

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК616.379-008.64.07.08

Хайдаров Санжар Низомиддинович

**«Ранние нарушения углеводного обмена
скрининг, диагностика и лечение»**

Специальность: 5А510102-Эндокринология

Диссертация на соискание академической степени магистра

Научный руководитель:

к.м.н. асс. Нарбаев А.Н.

Самарканд 2015

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Глава 1. Современные представления об эпидемиологии, методах диагностики и лечении ранних нарушениях углеводного обмена (обзор литературы).....	10
Раздел 1. Выявление нарушений углеводного обмена: актуальность, проблемы..	10
Раздел 2. Определение и распространенность ранних нарушений углеводного обмена.....	13
Раздел 3. Скрининг для выявления нарушений углеводного обмена.....	17
Виды и стратегии проведения скрининговых программ.....	17
Методология проведения скрининга ранних нарушений углеводного обмена....	20
Раздел 4. Диагностика ранних нарушений углеводного обмена.....	25
Использование различных диагностических критериев нарушений углеводного обмена.....	25
Раздел 5. Лечение ранних нарушений углеводного обмена: современное состояние проблемы.....	31
Глава 2. Материал и методы.....	36
Раздел 1. Организация и проведение скрининга нарушений углеводного обмена среди взрослого населения.....	36
Формирование выборки для проведения скрининга.....	36
Методология проведения скрининга.....	37
Раздел 2. Клиническая характеристика больных с ранними нарушениями углеводного обмена, набранных в группы лечения.....	38
Раздел 3. Методы исследования.....	40
Оценка эффективности различных моделей скрининга.....	40
Оценка физикальных показателей.....	40
Оценка лабораторных показателей	40
Глава 3. Проблемы использования различных диагностических критериев и методов проведения скрининга нарушений углеводного обмена	42
Раздел 1. Влияние использования различных моделей проведения скрининга на распространённость нарушений углеводного обмена.....	42

Раздел 2. Возрастные и тендерные особенности поведения глюкозы плазмы в оральном глюкозотолерантном тесте у лиц без нарушени.....	56
Глава 4. Результаты скрининга нарушений углеводного обмена репрезентативной выборки взрослого населения.....	57
Раздел 1. Проблемы формирования репрезентативной выборки взрослого населения для проведения скрининга нарушений углеводного обмена	57
Раздел 2. Распространённость ранних нарушений углеводного обмена и сахарного диабета 2 типа среди репрезентативной выборки взрослого населения Самаркандской области	59
Раздел 3. Сравнение результатов скрининга репрезентативной выборки взрослого населения с данными Регистра больных сахарным диабетом Самаркандской области.....	64
Раздел 4. Особенности результатов скрининга нарушений углеводного обмена в зависимости от выбранной популяции на примере двух муниципальных образований Самаркандской области	68
Глава 5. Некоторые подходы к лечению ранних нарушений углеводного обмена, выявленных в результате скрининга.....	74
Заключение	76
Выводы	82
Практические рекомендации	84
Список литературы	85

Перечень принятых сокращений

АД - артериальное давление

ВТТГ -внутривенный тест толерантности к глюкозе

ГПН - глюкоза плазмы натощак

ГП 2 часа - глюкоза плазмы через 2 часа после нагрузки 75 г
глюкозы в ходе

ИМТ - индекс массы тела

ИРИ - иммунореактивный инсулин

ЛГТВП - липопротеиды высокой плотности

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

НГН- нарушенная гликемия натощак

НТГ - нарушенная толерантность к глюкозе

НУО - нарушения углеводного обмена

ОГТТ - оральнй глюкозотолерантнй тест

РНУО - ранние нарушения углеводного обмена

СД - сахарный диабет

СД2 - сахарный диабет 2 типа

ТГ - триглицериды

НвАс -гликированный гемоглобин

Введение

В настоящее время в Узбекистане, как и во всем мире, наблюдается неуклонный рост распространенности различных нарушений углеводного обмена [19,20]. Немногим менее чем за 20 лет число больных СД в мире увеличилось в 6 раз. На октябрь 2013 года 347 млн. человек во всем мире болеют сахарным диабетом. К 2035 году по данным IDF 592 млн. человек будут болеть СД [20]. В Узбекистане за последние 10 лет численность больных сСД только по обрещаемости выросла на 37 %, распространенность по эпидемиологическим данным составляет от 4-5%. [20]. Двадцатого декабря 2006 года была принята резолюция Организации Объединённых Наций (ООН) по сахарному диабету. Это первая резолюция ООН, которая заявила о всемирной угрозе, связанной с неинфекционным хроническим заболеванием. Известно, что истинная распространённость явного СД2 в несколько раз превышает регистрируемую [9], время от возникновения заболевания до его выявления может достигать 7-12 лет [62], около 50% больных СД2 к моменту установления диагноза уже имеют те или иные осложнения этого заболевания [72].

В Узбекистане в настоящее время по официальным данным - более 144 тыс. больных сахарным диабетом [9,20] по данным некоторых популяционных исследований их число в 3-4 раза больше, а число лиц с ранними нарушениями углеводного обмена превышает число больных СД2 приблизительно в два раза [9,6,19,20]. К ранним нарушениям углеводного обмена (РНУО) в настоящее время относятся: нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенная гликемия натощак (НГН), а также их сочетание (НТГ+НГН) [1,27]. Ряд авторов объединяют данные нарушения общим термином «предиабет», что подчёркивает их неблагоприятную прогностическую направленность [37,66]. Предиабет определяется как промежуточное состояние между нормальным и характерным для сахарного диабета гомеостазом глюкозы [66].

Установлено, что в первый год после установления диагноза НТГ, у 5-10% пациентов НТГ переходит в СД2, через пять лет - у 20-35% человек, а если НТГ сочетается с НГН, то СД2 через 5 лет развивается у 38-65% [58]. По данным обзора McMaster, относительный риск развития СД2 у человека с НТГ в шесть раз выше, чем у человека с нормальной толерантностью к глюкозе (и в двенадцать раз выше при сочетании НТГ и НГН у одного лица); относительный риск общей смертности у лиц с НТГ в 1,4 раз выше, чем в норме, в том числе относительный риск фатальных сердечно-сосудистых событий - в 1,6 раза выше [75]. По этим же данным, риск развития СД2 у человека с НГН в 4,7 раз выше, чем у человека с нормальной толерантностью к глюкозе. НГН ассоциируется с повышенным риском развития сердечнососудистых событий и смертности от всех причин [59]. Таким образом, установлено, что повышение риска сердечно-сосудистых осложнений наблюдается уже на предиабетическом уровне гипергликемии [10,54,73,84], соответственно и лечение должно проводиться уже на этапе НГН и НТГ, предотвращая развитие СД2.

Истинная распространенность РНУО в Республики Узбекистане и, в частности, в Самаркандской области не известна. Это подтверждается данными Государственного Регистра больных сахарным диабетом, созданного в 2007 году в Республики Узбекистане. Регистр регулярно обновляется и позволяет оценить распространенность сахарного диабета. Почти полное отсутствие в Регистре лиц с РНУО связано с тем, что НТГ и НГН не учитываются в Международной классификации болезней (МКБ-10) как нозологические единицы. Именно поэтому они не выносятся в лист уточненных диагнозов амбулаторной карты больного, а, следовательно, большинство случаев НТГ и НГН остается неучтенными [16,17,19,20,27]. Таким образом, ранние нарушения углеводного обмена практически не регистрируются и больные данной группы не ставятся на диспансерный учёт, а значит не получают своевременного лечения.

Скрининг (от англ. screening - «просеивание») позволяет максимально рано выявить НТГ, НГН и СД2, что способствует своевременному началу лечения, а, значит и предотвращению развития серьёзных осложнений и инвалидизации больного в будущем [22,27]. В настоящее время ведущие международные организации, такие как ВОЗ, АДА и МДФ, предлагают различные модели проведения скрининга для выявления нарушений углеводного обмена. При этом результаты скрининга во многом зависят от используемых диагностических критериев и метода исследования (определение только гликемии натощак или использование орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ)).

Таким образом, раннее выявление ранних нарушений углеводного обмена будет способствовать своевременному началу лечебно-профилактических мероприятий и профилактике развития СД2 и его осложнений.

В связи с отсутствием общепринятой точки отсечения для НГН, а также с установленным многочисленными исследованиями ростом распространённости СД2 и РНУО с возрастом [9,10,14,66,86], представляют интерес работы, изучающие колебания гликемии у лиц без нарушений углеводного обмена, связанные, в первую очередь, с возрастом, а также массой тела.

В последнее время постепенно меняются подходы к терапии РНУО, и предлагаются различные варианты лечебно-профилактических мероприятий, ставящих целью предотвращение перехода РНУО в СД2. Остается спорным вопрос о механизмах предотвращения СД2, а следовательно, и об оптимальном терапевтическом средстве его профилактики. В научных исследованиях для изучения и оценки различных показателей углеводного обмена в динамике достаточно часто используется внутривенный тест толерантности к глюкозе (ВТТГ). Использование ВТТГ позволяет оценить изменение продукции глюкозы печенью и скорости утилизации глюкозы из крови в норме, при различных

нарушениях углеводного обмена и на фоне назначения различных сахароснижающих препаратов. С этой целью применяется математическое моделирование с определением показателей скорости элиминации глюкозы из крови (^-индекс) и продукции глюкозы печенью (//-индекс) [14,31,32,59]. Поскольку в настоящее время не выработано четко сформулированных показаний к выбору той или другой группы пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) у больных с РНУО, изучение патофизиологических механизмов у данной категории больных с помощью ВТТГ представляется весьма актуальным.

Основой лечения ранних нарушений углеводного обмена является модификация образа жизни (гипокалорийная диета и повышение физической активности), направленная, в первую очередь, на снижение массы тела. Это подтверждается результатами ряда крупных международных исследований, таких как DPS, USDPP, Da Qing, XENDOS, STORM, STOP-NIDDM и др.[29,39,50,74,82]. Для коррекции гипергликемии на стадии предиабета, помимо модификации образа жизни [29,138], в литературных источниках имеются указания на успешное применение бигуанидов (метформина) [39,70], ингибиторов альфа-глюкозидаз (Глюкобай) [39,51], тиазолидиндионов (троглитазон, росиглитазон, пиоглитазон) [69] позволяющее снизить риск развития СД2. Вопрос о целесообразности применения секретогогов инсулина (препаратов сульфонилмочевины, глинидов) у пациентов с предиабетом, в настоящее время остаётся открытым [12]

Цель работы

Изучение распространённости ранних нарушений углеводного обмена (НГН, НТГ) среди взрослого населения двух муниципальных образований Самаркандской области, определение наиболее эффективных схем скрининга и диагностики, а также лечения, предотвращающего переход ранних нарушений углеводного обмена в СД2.

Задачи исследования

Организовать и провести скрининг нарушений углеводного обмена репрезентативной выборки взрослого населения двух муниципальных районов Самаркандской области.

Изучить эффективность различных моделей скрининга по выявлению различных типов ранних нарушений углеводного обмена и СД2.

Изучить зависимость гликемии натощак и через 2 часа в ОГТТ от возраста, пола и массы тела у лиц без нарушения углеводного обмена.

Оценить распространённость ранних нарушений углеводного обмена и СД2 в зависимости от возраста и пола, сравнить полученные в ходе скрининга результаты с данными государственного Регистра больных сахарным диабетом Самаркандской области.

Сравнить эффективность терапии ранних нарушений углеводного обмена метформин и акарбозой в сочетании с модификацией образа жизни для профилактики развития СД2.

Научная новизна полученных результатов

Впервые в результате проведения популяционного скрининга определена фактическая распространённость ранних нарушений углеводного обмена (НГН, НТГ) и впервые выявленного СД2 на территории Самаркандской области, изучены её особенности согласно половозрастному составу населения, проведено сравнение полученных результатов с данными государственного Регистра больных сахарным диабетом Самаркандской области; на полученном материале впервые

оценена эффективность различных моделей скрининга, изучены особенности гликемии в ОГТТ у лиц без нарушения углеводного обмена.

Впервые в ходе открытого, рандомизированного, сравнительного исследования, по параметрам кинетики внутривенно введенной глюкозы, рассчитанным с помощью математического моделирования результатов ВТТГ, была оценена эффективность терапии метформин и акарбозой у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена.

Практическая значимость работы

В результате изучения фактической эпидемиологической ситуации по ранним нарушениям углеводного обмена и СД2 в Самаркандской области предложены к использованию на практике наиболее эффективные модели скрининга и диагностики нарушений углеводного обмена, проведению скрининга и современным методам диагностики нарушений углеводного обмена. Установлено, что математическое моделирование результатов ВТТГ с определением коэффициентов элиминации глюкозы из крови и продукции глюкозы печенью может быть использовано для изучения эффективности терапии различными сахароснижающими препаратами у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена. На основании проведенной сравнительной оценки эффективности терапии метформин и акарбозой у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена сделан вывод об эффективности этих препаратов в плане предотвращения развития СД2.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 6 статьи и 2 тезис.

Глава I

Современные представления об эпидемиологии, методах диагностики и лечении ранних нарушениях углеводного обмена (обзор литературы).

Раздел 1.

Выявление нарушений углеводного обмена: актуальность проблемы.

В настоящее время в Узбекистане, как и во всем мире, наблюдается неуклонный рост распространенности различных нарушений углеводного обмена [19,20]. Немногим менее чем за 20 лет число больных СД в мире увеличилось в 6 раз. На октябрь 2013 года 347 млн.человек во всем мире болеют сахарным диабетом. К 2035 году по данным IDF 592 млн.человек будут болеть СД [20]. В Узбекистане за последние 10 лет численность больных с СД только по обрещаемости выросла на 37 %, распространенность по эпидемиологическим данным составляет от 4-5%. [20]. Двадцатого декабря 2006 года была принята резолюция Организации Объединённых Наций (ООН) по сахарному диабету. Это первая резолюция ООН, которая заявила о всемирной угрозе, связанной с неинфекционным хроническим заболеванием [9,17,19.].

Нарушения углеводного обмена являются одним из ключевых маркёров и звеньев патогенеза метаболического синдрома, или «синдрома Х», которому в последние годы уделяется большое внимание [29,9,39]. В основе патогенеза метаболического синдрома, включающего (помимо нарушений углеводного обмена) ожирение, гиперинсулинемию, дислипидемию и артериальную гипертензию, лежит инсулинорезистентность [10,29,61].

Установлено, что повышение риска сердечно-сосудистых осложнений наблюдается уже на предиабетическом уровне гипергликемии [10,54,55,73,84], соответственно и лечение должно проводиться уже на этапе НГН и НТГ, предотвращая развитие СД2.

К сожалению, больные с ранними нарушениями углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенная гликемия натощак (НГН) часто не получают должного внимания со стороны врачей, не наблюдаются, что ведет к прогрессированию метаболических нарушений и переходу в СД2. Установлено, что в первый год после установления диагноза НТГ, у 5-10% пациентов НТГ переходит в СД2, через пять лет - у 20-35% человек, а если НТГ сочетается с НГН, то СД2 через 5 лет развивается у 38-65% [58]. Однако ранние нарушения углеводного обмена практически не регистрируются и больные данной группы не ставятся на диспансерный учёт, а значит не получают своевременного лечения.

По данным Soderberg и соавторов, полученным в ходе 11 -летнего исследования, за этот период 30% лиц, имевших изначально НТГ, перешли в норму, у 35% оставалось НТГ, у 5% имело место НГН и у 30% - СД2 [80]. Тем не менее, по данным обзора McMaster, относительный риск развития СД2 у человека с НТГ в шесть раз выше, чем у человека с нормальной толерантностью к глюкозе (и в двенадцать раз выше при сочетании НТГ и НГН у одного лица); относительный риск общей смертности у лиц с НТГ в 1,48 раз выше, чем в норме, в том числе относительный риск фатальных сердечно-сосудистых событий - в 1,66 раза выше [75]. Необходимо заметить, что по данным исследования Whitehall, коронарная смертность увеличивается линейно с ростом 2-часовой гликемии в ходе ОГТТ, начиная с уровня 4,6 ммоль/л [47].

По этим же данным, за 11 -летний период 40% лиц, имевших изначально НГН перешли в норму, у 15% оставалось НГН, у 20% развилась НТГ и у 25% СД2 [80]. По данным McMaster риск развития СД2 у человека с НГН в 4,7 раз выше, чем у человека с нормальной толерантностью к глюкозе [75]. НГН ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [60].

Таким образом, раннее выявление ранних нарушений углеводного обмена будет способствовать своевременному началу лечебно-

профилактических мероприятий и профилактике развития СД2 и его осложнений.

Раздел 2.

Определение и распространенность ранних нарушений углеводного обмена.

Известно, что истинная распространённость явного СД2 в несколько раз превышает регистрируемую, время от возникновения заболевания до его выявления может достигать 7-12 лет [62], около 50% больных СД2 к моменту установления диагноза уже имеют те или иные осложнения этого заболевания [72].

В Узбекистане в настоящее время по официальным данным - более 144 тыс. больных сахарным диабетом по данным некоторых популяционных исследований - их число в 3-4 раза больше, а число лиц с ранними нарушениями углеводного обмена превышает число больных СД2 приблизительно в два раза [9,11,19,20].

К ранним нарушениям углеводного обмена (РНУО) в настоящее время относятся: нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенная гликемия натощак (НГН), а также их сочетание (НТГ+НГН). Ряд авторов объединяют данные нарушения общим термином «предиабет», что подчёркивает их неблагоприятную прогностическую направленность [37,66].

Предиабет определяется как промежуточное состояние между нормальным и характерным для сахарного диабета гомеостазом глюкозы [66].

Необходимо заметить, что группа экспертов ВОЗ/ МДФ в рекомендациях, опубликованных в 2006 году, не рекомендует использовать термин «предиабет» для исключения ассоциаций со словом «диабет», т.к. далеко не у каждого человека с РНУО это состояние прогрессирует в диабет, что предполагает этот термин. Более того, акцент на диабет может послужить «отвлекающим фактором» от важного и значительно повышенного сердечнососудистого риска у лиц данной

группы. Группа рекомендует использовать термин «промежуточная гипергликемия» [25].

Предположение, что именно инсулинорезистентность является ключевым фактором развития метаболического синдрома, впервые опубликовал в. Яеауеп еще в 1988 году [10,22,77]. В настоящее время это подтверждено многочисленными исследованиями [29,45,61]. Распространённость метаболического синдрома зависит от пола, возраста, этнической принадлежности и колеблется среди мужского населения от 8% в Индии до 25% в США, среди женского - от 7% во Франции до 46% в Иране [44]. Установлено, что в США более 40% населения в возрасте 60 лет и старше, имеют метаболический синдром [64].

Истинная распространенность ранних нарушений углеводного обмена (РНУО) в Республике Узбекистана и, в частности, в Самаркандской области не известна. Это подтверждается данными регистра больных сахарным диабетом, созданного в 2007 году в Самаркандской области. Регистр регулярно обновляется и позволяет оценить распространенность сахарного диабета. Почти полное отсутствие в Регистре лиц с РНУО связано с тем, что НТГ и НГН не учитываются в Международной классификации болезней (МКБ-10) как нозологические единицы. Именно поэтому они не выносятся в лист уточненных диагнозов амбулаторной карты больного, а, следовательно, большинство случаев НТГ и НГН остается неучтенными [19,20,27].

Термин НТГ был введен в 1979 году для идентификации пограничного состояния между СД2 и нормой и вначале считалось, что это состояние не ассоциировано с повышенным риском сосудистых осложнений [60]. В 1985 году термин НТГ был утверждён и введен в классификацию ВОЗ как отдельное состояние нарушенного углеводного обмена. Исследования показывают, что НТГ ассоциируется с мышечной инсулинорезистентностью и дефектами секреции инсулина, в результате чего происходит менее эффективное распределение глюкозы во время ОГТТ [38]. Воспроизводимость НТГ при ретестировании в течение 6

недель оценивается как средняя [75]. При повторном проведении ОГТТ у лиц с НТГ у 39% ~ 46% выявлялась нормогликемия, 33% ~ 48% классифицировались как НТГ, и у 6% ~ 13% выявлялся СД2.

