2 типа в группе НТГ в зависимости от вида терапии



В большинстве популяций распространенность СД 2 типа растет по мере увеличения возраста [58]. В нашем наблюдении максимальная частота развития СД 2 типа и НГН отмечалась в возрастной группе 50-59 лет, а НТГ в 40-59 лет. Следует отметить, что не было выявлено ни одного случая нарушения углеводного обмена в возрастной группе от 22 до 33 лет. Так, нарушенная гликемия натощак диагностирована среди обследованных в возрасте от 35 до 76 лет, НТГ от 33 до 70 лет, а СД 2 типа от 41 до 74 лет. Видимо, данное обстоятельство связано с меньшей обращаемостью в лечебно - профилактические учреждения и большей физической активностью лиц молодой возрастной категории.

Сопоставление среднего возраста пациентов с НГН ($52,96 \pm 6,99$ лет), НТГ ($50,56 \pm 7,30$ лет) и СД 2 типа ($53,26 \pm 6,46$ лет) дает основание полагать, что временной промежуток конверсии предиабета в явный сахарный диабет 2 типа может ограничиваться одним годом. Учитывая ограниченный временной интервал, следует интенсифицировать мероприятия по ранней диагностике предиабета и профилактике трансформации начальных нарушений углеводного обмена в СД 2 типа.

Немедикаментозные методы лечения нарушений углеводного обмена включают рациональную диетотерапию и расширение режима физической активности у лиц с ожирением и склонных к гиподинамии [45]. Физические нагрузки активируют ГЛЮТ-4 в скелетных мышцах, что упрощает транспорт глюкозы в клетки и стимулирует в них синтез гликогена, способствуя тем самым снижению гликемии. Регулярные, умеренно интенсивные физические нагрузки повышают скорость пролиферации капилляров в мышцах, увеличивают объем мышечной ткани и повышают чувствительность миоцитов к инсулину. Гипогликемизирующий эффект однократной физической нагрузки исчезает через несколько дней после прекращения тренировок [114]. В связи с этим наблюдаемым нами пациентам с нарушениями углеводного обмена были рекомендованы ежедневные пешие прогулки продолжительностью не менее 30 минут и по

возможности максимально интенсивные в каждом конкретном случае.

Следует отметить, что предотвращение СД 2 типа у лиц с начальными нарушениями углеводного обмена невозможно только посредством диеты и расширением двигательной активности. Поэтому в последние годы активно обсуждается возможность максимально раннего назначения медикаментозной коррекции лицам с предиабетом с целью нейтрализации неуправляемой глюкозотоксичности.

Результаты проведенного нами исследования, посвященного выявлению и лечению ранних нарушений углеводного обмена, не только убедительно продемонстрировали действенность скрининговых и диагностических мероприятий с использованием глюкозы венозной плазмы, но и позволили также оценить эффективность медикаментозного лечения лиц с предиабетом с целью предотвращения развития у них СД 2 типа.

Нами показано, что раннее начало медикаментозной коррекции (метформин/метформин + акарбоза) начальных нарушений углеводного обмена способствует не только профилактике развития СД 2 типа, но и нормализации состояния углеводного обмена в течение 3-х-летнего периода наблюдения. Эффективность различных способов медикаментозного лечения лиц с предиабетом продемонстрирована и в ряде других исследований [55, 63, 73, 86].

Результаты мультицентрового рандомизированного исследования DPP доказали, что терапия метформином может эффективно предотвращать развитие СД 2 типа у пациентов с НТГ [87]. Назначение метформина в дозе 850 мг x 2 раза в сутки привело к снижению риска развития СД 2 типа на 31% по сравнению с группой пациентов, не получавших медикаментозной терапии. Препарат особенно эффективен у лиц в возрасте до 45 лет и с индексом массы тела более 35 кг/м². Другим препаратом, используемым для профилактики СД 2 типа, является акарбоза, эффективность которой в группе НТГ продемонстрирована в исследовании STOP-NIDDM (русская ветвь- АПРЕЛЬ). По результатам данного

исследования риск развития СД 2 типа через 3,3 года снизился на 25% [54]. Профилактическое действие акарбозы в отношении уменьшения частоты сердечно-сосудистых событий и улучшения прогноза было подтверждено при проведении последующих исследований. Так, было показано, что у лиц с впервые выявленными начальными нарушениями углеводного обмена на фоне острого коронарного синдрома назначение акарбозы в дозе 150 мг в сутки в течение 2,3 лет ассоциировалось со снижением основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (26,67% в сравнении с 46,88% в группе плацебо, $p < 0,05$). При этом прием акарбозы также ассоциировался с меньшим утолщением комплекса «интима-медиа», составившим $0,05 \pm 0,02$ мм в сравнении с $0,22 \pm 0,07$ мм в группе плацебо ($p < 0,05$) [170].

В последнее время показаны этнические различия при оценке превентивной роли акарбозы в трансформации начальных нарушений углеводного обмена в СД 2 типа и установлена более эффективная роль акарбозы у лиц азиатской расы [105].

Рекомендуется также применение препаратов, замедляющих расщепление сложных углеводов, снижающих гликемический индекс пищи и уровень постпрандиальной гликемии, например ингибитор фермента α -амилазы фазеоламина. Фармакологическая блокада ферментов α -амилазы и α -глюкозидазы приводит к снижению процента расщепленных до моносахаридов и вступивших в метаболические процессы углеводов. В настоящее время установлено, что ингибитор α -глюкозидазы акарбоза обладает также и антиамилазной активностью, вызывающей снижение интенсивности процесса гидролитического расщепления крахмалов [153].

При выборе медикаментозного препарата для профилактики СД 2 типа необходимо учитывать патогенетический механизм развития начальных нарушений углеводного обмена. Инсулинорезистентность и нарушенная функция β -клеток, являющиеся основными звеньями патогенеза СД 2 типа, наблюдаются как при НТГ, так и при НГН. В связи с чем, в нашей работе с целью воздействия на

основные патогенетические звенья в качестве медикаментозной профилактики СД 2 типа были использованы метформин и акарбоза.

В нашей работе на фоне изменения образа жизни и ежедневного приема перед сном 500 мг метформина за 3 года лечения по результатам ПТТГ среди пришедших на обследование пациентов у 60,0% (54 из 90) лиц с НГН по сравнению с исходными показателями была достигнута нормогликемия: на втором году почти у половины обследованных (49,4%, 40 из 81), а на третьем - у 60,9 % (53 из 87). Доступные нам литературные данные о частоте конверсии предиабета в нормогликемию противоречивы и неоднородны: годовая кумулятивная частота составляет 5-10%, десятилетняя частота 19-80% [160].

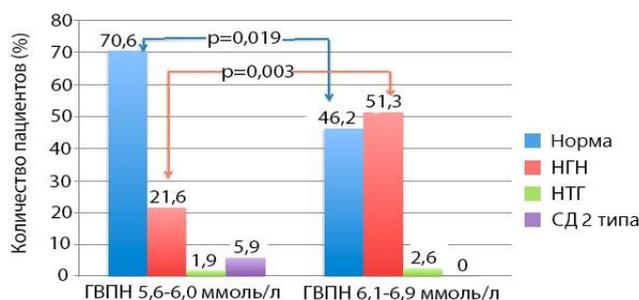
Несмотря на проводимое лечение, в течение трех лет активного наблюдения частота конверсии НГН в СД 2 типа в нашем исследовании составила 3,3%. Однако сравнение результатов, полученных нами, с данными литературы убедительно свидетельствуют в пользу ранней медикаментозной коррекции метформином начальных нарушений углеводного обмена. Так, согласно литературным данным, трехлетняя частота конверсии НГН в СД 2 типа без проведения вторичной профилактики составляет от 5% до 18% [115, 144, 160]. Таким образом, полученная нами частота на фоне приема метформина оказалась, как минимум, в два, а как максимум – в пять раз ниже.

Важной задачей нашего исследования являлось изучение конверсии нарушений углеводного обмена 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 вся зарегистрированная конверсия в СД 2 типа в период активного наблюдения произошла в подгруппе с исходной ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л, которая согласно современным критериям ВОЗ, в настоящее время считается нормой. В подгруппе НГН с исходной ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л конверсии НГН в СД отмечено не было. Неожиданные на первый взгляд полученные нами результаты связаны с преобладанием НТГ среди лиц с ГВПН \geq

5,6 ≤ 6,0 ммоль/л. Данные результаты свидетельствуют лишь об одном: лица с ГВПН ≥ 5,6 ≤ 6,0 ммоль/л нуждаются в обязательном обследовании и наблюдении для уточнения состояния углеводного обмена. Особенно при наличии метаболического синдрома и/или факторов риска СД 2 типа.

