



СЕКЦИЯ
«СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ»



М.Н. Корнеева, Е.А. Поддубская,
Б.У. Марданов, Е.Н. Дудинская

Ранние нарушения углеводного обмена в кардиологической практике: диагностика и лечение

под редакцией профессора Мамедова М.Н.

Москва
2017

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное учреждение
**Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины**

**М.Н. Корнеева, Е.А. Поддубская,
Б.У. Марданов, Е.Н. Дудинская**

Ранние нарушения углеводного обмена в кардиологической практике: диагностика и лечение

*под редакцией профессора
М.Н. Мамедова*

www.gnicpm.ru
101000, Петроверигский переулок, 10
Москва, 2017

Авторы:

к.м.н. Корнеева М.Н., к.м.н. Поддубская Е.А,
к.м.н. Марданов Б.У., к.м.н. Дудинская Е.Н.

Рецензент — главный научный сотрудник ФГБУ «Эндокринологический Научный Центр» Министерства Здравоохранения Российской Федерации Отдела кардиологии и сосудистой хирургии, доктор медицинских наук, Бондаренко Ирина Зиятовна

Ранние нарушения углеводного обмена в кардиологической практике: диагностика и лечение: пособие / М.Н. Корнеева, Е.А. Поддубская, Б.У. Марданов, Е.Н. Дудинская. Под ред. М.Н. Мамедова. М.: ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, 2017. 108 с., илл.

ISBN 978-5-9905730-9-3

В пособии представлены данные о методах выявления и лечения ранних нарушений углеводного обмена в системе первичного здравоохранения. Приводятся определение, критерии диагностики ранних нарушений углеводного обмена, стратификация по группам риска, лечебные и профилактические мероприятия для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. В приложении представлена шкала прогнозирования сахарного диабета и алгоритмы лечения лиц с ранними нарушениями углеводного обмена.

Пособие предназначено для кардиологов, терапевтов, участковых врачей, неврологов, эндокринологов и клинических ординаторов.

Пособие утверждено к публикации Ученым Советом ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

© ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 2017

ISBN 978-5-9905730-9-3

Содержание

Глава I. Определение и классификация нарушений углеводного обмена.....	9
Глава II. Эпидемиологические аспекты сд и ранних нарушений углеводного обмена.....	19
Глава III. Континуум развития нарушений углеводного обмена.....	33
Глава IV. Связь ранних нарушений углеводного обмена с другими ФР ХНИЗ.....	39
Глава V. Вклад предиабета в развитие сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.....	55
Глава VI. Диагностика ранних нарушений углеводного обмена в клинической практике.....	73
Глава VII. Немедикаментозная коррекция ранних нарушений углеводного обмена.....	85
Глава VIII. Лекарственная терапия предиабета в клинической практике.....	93
Заключение.....	105
Приложение 1. Алгоритмы ведения пациентов с предиабетом.....	107

Список сокращений

ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities
DECODE	Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe
DPP	Diabetes Prevention Program
EuroHeart	Euro Heart Survey
EASD	Европейское общество по изучению сахарного диабета
FINDRISC	Finnish Diabetes Risk Score
HbA1c	гликированный гемоглобин
IDF	International Diabetes Federation
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluatio
АГ	Артериальная гипертония
АДА	Американская Диабетическая Ассоциация
АО	абдоминальное ожирение
ВГН	высокая гликемия натощак
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГЛЖ	Гипертрофия левого желудочка
ГНИЦПМ	Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
ГПН	глюкоза плазмы натощак
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДЛП	дислипидемия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
ИР	инсулинорезистентность
МС	метаболический синдром
МТ	масса тела
МФД	Международная Федерация Диабета

НГН	нарушенная гликемия натощак
НТГ	нарушенная толерантность к глюкозе
НФА	низкая физическая активность
ОР	отношение рисков
ПГ	постприандиальная гипергликемия
ПРИМА	Продукт модифицированного высвобождения в лечении пациентов со стабильной стенокардией
РФ	Российская Федерация
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
вч.СРБ	высокочувствительный С реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	триглицериды
ТТГ	тест толерантности к глюкозе
ФН	физические нагрузки
ФР	факторы риска
ХНИЗ	хронические неинфекционные заболевания
ХС	холестерин
ЧСС	частота сердечных сокращений

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы число пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа неуклонно растет. По данным международных организаций СД является одним из распространенных неинфекционных заболеваний, как в развитых, так и развивающихся странах мира. Эксперты ВОЗ рассматривают СД медико-социальной проблемой цивилизации с огромным экономическим ущербом. По официальным данным затраты на лечение и уход за пациентами с СД весьма существенны и в будущем могут стать непосильной ношей для системы здравоохранения. Совокупные прямые ежегодные затраты, связанные с СД в России составляют 12,5 млрд долларов США. При этом 91 % этих затрат было связано с лечением осложнений СД, медицинской помощью в амбулаторных условиях, госпитализацией и другими видами лечения.

На сегодняшний день актуальным является не только вторичная профилактика микро- и макрососудистых осложнений СД, но и выявление ранних нарушений углеводного обмена, оценка риска развития СД среди лиц трудоспособного возраста и проведение мер с целью первичной профилактики СД. Проспективные исследования свидетельствуют, что подобные меры могут уменьшить вероятность развития СД и его осложнений.

В настоящее время Министерство здравоохранения Российской Федерации поставило одной из приоритетных задач усиление и совершенствование профилактического направления в отношении основных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), к числу которых относится и СД. Попытка найти эффективные способы профилактики СД оправдана, так как предупредительные меры могут позволить избежать развития заболевания, сохранив

трудоспособность пациента, предупредить прогрессирование патологического процесса, что в свою очередь позволит уменьшить затраты на лечение, сохранить качество жизни и увеличить продолжительности жизни.