Термин НГН появился позднее: он впервые был использован в 1997 году экспертной комиссией Американской Диабетической Ассоциации (АДА) для описания зоны между верхней границей нормы ГПН и нижней границей ГПН при СД2 [25], а затем, в 1999 году, был введён в классификацию ВОЗ для идентификации лиц с уровнем гликемии выше нормального, но не достигающего цифр, характерных для диабета (т.е. от 6.1 до 6.9 ммоль/л) [83]. В настоящее время АДА предложила снизить нижнюю границу глюкозы плазмы натощак (ГПН) для НГН до 5,6 ммоль/л [56].

НГН ассоциируется с нарушенной секрецией инсулина и нарушенным подавлением выброса глюкозы печенью [25]. В двух исследованиях воспроизводимости НГН с ретестированием через шесть недель установлено, что процент лиц, у которых по данным при повторном тестировании выявлялась НГН составил 51% и 64%, соответственно, менее чем у 10% диагностировали СД2, остальные имели нормогликемию [75].

Всего в мире НТГ имеют по различным оценкам 308-314 млн. человек, а к 2025 году прогнозируется увеличение до 418-472 млн. [66]. По данным Р. Zimmet, около четверти населения стран Западной Европы имеют НТГ [58]. Распространённость как НТГ, так и НГН различается между популяциями и в различных возрастных группах. НТГ чаще встречается у женщин, чем у мужчин и частота её может составлять 10% и более в популяции. НГН более часто выявляется у мужчин, общая распространённость НГН в популяции достигает 5% и более [25]. По данным исследования DECODE, преобладание изолированной НТГ возрастает у мужчин с 2,9% в возрастной группе 30-39 лет до 15,1% в возрастной группе 70-79 лет и с 4,5% до 16,9% у женщин [86]. В то же время в исследовании, проведённом в Индии, распространённость НТГ с возрастом изменялась мало [83]. По этим же данным, из европейцев,

имеющих ГПН в пределах 6,1-6,9 ммоль/л, 64,8% имели изолированную НГН, 28,6% имели НТГ и 6,6% СД 2. У азиатов с ГПН 6,1-6,9 ммоль/л в 45,9% наблюдалась изолированная ГПН, 35,2% помимо НГН имели НТГ и 18,9% ~ СД2. Увеличение распространённости изолированной НГН с возрастом наблюдалось у мужчин с 5,2% в возрастной группе 30-39 лет до 10,1% в возрастной группе 50-59 лет с последующим снижением до 3,2% в возрасте 70-79 лет. У женщин в возрасте 30-39 лет распространённость НГН составила 3,2% против 5,9% в возрастной группе 70-79 лет [86]. Как и в случае с НТГ, распространённость изолированной НГН в индийской популяции увеличивалась с возрастом довольно слабо [83].

В результате скрининга, направленного на выявление нарушений углеводного обмена населения г. Самарканде и проведенного в 2009 году с использованием орального теста толерантности к глюкозе (ОГТТ), распространённость НГН, НГН+НТГ и СД2 составила 7,4%, 1,6% и 5,2%, соответственно [5,6,7]. В Новосибирске распространённость НТГ среди мужчин и женщин достигала, соответственно 6% и 10%; по данным проспективного популяционного исследования, проведённого в Москве, распространённость НТГ среди лиц в возрасте 30-64 лет составила 6,1% (у женщин - 7,7%, у мужчин - 3,3%) [11]. При скрининге коренного населения Аляски (эскимосов) получены следующие данные: распространённость СД2 и НГН среди взрослого населения составила 5,1% и 3,8%, соответственно [49]. Согласно Tung и соавторам, частота НГН (по критериям ВОЗ) составляет 8,7 - 11,4% некоторых социальных слоёв взрослого населения Тайваня [87]. По данным МДФ в 2007 году предполагаемая распространённость СД2 и НТГ в Бельгии достигала 7,9% и 6,4% соответственно; в Финляндии - 8,4% и 6,9%; во Франции - 8,4% и 7,5%; в Казахстане - 5,6% и 7,1%; в Германии - 11,8% и 6,4%, соответственно [66].

Раздел 3.

Скрининг для выявления нарушений углеводного обмена.

3.1. Виды и стратегии проведения скрининговых программ.

Раннее выявление СД2 и ранних нарушений углеводного обмена способствует своевременному началу лечения, а, значит и предотвращению развития серьёзных осложнений и инвалидизации больного [22,27].

Скрининг (от англ. screening — «просеивание») помогает составить представление об истинной распространенности ранних нарушений углеводного обмена и СД2. Одно из первых эпидемиологических исследований сахарного диабета было проведено в США в 1947 году [56]. Основываясь на данных медицинской документации и определении глюкозурии, Wilkerson HLC и Krall LP сообщили о возрастании частоты сахарного диабета с возрастом. Было установлено, что повышенный сахар крови имело около 50% обследованных в возрасте 65-75 лет [56,57].

Внедрение скрининговых программ позволяет выявить сахарный диабет и предиабет на ранних стадиях и своевременно назначить адекватное лечение, что снижает вероятность развития осложнений в будущем, тем более что согласно ряду исследований, существует взаимосвязь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и предиабетическим повышением гликемии [23,28,68]. Так, в рамках исследования DPP (Diabetes Preventive Program) выявлены признаки диабетической ретинопатии у лиц с предиабетическими нарушениями гликемии [67]. В настоящее время проводятся международные исследования, которые могут внести дополнительный вклад в изучение роли раннего выявления СД2. Это исследования «Inter 99» в Копенгагене (Дания) [64] и ADDITION (в Англии, Голландии и Дании) [78], в которых изучаются преимущества интенсивного подхода к диагностике и раннему началу лечения СД2.

Таким образом, проведение скрининга нарушений углеводного обмена, как правило, преследует следующие цели:

определение истинной распространённости СД2 и ранних нарушений углеводного обмена в популяции (сплошной или выборочный скрининг);

выявление лиц с клинически бессимптомными случаями СД2 и ранними нарушениями углеводного обмена для своевременного дообследования и проведения лечебных мероприятий (оппортунистический и селективный скрининг).

Окончательный выбор стратегии проведения скрининга зависит от целей и задач скрининга [49]. Если скрининг проводится в научных целях и имеет целью установить истинную распространённость нарушений углеводного обмена в популяции, то проводится сплошное исследование, когда в мероприятия скрининга включаются 100% членов популяции (например, коллектив определённой фабрики, население отдельного посёлка).

Для снижения материальных затрат и облегчения организации исследования может быть проведено выборочное исследование, когда для оценки эпидемиологической ситуации используется выборка, отражающая по своим характеристикам всё население того региона, распространённость признака в котором интересует исследователя. И выборочное и сплошное исследование может быть проспективным (лонгитудинальным), когда обследование группы населения или популяции проводится два и более раза через определённые промежутки времени (например, через 5 лет) [11]. Проспективные исследования проводятся для изучения динамики эпидемиологических показателей, а также факторов, оказывающих влияние на их уровень.

Методы формирования выборки могут быть различны, они зависят от цели конкретного исследования, доступной материально-технической базы, особенностей региона, где планируется проведение скрининга. Так, в отношении эпидемиологической ситуации СД2 и ранних нарушений углеводного обмена наиболее часто используются метод случайных чисел (рандомизация лиц по номерам из различных баз данных, например,

данных полисов медицинского страхования, домовых книг и т.п.), метод случайных «кластеров», (при этом обследуются несколько ограниченных контингентов лиц, каждый из которых отражает определённую часть населения, имеющую общие социально-экономические и географические координаты), систематический скрининг (при этом обследуются лица, проживающие, например, на каждой И-ой улице города, в каждой Ы-ой квартире и т.д.). Помимо этого, выборка должна быть стратифицирована, т.е. соответствовать всему населению по половозрастному составу [10].

Селективный скрининг имеет целью установление распространённости показателя не во всей популяции в целом, а лишь в определённой её части, как правило, в группах населения, имеющих какой-либо фактор риска развития данной группы патологий или их сочетания (например, скрининг СД2 и ранних нарушений углеводного обмена у женщин, имеющих в анамнезе гестационный СД, или скрининг мужчин в возрасте 45 лет и старше, имеющих избыток массы тела и т.д.). При проведении скрининга в группах риска стремятся к сплошному обследованию данного контингента, так как, естественно, частота СД2 и ранних нарушений углеводного обмена у этих лиц значительно выше, чем в популяции в целом [15,16].

Широкое распространение получил опросник, разработанный Финской Диабетической Ассоциацией - FINDRISC [67], который используется для оценки 10-летнего риска развития СД2 у взрослых, а также опросник по особенностям питания Food Frequency Questionnaire (FFQ) [47] и международный опросник для оценки степени физической активности [53]. Опросник FINDRISC с успехом используется во многих странах, рекомендован к использованию рабочей группой Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета в 2007 году [29]. Версия на русском языке опубликована в журнале «Сахарный диабет», №1, 2008 [1].

В Финляндии разработан и успешно функционирует государственный план по профилактике сахарного диабета 2 типа,

включающий многоступенчатый скрининг с использованием на начальном этапе опросника FINDRISC [67].

В настоящее время к группам риска развития СД2 относятся лица, имеющие один или более следующих признаков:

Все лица в возрасте > 45 лет (при нормальных результатах скрининг повторяется каждые 3 года; при наличии факторов риска, указанных ниже - ежегодно);

Лица моложе 45 лет при наличии:

Клинических симптомов СД;

Семейного анамнеза СД;

Гиподинамии как привычки;

Принадлежности к этнической группе повышенного риска;

Избыточной массы тела или ожирение (ИМТ > 25 кг/м²);

Наличие в анамнезе гестационного диабета или рождение ребенка весом >4,5 кг;

Наличие артериальной гипертензии (> 140/90 мм рт ст) и ишемической болезни сердца (ИБС);

Наличие гиперлипидемии;

В анамнезе НГН или НТГ;

Опportunистический скрининг позволяет выявить РНУО и сахарный диабет у лиц, обратившихся в медицинские учреждения по другим, с диабетом не связанным, причинам (case finding) [53].

3.2. Методология проведения скрининга ранних нарушений углеводного обмена.

Определение гликемии в диагностических целях проводится только на сертифицированных биохимических анализаторах. Портативные глюкометры для этих целей не используются из-за достаточно большой погрешности определения [25].

Определение гликемии/глюкозы плазмы натощак.

Определение гликемии/глюкозы плазмы натощак проводится утром, после 12-часового голодания. Забор крови производится с соблюдением правил асептики либо из пальца (капиллярная цельная кровь или плазма) или из вены (венозная цельная кровь или плазма). Согласно ВОЗ, 2006 измерение глюкозы в цельной крови должно быть произведено немедленно после забора крови. В противном случае образец крови должен быть помещён в контейнер с ингибитором гликолиза (частичный эффект) или помещён в ледяную воду до проведения сепарации плазмы (в пределах 30 минут) [48].

Тест толерантности к глюкозе (ОГТТ).

Участнику обследования натощак (минимально 12 часов голодания) осуществляется забор крови из пальца или из вены (в течение 24 часов до исследования пациент должен исключить употребление алкоголя и интенсивную физическую нагрузку). После этого ему выдаётся раствор (75 г ангидрированной глюкозы, растворенный в 250 мл теплой воды), который он выпивает одновременно (в течение 5 минут). Второй забор крови производится через 2 часа, которые обследуемый проводит в спокойном, сидячем положении. Участники обследования во время проведения ОГТТ должны воздерживаться от приема пищи и дополнительной жидкости, курения, максимально ограничивать физическую активность [67].

До сих пор продолжаются дебаты о месте ОГТТ в клинических и эпидемиологических исследованиях. Тест рекомендован ВОЗ [16,20], однако, хотя АДА признаёт ОГТТ цепным методом в диагностике СД и РНУО, использование его в клинической практике не приветствуется по разным причинам, включая неудобства, связанный с увеличением времени, необходимого для проведения обследования, большую стоимость и меньшую воспроизводимость [56].

Многие исследования указывают на то, что определение только глюкозы плазмы натощак (ГПН) и 2-часовая нагрузочная проба в ходе

ОГТТ не диагностируют диабет у одних и тех же людей. В исследовании DECODE [56] из 1517 лиц с впервые выявленным СД2 40% отвечали только критериям ГПН, 31% — имели диагноз благодаря 2-часовой точке и 28%> отвечали критериям обоих методов. Следовательно, используя только ГПН, не возможно установить диагноз СД2 приблизительно 30% больных. По данным Barret-Conner и соавторов, у 70% женщин и 48% мужчин в возрасте 50-89 лет диагноз диабета был впервые установлен только на основе гипергликемии в 2-часовой точке [30]. Данные исследований, в которых проводился сравнительный анализ частоты смертности у лиц с диабетом в связи с методом, использованным в его диагностике (только ГПН или 2- часовая точка), свидетельствуют о худшем прогнозе для тех, у кого диагноз установлен на основе 2-часовой нагрузочной пробы. Так, исследование Ноогп показало, что сердечно-сосудистая смертность и смертность от всех причин при 8-летнем наблюдении была значительно выше у тех лиц, 2-часовая глюкоза плазмы которых была >11,1 ммоль/л в сравнении с лицами, у которых ГПН была >7,0 ммоль/л [55]. В исследовании DECODE относительный риск (ОР) для диабета, диагностированного на основе определения ГПН >7,0 ммоль/л, был 1,6 для смертности от всех причин, 1,6 для сердечно-сосудистой смертности и 1,6 для смертности от других причин. ОР для диабета, диагностированного на основе определения 2-часовой глюкозы >11,1 ммоль/л, был 2,0, 1,9 и 2,1, соответственно [81].

Shaw и соавторы [79] сообщили о 2,7-кратном увеличении смертности от всех причин у мужчин и о 2-кратном увеличении смертности у женщин в длительном проспективном исследовании трёх популяций (Мауритиус, Фиджи и Науру) у лиц с впервые диагностированным СД2 на основе 2- часовой точки по сравнению с лицами, имевшими нормальную толерантность к глюкозе. Напротив, лица с СД2, диагностированным на основе ГПН, такого повышенного риска не имели. Необходимо заметить, что не все работы подтверждают подобные данные [63].

В 2007 году рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) рекомендовала проводить ОГТТ всем больным с установленной ИБС и ранее не диагностированным диабетом (рекомендация класса I уровня B). При этом подчёркивается, что уровень глюкозы в 2-часовой точке является более информативным фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии, чем ГПН (рекомендация класса I уровня A) [38,34].

Капиллярная или венозная кровь.

Согласно рекомендациям ВОЗ, 2006 стандартным методом для определения концентрации глюкозы должен быть метод определения глюкозы в венозной плазме крови. Тем не менее, учитывая широкую распространённость использования капиллярных образцов, глюкоза капиллярной плазмы также может использоваться для диагностики нарушений углеводного обмена (см. таблицу 1). Значения в венозной и капиллярной плазме натощак являются идентичными [25].

Различие в референсных значениях глюкозы для капиллярной и венозной крови связано с тем, что после приема пищи (или нагрузки 75 г глюкозой) концентрация глюкозы в артериальной крови выше, чем в венозной (т.к. венозная кровь, поступая от органов и тканей, содержит мало кислорода и питательных веществ, и, в первую очередь, глюкозы). Капиллярная кровь содержит кровь из артериол, венул и капилляров. Следовательно, концентрация глюкозы в ней выше, чем в венозной. Натощак это различие может быть проигнорировано. Однако, после еды или приема глюкозы уровень гликемии в капиллярной крови выше, чем в венозной на 1,1-3,9 ммоль/л [48]. Это различие необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов. Для того, чтобы избежать клинически неверного истолкования Международная Федерация Клинической Химии и Лабораторной Медицины (ШСС) рекомендует представлять все результаты измерения гликемии в значениях, характерных для плазмы [69]. Для того, чтобы перевести значения в цельной крови в эквивалентные для плазмы показатели, необходимо

значение в цельной крови умножить на постоянный коэффициент 1,11 (при условии нормальных показателей гематокрита).

Плазма или цельная кровь.

Концентрация глюкозы в цельной крови отличается от концентрации в плазме, следовательно, референсные значения концентрации глюкозы для цельной крови и плазмы также различаются. Это связано с тем, что глюкоза растворена в жидкой части крови. Эритроциты, находящиеся в цельной крови, содержат приблизительно 71% воды, а плазма - 93% воды, поэтому концентрация глюкозы в плазме выше. Различия в концентрации глюкозы в плазме и в цельной крови зависят от уровня гематокрита: при нормальном его уровне различие составляет около 11%, при низком уровне - 8%, при высоком - 15% [69].

Факторы, влияющие на результаты.

Существует целый ряд факторов, влияющих на уровень гликемии, влияние которых может привести к ошибкам в диагностике нарушений углеводного обмена [48]. К ним относятся:

Время, прошедшее после последнего приема пищи;

Прием алкоголя может снизить уровень гликемии;

Курение повышает гликемию на 0,56 ммоль/л (сохраняется в течение 1 часа);

Физические упражнения, стресс, определённые лекарственные препараты могут повлиять на уровень гликемии [75].

Место забора капиллярной крови также влияет на концентрацию глюкозы. Разница в уровне глюкозы крови, взятой из пальца и из предплечья, может достигать 30%. Это объясняется тем, что скорость кровотока в пальце выше, чем в предплечье. Капиллярная кровь, взятая из пальца, лучше коррелирует с артериальной кровью и, в случае быстрого изменения концентрации глюкозы, капиллярная кровь из предплечья будет иметь показатели с задержкой приблизительно 30 минут [76].

Раздел 4.

Диагностика ранних нарушений углеводного обмена.

4.1. Использование различных диагностических критериев нарушений углеводного обмена.

В настоящее время ведущие международные организации, такие как ВОЗ, АДА и МДФ, предлагают различные модели проведения скрининга для выявления нарушений углеводного обмена. При этом результаты скрининга во многом заверяют от используемых диагностических критериев и метода исследования (определение только гликемии натощак или использование ОГТТ).

Рекомендации ВОЗ, принятые в 1999 году и подтверждённые в 2006 году, на сегодняшний день являются наиболее активно используемыми как в Узбекистане, так и большинстве других государств, кроме США [16,20].

По мнению экспертов ВОЗ, проведение ОГТТ является лучшим выбором метода скрининга, но при невозможности его использования (по экономическим или организационным причинам), определение только глюкозы крови/плазмы натощак или через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы может быть использовано в эпидемиологических исследованиях. Однако нужно учитывать, что при определении глюкозы только в какой-либо одной точке, результаты исследований будут сильно отличаться между собой [56]. В рекомендациях ВОЗ отмечено, что у определенных групп пациентов (средней возрастной группы, с ожирением) предпочтительно использовать определение глюкозы плазмы натощак [56]. В то время как у других больных (старшая возрастная группа, без ожирения) лучше определять глюкозу плазмы через 2 часа после приема 75 гр. глюкозы [74].

Следует заметить, что для клинической оценки и установления диагноза необходимо повторить исследование в другой день, кроме тех случаев, когда имеют место явные клинические признаки сахарного диабета или острые метаболические нарушения. При проведении

повторных исследований, приблизительно 75% людей, у которых был выявлен сахарный диабет во время эпидемиологических исследований, диагноз подтверждается клинически [52].

Существующие различия в диагностических критериях в зависимости от исследуемого материала (согласно ВОЗ, 1999) представлены в таблице 1.

Согласно классификации ВОЗ нарушенная гликемия натощак (НГН) диагностируется при повышении глюкозы плазмы выше 6,0 ммоль/л. ВОЗ рекомендует ОГТТ, как оптимальный метод выявления нарушений углеводного обмена. В рекомендациях ВОЗ 2006 указано, что ОГТТ должен быть сохранён как диагностический тест по следующим причинам:

- 1) определение только ГПН не даёт возможность диагностировать около 30% случаев ранее недиагностированного диабета;
- 2) ОГТТ - единственный способ выявления НТГ;
- 3) ОГТТ часто необходим для подтверждения или исключения НТГ у асимптомных лиц [25]. Американская диабетическая ассоциация (АДА) предлагает другой подход к проведению скрининга для выявления нарушений углеводного обмена. Согласно рекомендациям АДА диагностика нарушений углеводного обмена при скрининге проводится на основании определения только гликемии натощак [56].

Диагностические критерии сахарного диабета и других категорий гипергликемии (ВОЗ, 1999 и 2006)

Таблица 1.