Однако, несмотря на выявленный у троих лиц в подгруппе ГВПН ≥ 5,6 ≤ 6,0 ммоль/л СД 2 типа, за три года наблюдения и лечения различия в исходах между сравниваемыми подгруппами стали очевидными и значимыми (p=0,017). Так, число лиц, достигших среди них нормогликемии, составило 70,6%, тогда как в подгруппе с ГВПН ≥ 6,1 ≤ 6,9 ммоль/л - лишь 46,2% (p=0,019). Статус НГН не поменялся в 21,6% по сравнению с 51,3% в подгруппе с исходной ГВПН ≥ 6,1 ≤ 6,9 ммоль/л (p=0,003) (рис. 32). Полученные результаты свидетельствуют о более высоких шансах восстановления функции β-клеток при исходной ГВПН ≥ 5,6 ≤ 6,0 ммоль/л на фоне медикаментозной нормогликемии.

Рисунок 32 - Динамика состояния углеводного обмена в группах НГН в зависимости от исходной ГВПН за 3 года активного наблюдения



Однако, при оценке динамики нормализации углеводного обмена за 3 года наблюдения и лечения в каждой из подгрупп нарушенной гликемии натощак - увеличилась частота нормогликемии при любом виде исходной ГВПН (p < 0,001), что свидетельствует об эффективности ранней вторичной профилактики СД 2 типа посредством терапии метформином.

За 3 года наблюдения и лечения отмечено увеличение частоты нормализации углеводного обмена (p = 0,001) в группе НТГ на терапии метформином (n=26) прежде всего за счёт преобладания лиц с исходным уровнем ГВПН=5,6-6,0

ммоль/л ($n=21$). Аналогичное увеличение частоты нормогликемии ($p < 0,001$) отмечено и в группе НТГ на терапии метформином и акарбозой ($n=35$) прежде всего также за счёт доминирования лиц с исходным уровнем ГВПН=5,6-6,0 ммоль/л ($n=30$). На фоне комбинированной терапии достигнуто и уменьшение частоты НТГ ($p < 0,001$).

Однако при сравнении рисков развития СД 2 типа среди пациентов с НТГ эффективность комбинированной терапии и монотерапии метформином была сопоставимой ($p=0,395$, ОР=1,68, 95% ДИ 0,50-5,66). За 3 года лечения среди лиц с НТГ, получавших монотерапию метформином или в комбинации с акарбозой риск СД 2 типа составил 19,2%, 95% ДИ (8,5-37,9) и 11,4%, 95% ДИ (4,5-26,0), соответственно. Литературные данные по частоте конверсии НТГ в СД 2 типа за три года без проведения терапии разнятся - в зависимости от популяции составляет от 4,5% - 21,0% [144] до 54,9% [91], что свидетельствует в пользу проведения ранней медикаментозной коррекции.

Абсолютный риск развития СД 2 типа в течение 3-х лет активного наблюдения в группах НГН, НТГ (терапия метформином) и НТГ (метформин+акарбоза) составил 0,033, 0,192 и 0,114, соответственно. Риск развития СД 2 типа в группе НТГ за 3 года наблюдения и лечения был в 4,4 раза выше по сравнению с группой НГН ($p=0,012$) (таблица 74).

Относительный риск развития СД 2 типа за 3 года наблюдения в группе НГН на 0,23 меньше по отношению к общей группе НТГ ($p=0,012$) (таблица 74).

Таблица 74 – Расчёт риска развития (частоты конверсии) СД 2 типа в группах НГН и общей НТГ

Период	Группа НГН		Группа НТГ		P	ОР [95% ДИ]
	псд	риск СД 2 типа [95% ДИ]	псд	риск СД 2 типа [95% ДИ]		
Визит 2 (n=81)			Визит 2 (n=61)			
Через 2 года	2	2,5% [0,7%-8,6%]	5	8,2% [3,6%-17,8%]	0,119 ^х	0,30 [0,06-1,50]
Визит 3 (n=87)			Визит 3 (n=56)			
Через 3 года	1	1,1% [0,2%-6,2%]	4	7,1% [2,8%-17,0%]	0,077 ^φ	0,16 [0,02-1,40]
n=90			n=61			
За 3 года	3	3,3% [1,2%-9,4%]	9	14,8% [8,0%-25,0%]	0,012 ^х	0,23 [0,06-0,81]
Различие между Визитами 2 и 3	n=80 p ^M >0,999		n=56 p ^M =0,134			
п – объем выборки, псд – количество пациентов с СД 2 типа, р-значение согласно: ^х критерия Хи-квадрат Пирсона, ^φ точного критерия Фишера, ^M критерия Мак-Немара						

В отдалённом периоде среди 115 пациентов, доступных для обследования, только 30 (26,1%) человек сохранили приверженность к медикаментозной профилактике, принимая метформин. Так, среди 30 пациентов, принимавших регулярно метформин в дозе 500 мг в сутки в течение 10 лет, нормализация углеводного обмена отмечена у 83,3% (25 из 30) человек 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 ($p < 0,001$). Согласно результатам ряда исследований, частота конверсии предиабета в СД 2 типа без медикаментозной профилактики в течение 10 лет составила 23% - 29% [147]. Полученные нами данные по частоте нормогликемии на фоне терапии метформином в отдаленном периоде свидетельствуют в пользу долгосрочной медикаментозной коррекции предиабета.

Также необходимо отметить, что в группе лиц, продолжавших лечение метформином 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.

Анализ отдаленных результатов показал низкую комплаентность пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе после окончания периода активного наблюдения к назначенной ранее комбинированной терапии метформином и акарбозой.

Анализ эффективности скрининговых мероприятий невозможен без учета количества осложнений СД, выявленных одновременно с заболеванием. Пациенты с СД характеризуются высоким или очень высоким риском ССЗ, острых событий или катастроф в различных сосудистых бассейнах, риском хронической сердечной недостаточности и смерти вследствие генерализованного диабетического поражения сосудистого русла (микро- и макроангиопатии) [10, 61, 62]. Диабетическая ретинопатия является основной причиной потери зрения у взрослых пациентов трудоспособного возраста (от 20 до 65 лет), и примерно каждый третий больной СД имеет ДР определенной степени. Распространенность любой формы ретинопатии у лиц с СД составляет 35%, распространенность пролиферативной ретинопатии 7% [108].

Альбуминурия является самым ранним маркером болезни почек при СД и убедительным показателем сердечно - сосудистых заболеваний. Поэтому ее наличие следует проверять при скрининге на осложнения. Затраты на измерение этого маркера на самом деле очень невысоки [108]. Хроническая болезнь почек у пациентов с СД может являться истинной диабетической нефропатией, однако также может быть вызвана косвенным образом в результате гипертонии, вследствие полинейропатической дисфункции мочевого пузыря, частых рецидивов инфекций мочевых путей или макрососудистой патологии [108].

Диабетическая нейропатия нарушает нормальную деятельность нервной системы во всем организме и может затрагивать функции автономной нервной системы, моторные и сенсорные функции. Периферическая нейропатия является

наиболее распространенной формой диабетической нейропатии, приводящей к поражению периферических нервов конечностей, в частности, нервов стопы. В результате подвергаются изменениям, главным образом, чувствительные функции, что вызывает необычные симметричные ощущения и нарастающее онемение, которое способствует образованию язв (синдром диабетической стопы), связанных с внешней травмой и/или атипичным распределением внутрикостного давления. Нейропатия также может вызвать эректильную дисфункцию, проблемы с пищеварением и мочеиспусканием, а также некоторые другие нарушения, например, вегетативную дисфункцию сердечно - сосудистой системы [108].

Распространенность ИБС у больных с СД 2 типа в 2-4 раза превышает таковую у пациентов без нарушений углеводного обмена. При этом риск развития инфаркта миокарда возрастает 6-10 раз, а инфаркта головного мозга в 4-7 раза. Смертность среди больных с СД в 2,3 раза выше, чем среди остального населения [34].

Диабетические ангиопатии считаются поздними осложнениями СД, развивающимися при продолжительном течении болезни. Однако установлено, что сосудистые осложнения нередко диагностируются в дебюте СД 2 типа, что предполагает начало их формирования при субклиническом нарушении углеводного обмена [51, 78]. Предиабет ассоциируется с более выраженным повреждением сосудов по сравнению с нормогликемией, независимо от сопутствующих факторов [135, 171].