В пособии представлены данные об определении и классификации нарушений углеводного обмена, данные эпидемиологических исследований об их распространенности, связи с другими факторами риска (ФР). Подробно анализируется вклад предиабета в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и СД. Авторы приводят данные результатов многолетних клинических исследований, проведенных в ФГБУ ГНИЦПМ по изучению связи ранних нарушений углеводного обмена и риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Практический интерес представляют критерии диагностики ранних нарушений углеводного обмена, стратификация по группам риска, лечебные и профилактические мероприятия для предотвращения ССЗ и СД. В приложении в качестве обобщения клинических исследований и международных рекомендаций по фармакотерапии предиабета приводится упрощенная схема-алгоритм лечения лиц с ранними нарушениями углеводного обмена в клинической практике.

Настоящее пособие предназначено для кардиологов, терапевтов, участковых врачей, неврологов, эндокринологов и клинических ординаторов.

Авторы будут признательны за отзывы и предложения, которые можно отправить по электронному адресу mmamedov@mail.ru.

Глава I

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Выделяют несколько типовых форм нарушений углеводного обмена: гипогликемии, гипергликемии, гликогенозы, гексоз- и пентоземии, агликогенозы [1].

Гипогликемии — состояния, характеризующиеся снижением уровня глюкозы плазмы крови ниже нормы. Гипергликемия — это повышение уровня сахара в крови и представляет собой нарушение соотношения между его всасыванием, синтезом и утилизацией. В эндокринологической практике основным заболеванием, связанным с нарушением углеводного обмена, является СД [2].

СД с точки зрения современной позиции можно определить, как группу метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией вследствие нарушения синтеза инсулина и/или его биологического действия [3]. Хроническое повышение уровня глюкозы в крови приводит к повреждению и к дисфункции различных органов и их систем — в особенности зрительной, нервной, мочевыделительной и сердечно-сосудистой.

Определены четыре главные клинические формы СД в зависимости от этиологии: СД 1 типа, СД 2 типа, «другие специфические типы» СД и «гестационный СД» (табл. 1).

Для **СД 1 типа** характерно стремительное разрушение бета-клеток поджелудочной железы, что вызывает дефицит инсулина, а в дальнейшем приводит и к абсолютному дефициту инсулина. Считается, что СД 1 типа чаще развивается у молодых людей с асте-

Этиологическая классификация диабета

- I. **СД 1 типа** (разрушение β -клеток, как правило абсолютная инсулиновая недостаточность)
 - A. иммунно-опосредованный
 - B. идиопатический

- II. **СД 2 типа** (может быть результатом как резистентности к инсулину, так и секреторной недостаточности)

- III. **Гестационный СД**

- IV. **Другие специфические типы**
 - A. Генетические дефекты функционирования β -клеток
 - 1. Хромосома 12, HNF-1 α (MODY3)
 - 2. Хромосома 7, глюкокиназа (MODY2)
 - 3. Хромосома 20, HNF-4 α (MODY1)
 - 4. Хромосома 17, HNF-1 β (MODY5)
 - 5. Хромосома 2, NeuroD1 (MODY6)
 - 6. Очень редкие формы (MODY 7, MODY 8, MODY 9)
 - 7. Митохондриальная мутация ДНК
 - 8. Транзиторный неонатальный диабет
 - 9. Перманентный неонатальный диабет
 - 10. Другие
 - B. Генетически обусловленные нарушения биологического действия инсулина

- D. **Эндокринопатии**
 - 1. Акромегалия
 - 2. Синдром Кушинга
 - 3. Глюкагонома
 - 4. Феохромоцитома
 - 5. Гипертиреоз
 - 6. Соматостатинома
 - 7. Альдостерома
 - 8. Другие

- E. **СД, индуцированный лекарствами или химическими веществами**
 - 1. Вакор
 - 2. Пентамидин
 - 3. Никотиновая кислота
 - 4. Глюкокортикоиды
 - 5. Тиазиды
 - 6. Дилантин
 - 7. Тиреоидные гормоны
 - 8. α -адреномиметики
 - 9. β -адреномиметики
 - 10. β -адреноблокаторы
 - 11. α -интерферон
 - 12. диазоксид
 - 13. Другие

- A. **Инфекции**
 - 1. Врожденная краснуха
 - 2. Цитомегаловирус
 - 3. Другие

- B. **Редкие формы иммунологически опосредованного диабета**
 - 1. Антитела к инсулину
 - 2. Антитела к рецепторам инсулина
 - 3. «Stiff-man» –синдром (синдром «ригидного человека»)
 - 4. Аутоиммунный полигландулярный синдром I и II типа

- | | |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Инсулинорезистентность типа А 2. Лепречаунизм 3. Синдром Робсона-Менденхолла 4. Липоатрофический диабет 5. Другие <p>С. Заболевания экзокринной части поджелудочной железы</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Панкреатит 2. Травма/панкреатэктомия 3. Опухоли 4. Муковисцидоз 5. Гемохроматоз 6. Фиброкалькулезная панкреатопатия 7. Другие | <ol style="list-style-type: none"> 5. ИРЕХ-синдром 6. Другие <p>Н. Другие генетические синдромы, иногда связанные с диабетом</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Синдром Дауна 2. Синдром Тернера 3. Синдром Вольфрама 4. АтаксияФридрейха 5. Миотоническая дистрофия 6. Порфирия 7. Синдром Прадера-Вилли 8. Хорея Гентингтона 9. Синдром Клайнфельтера 10. Синдром Лоренса-Муна-Бидля 11. Другие |
|---|--|