	Концентрация глюкозы ммоль/л (мг/дл)			
	Цельная кровь	Цельная кровь	Плазма	Плазма
	Венозная	Капиллярная	Венозная	Капиллярная
Сахарный диабет:				
Натощак	$\geq 6,1$ (≥ 110)	$\geq 6,1$ (≥ 110)	$\geq 7,0$ (≥ 126)	$\geq 7,0$ (≥ 126)
Через 2 часа после нагрузки глюкозой	$\geq 10,0$ (≥ 180)	$\geq 11,1$ (≥ 200)	$\geq 11,1$ (≥ 200)	$\geq 12,2$ (≥ 220)
Нарушенная толерантность к глюкозе				
Натощак	$< 6,1$ (< 110)	$< 6,1$ (< 110)	$< 7,0$ (< 126)	$< 7,0$ (< 126)
Через 2 часа после нагрузки глюкозой	$\geq 6,7$ (≥ 120) и	$\geq 7,8$ (≥ 140) и	$\geq 7,8$ (≥ 140) и	$\geq 8,9$ (≥ 160) и
	$< 10,0$ (< 180)	$< 11,1$ (< 200)	$< 11,1$ (< 200)	$< 12,2$ (< 220)
Нарушенная гликемия натощак (НГН):				
Натощак	$\geq 5,6$ (≥ 100) и	$\geq 5,6$ (≥ 100) и	$\geq 6,1$ (≥ 110) и	$\geq 6,1$ (≥ 110) и
	$< 6,1$ (< 110)	$< 6,1$ (< 110)	$< 7,0$ (< 126)	$< 7,0$ (< 126)
Через 2 часа после нагрузки глюкозой	$< 6,7$ (< 120)	$< 7,8$ (< 140)	$< 7,8$ (< 140)	$< 8,9$ (< 160)

Существенным отличием критериев АДА от критериев ВОЗ является снижение верхней границы нормы глюкозы плазмы натощак до 5,5 ммоль/л, что значительно увеличивает распространенность НГН в популяции. Так, по данным, полученным в результате эпидемиологического исследования DESIR (Франция), использование критериев АДА по сравнению с критериями ВОЗ ведёт к увеличению числа лиц с НГН среди мужчин с 13% до 40%, среди женщин с 4% до 15% [42]. По данным популяционного исследования NHANES, проведённого в США, частота НГН по критериям АДА составила 24%, а если пользоваться критериями ВОЗ, то 7% [60]. Согласно результатам исследования ГПН среди пользователей итальянской телефонной компании увеличение частоты НГН имело место с 3% (по критериям ВОЗ до 10%) согласно критериям АДА [56]. По данным DETECT-2, увеличение распространённости НГН в Дании при использовании критериев АДА, 2003 будет с 11,8% до 37,6% [44].

Снижение верхней границы нормы согласно АДА, 2003 было основано на анализе кривой ROC исследований индейцев Пима, Мауритус, San Antonio, Hoorn, которые определяли базальную линию уровня ГПН, максимально увеличив чувствительность и специфичность в предсказании возникновения СД за период, превышающий 5 лет [56]. Анализ кривой ROC показал, что точка отсечения 5,4 - 5,5 ммоль/л даёт лучшую комбинацию специфичности и чувствительности для предсказания СД. Тем не менее, имеется разница в истинной частоте СД при различных уровнях ГПН. В исследовании Мауритус пятилетняя частота развития СД при ГПН 5,5-5,7 ммоль/л была 15% по сравнению с 30% при ГПН 6,1-6,9 ммоль/л [70]. В исследовании ARIC ГПН >5,6 ммоль/л имела чувствительность в 70% по предсказанию случаев развития СД по сравнению с 50% при ГПН >5,9 ммоль/л [84].

Установлено, что риск развития СД увеличивается даже при уровне ГПН, считающемся нормальным. Tirosh и соавторы сообщили, что в группе молодых израильских мужчин риск развития СД прогрессивно

увеличивался при ГПН >4,8 ммоль/л по сравнению с ГПН <4,5 ммоль/л [78]. Эти данные подчёркивают трудности в определении специфической точки отсечения для НГН.

Некое компромиссное решение по проведению скрининга отражено в рекомендациях Международной диабетической федерации (МДФ, 2005). Согласно этим рекомендациям, известным так же как консенсус АДА и МДФ, всем обследованным выполняется определение ГПН, а ОГТТ проводится только при выявлении нарушенной гликемии натощак по критериям АДА, т.е. при ГПН более 5,5 ммоль/л [50]. Следует заметить, что в мае 2007 года опубликованы новые рекомендации МДФ, в которых ОГТТ рекомендуется проводить лицам с ГПН от 6,1 до 6,9 ммоль/л, то есть при выявлении НГН по критериям ВОЗ [40].

Таким образом, на сегодняшний день остается спорным вопрос о верхней границе нормы ГПН [57]. Снижение верхней границы нормы ГПН, предложенное АДА, связано с тем, что по данным некоторых исследований риск развития СД2 увеличивался при ГПН не только выше 6,0 ммоль/л, но и выше 5,5 ммоль/л [42,84]. Однако в отношении риска развития сердечнососудистых заболеваний у лиц, имеющих ГПН от 5,5 до 6,0 ммоль/л, получены противоречивые результаты [41,84]. Так, Парижское проспективное исследование показало увеличение смертности от всех причин при ГПН выше 5,5 ммоль/л [41]. Исследование DECODE сообщило о J-образном взаимоотношении между смертностью и ГПН: самая низкая смертность наблюдалась при ГПН 4,5-6,09 ммоль/л, со значительным ростом риска только при ГПН 7,0 и выше ммоль/л [86]. В Балтиморском лонгитудинальном исследовании все виды смертности значительно выросли при ГПН выше 6,1 ммоль/л [81]. Lee и соавторы сообщили о повышении риска для всех видов рака у 1,3 млн корейцев с ГПН от 6,1 ммоль/л и выше [68]. Таким образом, исследования показали, что профиль риска для лиц с НГН по критериям ВОЗ хуже, чем у тех, кого дополнительно включают в группу НГН по критериям АДА [44,76]. Лица же, имеющие НТГ по результатам ОГТТ, имеют не только повышенный

риск развития сахарного диабета, но и сердечно-сосудистых заболеваний [10,54,55,84].

В связи с отсутствием общепринятой точки отсечения для НГН, а также с установленным многочисленными исследованиями ростом распространённости СД2.

РНУО с возрастом [9,10,66,86] представляют интерес работы, изучающие колебания гликемии у лиц без нарушений углеводного обмена, связанные, в первую очередь, с возрастом, а также массой тела. Несмотря на то, что развитие гипергликемии является мультифакторным процессом, по данным ряда авторов возраст считается одним из важных независимых факторов, приводящих к снижению чувствительности к инсулину и нарушение секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы [43]. Увеличение глюкозы плазмы с возрастом у лиц без нарушений углеводного обмена отмечено в ряде исследований. В частности, по данным Kutty и соавторов, в индийской популяции наблюдался рост уровня ГПН с возрастом, причём в молодом возрасте (20-29 лет) уровень ГПН был выше у мужчин, а в пожилом возрасте (>69 лет) у женщин [71]. Схожие результаты получены в результате крупного (более 15000 обследованных) исследования, проведённого в Гонконге. Так, были установлены уровни корреляции ГПН и ГП через 2 часа с возрастом- $r=0,159$ и $1-0,169$, соответственно.

Следует заметить, что в ряде исследований отмечается снижение глюкозы плазмы в ответ на нагрузку в ходе ОГТТ (так называемый «парадоксальный» ответ). В настоящее время остаётся спорным вопрос о нижней границе нормы глюкозы плазмы через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы. По данным, суммированным в обзоре Вgип и соавторов, у лиц без нарушений углеводного обмена приблизительно в 10% случаев наблюдалось снижение уровня ГП в ходе ОГТТ ниже 2,6 ммоль/л, а у 2,5% до 2,15 ммоль/л и даже меньше [46]. В ряде случаев, отмечено снижение глюкозы плазмы до 1,9 ммоль/л без проявлений каких-либо симптомов гипогликемической реакции. Возможно, это связано с тем, что раствор 75 г

глюкозы является более сильным стимулятором секреции инсулина, чем обычный, более физиологичный, приём пищи, вызывая, тем самым, функциональную гиперинсулинемию [46].

Раздел 5.

Лечение ранних нарушений углеводного обмена: современное состояние проблемы.

Известно, что уже на стадии предиабета имеется инсулинорезистентность периферических тканей, тесно связанная с избыточной массой тела и абдоминальным ожирением [13,11] и гиперпродукцией глюкозы печенью. Однако не ясно, какой из этих патогенетических механизмов является ведущим и определяющим в развитии СД2. Поэтому на сегодняшний день не выработано четко сформулированных показаний к выбору той или другой группы пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) у больных с РНУО.

Основой лечения ранних нарушений углеводного обмена и метаболического синдрома является модификация образа жизни (гипокалорийная диета и повышение физической активности), направленная, в первую очередь, на снижение массы тела. Это подтверждается результатами ряда крупных международных исследований, таких как DPS, USDPP, Da Qing, XENDOS, STORM, STOP-NIDDM и др. [12]. Так, в исследовании DPS (Diabetes Prevention Study), проведённом в Финляндии, за 3,2 года наблюдения кумулятивная частота развития СД2 в группе вмешательства составила 11% против 23% в группе контроля [74]. Активное изменение образа жизни у пациентов с НТГ, по данным исследования USDPP (US Diabetes Prevention Program), проведенного в США, было более эффективно, чем изолированное применение медикаментозных препаратов. По данным USDPP, при использовании комбинации диеты и усилении физической активности в течении 3 лет достигалось снижение относительного риска развития СД2 на 58% против 31% в группе, получавшей только метформин в дозе 850 мг два раза в сутки без изменения образа жизни пациентов [39].

Jeon C.Y. и соавторы, используя специально разработанную компьютерную программу, провели оценку 10 проспективных когортных исследований (301221 пациент) эффективности применения умеренно интенсивной физической нагрузки в целях профилактики СД2. Установлено, что регулярная физическая нагрузка (пешие прогулки в течение >2,5 часов в неделю) снижает риск развития сахарного диабета 2 типа на 30% по сравнению с лицами, не проявляющими достаточной физической активности [50]. По данным метаанализа, проведенного Qin Li и Stolle RP, усиление физической активности и занятия фитнесом снижали риск развития СД2 у лиц с ожирением даже без существенного снижения массы тела [76].

Так как большинство пациентов с РНУО имеют избыточный вес и ожирение, то лечение, позволяющее снизить массу тела у этих больных, является патогенетически обоснованным. В настоящее время в Узбекистане зарегистрировано лишь два препарата для лечения ожирения: орлистат - конкурентный ингибитор липазы, снижающий всасывание жира в кишечнике и сибутирамин-селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах центральной нервной системы [12]. Результаты исследования XENDOS (XENICAL in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) показали, что применение орлистата в сочетании с диетотерапией и увеличением физической активности более эффективно, чем только изменение образа жизни [82].

Поддержание мотивации пациента на пути модификации образа жизни является важной частью комплекса лечебных мероприятий [45].

Для коррекции гипергликемии на стадии предиабета, помимо модификации образа жизни [29], в литературных источниках имеются указания на успешное применение бигуанидов (метформина) [39,70], ингибиторов альфа-глюкозидаз (Глюкобай) [39,51], тиазолидиндионов (троглитазон, росиглитазон, пиоглитазон) [52,73,69], позволяющее снизить риск развития СД2. Вопрос о целесообразности применения секретогогов

инсулина (препаратов сульфонилмочевины, глинидов) у пациентов с предиабетом, в настоящее время остаётся открытым [12].

Применение метфогамма у пациентов с предиабетом является патогенетически обоснованным, благодаря его многочисленным эффектам. Метфогамма улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину, повышая связывание инсулина к рецептору; ускоряет утилизацию глюкозы инсулинзависимыми тканями, что обусловлено нормализацией активности тирозинкиназы инсулинового рецептора, а также стимуляцией синтеза белков-транспортёров глюкозы GLUT-1 и GLUT-4; снижает продукцию глюкозы печенью посредством влияния на глюконеогенез, потенцирует неокислительный путь обмена глюкозы (синтез гликогена) [30].

Кроме того, метфогамма оказывает благоприятное влияние на показатели липидного спектра крови (уменьшение печёночного синтеза липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), умеренное снижение триглицеридов (ТГ)), а также обладает слабым анорексигенным эффектом [11,12]. Установлено, что метфогамма оказывает благоприятное действие на фибринолиз, АД, эндотелий-зависимую вазодилатацию и вес [38]. По данным USDPP, при использовании комбинации диеты и усилении физической активности в течении 3 лет достигалось снижение относительного риска развития СД2 на 58% против 31% в группе, получавшей только метфогамма в дозе 850 мг два раза в сутки без изменения образа жизни пациентов [39]. Однако следует заметить, что в данном исследовании, как и в большинстве других исследований по интенсивной модификации образа жизни, пациенты, рандомизированные в эту группу, имели индивидуального тренера, диетолога, возможность бесплатного доступа в тренажёрный зал, что в реальной клинической практике, к сожалению, практически невозможно [12].

Глюкобай - ингибитор альфа-глюкозидазы, фермента, расщепляющего сложные углеводы в кишечнике. Механизм действия акарбозы - обратимая блокада альфа-глюкозидаз (глюкомилазы, сахаразы,

мальтазы) в верхнем отделе тонкой кишки. Это приводит к нарушению ферментативного расщепления поли- и олигосахаридов и всасыванию моносахаридов, вследствие чего предотвращается развитие постпрандиальной гликемии и снижается уровень инсулина [13]. В отличие от других сахароснижающих средств, Глюкобай не всасывается в кишечнике (не имеет системного действия) и не вызывает гипогликемию. По данным 13 плацебо- контролируемых исследований, терапия акарбозой у больных с НТГ и СД2 приводила к достоверному снижению уровней HbA_{1c} и глюкозы крови (натощак, через 1 час и через 2 часа после углеводной нагрузки). Акарбозу назначали как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими ПССП [77]. Развитие и прогрессирование атеросклероза и его осложнений зависит в большей степени от постпрандиальной, чем от натощаковой гликемии [65], что подтверждено рядом продолжительных когортных исследований, в том числе Honolulu Heart Study (6394 больных, срок наблюдения 12 лет), DECODE, Chicago Heart Study (13000 мужчин, срок наблюдения 22 года) [2,3]. По данным 7-летнего исследования гликемия через 2 часа после углеводной нагрузки более тесно коррелировала со смертностью от ИБС и/или инсульта [135].

В исследовании STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) изучалось влияние применения акарбозы на риск развития СД2 и сердечно-сосудистых событий у больных с НТГ [57]. В результате, частота развития СД2 в группе, принимавшей акарбозу была на 25% ниже по сравнению с плацебо. Переход от НТГ к нормогликемии увеличился на 30%, что сопровождалось благоприятным воздействием на состояние сердечнососудистой системы. Относительный риск развития артериальной гипертензии снизился на 34%, инфаркта миокарда - на 91%, а общий риск развития любого зафиксированного сердечно-сосудистого события - на 49% [4,32,51]. Результаты Российского исследования (Глюкобай у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертонией) продемонстрировали, что Глюкобай позитивно воздействует на основные факторы сердечно-сосудистого риска -

избыточную массу тела, постпрандиальную гипергликемию и артериальную гипертензию [8,16].

Таким образом, в настоящее время убедительно доказана возможность предотвращения конверсии ранних нарушений углеводного обмена в сахарный диабет 2 типа с помощью:

интенсивной модификации образа жизни (интенсификация физической нагрузки, снижение массы тела);

медикаментозного терапии с применением следующих препаратов:

а) бигуаниды (метформин); б) Глюкобай;

сочетании модификации образа жизни и медикаментозного лечения.

Глава 2.

Материал и методы.

Раздел 1.

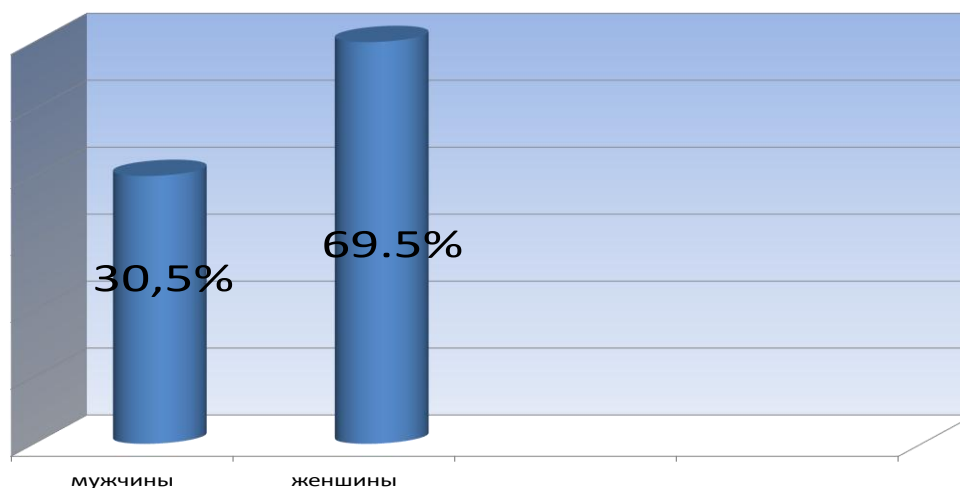
Организация и проведение скрининга нарушений углеводного обмена среди взрослого населения.

Скрининг нарушений углеводного обмена запланирован и проведен среди взрослого населения двух муниципальных образований Самаркандской области (Тайлакский район и г. Самарканда) в 2013 года.

1.1. Формирование выборки для проведения скрининга.

Выборка для проведения скрининга формировалась следующим образом: из базы данных полисов обязательного медицинского страхования (ОМС), насчитывающей 1000 человек (30.5% составляли мужчины и 69.5% - женщины), методом случайной выборки согласно половозрастному составу населения были отобраны 1000 человек в возрасте от 18 лет и старше.

Рисунок 1



Выборка осуществлялась с помощью таблицы случайных чисел, генерируемых компьютерной программой Microsoft Office Excel 2006. Полученные числа соответствовали порядковым номерам полисов в базе данных ОМС. Для того чтобы половозрастной состав группы приглашённых соответствовал таковому всего взрослого населения муниципального образования, генерация номеров осуществлялась по

возрастным группам с пятилетним интервалом, а также с учётом числа мужчин и женщин в каждой группе. Таким образом, половозрастной состав выборки полностью соответствовал таковому населения данных муниципальных образований.

1.2. Методология проведения скрининга.

Лицам, попавшим в выборку, были разосланы письма приглашающие их пройти скрининг на выявление нарушений углеводного обмена. Скрининг осуществлялся на базе поликлиники ЦРБ Тайлакого района и 1-ой поликлиника г.Самарканда. Каждый дерайона для участия в скрининге приглашались 15-20 человек, распределённых по времени следующим образом: 50% предлагалось явиться к 8:00 утра и 50%-к 9:00. Фамилии участников сверялись со списками, затем обследуемые регистрировались, им выдавалась специально разработанная карта участника обследования. Замена участника не допускалась. Все участники до проведения обследования подписывали форму информированного согласия, утверждённую по этике СОЭД. Далее обследуемым исследовался уровень глюкозы плазмы натощак, проводилось измерение роста, массы тела и артериального давления. Затем участники обследования направлялись в зал, где в спокойном, сидячем положении проводили два часа, после чего у них повторно определялся уровень глюкозы плазмы крови.

После завершения процедур обследования, участник направлялся в кабинет врача, где получал заключение о наличии или отсутствии у него нарушений углеводного обмена. При обнаружении какого-либо нарушения углеводного обмена пациенту выдавалось направление на дальнейшее дообследование.

Команда медицинского персонала, участвующего в скрининге, состояла из 7 человек: 2 регистратора, 1 лаборант, 2 медицинских сестер для измерения массы тела и артериального давления, 2 врача для интерпретации результатов обследования и выдачи медицинских заключений.

В ходе обследования (во время двухчасового ожидания) скринируемые самостоятельно (или с помощью медицинской сестры) заполняли специально разработанную анкету (физическая активность, вредные привычки (курение, употребление алкоголя), профессиональные вредности, перенесённые и сопутствующие заболевания, приём лекарств, наследственная предрасположенность, аллергоanamнез, уровень дохода) и опросник по особенностям питания.

Раздел 2.

Клиническая характеристика больных с ранними нарушениями углеводного обмена, набранных в группы лечения.

Лицам, у которых в ходе скрининга были выявлены ранние нарушения углеводного обмена, было предложено пройти дообследование в условиях СОЭД.