В литературе эпизодически фиксировались отдельные факты, свидетельствующие о том, что нарушения микроциркуляции имеют место не только у лиц с НТГ, но и у родственников больных СД 2 типа с нормальной толерантностью к глюкозе, у которых снижается аффинность рецепторов эритроцитов к инсулину - ранний биохимический показатель нарушения регуляции углеводного обмена и нередко развивается дисфункция эндотелия [39, 50]. У ближайших родственников больных СД 2 типа при нормальной толерантности к

глюкозе уже имеется умеренная инсулинорезистентность, которая усугубляется при нарушении у них углеводного обмена [39]. В связи с этим как вопросы диагностики ранних нарушений углеводного обмена, так и проблема разработки профилактических мероприятий становятся все более актуальными.

У лиц с НТГ имеют место не только высокий риск ангиопатий, обусловленный состоянием углеводного, липидного обмена и артериального давления, но и значительное ухудшение реологии и цитоархитектоники эритроцитов, изменение функционирования системы NO- эндотелий, повреждение эндотелия сосудов и нарушение микрогемодинамики, формирующиеся на фоне окислительного стресса [50, 52]. Эти процессы связаны с напряжением компенсаторных механизмов организма, часто носят адаптационный характер и могут быть в определенной мере обратимыми. У больных СД 2 типа усугубление многих изменений, выявленных при субклиническом нарушении углеводного обмена, сопровождается истощением резервных возможностей организма и переходом адаптационных процессов в дезадаптационные [50].

По данным J. Singleton et al. распространённость осложнений среди лиц с НТГ составляет: нейропатия от 11,2% до 50%, микроальбуминурическая стадия диабетической нефропатии 16%, диабетическая ретинопатия 10% [154]. По данным тех же авторов частота выявления ДР при впервые диагностированном сахарном диабете составляет 17%. При рутинном выявлении СД (по обращаемости) на момент установления диагноза нередко фиксируется поздняя стадия микрососудистых осложнений [58].

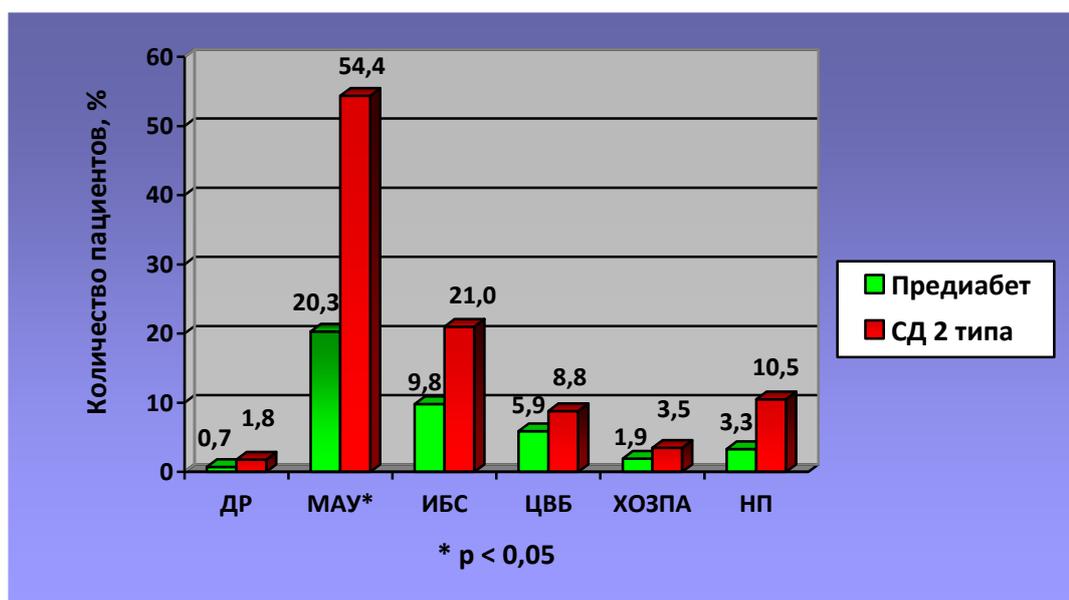
В последнее время стали появляться наблюдения о сопоставимой частоте выявления микрососудистых и макрососудистых осложнений среди лиц с предиабетом и впервые выявленным СД 2 типа [94]. Поэтому этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В структуре выявленных нами хронических осложнений синдрома гипергликемии частота диабетической микроангиопатии, диабетической

макроангиопатии и нейропатии составила 56,1%, 33,3% и 10,5% в группе СД 2 типа и 20,9%, 17,6% и 3,3% в группе предиабета, соответственно (рис. 33).

Согласно доступным литературным данным, распространённость диабетической полинейропатии при предиабете составляет 10-30%, в среднем 18%, при впервые выявленном СД 2 типа 10-49% [60].

Рисунок 33 - Микро-, макроаскулярные осложнения и нейропатия у обследованных пациентов в зависимости от стадии нарушения углеводного обмена



Примечание: ДР- диабетическая ретинопатия, МАУ – микроальбуминурия; ИБС- ишемическая болезнь сердца, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, ХОЗПА – хронические обструктивные заболевания периферических артерий, НП- нейропатия

Рассматривая процентное соотношение осложнений, можно отметить, что группа предиабета достоверно отличалась от группы впервые диагностированного СД 2 типа меньшим количеством выявленных случаев микроальбуминурической стадии диабетической нефропатии, ХБП С1 А1 ($p < 0,001$).

Сравнение частоты выявления хронических сосудистых осложнений в группе предиабета и впервые выявленного СД 2 типа представлено в таблице 75.

Таблица 75 Частота выявления хронических сосудистых осложнений в группе предиабета и впервые выявленного СД 2 типа

Хронические сосудистые осложнения	Предиабет (n=153)	СД 2 типа (n=57)	χ^2	P
	Абс. (%)	Абс. (%)		
Диабетическая микроангиопатия	32 (20,9%)	32 (56,1%)	24,3	<0,001*
Диабетическая макроангиопатия	27 (17,6%)	19 (33,3%)	5,9	0,015*

Примечание: * - означает наличие статистически значимого различия ($p < 0,05$);

В группе СД 2 типа частота выявления диабетической микроангиопатии и диабетической макроангиопатии значимо выше по сравнению с группой предиабета ($p < 0,05$).

Диабетическая микроангиопатия в 96,9% случаев, как при СД 2 типа, так и при предиабете, была представлена диабетической нефропатией. 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 натощак 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, в нашей работе 41,8% (64 из 153) пациентов с предиабетом в момент выявления уже имели хронические осложнения гипергликемии. Доминирование выявления ХБП (20,3%) и ИБС (9,8%) в структуре хронических осложнений синдрома гипергликемии среди 41,8% пациентов с диагностированными НГН/НТГ, имеющих метаболический синдром позволяет рассматривать предиабет в качестве пред-кардиоренального метаболического синдрома с потенциальным риском развития хронических осложнений, как и при впервые выявленном СД 2 типа.

В нашем наблюдении при активной диагностике хронических осложнений синдрома гипергликемии не было зафиксировано случаев пролиферативной ретинопатии, язв стоп, диабетической гангрены, тогда как при рутинном выявлении нередко диагноз СД устанавливается при обращении пациента к офтальмологу в связи с резким снижением зрения, во время госпитализации в отделение кардиореанимации с острым инфарктом миокарда или в хирургическом

стационаре при подготовке к ампутации стопы. Это обстоятельство и определяет экономическую целесообразность проведения скрининга, поскольку экономит материальные ресурсы, которые потребовались бы на лечение поздно диагностированных осложнений сахарного диабета при рутинном выявлении заболевания.

Таким образом, 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. Среди лиц с нарушениями углеводного обмена выявлено преобладание метаболического синдрома, определены наиболее значимые факторы развития СД 2 типа. Сравнительный анализ двух подгрупп с нормогликемией по критериям ВОЗ (ГВПН $\leq 5,5$ ммоль/л vs. $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л), выявил значимое и достоверное преобладание частоты МС и ФР СД 2 типа, тесно ассоциированных с СД 2 типа среди лиц с ГВПН $\geq 5,6 \leq 6,0$ 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 ГВПН $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л (n=217) еще раз доказало необходимость и своевременность проведенных диагностических мероприятий: 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 различались: 37,5% vs. 31,8% (p=0,184). В связи с этим мы считаем обоснованным включение всех пациентов, имеющих МС и/или значимые факторы риска СД 2 типа, в критерии отбора для селективного скрининга НУО и последующую диагностику дисгликемии среди них при ГВПН $\geq 5,6$ ммоль/л.