ническим телосложением и проявляется полиурией, жаждой, потерей массы тела и постепенным развитием кетоза. Но известно, что СД 1 типа может развиваться также в любом возрасте [2, 4], он прогрессирует латентно, а недостаточность инсулина может развиваться годами. У больных с СД 1 типа вырабатываются аутоантитела к белкам панкреатических бета-клеток (например, декарбоксилазе глутамату, протеин-тирозин фосфатазе, транспортёру цинка и инсулина), что может проявить себя как острая манифестация диабета, так и его медленное проявление. Аутоантитела к островковым клеткам — маркёр СД 1 типа определяются не у всех пациентов и с годами уменьшаются. Данный тип диабета более характерен для европеоидной расы [5, 6].

В отличие от СД 1 типа СД 2 типа характеризуется комбинацией инсулинорезистентности (ИР) и недостаточностью бета-клеток, связанных с ожирением (по абдоминальному типу), низкая, это основные ФР для СД 2 типа. В раннюю стадию СД 2 типа развивается ИР и нарушается первая фаза — секреции инсулина, что приводит к постпрандиальной гипергликемии (ПГ). Для второй фазы характерно нарушение ответа на инсулин стойкой гипергликемией [7, 8]. СД 2 типа обычно страдают лица старшего возраста, до 90% всех взрослых

больных диабетом. Но в связи с увеличением распространённости ожирения среди европейской и не европейской молодёжи, наблюдается динамика роста заболевания СД 2 типа среди более молодого возраста. В табл. 2 приведены отличительные признаки состояний.

Таблица 2

Основные различия СД 1 и 2 типов

Признак	СД 1 типа	СД 2 типа
Возраст к началу заболевания	Молодой, обычно до 30 лет	Старше 40 лет
Начало болезни	Острое	Постепенное (месяцы и годы)
Масса тела	Снижена	В большинстве случаев ожирение
Пол	Несколько чаще болеют мужчины	Чаще болеют женщины
Выраженность клинических симптомов	Резкая	Умеренная
Течение диабета	В части случаев лабильное	Стабильное
Кетоацидоз	Склонность к кетоацидозу	Как правило, не развивается
Уровень кетоновых тел в крови	Часто повышен	Обычно в пределах нормы
Анализ мочи	Наличие глюкозы и часто — ацетона	Обычно наличие глюкозы
Сезонность начала заболевания	Часто осенне-зимний период	Отсутствует
Инсулин и С-пептид плазмы	Абсолютная инсулиновая недостаточность и снижение С-пептида	В норме или относительная инсулиновая недостаточность
Состояние поджелудочной железы	Значимое уменьшение количества β -клеток, их деструкция и дегрануляция, снижение или отсутствие в них инсулина, островок состоит из α -, d - и PP-клеток	Количество островков и процентное содержание b -, a -, d -и PP-клеток в пределах возрастной нормы

Признак	СД 1 типа	СД 2 типа
Лимфоциты и другие клетки воспаления в островке-инсулит	Присутствуют в первые недели заболевания	Обычно отсутствуют
Частота СД у родственников I степени родства	Меньше 10%	Более чем у 20%
Лечение	Диета, терапия инсулином	Диета (редукционная), пероральные сахароснижающие препараты (реже инсулин)
Поздние осложнения	Преимущественно микроангиопатии	Преимущественно макроангиопатии
Антитела к островкам поджелудочной железы	Обнаруживаются почти во всех случаях в первые недели заболевания	Обычно отсутствуют
Генетические маркеры	Сочетание с HLA-B8, B15, DR3, DR4, Dw4	Гены системы HLA не отличаются от здоровой популяции
Конкордантность у монозиготных близнецов	Меньше 50%	Больше 90%

Гестационный диабет развивается во время беременности. После родов обычно возвращается эугликемия, но такие женщины имеют в будущем более высокий риск СД 2 типа. Мета-анализ исследований позволил установить, что постепенное развитие СД 2 типа характерно для женщин, имевших гестационный диабет [9–11]. По данным крупного канадского исследования, риск развития СД 2 типа после гестационного был равен 4% в течение 9 месяцев после родов и 19% — в течение 9 лет [12].

Другие специфические типы диабета включают: 1) единичные мутации генов, ведущие к редким формам СД, таким как диабет взросления у молодых людей; 2) вторичный СД после ряда заболеваний (например, панкреатит, травма или операция на поджелудочной железе); 3) лекарственный или химически индуцированный СД.

С 2011 года понятие тяжести СД в формулировке диагноза исключено. Тяжесть СД определяется наличием осложнений, характеристика которых указана в диагнозе (табл. 3) [13]. После формулировки диагноза указывается индивидуальный целевой уровень гликемического контроля. Выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии (табл. 4).

В связи с введением индивидуализированных целей терапии понятия компенсации, субкомпенсации и декомпенсации в формулировке диагноза у взрослых пациентов с СД также нецелесообразны [12, 13].