Было проведено открытое рандомизированное исследование. В исследование было включено 64 пациентов (39 женщин, 25 мужчин) с ранними нарушениями углеводного обмена, в том числе с нарушенной гликемией натощак (НГН) - 19 человек, нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) 30 человека, с сочетанием НГН+НТГ-15 человек. Критериями включения являлись: возраст 18 лет и старше, наличие диагноза НГН, НТГ или НГН+НТГ, отсутствие тяжёлых сердечно-сосудистых заболеваний, клинически значимых нарушений со стороны печени и почек.

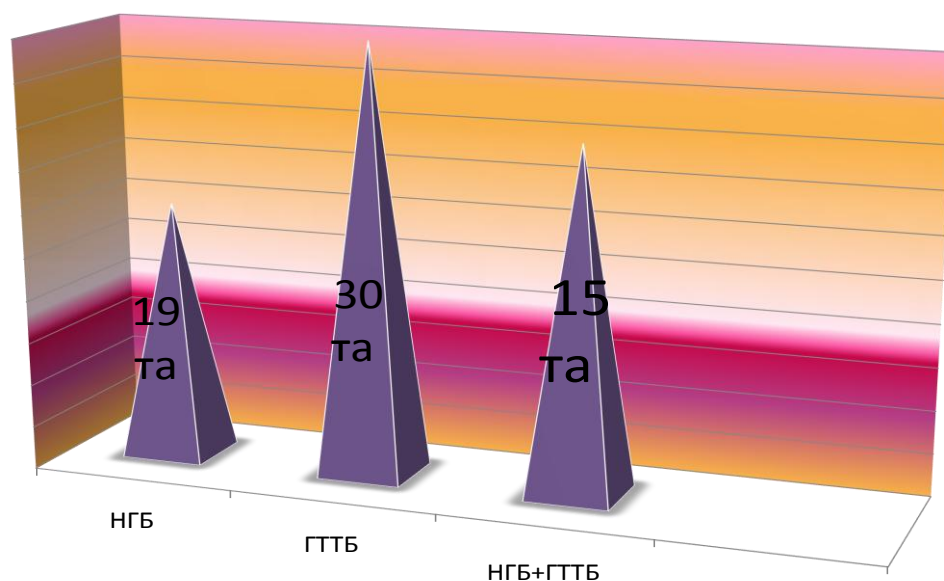


Рисунок 2.

Длительность исследования составила 1 год. Дизайн исследования включал шесть визитов: на 0 визите (скрининг) проводился скрининг и рандомизация пациентов, физикальный осмотр, на 1 визите проводился ОГТТ, исследование уровня инсулина, на 2 визите - ВТТГ (после этого пациент начинал принимать исследуемый препарат), через 3 месяца (3 визит) оценивались физикальные параметры, на 4 визите (через 6 месяцев терапии) –повторный ОГТТ, исследование уровня инсулина, С-пептида; на 5, заключительном визите проводился повторный ВТТГ и оценка физикальных параметров.

Все пациенты методом простой рандомизации были распределены в три группы: первой группе (25 человек) наряду со стандартными рекомендациями по коррекции образа жизни был назначен Метфогамма в суточной дозе 1700 мг; второй группе (21 человек); - Глюкобай в суточной дозе 150 мг и стандартные рекомендации по коррекции образа жизни, третья группа (18 человек) служила для контроля и получала только стандартные рекомендации по коррекции образа жизни. Разное число больных в группах обусловлено тем, что ряд больных выбыли из исследования по причине неявки на визиты сразу после скрининга и

рандомизации. *Распределение лиц с различными ранними нарушениями углеводного обмена в исследуемые группы*

Таблица 2.

	Метфогамма			Глюкобай			Контроль		
	НГН	НТГ	НГН+ НТГ	НГН	НТГ	НГН+ НТГ	НГН	НТГ	НГН+ НТГ
Число (%)	7 (25,0 %)	13 (45,0 %)	5 (30,0 %)	7 (25,0%)	11 (56,25 %)	3 (18,75 %)	5 (19,08 %)	6 (35,77%)	7 (46,15 %)
Всего (%)	25 (40,82%)			21 (32,65%)			18 (26,53%)		

Всем лицам проводился физикальный осмотр исходно и через 6 месяцев с оценкой массы тела (с вычислением ИМТ), окружности талии, измерением артериального давления (АД)

.Рисунок 3.



Перед включением в исследование для подтверждения диагноза РНУО в исследование всем пациентам был проведен стандартный ОГТТ с 75 г глюкозы, с контролем через 6 месяцев.

В каждой точке определялась глюкоза в условиях биохимической лаборатории СОЭД. В последующем производилось математическое моделирование результатов с определением показателя скорости элиминации глюкозы из крови (\wedge -индекс) и показателя продукции глюкозы печенью ($\//$ -индекс).

Раздел 3.

Методы исследования.

Оценка эффективности различных моделей скрининга.

Для изучения и оценки эффективности различных моделей скрининга использовалась оценка специфичности и чувствительности диагностического теста, т.е. метода скрининга.

Специфичность диагностического теста-вероятность отрицательного результата диагностического теста при отсутствии болезни.

Чувствительность диагностического теста-вероятность положительного результата диагностического теста при наличии болезни.

Чувствительность ($З\epsilon$) и специфичность ($\mathcal{Э}р$) различных моделей скрининга рассчитывалась по формулам:

$З\epsilon = TP / (TP + PY)$ и $\mathcal{Э}р = TY / (TY + PP)$, где: TP- число правильных положительных результатов; TY-число правильных отрицательных результатов; PP- число ложноположительных результатов; PY-число ложноотрицательных результатов [31].

Оценка физикальных показателей

Окружность талии (ОТ) измерялась сантиметровой лентой на уровне середины расстояния между нижним краем 12 ребра и верхним передним краем подвздошной кости.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле: ИМТ = вес (кг)/(рост (м))².

Рисунок 4



Измерение роста производилось с помощью медицинского ростомера.

Измерение массы тела производилось с помощью медицинских весов.

3.3. Оценка лабораторных показателей.

ОГТТ проводился следующим образом: участнику обследования натощак (минимально 12 часов голодания) осуществлялся забор крови из пальца (в течение 24 часов до исследования пациент должен исключить употребление алкоголя и интенсивную физическую нагрузку). После этого ему выдавался раствор (75 г глюкозы, растворенный в 250 мл теплой воды), который он выпивал одновременно (в течение 5 минут). Второй забор крови производился через 2 часа, которые человек проводил в спокойном, сидячем положении. Участники обследования во время проведения ОГТТ воздерживались от приема пищи и жидкости, курения, максимально ограничивали физическую активность [67]. Глюкоза капиллярной крови определялась с помощью автоматического анализатора НемоСие Glucose 201 (Швеция). Интерпретация результатов проводилась в соответствии с критериями ВОЗ, 1999 [69], таблица 1.

Определение биохимических показателей (глюкоза, холестерин, в-липопротеиды) проводилось в условиях биохимической лаборатории СОЭД (биохимический анализатор Hitachi 912, Hoffmann-La Roche Ltd/Roche Diagnostics GmbH, Швейцария-Германия), определение HbA1c производилось на автоматическом анализаторе гликированного гемоглобина Диастат, Гликогемотест (Био-Рад Лабораториз, США).

Рисунок 4

Гликогемотест



Глава 3.

Проблемы использования различных диагностических критериев и методов проведения скрининга нарушений углеводного обмена.

Раздел 1.

Влияние использования различных моделей проведения скрининга на распространённость нарушений углеводного обмена.

В настоящее время ведущие международные организации, такие как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Американская диабетическая ассоциация (АДА), Международная диабетическая федерация (МДФ), предлагают различные модели проведения скрининга для выявления нарушений углеводного обмена. При этом результаты скрининга во многом зависят от используемых диагностических критериев и метода исследования (определение только гликемии натощак или использование орального глюкозотолерантного теста к глюкозе (ОГТТ)).

Нами проведено сравнение различных моделей проведения скрининга на НУО путем определения их чувствительности ($З\epsilon$) и специфичности ($\mathcal{E}\rho$) по выявлению СД₂, НТГ и НГН на примере результатов скрининга, проведенного в двух районах Самаркандской области. Были рассмотрены известные модели скрининга, предложенные АДА, ВОЗ и МДФ, а также несколько гипотетически возможных моделей скрининга, предполагающие использование различных критериев НГН и проведения ОГТТ в особых группах. В зависимости от выбора диагностических критериев (АДА или ВОЗ) и метода исследования (определение только ГПН или ОГТТ) рассмотрено восемь моделей проведения скрининга:

Модель 1 (проведение скрининга по критериям ВОЗ). ОГТТ проводится всем лицам, участвующим в скрининге. НГН определяется как $6,1 > \text{ГПН} < 7,0$ ммоль/л и глюкоза плазмы через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы в ходе ОГТТ $< 8,9$ ммоль/л; НТГ определяется как $\text{ГПН} < 6,1$ и глюкоза плазмы через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы в ходе ОГТТ более или равна 8,9, но менее 12,2 ммоль/л. Чувствительность и

специфичность по выявлению СД2, НГН и НТГ данного метода проведения скрининга принята за стандарт, то есть равна 1.

Модель 2 (проведение скрининга по критериям ВОЗ, но без ОГТТ). Всем участникам выполняется определение только ГПН. Критерием НГН является уровень $6,1 > \text{ГПН} < 7,0$ ммоль/л.

Модель 3 (проведение скрининга по критериям ВОЗ, но без определения ГПН). Всем участникам выполняется определение только глюкозы плазмы через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы

Модель 4 (проведение скрининга по критериям АДА). Скрининг проводится только на основании определения глюкозы плазмы натощак. Критерием НГН является уровень $5,6 > \text{ГПН} < 7,0$ ммоль/л.

Модель 5 (проведение скрининга согласно консенсусу АДА и МДФ, 2005). Всем участникам проводится определение гликемии натощак, а ОГТТ проводится только у лиц с уровнем $5,6 > \text{ГПН} < 7,0$ ммоль/л.

Модель 6 (проведение скрининга согласно консенсусу МДФ, 2007). Всем участникам выполняется определение ГПН, а ОГТТ проводится у лиц с уровнем $6,1 > \text{ГПН} < 7,0$ ммоль/л.

Модель 7 (проведение ОГТТ только у лиц нормогликемией по критериям ВОЗ). Всем участникам выполняется определение ГПН, а ОГТТ проводится только у лиц с уровнем ГПН $< 6,1$ ммоль/л.

Модель 8 (проведение ОГТТ только у лиц нормогликемией по критериям АДА). Всем участникам выполняется определение ГПН, а ОГТТ проводится только у лиц с уровнем ГПН $< 5,6$ ммоль/л. В результате были получены следующие данные: Модель 1 (проведение скрининга по критериям ВОЗ) Распространенность СД2 по критериям ВОЗ составила 7,2%, НГН - 8,9%, НТГ - 5,1% и сочетания ГН+НТГ 3,8%. Нормальные показатели углеводного обмена выявлены у 75,0% обследованных.

Таким образом, данная модель скрининга позволяет выявить 100% лиц с СД2 и НТГ, а также НГН (в случае ГПН от 6,1 ммоль/л и выше).

Модель 2 (проведение скрининга по критериям ВОЗ, но без ОГТТ)

При проведении скрининга по модели 2 СД2 диагностируется у 5,9%, НГН - у 13,4%) обследованных, а 80,7%) лиц признаются здоровыми.

При использовании данной модели скрининга чувствительность по выявлению СД2 составит 0,81, а специфичность - 1. Лица с НТГ при использовании модели 2 не выявляются, то есть чувствительность по диагностике НТГ равна 0.

Чувствительность по выявлению НГН при использовании данной модели равна единице, а специфичность-0,99 (табл. 3).

Определение только уровня ГПН в эпидемиологических исследованиях не отражает в полной мере распространенность ранних НУО и СД2 среди населения. Более того - заведомо занижает, так как не позволяет обнаружить лиц, у которых НУО (СД2 или НТГ) можно выявить только в условиях углеводной нагрузки. Причем доля НТГ в общей структуре ранних НУО составляет 28,8% (при скрининге по критериям ВОЗ). Следовательно, исключение 2-х часовой точки из обследования, проводимого по критериям ВОЗ, приведет к потере почти трети лиц с РНУО.

Модель 3 (проведение скрининга по критериям ВОЗ, но без определения ГПН).

Используя данную модель скрининга, получаем распространенность СД2 4,4%. Чувствительность по выявлению СД2 составит 0,61, а специфичность 1. (табл. 3).

НТГ установлено в 10,3% случаев, при этом чувствительность - 1, а специфичность - 0,98. Специфичность по выявлению НТГ снижается, так как у части лиц с НТГ на самом деле имеется диабет, который мог быть выявлен при определении гликемии натощак.

Лица с НГН при использовании данной модели не выявляются (Зс равна 0). Очевидными недостатками данной модели скрининга являются низкая чувствительность по выявлению СД2 и невозможность диагностировать НГН.

Чувствительность (Зе) и специфичность (Эр) различных моделей проведения скрининга для выявления нарушений углеводного обмена.

Таблица 3.

Диагноз	СД2		НТГ		НГН	
	Зе*	Эр*	Зе*	Эр*	Зе*	Эр*
Модель 1 «золотой стандарт»	1	1	1	1	1	1
Модель 2	0,81	1	0	1	1	0,99
Модель 3	0,61	1	1	0,98	0	1
Модель 4	0,81	1	0	1	1	0,76
Модель 5	0,95	1	0,71	1	1	0,77
Модель 6	0,92	1	0,43	1	1	0,99
Модель 7	0,89	1	0,57	1	1	0,99
Модель 8	0,86	1	0,29	1	1	0,76

*— чувствительность и специфичность оценивались по критериям ВОЗ, 1999.

Модель 4 (проведение скрининга по критериям АДА) По схеме скрининга НУО, предлагаемой АДА, когда рекомендуется исследовать только ГПН, частота выявления СД2 составляет 5,9%. НГН наблюдается у 40,0% обследованных. В итоге, лиц с нормальными показателями ГПН оказывается всего 54,1% .

Чувствительность по выявлению СД2 с помощью четвертой модели снижается до 0,81 по сравнению с первой моделью, так как СД2 не

выявляется у лиц, у которых диабет диагностируется только по второй точке при проведении ОГТТ. Специфичность по выявлению СД2 с помощью четвертой модели остается равной 1.

Диагностировать НТГ с помощью четвертой модели невозможно, так как ОГТТ не проводится, то есть Ze этого метода по выявлению НТГ равна 0 (табл. 3).

Чувствительность по выявлению НГН с помощью четвертой модели равна 1, а специфичность по сравнению с первой моделью снижается до 0,76 (табл. 4). Следует заметить, что 2/3 лиц с НГН по критериям АДА (26,6% от всех обследуемых) это лица с ГПН от 5,6 до 6,0 ммоль/л и лишь 13,4% обследованных имеют ГПН 6,1-6,9 ммоль/л. Очевидно, что если за «золотой стандарт» проведения скрининга принять рекомендации АДА, то специфичность метода по выявлению НГН будет равна 1.

Модель 5 (проведение ОГТТ только у лиц с НГН, определяемой по критериям АДА)

При использовании модели 5 проведения скрининга распространенность СД2 составит 6,9%[>], НГН - 32,1%, а НГН+НТГ - 6,3%, у 54,1% обследованных лиц НУО не выявляются.

Чувствительность модели 5 по выявлению СД2 увеличивается по сравнению с моделью 4 до 0,95, так как проведение ОГТТ лицам с НГН позволяет у некоторых из них диагностировать СД2 по второй точке в тесте. Специфичность по выявлению СД2 остается равной единице. Эта модель позволяет выявить часть больных с НТГ ($Ze=0,71$). Чувствительность модели 5 по выявлению НГН составляет 1, а специфичность составляет 0,77 (табл.3).

Отказ от проведения ОГТТ у лиц с нормальной (по АДА) ГПН приводит к определённой экономии средств, так как количество измерений глюкозы плазмы сокращается на 27,0%. Однако, в этом случае невозможно выявить изолированную НТГ, а только сочетание НТГ+НГН.

Модель 6 (проведение ОГТТ только у лиц с НГН, определяемой по критериям ВОЗ, 1999)

При использовании модели 6 проведения скрининга распространенность СД2 составит 6,7%, НГН - 9,6%, а НГН+НТГ - 3,8%, у 79,9% обследованных лиц НУО не выявляются.

Использование данной модели демонстрирует чувствительность по выявлению СД2 равную 0,92, а специфичность по выявлению СД2 равна 1.

Чувствительность модели 6 по выявлению НГН составляет 1, а специфичность - 0,99. Чувствительность по выявлению НТГ остаётся крайне низкой - 0,43 (табл.3). Отказ от проведения ОГТТ у лиц с нормальной (по ВОЗ) ГПН приводит к более существенной экономии средств, чем при использовании модели 5, так как количество измерений глюкозы плазмы сокращается на 40,3%. Однако, в этом случае также невозможно выявить изолированную НТГ, а только сочетание НТГ+НГН, причем процент этого РНУО снижается по сравнению с моделью 5.

Пусть цель эпидемиологического обследования - выявление всех лиц с теми или иными НУО. Тогда, у тех, у кого выявлено НГН, можно не проводить ОГТТ, так как НУО уже диагностировано. Следовательно, ОГТТ необходимо проводить только у лиц с нормальными значениями ГПН. Это позволит выявить лиц с НТГ или явным сахарным диабетом среди тех, у кого ГПН нормальна и, в результате, будут охвачены все обследуемые с НУО. Эти рассуждения позволяют предложить модели 7 и 8 проведения скрининга.

Модель 7 (определение гликемии натощак + проведение ОГТТ только у лиц/ с нормальными значениями ГПН по критериям ВОЗ, 1999)

Распространенность СД2, НГН и НТГ при скрининге согласно модели 8 представлена.

Чувствительность по выявлению СД2 составляет в этом случае 0,89, а специфичность по выявлению СД2 равна 1. Чувствительность модели 7 по выявлению НГН составляет 1, а специфичность - 0,99. Чувствительность по выявлению НТГ - 0,57 (табл. 3).

Следует заметить, что при использовании модели 7 СД2 не выявляется у лиц, у которых ГПН повышена до уровня НГН, а по второй

точке в ОГТТ мог бы быть установлен СД2, что занижает распространенность диабета в популяции. Причем чувствительность данной модели по выявлению диабета ниже, чем у модели 5 - 0,89 и 0,95 соответственно. Определённым преимуществом модели 7 является выявление НТГ среди лиц с нормальными показателями гликемии натощак, которые были бы признаны здоровыми при скрининге по модели 5. Однако в целом чувствительность по выявлению НТГ модели 7 по сравнению с моделью 5 снижается с 0,71 до 0,57.

Распространённость сахарного диабета 2 типа (СД2), нарушенной гликемии натощак (НГН), нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) на основании скрининга по модели 7 (%)

Модель 8 (проведение ОГТТ только у лиц с нормальными значениями ГПН по критериям АДА, 2003)

Распространённость СД2, НГН и НТГ при скрининге согласно модели 8 представлена.

В этом случае чувствительность по выявлению СД2 составит 0,86, а специфичность 1. Чувствительность по выявлению НТГ крайне низкая - 0,29, а специфичность 1. Чувствительность по выявлению НГН составит 1, а специфичность 0,76 (табл. 3). Снижение специфичности по выявлению НГН обусловлено тем, что у части лиц НГН будет диагностировано по ГПН в интервале от 5,6-6,0 ммоль/л.

Ограничения представленного анализа

При проведении данного анализа за «золотой стандарт» принята модель 1 (проведение скрининга по критериям ВОЗ, 1999 года). Однако на сегодняшний день остается спорным вопрос о верхней границе нормы ГПН. Снижение верхней границы нормы ГПН, предложенное АДА, связано с тем, что риск развития СД2 увеличивается при ГПН не только выше 6,0 ммоль/л, но и выше 5,5 ммоль/л [42,84]. Однако в отношении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, имеющих ГПН от 5,5 до 6,0 ммоль/л, получены противоречивые результаты [41,84]. Лица же, имеющие НТГ по результатам ОГТТ, имеют не только повышенный риск

развития сахарного диабета, но и сердечно-сосудистых заболеваний [10,55,84]. Отсутствие убедительных данных о необходимости снижения верхней границы нормы ГПН до 5,5 ммоль/л (сохранение прежних критериев ВОЗ и МДФ) послужило основанием использования в данном анализе в качестве «золотого стандарта» рекомендаций ВОЗ, 1999 года.