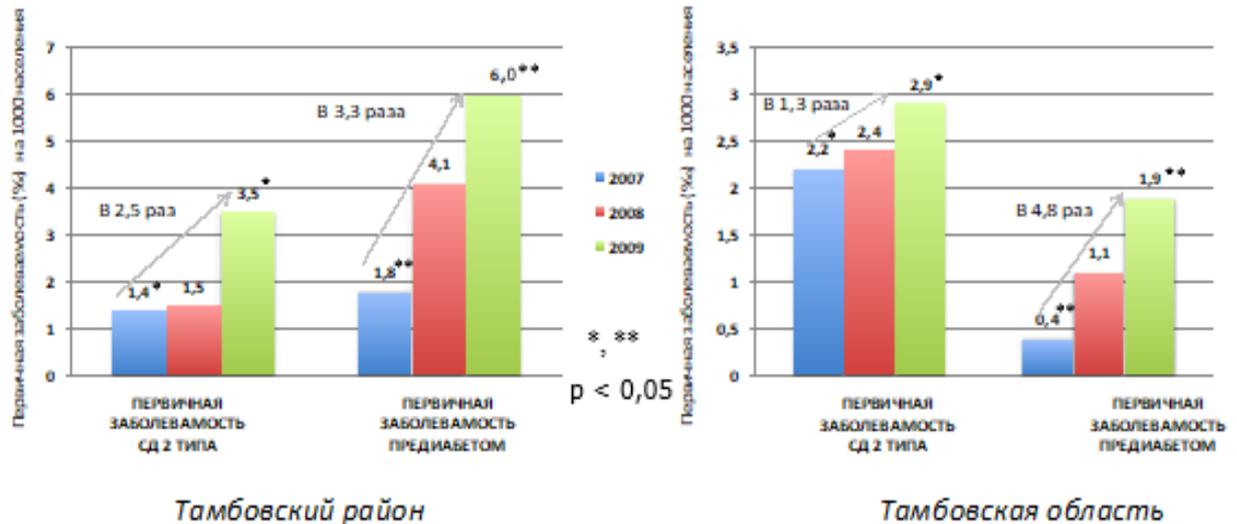
Медикаментозное лечение лиц с выявленными при скрининге и диагностике начальными нарушениями углеводного обмена, эффективность которого была продемонстрирована в ходе наблюдения, имеет не только медицинское, но и социальное значение.

Обсуждение результатов внедрения алгоритма скрининга и диагностики в масштабах 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, внедрение оптимизированного алгоритма скрининга и диагностики нарушений углеводного обмена в Тамбовском районе через два года привело к повышению первичной заболеваемости СД 2 типа в 2,5 раза (с 1,4 ‰ до 3,5 ‰), а предиабета в 3,3 раза (с 1,8 ‰ до 6,0 ‰ на 1000 населения) ($p < 0,05$) (Рис.34). В Тамбовском области в период проведения нашего исследования первичная заболеваемость СД 2 типа и предиабетом среди взрослого населения увеличилась в 1,3 раза с 2,2 ‰ до 2,9 ‰ и в 4,8 раза с 0,4 ‰ до 1,9 ‰ на 1000 населения, соответственно ($p < 0,05$) (Рис.34).

Рисунок 34 - Результаты внедрения алгоритма скрининга и диагностики в масштабах Тамбовского района и Тамбовской области

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



Тамбовская область в последние годы занимает верхние позиции в рейтинге субъектов РФ по выявлению СД 2 типа. 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. При этом Тамбовская область существенно не отличается по основным социально-экономическим, демографическим показателям и ожидаемой продолжительности жизни населения от других регионов РФ. Следовательно, результаты правильно проводимого скрининга нарушений углеводного обмена в отдельно взятом субъекте РФ могут в полной мере отражать истинную ситуацию по эпидемиологии нарушений углеводного обмена в нашей стране в целом вне зависимости от территориальных, географических, климатических характеристик, а также численного и национального состава населения других субъектов Российской Федерации.

Своевременная диагностика нарушений углеводного обмена, ранняя диагностика и лечение 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. ($p=0,0006$). Последующее лечение нарушений углеводного обмена позволило также достичь таких значимых результатов как уменьшение частоты макрососудистых событий среди пациентов с СД 2 типа, уменьшение количества пациентов с СД 2 типа, имеющих инвалидность и увеличение средней продолжительности жизни пациентов с СД 2 типа.

Залогом успешно проводимых скрининга и диагностики нарушений углеводного обмена является, прежде всего, обеспечение правильной преаналитической подготовки образцов крови.

В пользу эффективности проводимой всеобщей диспансеризации в РФ свидетельствуют данные федеральной службы государственной статистики [59], согласно которым в период с 2010 по 2018 годы уменьшилась в два раза численность лиц, впервые признанных инвалидами, имеющих болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (таблица 76). Это объясняется тем, что своевременная ранняя диагностика хронических заболеваний на этапе доклинических проявлений позволяет отсрочить или предотвратить развитие тяжелых инвалидизирующих осложнений.

Таблица 76 - Распределение численности лиц, впервые признанных инвалидами в РФ

Годы	2010	2016	2017	2018
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	Всего, тыс. человек			
	26	12	13	13
	На 10000 человек населения			
	2,3	1,1	1,1	1,1

В 2019 году Министерством здравоохранения РФ были утверждены клинические рекомендации, согласно которым определение ГВПН и проведение ПТТГ включены в алгоритм обследования пациентов, имеющих факторы риска развития СД 2 типа или предиабет. В разделе «Профилактика» предлагаются правила проведения скрининга нарушений углеводного обмена для всех лиц с $ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$, имеющих дополнительно один из факторов риска развития СД 2 типа, а также указывается необходимость прохождения скрининга для всех лиц в возрасте старше 45 лет. Однако в данных клинических рекомендациях нет выделения категории пациентов с клиническими и лабораторными признаками метаболического синдрома, имеющие потенциально более высокие риски развития нарушений углеводного обмена. В вопросе медикаментозной профилактики СД 2 типа рекомендуется применение метформина у лиц с НГН и НТГ, а также акарбозы для пациентов с НТГ [35]. Согласно действующему законодательству, данные рекомендации имеют на территории Российской Федерации приоритет над любыми другими клиническими рекомендациями в отношении СД 2 типа.

В рутинной практике, к сожалению, не всегда проводится селективный скрининг нарушений углеводного обмена среди лиц с факторами риска развития СД 2 типа, а если и проводится, то зачастую без соблюдения необходимых правил преаналитической подготовки образцов крови с «произвольными» интерпретациями процедуры и результатов ПТТГ. Вопросам терапии НГН и НТГ в поликлинической практике также уделяется недостаточное внимание. В связи с этим, разработка федеральной программы вторичной профилактики СД 2 типа становится всё более актуальной с каждым годом.

Таким образом, результаты внедрения алгоритма скрининга и диагностики нарушений углеводного обмена в масштабах Тамбовского района и Тамбовской области, продемонстрировали необходимость активного выявления и обследования пациентов с факторами риска развития СД 2 типа. Полученные результаты в масштабах Тамбовской области могут отражать истинную обстановку по

возможностям выявления нарушений углеводного обмена среди лиц с факторами риска СД 2 типа во всей стране, а район внедрения может рассматриваться как модель для проведения скрининга в других субъектах Российской Федерации.

Следовательно, актуальным вопросом является целесообразность включения определения глюкозы венозной плазмы натощак и проведения ПТТГ в перечень рекомендованных обследований в рамках диспансеризации и профилактических медицинских осмотров.

Доступность необходимых технических средств для проведения скрининга и диагностики, информированность медицинского персонала о методологии проведения лабораторного анализа обеспечит своевременное выявление любых категорий нарушений углеводного обмена, последующее лечение которых приведёт к профилактике развития СД 2 типа и его осложнений.

В свою очередь продолжение обучения терапевтов и врачей общей практики основам селективного скрининга и диагностики нарушений углеводного обмена позволит улучшить медицинское обследование пациентов с факторами риска развития СД 2 типа не только в рамках проводимой диспансеризации, но и в повседневной работе врачей при рутинном обращении населения в лечебные учреждения.

Перспективы разработки темы

Перспективным представляется изучение вопроса об индивидуализации тактики и сроков медикаментозной терапии среди лиц с сочетанным нарушением углеводного обмена: НГН +НТГ.