Таблица 3

Требования к формулировке диагноза при СД

- СД 1 типа (2 типа) или СД вследствие (указать причину)
- Диабетические микроангиопатии:
 - ретинопатия (указать стадию на правом глазу, на левом глазу);
 - состояние после лазеркоагуляции сетчатки или оперативного лечения (если проводились) от... года
 - нефропатия (указать стадию альбуминурии и хронической болезни почек)
- Диабетическая нейропатия (указать форму)
- Синдром диабетической стопы (указать форму)
- Диабетическая нейроостеоартропатия (указать стадию)
- Диабетические макроангиопатии:
 - ИБС (указать форму)
 - Хроническая сердечная недостаточность (указать функциональный класс)
 - Цереброваскулярные заболевания (указать какие)
 - Хроническое облитерирующее заболевание артерий нижних конечностей (указать стадию)
- Сопутствующие заболевания, в том числе:
 - Артериальная гипертензия (указать степень, риск сердечно-сосудистых осложнений)
 - Дислипидемия

Очень важно обращать внимание на метод диагностики, когда интерпретируются данные гликемии. Это относится как к уровню глюкозы, так и к гликированному гемоглобину (HbA1c).

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c¹

	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ ⁴ < 5 лет
² Нет тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	< 6,5 %	< 7,0 %	< 7,5 %
Есть тяжелые макрососудистые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0 %	< 7,5 %	< 8,0 %
Данным целевым уровням HbA1c будут соответствовать следующие целевые значения пре- и постприандиального уровня глюкозы плазмы²			
HbA1c, % ³	Глюкоза плазмы натощак/перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л	
< 6,5	< 6,5	< 8,0	
< 7,0	< 7,0	< 9,0	
< 7,5	< 7,5	< 10,0	
< 8,0	< 8,0	< 11,0	

¹ Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам. Целевые значения гликемического контроля для этих категорий больных рассмотрены в соответствующих разделах.

² Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП 3 ст. и выше, деменция.

³ Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6 %

⁴ ОПЖ — ожидаемая продолжительность жизни.

Наряду с различными типами СД в понятие нарушений углеводного обмена включен и предиабет, к которому согласно определению ВОЗ относятся: нарушенная гликемия натощак (НГН), нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и сочетание НТГ и НГН. Как правило, предиабет является промежуточным звеном СД 2 типа. Но у части пациентов он может и не конвертироваться в СД, и может

выступить в качестве самостоятельного ФР ССЗ и других хронических неинфекционных заболеваний [14, 13]. Эти аспекты будут рассмотрены в отдельных главах представленного пособия.

Список литературы

1. Патология физиология: учебник / Литвицкий П.Ф.— 4-е изд., 2009, 496 с.
2. Никонова Т.В. Современные аспекты патогенеза сахарного диабета 1 типа. Сахарный диабет. 2006; 3:59–64.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». Из-во МИА Москва 2012; 6–7.
4. Зотова Т.Ю. Основы патогенеза сахарного диабета. Уч.-мед. пособие. М.: издательство РУДН; 2002–21 с.
5. Hoto-Delarche F, Drexhage HA. Immune cells, pancreas development, regeneration and type 1 diabetes. Trends Immunol. 2004; 25:222–229.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care Volume 37, Supplement 1, January 2014; S81–90.
7. Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. CMAJ: Canadian Medical Association journal Journal de l'Association Medicale Canadienne 2008;179:229–234.
8. Marré ML, Profozich JL, Coneybeer JT, Geng X, Bertera S, Ford MJ, Trucco M, Piganelli JD. J Autoimmun. 2016 May 9. pii: S0896–8411 (16) 30051–8.
9. KAT2B Is Required for Pancreatic Beta Cell Adaptation to Metabolic Stress by Controlling the Unfolded Protein Response. Cell Rep. 2016 May 3; 15 (5): 1051–1061.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. Diabetes Care 2014;37 (Suppl. 1): S14–S80.
11. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes melli-

tus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 1773–1779.

12. *Bruno G, Runzo C, Cavallo-Perin P, Merletti F, Rivetti M, Pinach S, et al.* Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30–49 years: the population-based registry in the province of Turin, Italy. *Diabetes Care* 2005;28:2613–9.
13. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 8-й выпуск. М.: 2017, стр. 12.
14. *Unwin N., Shaw J., Zimmet P., Alberti G.* Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabetes Med* 2002; 19:1–17.

Глава II

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СД И РАННИХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

В последние десятилетия распространенность нарушений углеводного обмена и СД в частности, приобрела характер пандемии, как в развитых, так и в развивающихся странах мира (рис. 1) [1]. По последним данным, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более, чем в 2 раза, и к концу 2015 года достигла 415 млн человек [2]. Согласно прогнозам Международной федерации диабета 2040 году СД будет страдать 642 млн человек [2]. Столь стремительный рост заболеваемости СД послужил причиной принятия Резолюции ООН 61/225 от 20.12.2006 о сахарном диабете, а в 2011 году — Политической декларации ООН, обращенной к национальным системам здравоохранения, с призывом создавать многопрофильные стратегии в области профилактики инфекционных заболеваний и борьбы с ними, где особое внимание привлечено к проблеме СД, как одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения. В Российской Федерации (РФ), как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД. По данным федерального регистра СД в РФ на конец 2016 г. состояло на диспансерном учете 4.35 млн человек (3,0% населения), из них: 92% (4 млн) — СД 2 типа, 6% (255 тыс.) — СД 1 типа и 2% (75 тыс.) — другие типы СД [4]. Однако, эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, резуль-

таты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что диагностируется лишь 50% случаев СД 2 типа. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 8–9 млн человек (около 6% населения), что представляет чрезвычайную угрозу для долгосрочной перспективы, поскольку значительная часть пациентов остается не диагностированными, а, следовательно, не получают лечения и имеют высокий риск развития сосудистых осложнений.