Раздел 2.

Возрастные и тендерные особенности поведения глюкозы плазмы в оральном глюкозоголерантном тесте у лиц без нарушений углеводного обмена.

Известно, что распространённость СД2 и предиабета увеличивается с возрастом в большинстве этнических популяций [10]. Несмотря на то, что развитие гипергликемии является мультифакторным процессом, по данным ряда авторов возраст считается одним из важных независимых факторов, приводящих к снижению чувствительности к инсулину и нарушение секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы [43]. Остается открытым вопрос, имеется ли увеличение гликемии с возрастом у лиц без нарушений углеводного обмена и есть ли тендерные различия в уровне глюкозы крови, как в целом, так и в различных возрастных группах. Другим фактором риска развития СД2 является избыточная масса тела, которая тесно связана с развитием инсулинорезистентности [13,11].

Используя данные, полученные в ходе скрининга, произведена оценка влияния возраста и индекса массы тела (ИМТ) на глюкозу плазмы натощак (ГПН) и через два часа после нагрузки глюкозой (ГП через 2 часа) у мужчин и женщин без нарушений углеводного обмена.

Для изучения влияния возраста на глюкозу плазмы натощак (ГПН) и глюкозу плазмы через два часа после нагрузки 75 г глюкозы (ГП через 2 часа) использовался регрессионный анализ. Методом подгонки кривых оценен характер регрессии, наиболее достоверно отражающий изменения ГПН и ГП через 2 часа с возрастом. Оценка производилась с помощью дисперсионного анализа всех доступных моделей регрессии. Установлено, что максимальное значение K_2 (коэффициент, характеризующий долю

дисперсии ГПН или ГП через 2 часа, обусловленную воздействием возраста) для ГПН и для ГП через 2 часа даёт кубическая модель регрессии, причем как у мужчин, так и у женщин. Таким образом, была получена формула, позволяющая прогнозировать значения ГПН и ГП через 2 часа в зависимости от возраста:

$y = B_0 + B_1 * x + B_2 * x^2 + B_3 * x^3$, где y - прогнозируемый уровень ГПН или ГП через 2 часа; B_0, B_1, B_2, B_3 - коэффициенты регрессии; x - возраст.

Из 246 обследованных у 92 человек (30,5% - мужчин и 69,5% - женщин) выявлена нормогликемия. Средний возраст женщин был $49,11 \pm 15,2,1$, мужчин - $50,33 \pm 17,1$ лет (18 - 88), причем достоверных отличий у мужчин и женщин не отмечено ($p=0,123$).

Средний уровень ГПН у лиц с нормогликемией составил $5,26 \pm 0,43$ ммоль/л, в том числе $5,31 \pm 0,42$ у мужчин и $5,24 \pm 0,44$ у женщин. При этом данное различие достоверно ($p=0,001$).

Данные по уровню ГПН в различных возрастных группах (декадах) представлены в таблице 4. Получена достоверная ($p < 0,001$) положительная корреляция между возрастом и ГПН: $r=0,11$ у мужчин и $r=0,07$ у женщин, что свидетельствует о возрастании уровня ГПН с увеличением возраста обследованных.

Возрастные и гендерные различия показателей глюкозы плазмы в ходе ОГТТ у лиц без нарушений углеводного обмена ($n=1882$)

Таблица 4

Возраст лет	ГПН, ммоль/л (M± 80)			ГП 2ч, ммоль/л (M± БЭ)		
	Муж	жен	P	муж	жен	P
18-29	5,20±0,40	5,10±0,42	0,06	5,49±1,38	6,15±1,18	<0,001
30-39	5,32±0,38	5,18±0,44	0,30	5,22±1,39	6,32±1,16	<0,001
40-49	5,33±0,41	5,32±0,38	0,76	5,33±1,45	6,30±1,30	<0,001
50-59	5,33±0,46	5,27±0,43	0,19	5,87±1,55	6,23±1,27	0,01
60-69	5,33±0,41	5,28±0,44	0,34	5,99±1,40	6,45±1,25	0,002
>70	5,39±0,45	5,20±0,52	0,03	6,50±1,32	6,87±1,26	0,07

Следует заметить, что при снижении верхней границы нормы ГПН до 5,5 ммоль/л (критерии Американской Диабетической Ассоциации, 2003), сохранялась положительная корреляция ГПН и возраста ($r=0,1$ у мужчин и $r=0,15$ женщин).

Проведенный регрессионный анализ позволил спрогнозировать увеличение ГПН с увеличением возраста у мужчин и женщин. Формула регрессии ГПН в зависимости от возраста у мужчин: $y=4,833+0,026*x+(-0,0005)*x^2+0,0000026*x^3$; $R^2=0,013$. Формула регрессии ГПН в зависимости от возраста у женщин: $y=4,565+0,030*x+(-0,004)*x^2+0,00000089*x^3$; $R^2=0,029$. Используя эти формулы, можно рассчитать предполагаемый уровень ГПН для любого возраста.

Средний уровень ГП через 2 часа составил $6,15 \pm 1,35$ ммоль/л, при этом у мужчин он был достоверно ниже, чем у женщин ($5,75 \pm 1,48$ и $6,33 \pm 1,26$ соответственно, $p < 0,001$). Данные по уровню ГП через 2 часа в различных возрастных группах (по декадам) представлены в таблице 5.

Получена достоверная ($p < 0,001$) корреляция между возрастом и ГП 2 часа: $r=0,30$ у мужчин и $r=0,13$ у женщин.

Проведенный регрессионный анализ позволил спрогнозировать рост ГП через 2 часа с увеличением возраста у мужчин и женщин. Формула регрессии ГП через 2 часа в зависимости от возраста у мужчин: $y=9,211+(-0,276)*x+0,0058*x^2+(-0,00003)*x^3$; $K^2=0,088$.

Формула регрессии ГП через 2 часа в зависимости от возраста у женщин: $y=4,737+0,112*x+(-0,0026)*x^2+0,00002*x^3$; $Я^2=0,017$.

Используя эти формулы, можно рассчитать предполагаемый уровень ГП 2 ' часа для любого возраста.

Выявлено, что у значительной части обследованных, особенно мужчин, наблюдался так называемый «парадоксальный ответ» на нагрузку 75 г глюкозы, когда ГП через 2 часа была ниже уровня ГПН. Так, снижение гликемии во второй точке ОГТТ отмечалось у 17,57% женщин и 37,70% мужчин. В возрастной группе от 30 до 49 лет подобные

показатели наблюдалось более чем у 55% обследованных мужчин. Процент женщин с подобным «парадоксальным ответом» был в более чем в 3,5 раза меньше (таблица 5). Следует заметить, что у 2,82% обследованных, уровень ГП через 2 часа был ниже 3,3 ммоль/л. При этом симптомы гипогликемии отсутствовали. Чаще такие низкие показатели ГП через 2 часа были зарегистрированы у мужчин (5,93% $n=34$), чем у женщин (1,45%, $n=19$).

При этом показатели ГПН у этих лиц не отличались от средних в данной возрастной группе у мужчин ($5,24 \pm 0,35$ ммоль/л, возраст $44,91 \pm 12,63$ лет, $n=13$) и были достоверно ниже у женщин ($5,07 \pm 0,47$ ммоль/л, возраст $46,63 \pm 13,58$ лет, $p=0,008$).

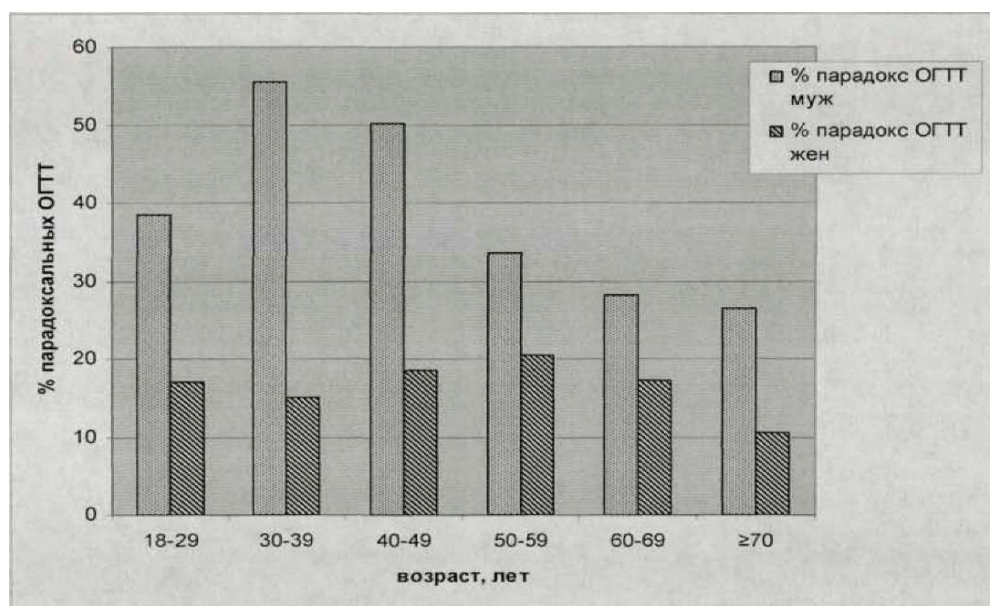
Кроме того, была исследована возможная связь «парадоксального ответа» в ходе ОГТТ и ИМТ обследованных лиц (табл. 6). Выявлено, что достоверно ($p=0,005$) более высокие показатели ИМТ у лиц со снижением ГПН после углеводной нагрузки выявлены только у женщин в возрастной группе 50-59 лет, хотя тенденция к этому отмечалась у женщин во всех возрастных группах. У мужчин в возрастных группах 30-39, 50-59 и 60-69 лет имела место обратная тенденция, т.е. ИМТ был ниже у лиц с «парадоксальным ответом» по сравнению с «типичным» ответом в ходе ОГТТ, хотя данные различия не имели статистической достоверности ($p>0,05$) во всех возрастных группах (табл. 6).

«Парадоксальный» ОГТТ у мужчин и женщин разных возрастных групп (п—1882) **Таблица 5.**

Воз- раст, лет	Мужчины			женщины			Р
	<i>n</i>	%парадокс ОГТТ	ГП2ч- ПН ($M \pm BC$)*	<i>n</i>	%парадокс ОГТТ	ГП2ч-ПН[($M \pm 80$)*	
18-29	91	38,46 (п=35)	0,30± 1,29	188	17,02 (п=32)	1,06± 1,16	<0,001
30-39	65	55,38 (п=36)	-0,09± 1,46	159	15,09 (п=24)	1,14± 1,19	<0,001
40-49	100	50,0 (п=50)	0,01± 1,48	263	18,63 (п=49)	0,98± 1,29	<0,001
50-59	128	33,59 (п=43)	0,55± 1,57	363	20,39 (п=74)	0,96± 1,30	0,003
60-69	117	28,21 (п=33)	0,67± 1,39	233	17,18 (п=40)	1,17± 1,24	0,001
>70	72	26,39 (п= 19)	1,13± 1,35	94	10,64 (п=10)	1,66± 1,32	0,12

— разница между средним уровнем глюкозы плазмы через 2 часа в ходе ОГТТ и глюкозы плазмы натощак.

«Парадоксальный» ОГТТ у мужчин и женщин разных возрастных групп (%) **рисунок 5.**



ИМТу мужчин и женщин разных возрастных групп с «парадоксальными» и «стандартными» результатами ОПТ (n—1882)

Таблица 6.

Возраст, лет	Мужчины			Женщины		
	ИМТ «парадокс» ОГТТ (M± ЧО)	ИМТ «стандарт» ОГТТ (M± БО)	P	ИМТ «парадокс» ОГТТ (M± БП)	ИМТ «стандарт» ОГТТ (M± ЭЭ)	P
18-29	24,55±4,63	22,87±3,89	0,07	22,28±4,67	24,03±5,16	0,80
30-39	26,94±3,90	27,04±4,94	0,92	27,83±7,90	25,55±5,42	0,09
40-49	27,26±4,28	27,15±4,19	0,90	28,82±5,53	28,24±5,50	0,50
50-59	26,79±4,08	27,49±4,49	0,40	30,82±6,14	28,84±5,19	0,005
60-69	26,56±3,50	27,05±3,70	0,52	30,14±5,23	29,28±4,59	0,29
>70	27,75±4,84	26,80±3,41	0,36	29,30±3,17	28,70±5,27	0,74

Также была изучена зависимость ГПН и ГП 2 часа от ИМТ.

При этом наиболее достоверно кривую зависимости гликемии от ИМТ также описывала кубическая модель регрессии. Установлена слабая, но статистически достоверная ($p < 0,001$) корреляция между ГПН и ИМТ у женщин: $r = 0,02$. У мужчин достоверной корреляции ГПН и ИМТ получено не было: $r = 0,09$, $p = 0,11$. Достоверной корреляции между ГП 2 часа и ИМТ не наблюдалось как у мужчин, так и у женщин: $r = 0,05$ ($p = 0,72$) и $r = 0,07$

($p=0,14$), соответственно. Данные по тендерным различиям в уровне глюкозы плазмы в зависимости от ИМТ представлены в таблице 7. Как видно из таблицы, при ИМТ не более 30 кг/м² уровень ГПН достоверно выше у мужчин, а уровень ГП 2 часа достоверно выше у женщин, в то время как при выраженном ожирении (ИМТ от 35 кг/м² и выше) тендерные различия в уровне глюкозы плазмы не наблюдались. Следует отметить, что была установлена достоверная ($p<0,001$) разница в средних показателях индекса массы тела (ИМТ) у мужчин (26,52±4,29 кг/м²) и у женщин (27,92±5,65 кг/м²).

Тендерные отличия уровня ГПН и ГП 2 часа у лиц с различным ИМТ ($n=1882$)

Таблица 7.

ИМТ, кг/м ²	ГПН, ммоль/л (М± ББ)			ГП 2ч, ммоль/л (М± БИ)		
	<i>муж</i>	<i>жен</i>	<i>P</i>	<i>муж</i>	<i>Жен</i>	<i>P</i>
<25	5,26±0,42 ($n=228$)	5,16±0,42 ($n=428$)	0,003	5,70±1,49 ($n=228$)	6,23±1,16 ($n=428$)	<0,001
<30	5,35±0,42 ($n=231$)	5,27±0,44 ($n=450$)	0,016	5,72±1,43 ($n=231$)	6,46±1,20 ($n=450$)	<0,001
<35	5,31±0,43 ($n=90$)	5,28±0,42 ($n=278$)	0,540	5,76±1,55 ($n=90$)	6,36±1,31 ($n=278$)	<0,001
>35	5,38±0,43 ($n=24$)	5,29-10,45 ($n=148$)	0,330	6,34±1,50 ($n=24$)	6,19±1,54 ($n=148$)	0,650

Раздел 3.

Распространённость нарушений углеводного обмена в зависимости от уровня глюкозы плазмы натощак (по результатам скрининга).

По данным, полученным в ходе скрининга установлено, что ОГТТ можно не проводить лицам с глюкозой плазмы натощак менее 4,7 ммоль/л, если скрининг направлен только на выявление СД₂, и лицам с глюкозой плазмы натощак менее 4,2 ммоль/л, если цель скрининга - выявление и

НТГ, так как исключение из дальнейшего обследования этих лиц не влияет на показатели распространенности нарушений углеводного обмена.

Из рисунка 16 видно, что СД2 выявляется у лиц с ГПН 4,7 ммоль/л и выше. Таким образом, лицам с уровнем ГПН менее 4,7 ммоль/л можно не проводить ОГТТ, когда целью эпидемиологического исследования является выявление распространённости только СД2. Таких лиц в данном исследовании было 5,5% от всех обследованных, что позволяет сократить количество измерений глюкозы плазмы на 2,15%. Лица с ГПН менее 5,6 ммоль/л составляли 4,42% от всех случаев выявленного СД2. Большинство лиц (81,2%) с впервые выявленным СД2 имели ГПН >7,0 ммоль/л.

НТГ выявляется у лиц с ГПН 4,2 ммоль/л и выше (рис. 17). У лиц с ГПН менее 4,2 ммоль/л в 100% случаев не обнаруживается каких-либо НУО и поэтому им проводить ОГТТ нет необходимости. В данном исследовании число лиц с ГПН менее 4,2 ммоль/л составило 0,8%, что, соответственно, позволяет сократить количество измерений глюкозы плазмы всего на 0,4 %. Большинство лиц (42,60%) с НТГ имели ГПН в пределах 6,1 - 6,9 ммоль/л, значительная часть (27,80%) - в пределах 5,6 ~ 6,0 ммоль/л, столько же (27,80%) - менее 5,6 ммоль/л.

Таким образом, если не проводить ОГТТ лицам с ГПН менее 5,6 ммоль/л, то не будет диагностировано около 1/3 всех случаев НТГ (или 1/2 случаев изолированной НТГ) и 4% больных СД 2 типа.

Глава 4.

Результаты скрининга нарушений углеводного обмена репрезентативной выборки взрослого населения.

Раздел 1.

Проблемы формирования репрезентативной выборки взрослого населения для проведения скрининга нарушений углеводного обмена.

Из приглашённых 1200 согласились принять участие в скрининге 1000 человек, что составило 96% всей выборки. Наиболее низкие показатели явки наблюдались у лиц в возрасте 18-25 лет (17%) и у лиц старше 75 лет (15%), при максимуме в возрастных группах 56 - 60 лет (40%) и 61-65 лет (33%) (Таблица 8). Женщины более активно участвовали в скрининге, чем мужчины.

Явка лиц различных возрастных групп на участие в скрининге

Таблица 8.

Возраст, лет	Кол-во ЛИЦ Выборки	Скрининг проверенных лиц	Скрининг проверенных Лиц (%)
18-25	36	20	17,41
26-30	63	58	18,67
31-35	56	45	20,35
36-40	49	46	29,01
41-45	59	49	34,01
46-50	152	142	35,94
51-55	144	126	43,52
56-60	134	126	50,23
61-65	128	123	58,22
66-70	130	119	43,83
71-75	46	44	31,97
>75	57	48	14,65

Средний возраст скринированных лиц составил $52,61 \pm 15,79$ года, что соответствует среднему возрасту взрослого жителя выбранных двух районов Самаркандской области. У 13 человек диагноз СД2 был установлен ранее и поэтому они были исключены из исследования. В результате были обследованы все лица, у которых ранее не выявлялось нарушений углеводного обмена (НУО), всего 64 человек (30,5% мужчин и 69,5% женщин). Этим лицам был проведён ОГТТ.

При анализе результатов выявлено, что в некоторых возрастных группах имело место достоверное различие по полу и возрасту между выборкой и реально скринированными лицами. Это можно объяснить более низкой явкой мужчин по сравнению с женщинами, а также небольшим процентом от выборки скринированных лиц в самой молодой (17%) и самой старшей (15%>) возрастных группах. В силу этого, из числа обследованных была сформирована новая выборка, повторно стратифицированная по полу и возрасту в группах с пятилетним интервалом (табл.9). Повторная выборка, также как и первоначальная, осуществлялась с помощью таблицы случайных чисел, генерируемых компьютерной программой Microsoft Office Excel 2006. Таким образом по возрастному составу практически во всех группах была достигнута идентичность с исходной выборкой, половой состав каждой группы также не имел достоверных различий с исходной выборкой, за исключением лиц в возрасте от 18 до 35 лет, где различие было достоверно ($p < 0,001$) из-за меньшего количества лиц мужского пола. Кроме того, при сравнении показателей распространённости СД2 и РНУО всех скринированных лиц (1000 человек) и повторно стратифицированной выборки (64 человек) не было получено достоверных различий ($p > 0,05$).