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 предкардиоренальный 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.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия;

АО – абдоминальное ожирение;

АРА – антагонисты ангиотензиновых рецепторов 1-го типа;

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

ГВПН – глюкоза венозной плазмы натощак;

ГИП – глюкозозависимый инсулиотропный полипептид;

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1;

ДН – диабетическая нефропатия;

ДР – диабетическая ретинопатия;

ДАД – диастолическое артериальное давление;

ДС – дуплексное сканирование;

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;

И-АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;

ИМТ – индекс массы тела;

ИР – инсулинорезистентность;

ИБС – ишемическая болезнь сердца;

КФК – креатинфосфокиназа;

МТ – масса тела;

МС – метаболический синдром;

МАУ – микроальбуминурия;

МЗ – Министерство здравоохранения;

НГН – нарушенная гликемия натощак;

НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе;

НУО – нарушения углеводного обмена;

НП – нейропатия;

ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни;

ОТ – окружность талии;

ОИМ – острый инфаркт миокарда;

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;

ПТТГ – пероральный тест толерантности к глюкозе;

ПМО – профилактический медицинский осмотр;

РФ – Российская Федерация;

СД – сахарный диабет;

СЖК – свободные жирные кислоты;

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;

САД – систолическое артериальное давление;

СПЖ – средняя продолжительность жизни;

ТГ – триглицериды;

ТИА – транзиторная ишемическая атака;

ТОГБУЗ – Тамбовское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения;

УЗДГ – ультразвуковая доплерография;

ФНО- α – фактор некроза опухолей- α ;

ФР – факторы риска;

ХЛ – холестерин;

ХБП – хроническая болезнь почек;

ХОЗПА – хронические обструктивные заболевания периферических артерий;

ХПН – хроническая почечная недостаточность;

ХСН – хроническая сердечная недостаточность;

ЦВБ – цереброваскулярные заболевания;

ЭКГ – электрокардиограмма;

ADA (American Diabetes Association) – Американская диабетическая ассоциация;

IDF (International Diabetes Federation) – Международная федерация диабета;

IFCC – Международная федерация клинической химии и лабораторной медицины;

iSGLT2 – ингибитор натрий- глюкозного котранспортера 2 типа;

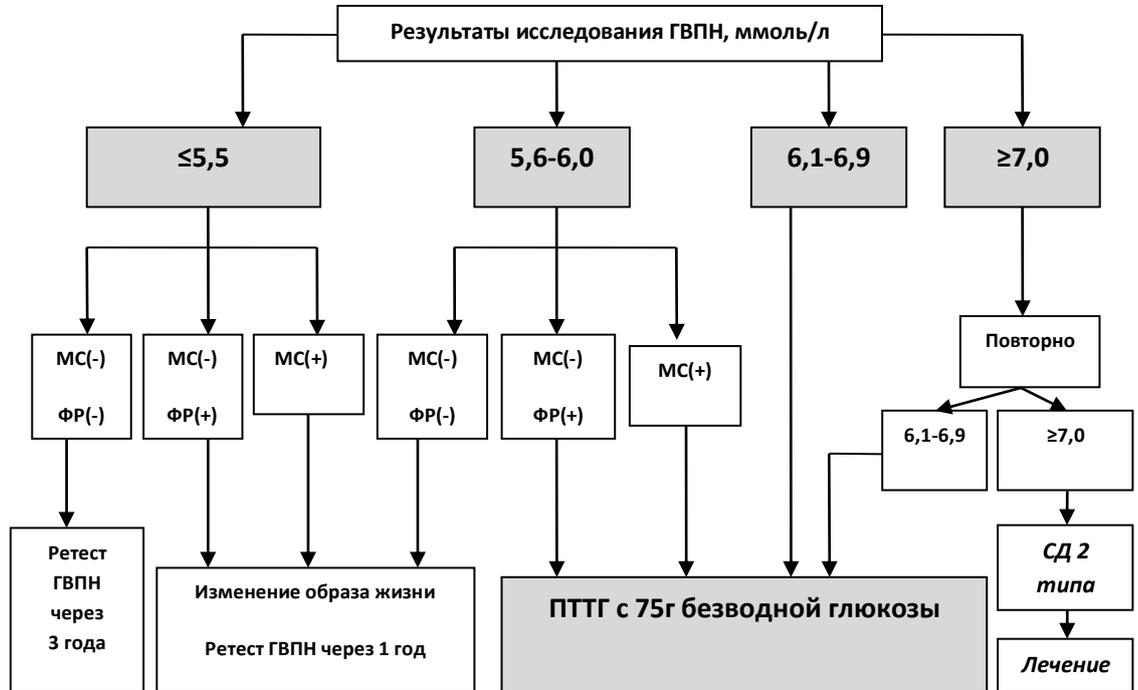
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин;

NGSP – Национальная программа стандартизации гликогемоглобина;

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) – Британское проспективное исследование сахарного диабета 2 типа.

ПРИЛОЖЕНИЕ №1

Алгоритм скрининга и диагностики нарушений углеводного обмена



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 **Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом** // Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. 10-й выпуск (дополненный). - М. 2022.
- 2 **Аметов А.С.** Секрция инсулина в норме и при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. 2007. Т.37. №4. С.11-16.
- 3 **Аметов А.С.** Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЕОТАР - Медиа, 2015. Т.1. - С.19-249.
- 4 **Аметов А.С.** Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЕОТАР - Медиа, 2015. Т.4. - С.240-287.
- 5 **Аметов А.С.** Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЕОТАР - Медиа, 2017. Т.6. - С.125-144.
- 6 **Аметов А.С.** Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЕОТАР - Медиа, 2018.- Т.9. – С.67-134.
- 7 **Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Стельмах М.В. и др.** Взаимосвязь ожирения и сахарного диабета типа 2 в свете доказательной медицины//Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2016. №2. С.-38-50.
- 8 **Аметов А.С., Кривошеева А.А.** Профилактика развития сахарного диабета типа 2. //Эндокринология. 2017. Т.4. С.14-25.
- 9 **Аметов А.С., Кривошеева А.А.** Перспективы ранней фармакологической интервенции на этапе предиабета. // Эндокринология. 2018. Т.7. №3. С.75-87.
- 10 **Аметов А.С., Невольникова А.О. и др.** Агонист глюкагоноподобного пептида – 1 дулаглутид: в поисках молекулы выживания // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020. Т.9, №2. С. 49-58.
- 11 **Аметов А.С., Пуговкина Я.В., Вовк П.С.** Инсулинотерапия – история успеха длиной в век. Фокус на базальный инсулин // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т.10, №1. С. 26-33.

- 12 **Аметов А.С., Цыганкова О.В.** Комплексная метаболическая протекция как современная стратегия управления сахарным диабетом 2 типа // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т.10, №2. С. 93-104.
- 13 **Баранова Е.И., Большакова О.О.** Антигипертензивная терапия и риск развития сахарного диабета//Сахарный диабет-2008.-№1-С.55-59.
- 14 **Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. и др.** Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14(5). С. 757-764.
- 15 **Бреговский В.Б., Храмин В.Н., Демидова И.Ю. и др.** Диабетическая дистальная полинейропатия. Обзор современных рекомендаций. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015. Том 9. №1. С. 60-68.
- 16 **Бурумкулова Ф.Ф.** Гестационный сахарный диабет (эндокринологические, акушерские и перинатальные аспекты): дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011.
- 17 **Волков В.П.** Метаболический синдром: история вопроса. // Universum: Медицина и фармакология. Электрон. научн. журн. 2017. №4(38). URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/4584>.
- 18 **Всемирная организация здравоохранения.** Информационный бюллетень. Ожирение и избыточный вес: 2020. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 26.04.2021).
- 19 **Всероссийское научное общество кардиологов.** Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. – 2009. – С. 2-30.
- 20 **Генделека Г.Ф., Генделека А.М.** Превентивная диабетология на рубеже столетий. Профилактика сахарного диабета второго типа: достижения и перспективы // Международный эндокринологический журнал. 2019. - Т.15, №2 – С. 178-184.

- 21 **Гинзбург М.М., Крюков Н.Н.** Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.: Медпрактика. -2002. – С. 128.
- 22 **Государственный реестр лекарственных средств.** Изменение № 4 к П N014600/01-140812 от 6.07.2016 г. С. 3. Дата переоформления: 04.04.2018 г.
- 23 **Государственный реестр лекарственных средств.** Регистрационный номер П N012033/01 от 24.06.2005 г. С. 2. Дата переоформления: 24.08.2017 г.
- 24 **Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И. и др.** Результаты реализации подпрограммы "Сахарный диабет" Федеральной целевой программы "Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы". // Сахарный диабет. 2013; Спецвыпуск 2. С. 2–36.
- 25 **Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р.** Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19(2): С. 104-112.
- 26 **Дедов И.И., Романцова Т.И., Шестакова М.В.** Рациональный подход к терапии пациентов с СД 2 типа и ожирением: итоги всероссийской наблюдательной программы «АВРОРА» // Ожирение и метаболизм. 2018. Т.15, №4. С. 48-58.
- 27 **Джеллингер П.** Постпрандиальная гипергликемия и сердечно-сосудистый риск. // Сахарный диабет. 2004. Том 7. №2. С. 4-8.
- 28 **Долгов В.В., Селиванова А.В. и др.** Лабораторная диагностика нарушений обмена углеводов. Метаболический синдром. Сахарный диабет// М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада». - 2006. - С.100-102.
- 29 **Драганова А.С., Полякова Е.А. и др.** Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца // Трансляционная медицина. 2019. Т.6, №6. С.5-13.
- 30 **Древаль А.В., Мисникова И.В., Барсуков И.А.** Результаты скрининга нарушений углеводного обмена репрезентативной выборки взрослого населения

Московской области. // Кто есть кто в медицине. 2008, №6 (35). С.14-19.