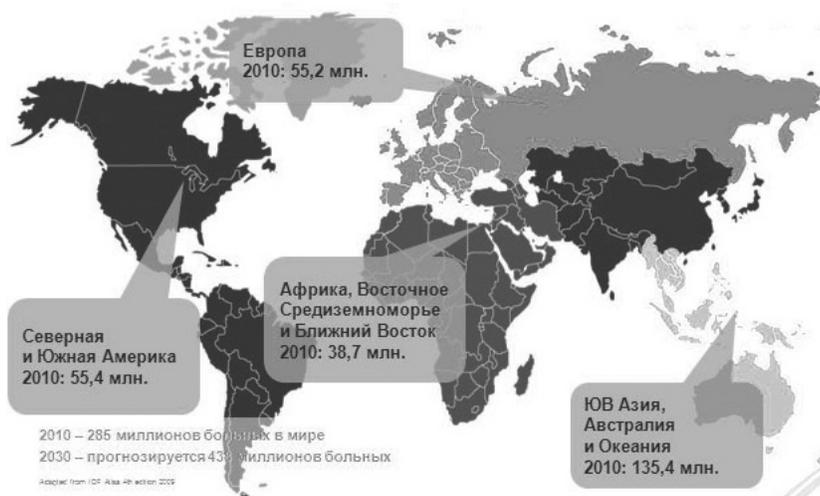


Рис. 1. Распространенность СД во всем мире, согласно данным International Diabetes Federation (IDF) у лиц от 20 до 79 лет

Одной из основных причин смерти в Европейских странах является СД и его осложнения [1, 5]. СД 2 типа является наиболее распространенной формой диабета и количество лиц, страдающих диабетом увеличивается наряду с ростом культурных и социальных изменений. В странах с высоким уровнем дохода практически в 91% случаях выявляется именно СД 2 типа. Наблюдается общая тенденция роста диабета и к 2040 году предполагается увеличение числа лиц, страдающих СД до 642 млн человек. Важность проблемы

заключается в том, что более чем у половины больных СД, особенно в развивающихся странах заболевание остается не диагностированным. По оценкам IDF примерно 193 млн людей с ранними нарушениями углеводного обмена остаются не диагностированными [6].

Эпидемиологический обзор по регионам планеты, согласно данным IDF, показывает, что в Африке количество больных СД в 2014 году составляло 22 млн человек (распространенность 5,1%). Наибольшие показатели распространенности регистрируются на острове Реюньон (15,4% от общей популяции), следом идут — Сейшеллы (12,1%), Габон (10,7%) и Зимбабве (9,7%). Особенностью эпидемиологической обстановки региона является то, что большинство случаев СД 1 типа у детей остаются не диагностированными, но даже в случаях своевременной диагностики данная категория пациентов не в состоянии придерживаться соответствующего мониторинга и инсулинотерапии, что служит причиной высокой частоты ранней смертности. Данный факт объясняет достаточно низкие показатели распространенности СД 1 типа в странах Африки. Смертность по причине СД в регионе составляет 8,6%, и 76,4% летальных исходов зафиксирована среди лиц младше 60 лет. При этом показатель смертности у женщин практически в 2 раза превышает таковой среди мужчин.

В Европе эпидемиологические показатели широко варьируют по различным странам, входящих в ее состав. Общее количество больных СД составляет 52 млн человек (33,1% не диагностированных больных), что соответствует 1 случаю на 13 человек взрослой популяции. При этом Турция имеет наибольший показатель распространенности СД — 14,8%, а в РФ, ввиду высокой численности населения, зарегистрировано наибольшее количество пациентов (10,9 млн человек). Последний показатель, впрочем, значительно отличается от данных Государственного регистра больных СД (ГРСД), завершившегося в 2012 году. В то же время в Азербайджане зарегистрирована минимальная распространенность заболевания, где количество больных с СД составляют всего 2,4% от совокупной популяции. В странах Европы возраст рассматривается как один из основных факторов риска развития СД, так как удельный вес населения старше 50 лет превышает 37%. К 2035 году прогнозируется уве-

личение данного показателя до 44%. Помимо сказанного, Европа характеризуется наибольшим количеством детей с СД 1 типа среди всех регионов IDF (около 129 300 детей) и с частотой регистрации новых случаев до 20000 в год [6]. Странами-лидерами по количеству больных детей СД 1 типа являются Германия, Великобритания и Россия. По результатам 2013 года 1 из 10 случаев смерти приходится на осложнения СД (общее количество — 619 тыс.). При этом отмечается некоторое превалирование показателя смертности среди лиц женского пола [7].

Распространенность СД в странах *Ближнего Востока* и *Северной Африки* составляет 9,7% взрослой популяции или 37 млн больных, и к 2035 году прогнозируется увеличение показателя практически в 2 раза (до 68 млн человек). Данный факт обусловлен бурным экономическим развитием ряда стран и старением населения. Порядка 25 млн женщин страдают гестационным СД, что в последующем может служить риском развития СД 2 типа. Саудовская Аравия является страной с наибольшим количеством больных СД 1 типа в регионе. Смертность от СД составила 368 тыс. случаев в 2013 году, при этом около половины случаев зарегистрированы у лиц младше 60 лет.

Страны *Северной Америки* и *Карибского бассейна* занимают второе место в мире по количеству больных СД — 39 млн человек. Распространенность составляет 11,4% взрослой популяции. К 2035 году прогнозируется увеличение количества больных до 50,4 млн человек. Наибольшая распространенность СД характерна для Бразилии (15,9%), Гайяны (15,9%) и Кюрасао (14,5%), в то время как по количеству больных СД лидируют США (24,4 млн человек) и Мексика [6].