Таким образом, данные, полученные в ходе скрининга 64 лиц, могут достоверно отражать распространённость НУО среди взрослого населения (за исключением лиц в возрасте 35 лет и младше)

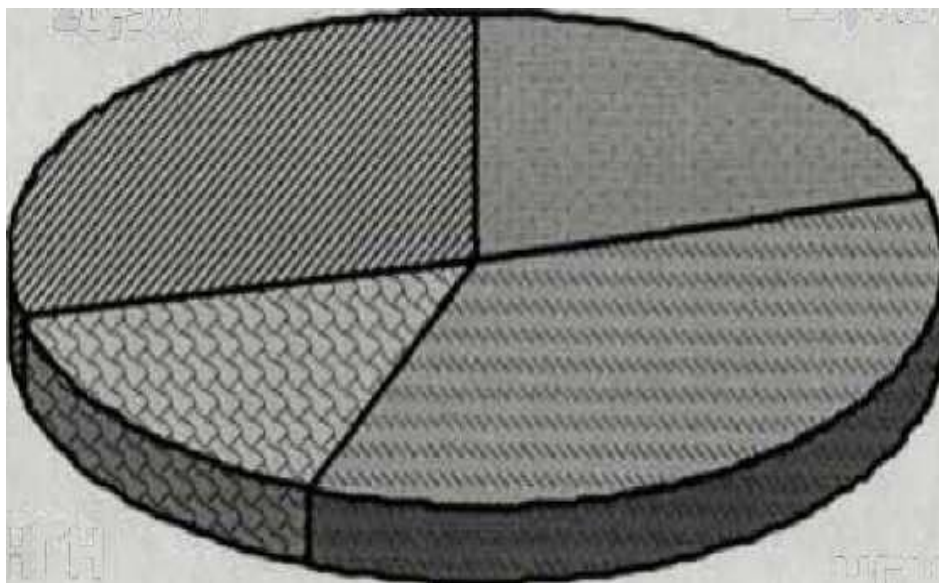
муниципальных образований Самаркандской области, где проводилось обследование.

Раздел 2.

Распространённость сахарного диабета 2 типа и ранних нарушений углеводного обмена среди репрезентативной выборки взрослого населения Самаркандской области.

Среди 1000 лиц выявлено 64 человек (24,9%) с различными нарушениями углеводного обмена. Как видно из рисунка 6, наиболее распространённым НУО является НГН (8,8% от всех НУО), несколько ниже (6,2%) распространённость СД2, затем следует НТГ (5,1%), наименее распространено сочетание НГН+НТГ у одного лица (3,8%). В целом, распространённость РНУО превышала распространённость впервые выявленного СД2 в 2,5 раза.

Рисунок 6.



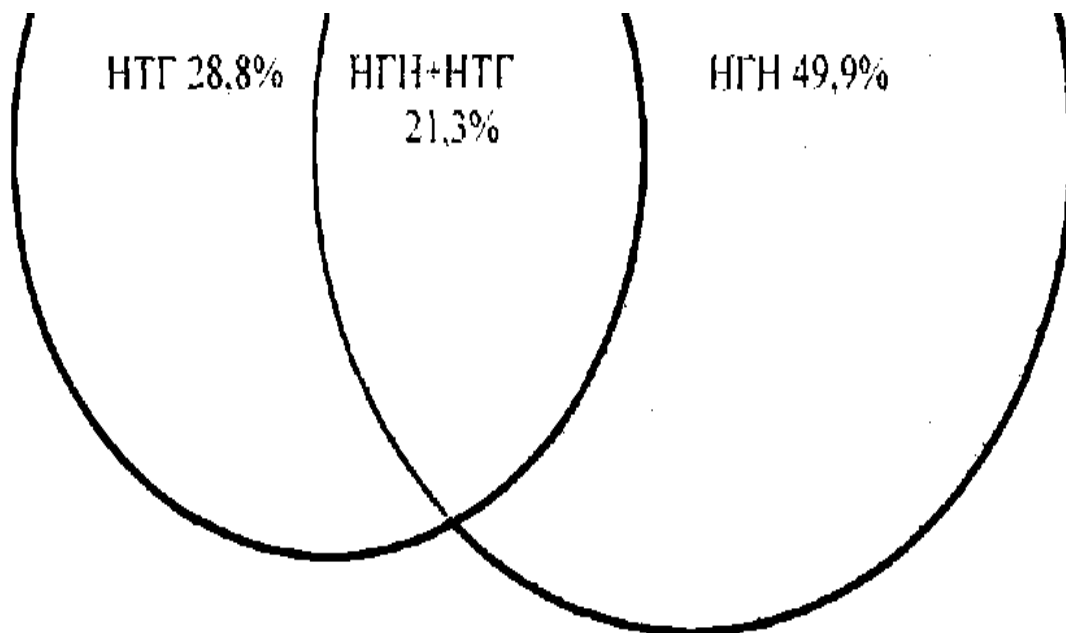
СД2 6,2% НТГ 5,1% НГН 8,8% НТГ+НГН 3,8%

Структура нарушений углеводного обмена по данным скрининга (%) НУО (всего 64 человек)

Структура ранних нарушений углеводного обмена представлена на

Рисунок 7.

Структура ранних нарушений углеводного обмена по данным скрининга (%)



Распространённость нарушений углеводного обмена по данным скрининга. Распространённость как СД2, так и РНУО увеличивалась с возрастом, причём процент лиц с РНУО в каждой возрастной группе в два — пять раз превышал процент лиц с СД2 (табл. 10). В возрастной группе от 41 до 50 лет распространённость РНУО почти в шесть раз превышала распространённость СД2. Обращает внимание высокая распространённость недиагностированных НУО среди лиц пожилого возраста, которая у лиц в возрасте от 61 до 70 лет превышала 30% (34,03%, в том числе СД2 - 10,53%, РНУО - 23,50%), а у лиц старше 70 лет - к 50% обследованных (48,02%), в том числе СД2 - 12,64%, РНУО - 35,38%).

Распространённость СД2 и ранних нарушений углеводного обмена
зависимости от пола и возраста по данным скрининга (%)

Таблица 10.

Возраст, лет	Мужчины		Женщины		Достоверность тендерных различий		Всего	
	СД2, %*	РНУО, %*	СД2, %*	РНУО, %*	P (СД2)	P (РНУО)	СД2, %*	РНУО, %*
18-30	0,98	5,88	0,92	4,59	>0,05	>0,05	0,94	5,00
31-40	0	4,00	2,19	9,84	<0,05	<0,05	1,55	8,14
41-50	0	15,97	4,01	17,19	<0,05	>0,05	2,99	16,88
51-60	11,49	18,39	10,25	15,48	>0,05	>0,05	10,58	16,26
61-70	9,34	24,18	11,14	23,14	>0,05	>0,05	10,53	23,50
Старше 70	12,96	28,70	12,43	39,64	>0,05	<0,05	12,64	35,38
Всего, %**	6,84	17,76	7,38	17,74	>0,05	>0,05	7,22	17,75
Всего, %	24,61		25,13		>0,05		24,97	

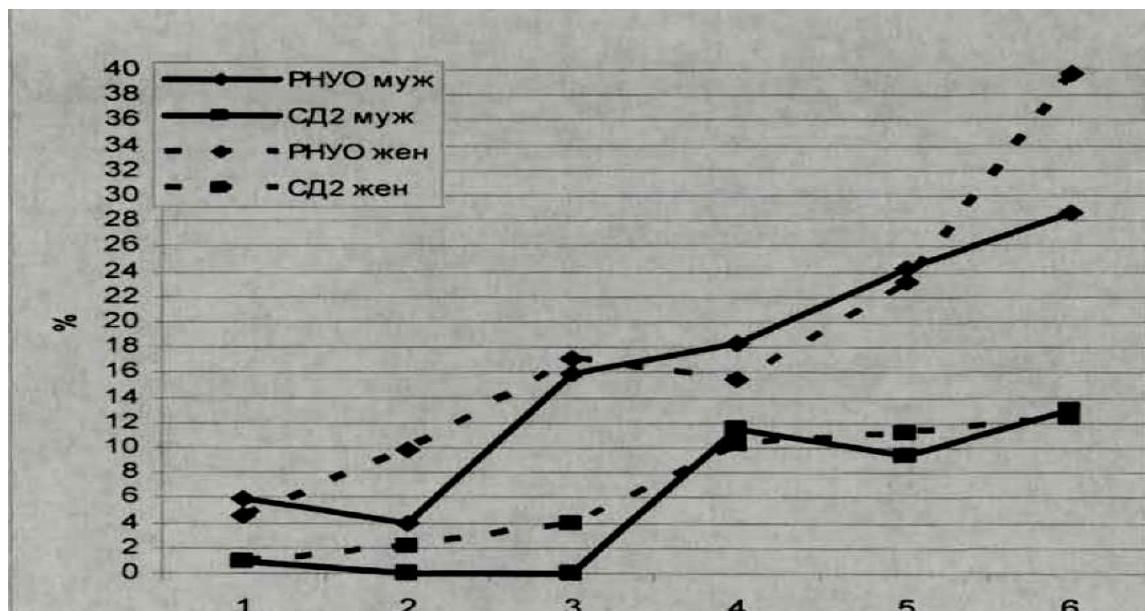
Примечание: * ~ % от возрастной группы среди мужчин и женщин;
** — % от группы среди мужчин и женщин.

Следует заметить, что в то время как распространённость РНУО значительно возрастала в группе 41-50 лет (до 16,9% с 8,1% в группе 31-40 лет), процент лиц с СД2 резко возрастал после 50 лет (до 10,5% и более), до этого оставаясь на уровне менее 3% (рис.8). Такой же «скачок» данного показателя был отмечен при скрининге населения г. Самарканда.

Существенных тендерных различий в распространённости СД2 во всех возрастных группах (за исключением лиц в возрасте 31-40 и 41-50 лет, где случаев диабета у мужчин не отмечалось, а распространённость среди женщин составила 2,19% и 4,01%, соответственно) получено не было ($p > 0,05$). Суммарная распространённость РНУО в возрастных

группах 31-40 лет и в возрасте старше 70 лет достоверно ($p < 0,05$) была выше у лиц женского пола (в 2,5 и 1,4 раза, соответственно), оставаясь в других возрастных группах на сопоставимом уровне ($p > 0,05$).

Рисунок 8.



Распространённость СД2 и ранних нарушений углеводного обмена в зависимости от пола и возраста по данным скрининга (%) 18-30 31-40 41-50, 51-60, 61-70, >70

Распространённость различных РНУО в зависимости от пола и возраста представлена таблицей 11. Распространённость НТГ увеличивался с возрастом постепенно, достигая максимальных значений у лиц старше 70 лет, причём как у мужчин, так и у женщин. Обращает внимание значительное преобладание НТГ у женщин 41-50 лет. В этой возрастной группе НТГ в 6,5 раз более часто встречался у женщин, чем у мужчин (0,84% и 5,44%, соответственно). Значительный рост распространённости НГН отмечался у лиц 41-50 лет, причём у мужчин на данную возрастную группу приходился пик распространённости НГН (15,13%), в то время как у женщин максимальный процент НГН отмечен в возрасте старше 70 лет (15,38%). Сочетание НГН+НТГ не встречалось у мужчин и женщин в возрасте младше 51 и 41 года, соответственно.

Распространённость различных ранних нарушений углеводного обмена в зависимости от пола и возраста по данным скрининга (%)

Таблица 11.

Воз- раст, лет	Мужчины			Женщины			Всего		
	<i>НТГ*</i>	<i>НГН*</i>	<i>НТГ+ НГН*</i>	<i>НТГ*</i>	<i>НГН*</i>	<i>НТГ+ НГН*</i>	<i>НТГ</i>	<i>НГН</i>	<i>НТГ+ НГН</i>
18-30	1,96	3,92	0	2,29	2,29	0	2,19	2,81	0
31-40	1,33	2,67	0	3,83	6,01	0	3,10	5,04	0
41-50	0,84	15,13	0	5,44	10,89	0,86	4,27	11,97	0,64
51-60	2,30	11,49	4,60	4,81	6,49	4,18	4,14	7,82	4,29
61-70	4,95	13,74	5,49	6,29	9,14	7,71	5,83	10,71	6,95
Старше 70	11,10	9,26	8,33	13,6	15,38	10,65	12,6	13,00	9,75
Всего, % **	3,82	10,39	3,55	5,67	8,19	3,89	5,11	8,86	3,79
Всего, %	17,76			17,74			17,75		

Примечание: * — % от возрастной группы среди мужчин и женщин; ** — % от группы среди мужчин и женщин.

Раздел 3.

Сравнение результатов скрининга репрезентативной выборки взрослого населения с данными Регистра больных сахарным диабетом Самаркандской области.

С 2006 года успешно функционирует Регистр сахарного диабета Самаркандской области. Данные, указанные в Регистре, получены от эндокринологов и, поэтому, отражают распространённость нарушений углеводного обмена по фактической обращаемости больных.

В ходе исследования было проведено сравнение распространённости СД2 и ранних нарушений углеводного обмена по данным Регистра с результатами, полученными в ходе скрининга.

По данным скрининга распространённость впервые выявленного СД2 составила 7,2%. Среди населения Самаркандской области по данным Регистра СД2 регистрируемая распространённость СД2 составляет 1,7%. В двух муниципальных образованиях, где проводился скрининг, этот показатель составляет по данным регистра в среднем 2,2% (1,21% у мужчин, 2,98% у женщин, данные 2006 года). Можно предположить, что фактическая распространённость СД2 составляет 9,4% (7,2+2,2%), превышая регистрируемую в 4,3 раза.

Распространённость НТГ по результатам скрининга составила 5,1%. Выявленная в ходе скрининга распространённость НГН составила 8,8%, сочетания НТГ и НГН - 3,8%. Следует заметить, что распространённость НТГ по данным Регистра СД в Самаркандской области ничтожно мала. В частности в двух исследуемых районах распространённость НТГ равнялась в 2006 году 0,03%. По-видимому, это связано с тем, что предиабет (НТГ и НГН) не выделен в отдельную нозологию и не кодируется в МКБ-10. Именно поэтому предиабет не выносится в лист уточненных диагнозов амбулаторной карты пациента, а, следовательно, большинство случаев НТГ и НГН остается не учтенными. Следует заметить, что в программе

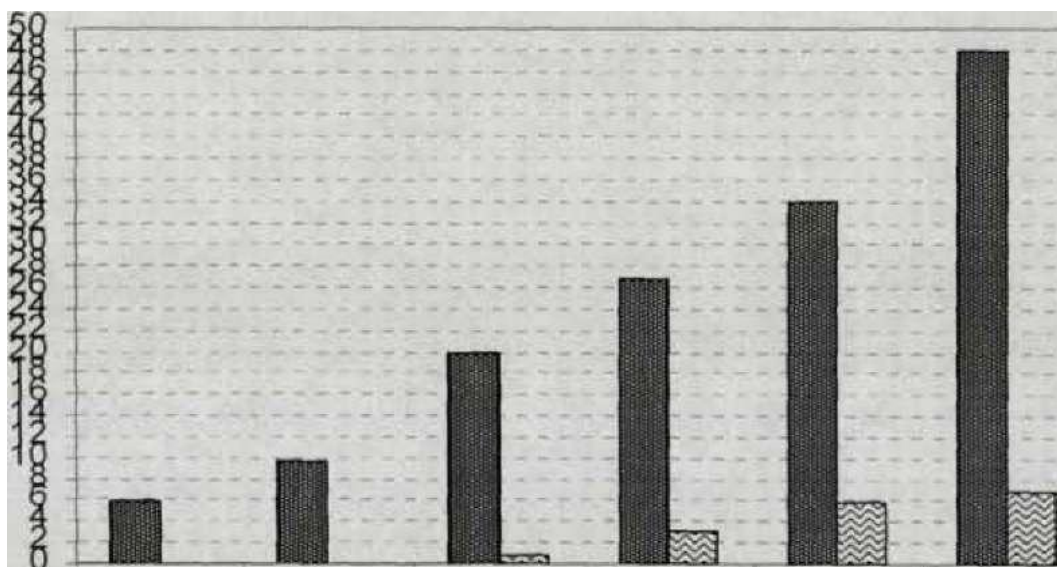
Государственного Регистра СД не предусмотрена возможность внесения информации о пациентах с НГН, поэтому данные по частоте НГН в Регистре СД Самаркандской области отсутствуют.

Таким образом, распространённость впервые выявленных нарушений углеводного обмена в целом по данным скрининга составила 24,9%, а известная распространённость по данным Регистра двух обследованных районов - 2,23% (рисунок 9). Такая разница в распространённости (в 11,2 раза) объясняется почти полным отсутствием учета лиц с ранними нарушениями углеводного обмена. Кроме того, распространённость СД2 по данным Регистра значительно ниже, чем

выявляемая по результатам скрининга. Сопоставляя данные, полученные в ходе скрининга с уже известными, можно предположить, что распространённость всех НУО среди взрослого населения данных муниципальных образований может достигать 27,13% (24,9%+2,23%).

Рисунок 9.

Распространённость нарушений углеводного обмена среди взрослого населения двух муниципальных образований Самаркандской области по данным скрининга и данным Регистра (%)



■ Данные скрининга □ Данные Регистра

18-30 31-40 41-50 51-60 61-70 старше возраст, лет 70

При сравнении данных распространённости СД2 по полу и возрасту, полученных при скрининге, с данными Регистра больных СД Самаркандской области, видны существенные различия (табл.12,)Так, по данным Регистра распространённость СД2 у женщин во всех возрастных группах старше 40 лет почти в два раза выше чем у мужчин, оставаясь одинаковой у лиц в возрасте 18 - 40 лет. По данным скрининга, у мужчин 315лет случаев СД2 в обследованной группе выявлено не было, а у женщин данной возрастной категории частота СД2 была на порядок выше, чем регистрируемая (табл.11). Существенное превалирование распространённости СД2 среди женщин по данным Регистра вполне объяснимо, поскольку женщины, чаще чем мужчины обращаются за

профилактической и медицинской помощью, даже если считают свое здоровье хорошим.

Распространённость СД2 согласно половозрастному составу по данным скрининга и данным Регистра (%)

Таблица 12

Возраст лет	Данные Регистра			Данные скрининга		
	<i>Мужчины</i> %	<i>Женщины</i> %	<i>Всего</i> %	<i>Мужчины</i> %	<i>Женщины</i> %	<i>Всего</i> %
18-30	0,01	0,01	0,01	0,98	0,92	0,94
31-40	0,07	0,07	0,07	0	2,19	1,55
41-50	0,52	0,84	0,69	0	4,01	2,99
51-60	2,27	3,69	3,06	11,49	10,25	10,58
61-70	3,65	7,25	5,86	9,34	11,14	10,53
Старше 70	4,32	7,92	6,83	12,96	12,43	12,64
сумма, %	1,21	2,98	2,19	6,84	7,38	7,22

Раздел 4.

Особенности результатов скрининга нарушений углеводного обмена в зависимости от выбранной популяции на примере двух муниципальных образований Самаркандской области.

Скрининг проводился на территории двух муниципальных образований Самаркандской области, что позволило рассмотреть некоторые особенности распространённости нарушений углеводного обмена (в сравнении с Регистром больных сахарным диабетом) в данных районах.

Сравнение результатов скрининга с данными Регистра больных сахарным диабетом Тайлакского района Самаркандской области.

Из приглашенных 400 взрослых жителей Тайлакского района Самаркандской области (144 мужчины - 41%, 266 женщин - 59%). Средний

возраст обследованных лиц составил $49,84 \pm 16,85$ года. Причем средний возраст взрослого жителя Тайлакского района Самаркандской области на 2006 год равен 49 годам.

Ранние нарушения углеводного обмена выявлены у 26 лиц (17,6%) (рис.10), в том числе: НТГ обнаружена у 8 (4,9%), НГН - у 12 человек (9,0%), у 6 лиц (3,7%) обнаружено сочетание НТГ и НГН.

Недиагностированный ранее СД2 был выявлен у 5 лиц (6,9%) из обследованной группы.

Рисунок 10.

Распространённость нарушений углеводного обмена в Тайлакском районе Самаркандской области по данным скрининга (%)



По данным Регистра больных сахарным диабетом, распространённость СД2 в Тайлакском районе составляет 2,75% (2006 год). Учитывая данные скрининга (впервые выявленный СД2 - 6,9%), можно предположить, что фактическая распространённость СД2 - 9,65% (2,75%+6,9%) в этом муниципальном образовании более чем в 3,5 раза превышала регистрируемую согласно данным Регистра.

Данные по распространённости СД2 в зависимости от пола и возраста представлены таблицей 13. Обращает внимание значительное преобладание диагностированного СД2 у женщин в возрасте 31-60 лет и у мужчин в возрасте старше 70 лет, в результате, если ориентироваться на

суммарную распространённость СД2, то у мужчин преобладание недиагностированного СД2 по сравнению с данными скрининга, всё же более выражено, чем у женщин (в 3,6 и 2,0 раза, соответственно).