31 **Жариков А.Ю., Щекочихина Р.О.** Диабетическая нефропатия. Современный взгляд на проблему. // Бюллетень медицинской науки. 2018. №2 (10). С. 24-31.

32 **Забелина В.Д.** Предиабет: не отворотим ли переход в сахарный диабет? // Consilium Medicum. 2018; 20(1): С. 46-53.

33 **Карпов Ю.А., Шубина А.Т.** Современные возможности снижения риска развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых осложнений у больных с предиабетом. // Атмосфера. Новости кардиологии. 2018. №4. С.35-39.

34 **Кудрякова С.В., Сунцов Ю.И.** Макрососудистые осложнения при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. – 2000. - № 2. – С. 37-42.

35 **Министерство здравоохранения Российской Федерации.** Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. 2019г. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/970> Проверено 25.02.2020.

36 **Мисникова И.В., Древаль А.В., Барсуков И.А.** Новый подход к проведению скрининга для выявления ранних нарушений углеводного обмена // Проблемы эндокринологии. 2011 (1). С. 80-85.

37 **Мкртумян А.М.** Прандиальная регуляция и эффективная профилактика сахарного диабета типа 2 с помощью акарбозы. // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. № 2 – С. 86-88.

38 **Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В., Гарбузова М.А.** Уникальные эффекты метформина в лечении метаболического синдрома// Русский медицинский журнал. – 2009. - Том 17. - №10 - С. 692-697.

39 **Назаров С.Б., Новожилов Е.А. и др.** Реологические свойства эритроцитов у родственников больных сахарным диабетом // Актуальные проблемы современной эндокринологии: Матер. IV Всерос. конгресса эндокринологов. – СПб., 2001. - С.167

40 **Национальная группа по изучению секреции инсулина.** β -клетка: секреция инсулина в норме и патологии// Москва, 2006г.

41 **Никитин Ю.П., Казека Г.Р., Симонова Г.И.** Распространенность компонентов метаболического синдрома X в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование) // Кардиология. 2001. №9. С. 37-40.

42 **Новиков В.И., Новиков К.Ю.** Субдиабетическая гипергликемия: стратегия профилактики сахарного диабета. // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2017. №1(8). С.28-33.

43 **Определение и диагностика сахарного диабета и промежуточных гипергликемий.** Отчет совета ВОЗ/МДФ (опубликовано ВОЗ в 2006). – Ташкент: Endokrin Print, 2007. – С. 29-32.

44 **Поддубская Е.А., Мамедов М.Н.** Основы диагностики ранних нарушений углеводного обмена в общетерапевтической практике с позиций доказательной медицины // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. 11(5). С.83-88.

45 **Петунина Н.А.** Роль снижения веса у больных ожирением в профилактике развития сахарного диабета 2 типа // Ожирение и метаболизм. 2007. №10. Т.1. С.8-14.

46 **Побожева И.А., Пантелеева А.А. и др.** Оментин- 1 подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца // Медицинская генетика. 2020. Т.19, №11. С.21-30.

47 **Постановление правительства РФ от 10 мая 2007г.** “О федеральной целевой программе «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007-2012 годы)” №280.

48 **Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. № 173н** «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми».

49 **Рабочая группа по лечению артериальной гипертонии Европейского общества гипертонии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of cardiology, ESC).** Рекомендации по лечению артериальной гипертонии ESH/ESC 2013г. // Российский кардиологический журнал. 2014. №1. Т. 105. С.7-73.

50 **Романенко И.А., Полятыкина Т.С., Назарова О.А., Акайзин Э.С. и др.** Реологические свойства и цитоархитектоника эритроцитов при нарушениях углеводного обмена // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2005.- №4. – С. 45-48.

51 **Романенко И.А., Шамолина Е.А., Назарова О.А. и др.** Состояние микроциркуляции у пациентов на разных стадиях развития сахарного диабета // Сахарный диабет. – 2005. - №1. – С.10-13.

52 **Романенко И.А., Полятыкина Т.С. и др.** Динамика метаболических показателей, маркёров окислительного стресса и повреждения сосудистой стенки при лечении больных с ожирением и предиабетом // Клиническая медицина. – 2016. – 94 (3) – С.221-224.

53 **Соколова Л.К.** Метформин. Настоящее и будущее известного препарата // Эндокринология. – 2012. – Т.2. - №1. – С. 89-93.

54 **Соколова Л.К.** Ингибиторы альфа-глюкозидазы в клинической практике. Вопросы и ответы. // Международный эндокринологический журнал. – 2018. – Т.14. - №1. – С. 71-75.

55 **Стародубова А.В., Червякова Ю.В., Копелев А.А., Алиева А.М.** Возможности медикаментозной коррекции метаболических нарушений и профилактики сахарного диабета при нарушениях углеводного обмена. Лечебное дело. 2015. (3): С. 59-65.

56 **Тамбовское областное государственное бюджетное учреждение «Центр материально-технического обеспечения деятельности учреждений здравоохранения».** www.miac.tambov.gov.ru. Проверено 25.02.2020.

57 **Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Тамбовской области.** www.tmb.gks.ru. Проверено 17.06.2020.

58 **Федеральный регистр сахарного диабета.** Профессиональный всероссийский ресурс по нозологиям диабета под эгидой Эндокринологического Научного Центра. <http://diaregistry.ru/content/o-proekte.html#content> Проверено 25.02.2020.

59 **Федеральная служба государственной статистики.** www.gks.ru Проверено 25.02.2020.

60 **Храмин В.Н., Завьялов А.Н., Демидова И.Ю.** Диагностика и лечение ранних стадий диабетической полинейропатии // Медицинский совет. – 2020. - №7. – С.56-65.

61 **Цыганкова О.В., Веретюк В.В.** Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, №4. С. 81-92.

62 **Цыганкова О.В., Веретюк В.В., Мареев В.Ю.** Возможности положительной модификации кардиометаболического профиля при совместном назначении ангиотензиновых рецепторов – неприлизина ингибитора и эмпаглифлозина у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа // Кардиология. 2020. Т. 60, №5. С. 146-152.

63 **Чазова И.Е., Мычка В.Б., Беленков Ю.Н.** Первые результаты Российской программы «АПРЕЛЬ» (эффективность применения акарбозы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертонией) // Ожирение и метаболизм. 2005. №1. С. 13-18.

64 **Чу Сяоян, Киргизова О.Ю.** Метаболический синдром: некоторые итоги и перспективы решения проблемы. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2016. Том 1. №5 (111). С. 187-193.

65 **Шальнова С.А., Драпкина О.М.** Значение исследования ЭССЕРФ для развития профилактики в России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т.19, №3. С. 2602.

66 **Шестакова Е.А.** Изучение факторов, влияющих на секрецию инкретинов, у лиц с различными нарушениями углеводного обмена: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2014.- С.1-20.

67 **Amer OE, Sabico S. et al.** Reversal of Prediabetes in Saudi Adults: Results from an 18 Month Lifestyle Intervention // *Nutrients* – 2020 Mar 18; 12 (3): P.804.

68 **American Diabetes Association.** Obesity management for the treatment of type2 diabetes: standards of medical care in diabetes - 2021. // *Diabetes Care.* - 2021. - V.44 (Sup. 1). - P. 100–110.

69 **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes 2021. // *Diabetes Care.* - 2022. - V.45 (Sup. 1). - P. 39–45. <https://doi.org/10.2337/dc22-s003>.

70 **Amy L McKenzie et al.** Type 2 Diabetes Prevention Focused on Normalization of Glycemia: A Two- Year Pilot Study. *Nutrients.* // 2021 Feb 26; 13(3): P. 749.

71 **Armato JP, DeFronzo RA et al.** Successful treatment of prediabetes in clinical practice using physiological assessment (STOP DIABETES). // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. № 6(10). P. 781-9.

72 **Balkau B., Hiller T., Vierron E. et al.** Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia// *Diabetologia* – 2005. – Vol. 48. – P. 2-801.

73 **Barry E.** Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions.*BMJ.* 2017 Jan 4; 356: i6538.

74 **Basit A. et al.** Glycated hemoglobin (HbA1c) as diagnostic criteria for diabetes: the optimal cut-off points values for the Pakistani population; a study from

second National Diabetes Survey of Pakistan (NDSP) 2016-2017. // *BMJ Open Diabetes Res Care*. - 2020. 8(1): e001058. Doi: 10.1136/bmjdr-2019-001058.