Последние эпидемиологические данные по СД в нашей стране получены по результатам работы системы online Госрегистра СД включающего 46 регионов РФ осуществляющего в полном соответствии с нормами Федерального закона № 152-ФЗ «О персональных данных» от 27.07.2006 г., в соответствии с Приказами Минздрава РФ № 193 от 31.05.2000, № 405 от 15.11.2001 и № 899 нот 12.11.2012) на 01.01.2015 представлены в табл. 1. С учетом количества пациентов в Республике Крым и г.Севастополе официальный показатель распространенности СД в РФ (85 регионов РФ)

на 01.01.2015 г. — 4,094 млн больных, что составляет 2,8% населения РФ (на 01.01.2015 г. по оценке Росстата в РФ было зарегистрировано 146 310 418 постоянных жителей) [4].

Таблица 1

Число больных СД в России по данным Государственного регистра на 01.01.2015 г.

Возрастные группы	СД 1 типа		СД 2 типа		Всего	
	Абс. значения	На 100 тыс	Абс. значения	На 100 тыс	Абс. значения	На 100 тыс
Дети	20454	85,7	412	1,6	20866	87,3
Подростки	10112	119,4	346	5,3	10458	200,7
Взрослые	309896	259,3	3 704344	2854,6	4014240	3113,9
Всего	340462		3705102		4045564	

За 5 летний период количество больных с СД увеличилось на 23% (рис. 2–4). Преимущественно увеличение распространенности СД отмечается за счет СД 2 типа: на 835 тыс. пациентов за 5 лет, что подтверждает глобальные мировые тенденции роста распространенности увеличения доли СД 2 типа среди общего количества пациентов с СД. Лиц страдающих СД 1 типа в РФ стало на 46 тыс. пациентов больше за 5-летний период во всех возрастных группах.

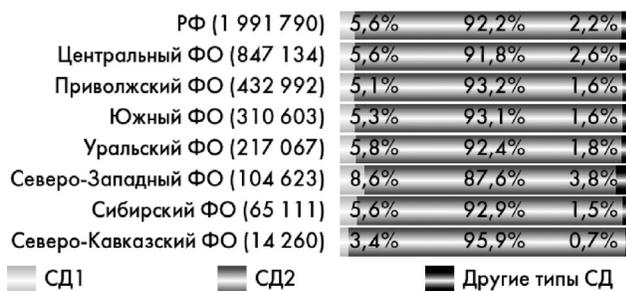


Рис. 2. Структура распределения по типам СД, 31 регион РФ (01.01.2015 г.).

Особое внимание стоит уделить значительному увеличению показателей распространенности СД среди подростков: со 183,5/100 тыс. до 195,4/100 тыс.; в группе детей: с 80,6 до 85,7/100 тыс. пациентов.

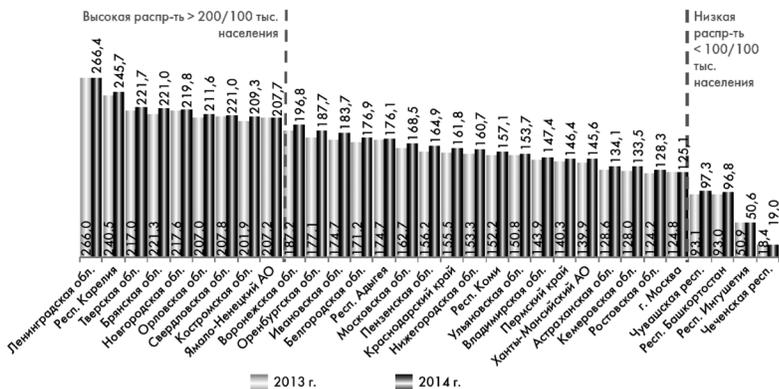


Рис. 3. Распространенность СД 1 типа на 100 тыс. населения, 31 регион РФ, 01.01.2015.

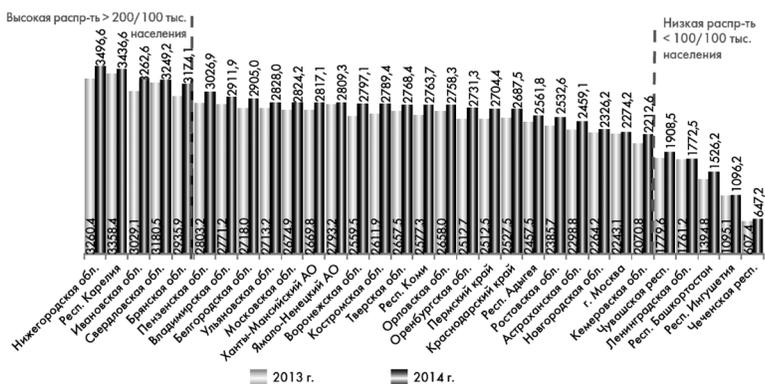


Рис. 4. Распространенность СД 2 типа на 100 тыс. населения, 31 регион РФ, 01.01.2015.

В многоцентровом европейском исследовании DECODE с участием различных популяций выявлены некоторые закономерности распространённости СД [8]. Так, среди европейцев распространённость СД растёт с возрастом в независимости от пола. Она составляет <10% у лиц моложе 60 лет, 10–20% среди лиц 60–69 лет, 15–20% — старше 70 лет. Примерно столько же людей обнаружили асимптомное течение СД при скрининговом обследовании. Это оз-

начает, что в течение жизни риск «получить» СД у европейца составляет в среднем 30–40% [9].