Распространённость СД2 согласно половозрастному составу. В Тайлакском районе данным скрининга и данным Регистра

Таблица 13.

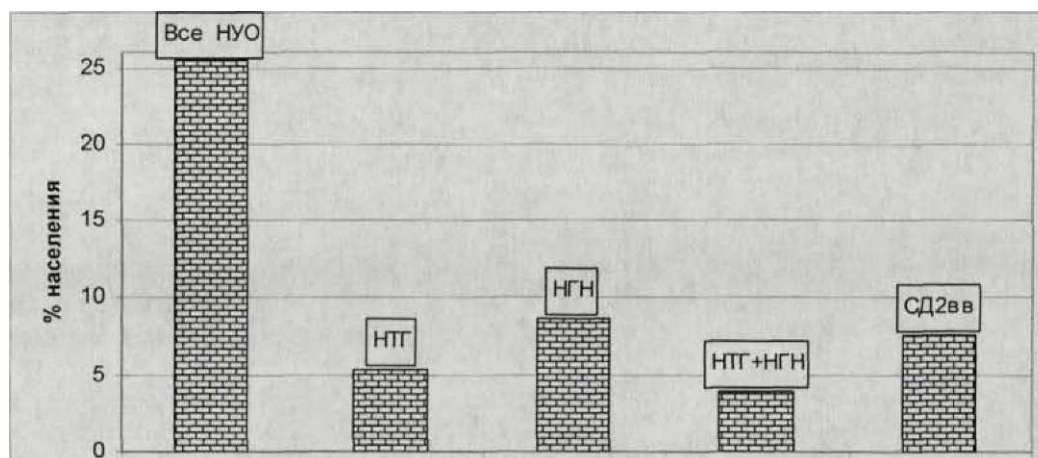
Возраст, лет	Данные Регистра		Данные скрининга	
	Мужчины %	Женщины %	Мужчины %	Женщины %
18-30	0	0	1,43	0,57
31-40	0,02	0,02	0	3,08
41-50	0,44	1,05	0	4,42
51-60	2,52	4,91	6,19	12,44
61-70	4,89	10,50	9,33	14,74
Старше 70	6,17	9,50	17,07	11,11
сумма, %	1,41	3,85	5,11	7,68

Сравнение результатов скрининга с данными Регистра больных сахарным диабетом г. Самарканда Самаркандской области. Из приглашенных 700 взрослых жителей г. Самарканда, в обследовании согласились принять участие 600 человек (271 мужчина - 30,8%, 329 женщин - 69,2%).

Среди пришедших на обследование оказалось 8 человек {6 мужчин, 2 женщина) с ранее установленным диагнозом СД2. Остальные 38 обследованных (14 мужчин - 30,6%, 24 женщины - 69,4 У О) в анамнезе не имели указаний на нарушения углеводного обмена. Средних выявлено лиц с различными нарушениями углеводного обмена, из которых лиц с ранними нарушениями - 38 человек (17,9%), в том числе 10 случая (5,4%) НТГ, 20 случаев (8,6%) НГН, 8 (3,9%) - НГН+НТГ; у 8 лиц (7,6%) был выявлен СД2.

Рисунок 11.

Распространённость нарушений углеводного обмена в г. Самарканда по данным скрининга (%)



По данным Регистра больных сахарным диабетом, распространённость СД2 в г. Самарканда составляла 1,85% (2006 год). Таким образом, можно предположить, что фактическая распространённость СД2 - 9,45% (7,6%+1,85%), более чем в пять раз превышала регистрируемую по данным Регистра.

Данные по распространённости СД2 в зависимости от пола и возраста представлены в таблице 14. Обращает внимание значительное преобладание недиагностированного СД2 у мужчин (в 8,6 раз) в возрастной группе 51-60 лет, в то время как у женщин этой возрастной группы разница составляет 3,0 раза. В целом, если ориентироваться на суммарную распространённость СД2, то у мужчин преобладание недиагностированного СД2 по сравнению с данными скрининга, значительно более выражено, чем у женщин (в 8,1 и 2,9 раза, соответственно).

Распространённость СД2 согласно половозрастному составу

(г. Самарканда)

Таблица 14.

Возраст лет	Данные Регистра		Данные скрининга	
	Мужчины %	Женщины %	Мужчины %	Женщины %
18-30	0,01	0,01	0	2,27
31-40	0,09	0,10	0	0
41-50	0,57	0,71	0	3,57
51-60	2,11	2,97	18,18	8,77
61-70	2,99	5,39	9,35	7,78
Старше 70	3,41	6,96	10,45	13,92
сумма, %	1,10	2,46	8,88	7,05

Таким образом, распространённость различных НУО среди населения двух муниципальных образований Самаркандской области имеет определённые особенности. В частности, распространённость НТГ в г. Самарканде несколько выше, чем в Тайлакском районе (6,2% и 5,1%, соответственно), также как и распространённость впервые выявленного СД2 (7,6% и 6,9%, соответственно). Необходимо заметить, что эти различия не имеют статистической достоверности ($p > 0,05$), также как и данные суммарной распространённости НУО (24,5% в Тайлакском районе и 25,5% в г. Самарканда).

При этом, суммарная распространённость впервые выявленного СД2 среди женщин в г. Самарканда ниже, чем у мужчин (7,05% и 8,88%, соответственно, $p > 0,05$), а в Тайлакском районе впервые выявленный диабет встречается чаще у женщин (7,68% и 5,11%, соответственно, причем это различие достоверно- $p < 0,05$). Данные особенности распространённости нарушений углеводного обмена требуют, по-видимому, дальнейшего изучения.

При сравнении данных скрининга с данными Регистров больных сахарным диабетом двух муниципальных образований, обращает внимание

следующее: по данным Регистра больных сахарным диабетом Тайлакского района общая распространённость СД2 составляла 2,75% (в том числе 1,41% среди мужчин и 3,85% среди женщин), т.е. по этим данным СД2 в 2,7 раза чаще встречался у женщин. По данным Регистра г. Самарканда общая распространённость СД2 составляла 1,85% (в том числе 1,10% среди мужчин и 2,46% среди женщин), т.е. СД2 в 2,2 раза чаще встречался у женщин.

По данным скрининга распространённость СД2 в г. Самарканда выше, чем в Тайлакском районе (7,6% и 6,9%, соответственно), причем если в Тайлакском районе СД2 встречался в 1,5 раза чаще у женщин, чем у мужчин (7,68% и 5,11%, соответственно), то в г. Самарканда СД2 выявлялся в 1,25 раза чаще у мужчин, чем у женщин (8,88% и 7,05%), соответственно).

Таким образом, если распространённость СД2 по данным Регистра в Тайлакском районе выше почти на 1%, чем в г. Самарканда (2,75% и 1,85%, соответственно), то данные предполагаемой фактической распространённости (9,65% и 9,45%, соответственно), практически не отличаются.

Глава 5.

Некоторые подходы к лечению ранних нарушений углеводного обмена, выявленных в результате скрининга.

Целью данной части работы было оценить влияние терапии метфогамма и акарбозой в сочетании с модификацией образа жизни на развитие СД2 у больных с РНУО с применением математического моделирования результатов внутривенного теста толерантности к глюкозе.

Сравнительная оценка эффективности терапии ранних нарушений углеводного обмена метфогамма и акарбозой в сочетании с модификацией образа жизни.

Проведено открытое рандомизированное исследование. В исследование было включено 64 пациентов (39 женщин, 25 мужчин) с ранними нарушениями углеводного обмена, в том числе с нарушенной гликемией натощак (НГН) - 19 человек, нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) 30 человека, с сочетанием НГН+НТГ-15 человек.

Завершили исследование 64 человек (39 женщин, 25 мужчин).

После завершения исследования была проведена оценка возможного статистического различия исследуемых групп по основным параметрам с помощью метода дисперсионного анализа ANOVA для нескольких групп. Статистически достоверных ($p < 0,05$) различий между группами получено не было.

Средний возраст обследуемых составил $56,43 \pm 10,94$ лет, средний ИМТ - $30,45 \pm 5,47$ кг/м², талия - $100,73 \pm 12,87$ см. Через 6 месяцев проведена оценка состояния углеводного обмена у 64 человек (26 женщин, 38 мужчин), в том числе: 25 пациентов из первой группы (метфогамма), 21 больных из второй группы (Глюкобай) и 18 из группы контроля. В результате всего из 64 лиц с РНУО через 6 месяцев после включения в исследование у 4 (6,2 %) развился СД 2, у 8 (12,5 %) по результатам ОГТТ выявлена нормогликемия, у 81,3 % сохранились различные РНУО.

Динамика основных клинико-лабораторных показателей до и после лечения показаны в таблице 15.

К сожалению, из-за небольшого размера групп изменения большинства показателей не имеют статистической достоверности, однако основные тенденции они отражают.

Динамика основных клинико-лабораторных показателей до и после лечения.

Таблица 15.

Показатель	Группа лечения метфогамма		Группа лечения акарбозой		Контрольная Группа	
	изменение (разница)	P	изменение (разница)	P	изменение (разница)	P
Масса тела (кг)	-4,07 ±4,49	0,003	-4,93 ±7,02	0,068	-3,03 ±4,35	0,07
ИМТ(кг/м2)	-1,43 ±1,57	0,003	-1,86 ±2,66	0,07	-1,19 ±1,79	0,082
Объём талии (см)	-2,47 ±2,99	0,007	-1,00 ±4,47	0,547	-3,25 ±6,86	0,222
АД сист (мм рт ст)	-8,67 ±11,87	0,13	-7,22 ±6,67	0,012	-6,11 ±7,40	0,038
АД диаст. (мм рт ст)	-5,33 ±5,81	0,03	-6,67 ±8,29	0,042	-5,56 ±10,14	0,139
Инсулин (пмоль/л)	-18,36 ±33,06	0,058	+4,55 ±59,38	0,824	+33,37 ±84,73	0,302
НЬа1с (%)	-0,13 ±0,36	0,386	-0,16 ±0,18	0,120	+0,38 ±0,91	0,471
Глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)	-0,18 ±0,85	0,639	-0,3±0,85	0,46	+0,88±1,55	0,34
Глюкоза плазмы через 2 часа в ОГТТ (ммоль/л)	+0,14 ±2,08	0,872	-1,3± 1,54	0,19	-0,35±1,77	0,72

Как видно из таблицы 15, во всех трёх группах произошло существенное снижение массы тела (на 4,07 кг и 4,93 кг в группах лечения метфогамма и акарбозой и 3,03 кг в группе контроля) и уменьшение окружности талии (на 2,47, 1,0 и 3,25 см соответственно). Также во всех группах отмечено снижение как систолического, так и диастолического

артериального давления (АД). Максимальное снижение систолического давления (на 8,67 мм рт. ст.) произошло в группе лечения метфогамма, а диастолического (на 6,67 мм рт. ст.) в группе лечения акарбозой.

Следует заметить, что средний показатель гликированного гемоглобина снизился в группах лечения (на 0,13% и 0,16% при использовании метфогаммаа и акарбозы, соответственно) и увеличился (на 0,38%) в группе контроля.

Заключение

Проведённое исследование продемонстрировало, что скрининг является эффективным способом изучения распространённости ранних нарушений углеводного обмена и СД2 в популяции. В результате проведения скрининга репрезентативной выборки населения в двух муниципальных образованиях Самаркандской области изучена распространённость ранних нарушений углеводного обмена (НГН, НТГ) и СД2 в данном регионе, её особенности согласно половозрастному составу населения, проведено сравнение полученных данных с данными Государственного Регистра больных сахарным диабетом Самаркандской области. Среди 1000 обследованных, не имевших в анамнезе указаний на предиабет и СД2, выявлено 64 человек с различными нарушениями углеводного обмена. Эти лица получили возможность провести необходимое дообследование и получить адекватную медицинскую помощь.

В последние годы ведущие международные организации, такие как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Американская диабетическая ассоциация (АДА), Международная диабетическая федерация (МДФ), предлагают различные модели проведения скрининга для выявления нарушений углеводного обмена. При этом результаты скрининга во многом зависят от используемых диагностических критериев и метода исследования (определение только гликемии натощак или ОГТТ). Мы провели сравнение различных моделей проведения скрининга на НУО путем определения их чувствительности ($З\epsilon$) и специфичности (Эр) по выявлению НТГ, НГН и СД2, на примере результатов скрининга, проведенного в двух районах Самаркандской области. Были рассмотрены известные модели скрининга, предложенные АДА, ВОЗ и МДФ, а также несколько гипотетически возможных моделей скрининга, предполагающие использование различных критериев НГН и проведения ОГТТ в особых группах. В зависимости от выбора диагностических критериев (АДА или ВОЗ) и метода исследования (определение только глюкозы плазмы

натощак или ОГТТ) рассмотрено восемь моделей проведения скрининга. В результате анализа установлено: выбор модели скрининга (диагностические критерии и методика проведения) существенно влияет на распространённость СД2, НТГ и НГН, что объясняется различной чувствительностью моделей по выявлению нарушений углеводного обмена. Только рекомендации ВОЗ, 1999 года, принятые в данном исследовании за «золотой стандарт», обладают наибольшей чувствительностью для выявления СД2 и НТГ (модель 1). При этом наименьшей чувствительностью ($Ze=0,61$) по выявлению СД2 обладает модель скрининга, при которой измерение глюкозы плазмы проводится только после нагрузки 75 г глюкозы (модель 3). Полный отказ от проведения ОГТТ, предусмотренный при проведении скрининга по критериям ВОЗ, но без ОГТТ (модель 2) и при следовании рекомендациям АДА, 2003 (модель 4) не позволяет выявить лиц с НТГ, и приводит к снижению чувствительности скрининга по выявлению СД2 ($Ze=0,81$ в обоих случаях). Консенсус АДА и МДФ (модель 5) позволяет значительно сократить число ОГТТ (на 27,0 %) минимально снижая чувствительность по выявлению СД2 ($Ze=0,95$).

При использовании любых моделей, предусматривающих сокращение числа ОГТТ, наблюдается значительное снижение чувствительности метода для выявления НТГ (от 0,29 при использовании модели 8 до 0,71 при использовании модели 5). ОГТТ можно не проводить лицам с глюкозой плазмы натощак менее 4,7 ммоль/л, если скрининг направлен только на выявление СД2, и лицам с глюкозой плазмы натощак менее 4,2 ммоль/л, если цель скрининга - выявление и НТГ, так как исключение из дальнейшего обследования этих лиц не влияет на показатели распространённости нарушений углеводного обмена.

Используя данные, полученные в ходе скрининга, была произведена оценка влияния возраста и индекса массы тела (ИМТ) на глюкозу плазмы натощак (ГПН) и через два часа после нагрузки глюкозой (ГП через 2 часа) у мужчин и женщин без нарушений углеводного обмена. Установлено, что

у лиц без нарушений углеводного обмена уровень глюкозы плазмы натощак и через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы в ходе ОГТТ увеличивался с возрастом.

Прогнозируемое увеличение глюкозы плазмы в зависимости от возраста описывается уравнением кубической модели регрессии. У лиц с нормогликемией существуют определённые тендерные различия в уровне глюкозы. Так, глюкоза плазмы натощак выше у мужчин ($p=0,001$), в то время как глюкоза плазмы через 2 часа после нагрузки достоверно выше ($p<0,001$) у женщин. С увеличением индекса массы тела у лиц с нормогликемией наблюдалась слабая положительная корреляция глюкозы плазмы натощак у женщин. Достоверной корреляции между индексом массы тела и глюкозой плазмы натощак у мужчин, уровнем глюкозы плазмы через 2 часа после нагрузки, как у мужчин, так и у женщин получено не было. Требующим дальнейшего исследования является факт, что у мужчин в два раза чаще, чем у женщин (37,7% и 17,6%, соответственно) наблюдался так называемый «парадоксальный ответ» в ходе проведения ОГТТ (снижение глюкозы плазмы после нагрузки 75 г глюкозы). Кроме того, у мужчин более чем в четыре раза чаще, чем у женщин глюкоза плазмы через 2 часа снижалась менее 3,3 ммоль/л (5,9% и 1,5%, соответственно).

Проводя анализ результатов скрининга и сравнивая полученные данные с официальной статистикой (данные Регистра больных сахарным диабетом Самаркандской области) установлено, что распространённость всех видов нарушений углеводного обмена в целом составляла до 27,1%, а СД2 - 9,4%. Без учета данных скрининга, распространённость СД2 в обследуемом регионе оказалась заниженной в 4,3 раза. Распространённость диагностированных нарушений углеводного обмена в выборке (1000 человек) взрослого населения Самаркандской области составляла 24,9%, в том числе НГН - 8,8%, НТГ - 5,1%, НГН+НТГ - 3,8% и СД2 - 7,2%. Распространённость нарушений углеводного обмена с возрастом нарастала, достигая максимума 4 (8%>) у лиц старше 70 лет,

причем распространённость РНУО значительно возростала в группе 41-50 лет (до 16,9% с 8,1% в группе 31-40 лет), а процент лиц с СД2 резко возрастал после 50 лет (до 10,5% и более), до этого оставаясь на уровне менее 3%, постепенно повышаясь в следующие возрастные декады.

Существенных тендерных различий в распространённости СД2 во всех возрастных группах (за исключением лиц в возрасте 31-40 и 41-50 лет, где случаев диабета у мужчин не отмечалось, а распространённость среди женщин составила 2,19% и 4,01%, соответственно получено не было ($p > 0,05$)). Суммарная распространённость РНУО в возрастных группах 31-40 лет и в возрасте старше 70 лет достоверно ($p < 0,05$) была выше у лиц женского пола (в 2,5 и 1,4 раза, соответственно), оставаясь в других возрастных группах на сопоставимом уровне.

При сравнении данных распространённости СД2 по полу и возрасту, полученных при скрининге, с данными Регистра больных СД Самаркандской области, наблюдались существенные различия. Так, по данным Регистра распространённость СД2 у женщин во всех возрастных группах старше 40 лет была почти в два раза выше чем у мужчин, оставаясь одинаковой у лиц в возрасте 18-40 лет. По данным скрининга, у мужчин 31-50 лет случаев СД2 в обследованной группе выявлено не было, а у женщин данной возрастной категории частота СД2 была на порядок выше, чем регистрируемая. В целом, распространённость выявленного в ходе скрининга СД2 во всех возрастных группах превышала регистрируемую. Обращает внимание значительное преобладание диагностированного СД2 в возрастной группе 51-60 лет (т.е. у лиц трудоспособного возраста), причём у мужчин распространённость впервые выявленного СД2 превышала известную более чем в пять раз (11,49% и 2,27%, соответственно), в то время как у женщин этой возрастной группы разница составляла 2,8 раза (10,25% и 3,69%, соответственно).

Распространённость различных НУО среди населения двух муниципальных образований Самаркандской области имела определённые особенности. В частности, суммарная распространённость впервые

выявленного СД2 среди женщин в г. Самарканда была несколько ниже, чем у мужчин (7,05% и 8,88%, соответственно, $p > 0,05$), а в Тайлакском районе впервые выявленный диабет встречался чаще у женщин (7,68% и 5,11%), соответственно, причем это различие достоверно $\sim p < 0,05$).

При этом по данным Регистров больных сахарным диабетом этих муниципальных образований СД2 встречался чаще у женщин, чем у мужчин (в 2,7 и в 2,2 раза в Тайлакском районе и г. Самарканда, соответственно). Данные особенности распространённости нарушений углеводного обмена требуют, по-видимому, дальнейшего изучения.

Распространённость трёх компонентов метаболического синдрома (собственно гипергликемия, ожирение и артериальная гипертензия) среди лиц с ранними нарушениями углеводного обмена достигала 33,7%, а при впервые выявленном СД2-57,5%, причём максимальная распространённость ожирения (65%) и артериальной гипертензии (81%>) наблюдалась у больных с впервые выявленным СД2, несколько ниже (58% и 79%, соответственно) у лиц с сочетанием НГН+НТГ.

Для оценки влияния терапии метфогамма и акарбозой в сочетании с модификацией образа жизни на развитие сахарного СД2 у больных с РНУО с применением математического моделирования параметров кинетики глюкозы в ходе внутривенного теста толерантности к глюкозе (ВТТГ) было проведено открытое рандомизированное исследование. В исследование было включено 64 пациентов (39 женщин, 25 мужчин) с ранними нарушениями углеводного обмена, в том числе с нарушенной гликемией натощак (НГН) -19 человек, нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) -30 человека, с сочетанием НГН+НТГ -15 человек.