75 **Bergman M. et al.** Pitfalls of HbA_{1c} in the diagnosis of Diabetes. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2020; 105 (8). – P. 2803-2811.

76 **Bergman M., Abdul-Ghani M. et al.** Review of methods for detecting glycemetic disorders // *Diabetes Res Clin Pract* – 2020 Jul; 165: 108233.

77 **Bizuayehu T., Menjetta T. et al.** Obesity among type 2 diabetes mellitus at Sidama Region, Southern Ethiopia // *PLoS One*. - 2022; 17 (4): e0266716.

78 **Brannick B.** Prediabetes and cardiovascular disease: pathophysiology and interventions for prevention and risk reduction. // *Endocrinol metab clin North Am*. 2018. 47(1). P. 33-50.

79 **Breyer M.D., Kretzler M.** Novel avenues for drug discovery in diabetic kidney disease // *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2018. Vol. 1. P. 65-74.

80 **Campbell JM, Bellman SM et al.** Metformin reduces all- cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: a systematic review and metanalysis. // *Ageing Res Rev*. 2017. №40. P. 31-44.

81 **Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al.** STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial // *JAMA*. - 2003. – Vol. 290 (4). – P. 486-94.

82 **Chow EYK, Chan JCN.** Insulin resistance versus β -cell dysfunction in type 2 diabetes: where public and personalised health meet. // *Lancet Diabetes Endocrinol*. - 2020 Feb; 8(2): P. 92-93.

83 **Cosentino F., Grant P. et al.** 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). // *Eur. Heart J*. 2020. Vol. 41, Issue 2. P. 255–323.

84 **Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al., for the LIFE Study Group.** Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol// Lancet. - 2002. -Vol.359.-P.995-1003.

85 **Defronzo R.A., Abdul-Ghani M.A.** Preservation of β -cell function: the key to diabetes prevention // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96, N 8. P. 2354-2366.

86 **Diabetes Prevention Program Research Group.** The 10- year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. // Diabetes Care. 2012; 35(4):723-730.

87 **Diabetes Prevention Program Research Group.** Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study // Diabetes Care. 2012; 35(4):731-737.

88 **Duan D., Kengne AP et al.** Screening for Diabetes and Prediabetes // Endocrinol Metab Clin North Am – 2021 Sep; 50 (3): P. 369-385.

89 **Dugan J., Cantillep A. et al.** A call to action on prediabetes // JAAPA – 2018 Oct; 31 (10): P.26-30.

90 **Dugani Sagar B., Girardo Marlene E. et al.** Risk factors and Wellness Measures Associated with Prediabetes and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus in Hispanic Adults. // Metab Syndr Relat Disord. - 2021. 19 (3): P. 180-189.

91 **Ernestine Lee.** FP Essent. // 2021 May; 504: P. 16-21.

92 **Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus// Diabetes Care. - 1997. – Vol. 20. - P. 1183-97.

93 **Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus// Diabetes Care. - 2003. – Vol. 26. - P. 3160-67.

94 **Finocchio T., Surbhi S. et al.** Time to Development of Overt Diabetes and Macrovascular and Microvascular Complications Among Patients With Prediabetes: A

Retrospective Cohort Study // *Cureus* - 2021 Dec 1; 13 (12): e20079.

95 **Fritsche A., Wagner R. et al.** Different Effects of Lifestyle Intervention in High – and Low – Risk Prediabetes: Results of the Randomized Controlled Prediabetes Lifestyle Intervention Study (PLIS) // *Diabetes* – 2021 Dec; 70 (12): P. 2785-2795.

96 **Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al.** Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2016 executive summary // *Endocr. Pract.* 2016. Vol. 22, N 1. P. 84-113.

97 **Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M. et al.** American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology clinical practice guidelines for comprehensive medical care of patients with obesity - executive summary // *Endocr. Pract.* 2016 May 24 [Epub ahead of print].

98 **Glossmann H.H., Lutz O.M.D.** Metformin and Aging: a review. // *Gerontology*. 2019. №65. P. 581-590.

99 **Gnudi L., Coward R.J. and Long D.A.** Diabetic nephropathy: perspective on novel molecular mechanisms // *Trends Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 27. P.820-830.

100 **Goldenberg R., Punthakee Z.** Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada: definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes*. 2013, 37.

101 **Hertzel C Gerstein et al.** Impact of Acarbose on Incident Diabetes and Diabetes Care. // 2020 Sep; 43(9): P. 2242-2247.

102 **Holman R.R.** Acarbose Cardiovascular Evaluation (ACE): primary results. Presented at: European Association for the study of Diabetes Annual Meeting. Sept.11-15, 2017; Lisbon, Portugal.

103 **Holman R.R. et al.** Effects of Acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* -

2017. - Vol. 5(11). – P. 877-886.

104 **Hostalek U., Zilahi Z.** Observation study of the efficacy of prolonged – release metformin in people with prediabetes // *Curr Med Res Opin* – 2020 Mar; 36 (3): P. 397-401.

105 **Hu R., Li Y., Lv Q. et. al.** Acarbose monotherapy and type 2 diabetes prevention in Eastern and Western prediabetes: An Ethnicity-Specific Meta-Analysis // *Clin.Ther.* 2015 Jun 25 [Epub ahead of print].

106 **Huth C., Thorand B., Baumert J. et.al.** Job strain as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus: findings from the MONICA/KORA Augsburg cohort study // *Psychosom. Med.* 2014. Vol. 76. P. 562-568.

107 **International Diabetes Federation.** The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2006.

108 **International Diabetes Federation.** *Diabetes Atlas*. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2021.

109 **International Diabetes Federation.** *Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care*, 2017.

110 **Jaganathan R., Ravindran R., Dhanasekaran S.** Emerging role of adipocytokines in type 2 diabetes as mediators of insulin resistance and cardiovascular disease // *Can. J. Diabetes.* 2018. Vol.42. №4. P. 446-456.

111 **Jaganathan R. et al.** The Oral Glucose Tolerance Test: 100 Year Later. // *Diabetes Metab Syndr Obes.* - 2020. 13. P. 3787-3805.

112 **Janghorbani M., Amini M.** Progression to impaired glucose metabolism in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes in Isfahan, Iran. *Diabetes Metabolism Research and Reviews.* – 2009. - Vol. 25. - №8. - P. 748-755.

113 **Janssen Joseph AMJL.** Hyperinsulinemia and Its Pivotal Role in Aging, Obesity, Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Cancer // *Int J Mol Sci.* – 2021 Jul 21; 22 (15): P. 7797.

114 **Jeon C.Y., Lokken R.P., Hu F.B. et al.** Physical activity of moderate

intensity and risk of type 2 diabetes// *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. - №3 – P. 744-52.

115 **Jieli Lu et al.** Predictive Value of fasting glucose, Postload glucose, and Hemoglobin A1c on risk of diabetes and complication in Chinese adults. *Diabetes Care.* // 2019; 42 (8): P. 1539-1548.

116 **Jung S.Y., Sobel E.M, Papp J.C. et.al.** Obesity and associated lifestyles modify the affect of glucose metabolism-related genetic variants on impaired glucose homeostasis among postmenopausal women // *Genet. Epidemiol.* 2016. Vol. 40. - P. 520-30.

117 **Jonas D E., Crotty K. et al.** Screening for Prediabetes and Type 2 Diabetes: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force // *JAMA.* – 2021 Aug 24; 326 (8): P. 744-760.

118 **Kasturiratne A., Khawaja K. et al.** The Health – T2D study, prevention of type 2 diabetes amongst South Asians with central obesity and prediabetes: study protocol for a randomized controlled trial // *Trials.* – 2021 Dec 18; 22 (1): P. 928.

119 **Kawamori R. et al.** Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance// *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – P. 1607-14.

120 **Khamseh M E., Sepanlou SG. et al.** Nationwide Prevalence of Diabetes and Prediabetes and Associated Risk Factors Among Iranian Adults: Analysis of Data from PERSIAN Cohort Study // *Diabetes Ther* – 2021 Nov; 12 (11): P. 2921-2938.

121 **Khetan A, Rajagopalan S.** Prediabetes, *Can J Cardiol.* - 2018 May; 34(5): 615-623.

122 **Kim J., Kwon H.** Not Control but Conquest: Strategies for the Remission of Type 2 Diabetes Mellitus // *Diabetes Metab J.* – 2022 Mar; 46 (2): P. 165-180.

123 **Lee E.** Diabetes: Screening, Diagnosis, and Prevention of Type 2 Diabetes // *FP Essent.* – 2021 May; 504: P. 16-21.

124 **Lee H., Kim B. et al.** Related Factors for Impaired Fasting Glucose in Korean Adults: A Population Based Study // *BMC Public Health* – 2021 Dec 11; 21 (1): P. 2256.