Согласно литературным данным, средние концентрации глюкозы плазмы через 2 ч после еды у европейцев увеличиваются с возрастом, особенно после 50 лет. У женщин ПГ значительно выше, чем у мужчин, особенно после 70 лет (возможно, это связано с меньшей продолжительностью жизни у мужчин). Средние концентрации глюкозы плазмы натощак незначительно увеличиваются с возрастом. В возрасте 30–69 лет у мужчин они выше, чем у женщин, а после 70 лет увеличиваются у женщин. Его частота составляет менее 10% в возрасте до 60 лет, 10–20% — в возрасте 60–69 лет и 15–20% — в старческом возрасте (в таком же проценте выявляется бессимптомный СД. Эти данные свидетельствуют о том, что пожизненный риск развития СД в европейской популяции составляет 30–40% [10–12].

В то время как СД 1 типа встречается гораздо реже, но по-прежнему отмечается количественный рост примерно на 3% ежегодно, в частности, среди детей. Примерно у 86 000 детей ежегодно развивается СД 1 типа [1]. Вопрос динамического роста, медицинской и социальной значимости СД остро стоит на сегодняшний день, тем более, когда наблюдается рост СД 2 типа среди детей и подростков. Основными ФР развития СД 2 типа у детей и подростков являются избыточная масса тела, избыточное калорийное питание, гиподинамия, наслаивающиеся на периоды гормональной перестройки (препубертатный и пубертатный), а также наличие СД 2 типа у родителей.

Таким образом, распространенность ранних нарушений углеводного обмена имеет важное значение ввиду ее высокой конверсии в СД и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. За последние 15 лет проведено ряд крупных эпидемиологических исследований по оценке частоты ранних нарушений углеводного обмена (рис. 5).

По данным IDF 318 млн человек во всем мире (6,7% взрослых) имеют НТГ и в подавляющем большинстве (69,2%), это люди, живущие в странах с низким и средним уровнем дохода. К 2040 году согласно прогнозам ожидается количественный рост людей с НТГ

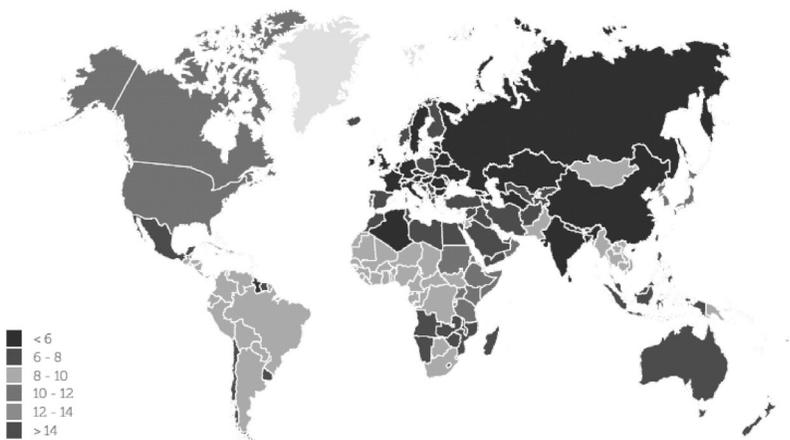


Рис. 5. Частота распространности ранних нарушений углеводного обмена во всем мире в возрасте от 20 до 79 лет, 2015 г.

до 482 млн (7,8% взрослого населения) (рис. 6). 50,1% из которых в возрасте до 50 лет (159 млн человек) и имеют высокий риск конверсии в СД 2 типа. Эта возрастная группа будет по-прежнему иметь самый высокий показатель численности людей с НТГ (рис. 7).

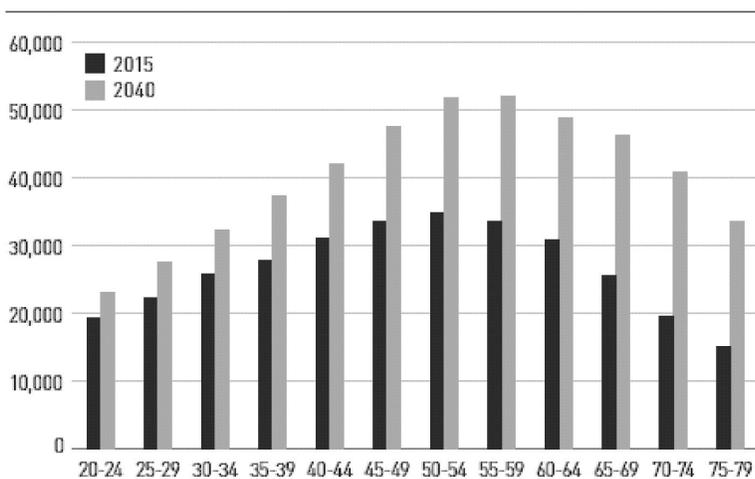


Рис. 6. Количество людей с НТГ по возрастным группам, 2015 г. и 2040 г.

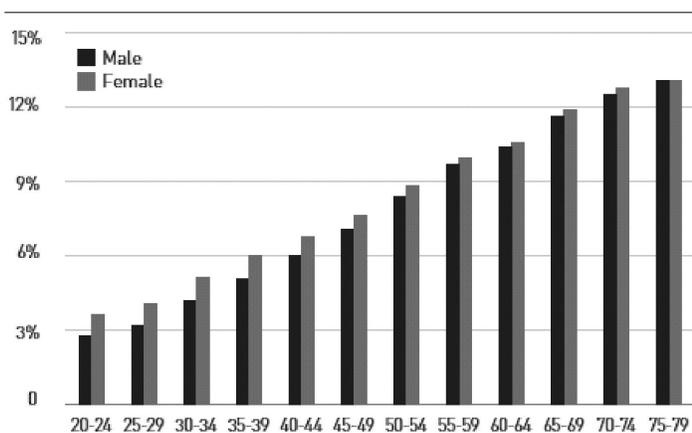


Рис. 7. Распространенность НТГ (%) по возрасту (20–79 лет) и полу 2015 г.