Математическое моделирование параметров кинетики глюкозы в ходе ВТТГ (скорости элиминации глюкозы из крови (^-индекс) и продукции глюкозы печенью (//-индекс)) позволяет приблизиться к раскрытию патофизиологического механизма обратного развития ранних нарушений углеводного обмена. В частности, показано, что ведущим механизмом положительного влияния метфогаммаа и акарбозы у лиц с

НТГ и НГН было снижение метаболической нагрузки на механизмы элиминации глюкозы инсулинзависимыми тканями, однако способ снижения этой нагрузки отличается при использовании метфогаммаа и акарбозы. На фоне лечения метфогамма снижалась продукция глюкозы печенью (//-индекс на 25%), что отражает известное влияние метфогаммаа на углеводный обмен. При этом скорость элиминации глюкозы из крови (Ag-индекс) также снизилась (на 9%), что, вероятно, может отражать адаптационный механизм уменьшения элиминации глюкозы тканями на фоне снижения поступления глюкозы из печени в кровь, предотвращающий гипогликемию. На фоне лечения акарбозой динамика показателей углеводного обмена оказалась другой: продукция глюкозы печенью незначительно увеличилась (на 3,5%) и при этом скорость элиминации глюкозы из крови снизилась (на 14%). В группе контроля увеличилась как продукция глюкозы печенью (на 36%), так и скорость элиминации глюкозы из крови (на 17%), что может свидетельствовать об ухудшении метаболических процессов, т.к. увеличивающаяся продукция глюкозы печенью требует всё более высокой скорости элиминации глюкозы из крови для поддержания гомеостаза углеводного обмена. Кроме того, установлено, что применение у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена метфогаммаа, в отличие от акарбозы и контроля, снижает инсулинорезистентность (IR-НОМА-2 на 29%).

В итоге, назначение метфогаммаа в суточной дозе 1700 мг в течение 6 месяцев приводило к нормализации углеводного обмена у 33,3% лиц, имевших исходно ранние нарушения углеводного обмена, переход в СД2 отмечался в 26,7% случаев. Прием акарбозы в суточной дозе 150 мг в приводил к нормализации углеводного обмена, соответственно у 40,0% лиц, переход в СД2 наблюдался в 20,0% случаев. В группе контроля случаев нормализации гликемии не отмечено, а переход в СД2 имел место у 40% лиц с ранними нарушениями углеводного обмена.

Выводы

Выбор модели скрининга (диагностических критериев и методики проведения) влияет на показатели распространенности НТГ, НГН и СД2, что объясняется различной чувствительностью моделей по выявлению нарушений углеводного обмена. Рекомендации ВОЗ для проведения скрининга, принятые в 1999 и вновь утверждённые в 2006 году, обладают наибольшей чувствительностью по выявлению СД2 и НТГ. Использование упрощенных моделей, предусматривающих сокращение числа ОГТТ, приводит к значительному снижению чувствительности метода для выявления НТГ (Зе от 0,71 до 0,29).

Распространённость всех нарушений углеводного обмена в обследованном регионе составляла 27,1%, в том числе СД2 - 9,4%. Распространённость ранее диагностированных нарушений углеводного обмена составляла 24,9%, в том числе НГН - 8,8%, НТГ - 5,1%, НГН+НТГ - 3,8% и СД2 - 7,2%. Таким образом, реальная распространённость СД2 в обследуемом регионе выше регистрируемой в 4,3 раза.

Распространённость нарушений углеводного обмена увеличивалась с возрастом. При этом, распространённость ранних нарушений углеводного обмена значительно возросла после 40 лет от 8,1% в возрастной группе 31-40 лет до 16,9% в возрастной группе 41-50 лет, достигая максимума (35,4%) у лиц старше 70 лет. Распространённость СД2 возросла после 50 лет от 3,0% в возрастной группе 41-50 лет до 10,6% в возрастной группе 51-60 лет, достигая максимума также у лиц старше 70 лет (12,6%). Существенных тендерных различий в распространённости СД2 во всех возрастных группах (за исключением лиц в возрасте 31-40 и 41-50 лет, где случаев диабета у мужчин не отмечалось, а распространённость среди женщин составила 2,19% и 4,01%, соответственно) получено не было ($p > 0,05$). Суммарная распространённость РНУО в возрастных группах 31-40 лет и в возрасте старше 70 лет достоверно ($p < 0,05$) была выше у лиц женского пола (в 2,5 и

1,4 раза, соответственно), оставаясь в других возрастных группах на сопоставимом уровне.

У лиц без нарушений углеводного обмена уровень глюкозы плазмы натощак и через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы в ходе ОГТТ увеличивался с возрастом. С увеличением индекса массы тела у лиц с нормогликемией наблюдалась слабая положительная корреляция глюкозы плазмы натощак у женщин. Достоверной корреляции между индексом массы тела и глюкозой плазмы натощак у мужчин, уровнем глюкозы плазмы через 2 часа после нагрузки, как у мужчин, так и у женщин получено не было. У лиц с нормогликемией имели место определённые тендерные различия в уровне глюкозы: глюкоза плазмы натощак была выше у мужчин ($p=0,001$), в то время как глюкоза плазмы через 2 часа после нагрузки достоверно выше ($p<0,001$) у женщин.

Применение метформина в суточной дозе 1700 мг в течение 6 месяцев приводило к нормализации углеводного обмена у 40,3% лиц с НТГ и НГН, переход в СД2 не отмечался. Прием акарбозы в суточной дозе 150 мг в приводил к нормализации углеводного обмена, соответственно у 33,4 % лиц, переход в СД2 наблюдался в 4,7 % случаев. В группе контроля случаев нормализации гликемии отмечено не было, а переход в СД2 имел место у 16,7 % лиц с ранними нарушениями углеводного обмена.

Практические рекомендации

Высокая распространённость диагностированных ранних нарушений углеводного обмена и сахарного диабета 2 типа среди населения Самаркандской области обуславливают необходимость проведения скрининговых программ, особенно в группах риска.

При проведении скрининга ранних нарушений углеводного обмена целесообразно использовать рекомендации ВОЗ, 1999 года. Если цель скрининга - выявление только СД2, то возможно использование рекомендаций консенсуса АДА и МДФ, 2005 года (проведение ОГТТ только у лиц с НГН, определяемой по критериям АДА), т.к. с помощью этого можно значительно сократить число ОГТТ (на 27,0%), сохраняя высокую чувствительность метода ($Ze=0,95$).

Использование метформина в дозе 1700 мг/сутки в сочетании с коррекцией образа жизни может являться эффективным средством для предотвращения прогрессирования ранних нарушений углеводного обмена в сахарный диабет 2 типа.

Список литературы

- 1.Александров Ан. А. Комментарии кардиолога к Рекомендациям по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям ESC-EASD 2007. «Сахарный диабет» 2008; №1: С.94-С.96.2
2. Аметов А.С.,Доскина Е.В. Современные подходы к лечению сахарного диабета 2-го типа и его осложнений. «Проблемы эндокринологии»,№3,2012г,Том 58 С 61-65.3
- 3.Аметов А.С.,Абаева Ф.Т.Современный возможности интенсификации сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. «Проблемы эндокринологии»№6,2012 г,Том 58 С 49- 53.
- 4.Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Разнообразие механизмов действия акарбозы и её роль в профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. «Клиническая фармакология и терапия» 2004; том 13, №4: С.1-С.5.
- 5.Асадов Д.А,Арипов Т.Ю , Исмоилов С.И.,Клиническое руководство по диагностике,лечению и профилактике,сахарного диабета у взрослых в первичном звене здравоохранения.Организация и управления здравоохранением.№10(52),2014г.С53-63.
- 6.Асадов Д.А,Арипов Т.Ю , Исмоилов С.И.,Клиническое руководство по диагностике,лечению и профилактике, сахарного диабета у взрослых в первичном звене здравоохранения.Организация и управления здравоохранением.№11(53),2014г.С56-67.
- 7.Вайчулис И.А., Шапошник И.И., Вайчулис Т.Н. Результаты скрининга сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена среди работающего населения Челябинска: «Сахарный диабет», 2006, №4, С. 51-С.55.
- 8.Вербовой А.Ф., Н.А.Барабанова. Фармакоэпидемиологический анализ терапии сахарного диабета 2-го типа в амбулаторной практике. «Проблемы эндокринологии»,2009,№4,Том 55,С.3-С.5
9. Дедов И.И. Резолюция ООН по сахарному диабету. «Сахарный диабет», 2007, №1: С.2-С.3.

10. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Инсулиновая резистентность и роль гормонов жировой ткани в развитии сахарного диабета. Пособие для врачей. Москва, 2005: ГУП «Медицина для Вас»: С.31-С.57.
11. Дедов И.И., Чазова Т.Е., Сунцов Ю.И.: Эпидемиология сахарного диабета. Москва, «Медицина для Вас», 2003, С. 3-С.6, С.36-С.37, С.45-С.50.
12. Демидова Т.Ю., Галиева О.Р. Профилактика и управление предиабетическими нарушениями углеводного обмена у больных с метаболическим синдромом. «Ожирение и метаболизм», №4 (13), 2007; С.19-С.24.
13. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. Приложение №2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 6 (6); Москва 2007: С.4-С.6.
14. Древаль А.В., И.В.Мисникова, И.А.Барсуков, Р.С.Тишенина. Возможности профилактики сахарного диабета 2-го типа у лиц с ранним нарушениями углеводного обмена «Проблемы эндокринологии», № 5, 2008г, Том 54.С 3-7.
15. Древаль А.В., Древаль О.А., Старостина Е.Г. Непрерывное мониторирование гликемии в клинической практике и новые методы анализа его результатов. «Проблемы эндокринологии», 4-2013г, Том 59., С 41-50.
16. Древаль А.В., Мисникова И.В., Барсуков И.А., Восемь моделей скрининга нарушения углеводного обмена. «Проблемы эндокринологии», №6, 2008 г. Том 54.С 3-8
17. Исмоилов С.И. «Диабет в Узбекистане» Методическое пособие Ташкент 2014г.
18. Исмоилов С.И. «Эндокринологиядан танланган маърузалар» Тошкент 2005г.

- 19.Исмоилов С.И.Эндокринологическая служба в Узбекистане. Организация и управление здравоохранением.,№7,(25) 2012г.С 42-53.
- 20.Исмоилов С.И.Основные показатели эндокринологической службы Республики Узбекистан.(по состоянию на 01.01.2014г.) Ташкент 2014.
- 21.Кононенко И.В., О.М.Смирнова.Значение комплексного контроля гликемии при сахарном диабете 2-го типа.«Проблемы эндокринологии»,№5, 2010 г,Том 56,С 43-С 52.
- 22.МамедовМ.Н. Метаболический синдром - больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения. Пособие для врачей; Москва, 2006: С.22-С.24.
23. Мисникова И.В.,Древаль А.В, Барсук И.А. Новый подход к проведению скрининга для выявления ранних нарушений углеводного обмена. «Проблемы эндокринологии»,№1,2011 г.,Том 57,С 80-86.
- 24.Нажмутдинова Д.К.« Эндокринология умумий амалиёт шифокори фаолиятида»Методическое пособие Ташкент 2005 г.
- 25.Определение и диагностика сахарного диабета и промежуточных гипергликемий. Отчёт совета ВОЗ/МДФ (опубликовано ВОЗ в 2006). Перевод на русский язык Аббосходжаевой JT.С. под ред. проф. Исмаилова С.И. Ташкент, 2007; Endokrin Print: С.1-С.32.
- 26.Остроухова Е.Н.Выявление и лечение сахарного диабета 2-го типа – проблема междисциплинарная.«Проблемы эндокринологии»,№1,2013г.,Том 59,С 44-49.
- 27.Рекомендации по лечению сахарного диабета, предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Рабочая группа по диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, 2007. «Сахарный диабет», 2008; №1: С.86-С.92.
- 28.Сунцов Ю.И.,Маслова О.В.,Дедов И.И.Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки лечебно-профилактической помощи больным.№1,2010г.,Том 56.С 3-9.

- 29.Исмоилов С.И. Организация и управление здравоохранением. 2012; № 7.С.46-С.51.
- 30.Старостина Е.Г., Древаль А.В. Бигуаниды в лечении сахарного диабета. Москва, 2000; Медпрактика: С.28-С.37.
- 31.Файнзильберг Л. С. К вопросу о полезности диагностических методов в задачах скрининга. «Управляющие системы и машины» 2002; № 6: С.11-С.18.
- 32.Чазова И.Е., Мычка В.Б., Беленков Ю.Н. и др. Первые результаты Российской программы по изучению эффективности применения Акарбозы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертонией (АПРЕЛЬ) «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» № 3 (6), 2004, С. 66-С.73.
- 33.Чазова И.Е., Мычка В.Б., Беленков Ю.Н. Основные результаты программы АПРЕЛЬ. Consilium Medicum 2005; Приложение 2: С. 18- С.22.
- 34.Шестакова М.В. Комментарии эндокринолога к Рекомендациям по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям ESC-EASD 2007. «Сахарный диабет», 2008; №1: С. 97-С.99.
- 35.Шишкина Н.С., Супцов Ю.И., Болотская Л.Л. и др. Распространённость сахарного диабета типа 2 (по данным скрининга). «Сахарный диабет», 2005, №2, С.7-С.9.
- 36.Шестакова Е.А., Ильин А.В., Деев А.Д., Шестакова М.В., Дедов И.И. Регуляция секреции глюкагона гормонами инкретинового ряда у лиц с факторами риска сахарного диабета 2-го типа. «Проблемы эндокринологии», №1, 2014г. Том 60. С 32-36.
- 37.Эндокринология. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007: С.268- С.270.
- 38.Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK, et al. Insulin secretion and action in subjects with IFG and IGT. Results from Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. Diabetes 2006; 55: P. 1430-1435.
- 39.Am. College of Physicians. The effect of diet and exercise or Metformin on metabolic syndrome. ANJ 2005; 142 (8): P/1-42.

40. Amos A., McCarty D., Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997; 14 (suppl 5): S1-S5.
41. Balkau B, Bertrais S, Ducimetiere P, Eschwege E. Is there a glycaemic threshold for mortality risk? *Diabetes Care* 1999; 22: P.696-699.
42. Balkau B, Hillier T, Vierron E, D'Hour A, Lepinay P, Royer B, Born C: Comment to: Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, et al. (2004): Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 2005 (48): P.801 -802.
43. Basu R, Breda E, Oberg AL, Powell CC, Dalla Man C, Basu A, et al. Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance: contribution of alterations in insulin secretion, action, and clearance. *Diabetes*. 2003; 52: P.1738- P.1748.
44. Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glumer C, Carstensen B, Ramachandran A, Dong Y, Gao W. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 2004; 47: P. 1396-1402.
45. Britt E, Hudson SM, Blampied NM. Motivational interviewing in health settings: a review. *Patient Educ Couns* 2004; 53: P. 147-155.
46. Brun J.F., Fedou C., Mercier J. Postprandial reactive hypoglycemia. *Diabetes & Metabolism (Paris)*, 2000, 26: P.337 -- P.351.
47. Brunner EJ, Witte DR, Fuller JH, et al. Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study. *Diabetes Care* 2006; 29: P. 26-31.
48. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: P. 2796-803.
49. Burrin and Alberti. What is Blood Glucose: Can it be Measured? *Diabetic Medicine* 1990; 7: P. 199-206.(50).

- 50.Chang AM, Halter JB. Aging and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; 284: P.7-P.12.
- 51.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 Jul 23; 290 (4): P. 486-494.
- 52.Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: P. 2072-2077.
53. Cowie C, Rust K, Byrd-Holt D. et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2006; 29 (6): P. 1263-1268.
- 54.D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, Jacobs E, Kuwa K, Kulpmann WR, Larsson L, Lewenstam AJ, Maas AH, Mager G, Naskalski JW, Okorodudu AO. Approved IFCC Recommendation on Reporting Results for Blood Glucose (Abbreviated). *Clinical Chemistry* 2005; 51: P. 1573-1576.
- 55.de Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CDA, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ: Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: the Hoorn study. *JAMA* 285: P.2109 - P.2113, 2001.
- 56.de Vegt F, Dekker JM, Stehouwer CDA, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. The 1997 American Diabetes Association criteria versus the 1985 World Health Organization criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance: poor agreement in the Hoorn Study. *Diabetes Care* 1998; 21: P. 1686-1690.
- 57.DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 1998; 317: P. 371-375.
- 58.Diabetes Association. Diabetes and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2004; 27 (Suppl. 1): S5-S10.

59. Dowse GK, Zimmet PZ, King H: Relationship between prevalence of impaired glucose tolerance and NIDDM in a population. *Diabetes Care* 1991, 14: P. 968-974.
60. Dreval A.V. 2003. An indirect estimation of hepatic glucose production in IVGTT; simple and reliable calculation of glucose kinetics parameters. *Diabetes and Metabolism*, August 2003, 18th International Diabetes Federation Congress, Paris 24-29, 2003, Abstract 1934.
61. Dreval A.V. Seven subtypes of diabetes mellitus revealed in IVGTT. Abstract PI-14, p.74. Abstract book, European Congress of Endocrinology, 3-7 Sept 2005, Goteborg, Sweden.
62. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997; 46: P. 701-710.
63. Einorin D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr. Pract.* 2003; 9: P. 237-252.
64. Engelgau M.M., Narayan V., Herman W. *Diabetes care* 2000; Vol. 23, 10, p. 1563 - 1580.
65. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: P. 356-359.
66. Gliimer C, Jorgensen T, Borch-Johnsen K. Prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in a Danish population: The Inter 99 study. *Diabetes Care* 2003; 26: P. 2335-40.
67. Hamman R. Late-breaking trials. Program and abstracts of the the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10-14, 2005; San Diego, California. Presented June 12, 2005.
68. Hanefeld M,- Temelkova-Kurtchiev T. Control of post-prandial hyperglycemia - an essential part of good diabetes treatment and prevention of cardiovascular complications. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2002; 12 (2): P. 98-107.

69. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Scientific Division, Working Group on Selective Electrodes IFCC recommendation on reporting results for blood glucose. *Clinica Chimica Acta* 2001; 307: P. 205-209.
70. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes care* 2001; 24: P.
71. Jeon C.Y., Lokken R.P., Hu F.B., Van Dam B.M. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 744-752.
72. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for critical appraisal. *Diabetes Care* 2005; 28: P. 2289-2304.
73. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follman DA, Sullivan G, Quon MI. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: P. 2402-2410.
74. Kelly IE, Han TS, Walsh K, et al. Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: P. 288-93.
75. Ko G., Wai H., Tang J. Effects of Age on Plasma Glucose Levels in Non-diabetic Hong Kong Chinese. *Croat Med J.*, 2006 October; 47(5): P.709- P
76. Kutty VR, Soman CR, Joseph A, Kumar KV, Pisharody R. Random capillary blood sugar and coronary risk factors in a south Kerala population. *J Cardiovasc. Risk.*, 2002; 9: P.361-P.367.
77. Laube H. Acarbose. An update of its therapeutic use in diabetes treatment. *Clin. Drug. Invest.* 2002; 22 (3): P. 141-156.
78. Lauritzen T, Griffin S, Borch-Johnsen K, Wareham NJ, Wolffenbuttel BHR, Rutten G, et al. The ADDITION study: proposed trial of the cost-effectiveness of an intensive multifactorial intervention on morbidity and mortality among people with Type 2 diabetes detected by screening. *Int J Obes* 2000; 24 (Suppl 3): S6-S11.

79. Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Chitson P, Zimmet PZ: Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999; 42: P. 1050-1054.
80. Soderberg S, Zimmet P, Tuomilehto J, et al. High incidence of type 2 diabetes and increasing conversion rates from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in Mauritius. *Journal of Internal Medicine* 2004; 256: P. 37-47.
81. Sorkin, JD, Muller DC, Fleg JL, Andres R. The relation of fasting and 2- h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality. Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care* 2005; 28: P. 2626-2632.
82. Targerson J. XENDOS - a Unique Advantage Abstract Book Satellite Symp, May 2003, Helsinki.
83. The DECDOA Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian Cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26: P. 1170-11780.
84. The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 161: P.397 - P.405, 2001.
- 85.3-115. The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group: Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and no cardiovascular diseases? *Diabetes Care* 26: P.688 - P.696, 2003.
86. The DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European Cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26: P. 61-69.