125 **Liu A., Kushida C.A., Reaven G.M.** Habitual shortened sleep and insulin resistance: an independent relationship in obese individuals//*Metabolism*. 2013. Vol. 62, N11. P1553-1556.

126 **Madsen K.S., Chi Y., Metzendorf M.I., Richter B., Hemmingsen B.** Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 12. Art. No.: CD008558.

127 **Mafauzy M., Khoo EM. et al.** Management of prediabetes in Malaysian population: An experts opinion // *Med J Malaysia* – 2020 Jul; 75 (4): P. 419-427.

128 **Maria Lazo-Porras et al.** Regression from prediabetes to normal glucose levels is more frequent than progression towards diabetes: The CRONICAS Cohort Study. *Diabetes Res Clin Pract.* // 2020 May; 163:107829.

129 **Miquel Bennasar_Veny et al.** Lifestyle and Progression to Type 2 Diabetes in a Cohort of Workers with Prediabetes. *Nutrients.* // 2020 May 25;12(5): P.1538.

130 **Mireia Falguera et al.** *BMJ Open.* // 2020 Jan 20; 10 (1): e033332.

131 **Moin T., Schmittziel Julie A et al.** Review of Metformin Use for Type 2 Diabetes Prevention // *Am J Prev Med* – 2018 Oct; 55 (4): P. 565-574.

132 **Naidoo P. et al.** Effect of Sitagliptin and Metformin on Prediabetes Progression to Type 2 Diabetes – A Randomized, Double- Blind, Double-Arm, Multicenter Clinical Trial: Protocol for the Sitagliptin and Metformin in PreDiabetes (SiMePreD) Study. *JMIR Res Protoc.* - 2016;5(3): e145.

133 **Nathan D.M., Davidson M.B., DeFronzo R.A.** ADA Consensus Statement. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: Implications for care// *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. - P.753-759.

134 **Nazarzadeh M., Bidel Z. et al.** Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis // *Lancet.* – 2021 Nov 13; 398 (10313): P. 1803-1810.

135 **Numata Y., Ohya T., Nitta Y., Yoshinaka Y.** Repetition of prediabetes Enhances the risk of Developing diabetes // Journal of Diabetes Research. - 2019. ID 4916546: P. 1-6.

136 **Olson D., Rhee M., Herrick K. et al.** Screening for Diabetes and Prediabetes with proposed A1C- Based Diagnostic Criteria//Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33. – P. 2184-9.

137 **Pan A., Schernhammer E.S., Sun Q., Hu F.B.** Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women //PLOS Med. 2011. Vol. 8. №12. Article ID e1001141.

138 **Pankiv V.I.** Preventive and therapeutic effect of voglibose in management of diabetes mellitus. // International journal of endocrinology. 2014. Vol. 5(61). P.83-87.

139 **Pankiv V.I., Chernyavska I.V.** Choice of method for type 2 diabetes mellitus prevention: as pathogenetic approach using voglibose. // International journal of endocrinology. 2014. Vol. 7(63). P.45-49.

140 **Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K. et al.** A Randomized, Controlled Trial of 3 mg of Liraglutide in Weight Management // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373, N 1. P. 11-22.

141 **Plantinga L.C., Crews D.S., Coresh J. et al.** Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. - 2010. - Vol.5. - №4. - P.673–682.

142 **Porter K.M., Ward M. et al.** Hyperglycemia and metformin use are associated with B-vitamin deficiency and cognitive dysfunction in older adults. // J Clin Endocrinol Metab. 2019. js. 2018-01791.

143 **Ramirez – Rodriguez AM., Gonzalez – Ortiz M. et al.** Effect of Dapagliflozin on Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Patients with Prediabetes // Exp Clin Endocrinol Diabetes – 2020 Aug; 128 (8): P.506-511.

144 **Ravindrarajah R. et al.** Epidemiology and determinants of non-diabetic hyperglycaemia and its conversion to type 2 diabetes mellitus, 2000-2015: cohort

population study using UK electronic health records. *BMJ Open*. 06 Sep 2020, 10 (9): e040201.

145 **Rendell M.** Pharmacotherapeutic options for prediabetes // *Expert Opin Pharmacother* – 2021 Jan; 22 (1): P.45-54.

146 **Rehfeld J.F.** The origin and understanding of the incretin concept // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018. Vol. 9. P. 387.

147 **Richter B. et al.** Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycemia. *Cochrane database. Syst Rev.* // 2018;10 (10). CDO12661.

148 **Rodolfo Guardado- Mendoza et al.** The combination of linagliptin, metformin and lifestyle modification to prevent type 2 diabetes (PRELLIM). A randomized clinical trial. *Metabolism.* // 2020 Mar; 104:154054.

149 **Sardu C., Paolisso P., Sacra C. et al.** Effects of metformin therapy on COronary endothelial DYsfunction in prediabetic patients With stable angina and Non Obstructive Coronary Artery Stenosis: the CODYCE multicenter prospective study. *Diabetes Care.* - 2019 Feb 22 pii: dc 182356. doi 10.2337/dc 18-2356 [Epub ahead of print].

150 **Saukkonen T., Cederberg H. et al.** Limited Overlap between Intermediate hyperglycemia as defined by A1C 5,7-6,4%, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* - 2011.- V.34.- P. 2314-2135.

151 **Scheen A.J.** Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system // *Drugs.* – 2004. – 64. – Vol.22. – P. 2537-2565.

152 **Shi J., Fan J., Su Q. et al.** Cytokines and abnormal glucose and lipid metabolism // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019. Vol.10. P.703.

153 **Singla R.K., Singh R., Dubey A.K.** Important aspects of post-prandial antidiabetic drug, acarbose // *Curr. Top. Med. Chem.* 2016. Vol. 16, N 23. P. 2625-2633.

154 **Singleton J.R. et al.** Microvascular complications of impaired glucose tolerance. // *Diabetes*. 2003. Vol. 52. P. 2867-2873.

155 **Snehalatha C., Priscilla S. et al.** Metformin in Prevention of Type 2 Diabetes // J Assoc Physicians India – 2018 Mar; 66 (3): P. 60-3.

156 **Standards of Medical Care in Diabetes.** // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. S.1. P.6-48.

157 **Standards of Medical Care in Diabetes** – 2018 Abridged for Primary Care Providers. Clinical Diabetes. 2018; 36 (1): 14-37. <https://doi.org/10.2337/cd17-0119>.

158 **Su G., Mi S., Tao H. et al.** Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes//Cardiovasc. Diabetol. 2011. Vol. 10. P.1-9.

159 **Surani S., Subramanian S.** Effect of continuous positive airway pressure therapy on glucose control//World J. Diabetes. 2012. Vol. 3, N 4. P. 65-70.

160 **Tabak AG, Herder C., Rathmann W. et al.** Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. The Lancet. - 2012 Jun; 379(9833): 2279-90.

161 **Taylor R., Al-Mrabeh A. et al.** Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2019 Sep; 7(9): P.726-736.

162 **The 19th World Diabetes Congress**, organized by the IDF, Cape Town, South Africa, 3-7 December, 2006. www.idf2006.org.

163 **Tuso P.** Prediabetes and lifestyle modification: time to prevent a preventable disease//Perm. J. 2014. Vol. 18, N3. P. 88-93.

164 **van Vliet-Ostaptchouk J.V., Nuotio M.L., Slagter S.N. et al.** The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies // BMC Endocr. Disord. 2014. Vol. 14. P.9

165 **World Health Organization.** Diabetes Mellitus: Report of a study group. Technical Series Report No. 727. Geneva: World Health Organization. – 1985. – P. 113.

166 **World Health Organization Department of Non-communicable Disease Surveillance.** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its

complications: report of a WHO consultation. – Geneva: World Health Organization. – 1999. – P. 2-49.

167 **World Health Organization.** Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. – Geneva. – 2006. – P. 46.

168 **Xin Yi Xu et al.** The relative risk of developing type 2 diabetes among individuals with prediabetes compared with individuals with normoglycaemia: Meta-analysis and meta regression. *J Adv Nurs.* // 2020 Dec; 76 (12):3329-3345.

169 **Yerevanian A, Soukas AA.** Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. // *Curr Obes Rep.* 2019. № 8(2). P. 156-64.

170 **Yun P., Du A.M., Chen X.J. et al.** Effect of acarbose on long-term prognosis in acute coronary syndromes patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance // *J. Diabetes Res.* 2016. Article ID 1602083.

171 **Zand A., Ibrahim K, et al.** Prediabetes: Why Should We Care? // *Methodist Debakey Cardiovasc J.* – 2018 Oct- Dec; 14 (4): P. 289-297.