В 2040 году в этой возрастной группе ожидается рост лиц с СД 2 типа до 209 млн человек. Согласно данным IDF самая высокая распространенность НТГ в Северной Америке и Карибском регионе —15,0%, в то время как в Европе зафиксирован самый низкий показатель распространенности 4,8% (табл. 2).

Таблица 2

Количество людей с НТГ в десяти странах мира в возрасте 20–79 лет в 2015 г и в 2040 г.

Rank	Country/territory	2015 Number of people with impaired glucose tolerance	Rank	Country/territory	2040 Number of people with impaired glucose tolerance
1	India	36.5 million	1	India	63.6 million
2	United States of America	35.8 million	2	United States of America	42.8 million
3	Indonesia	29.0 million	3	Indonesia	36.8 million
4	China	26.7 million	4	China	34.6 million
5	Japan	11.9 million	5	Mexico	18.0 million
6	Brazil	11.0 million	6	Brazil	16.7 million
7	Mexico	10.7 million	7	Pakistan	15.1 million
8	Pakistan	7.9 million	8	Nigeria	12.9 million
9	Nigeria	6.3 million	9	Japan	10.7 million
10	Republic of Korea	5.2 million	10	Ethiopia	10.6 million

На основании мета-анализа 8 крупных популяционных исследований показал, что во всем мире около 300 миллионов людей страдают НТГ, что в два раза больше по сравнению с числом больных СД 2 типа.

Среди западных стран, встречаемость лиц с НТГ составляет на 10–25% чаще, чем с НГН. Эпидемиологические исследования демонстрируют зависимость риска развития СД 2 типа с НТГ, возрастом, расовой принадлежностью и степенью ожирения, что в среднем составляет до 5% в год [11–13].

Европейские эксперты представили данные по распространенности НТГ от 10% до 25%, где также была показана распространенность СД и НТГ по результатам ПГ. Так, у мужчин частота встречаемости СД 2 типа и НГН оказалась выше, чем у женщин, а частота развития СД у пациентов с НТГ и НГН — примерно одинаковая. С НТГ связано большее число новых случаев СД 2 типа, чем с НГН (рис. 8) [17].

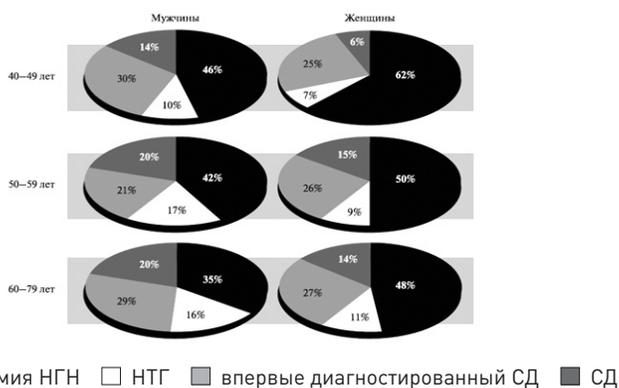
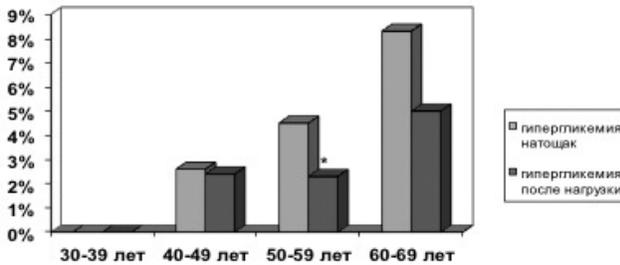


Рис. 8. Распространенность нарушений углеводного обмена в популяции

В рамках многоцентрового эпидемиологического исследования (в 7 крупных городах РФ, с общим числом респондентов — 10 000 человек, отобранных случайным методом) по выявлению 20 факторов риска ССЗ, определялись уровни гликемии натощак и через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы [14]. Согласно данным завершеного исследования в отдельно взятом городе Приволжского фе-



* $p < 0,05$ достоверность различия по частоте между гипергликемией натощак и после нагрузки;
 # $p < 0,05$ достоверность различия по сравнению с возрастной группой 40–49 лет

Рис. 9. Частота гипергликемии в различных возрастных диапазонах

дерального округа (г. Чебоксары, 1800 человек в случайной выборке лиц в возрасте 30–69 лет) гипергликемия натощак выявлена у 3,9%, тогда как гипергликемия после нагрузки встречалась у 2,5% респондентов. В данном исследовании изучены возрастные особенности гипергликемии натощак и через 2 часа. В случайной выборке лиц в возрасте 30–39 лет нарушения углеводного обмена не выявлены. В возрастном диапазоне 40–49 лет оба вида гипергликемии встречается одинаковой частотой (2,4–2,6%) (рис. 9). В старших возрастных группах отмечается увеличение частоты гипергликемии, преимущественно гипергликемия натощак (в два раза больше по сравнению гипергликемией после нагрузки) [14].

В табл. 3 представлены средние значения глюкозы натощак и через 2 часа после нагрузки, откуда видно, что как среди мужчин, так и женщин с возрастом средние значения сахара натощак достоверно увеличиваются.

Таблица 3

Распределение по возрасту средних и абсолютных значений сахара в крови натощак

Показатель гликемии	Мужчины				Женщины			
	30–39	40–49	50–59	60–69	30–39	40–49	50–59	60–69
Среднее значение	4,32 ± 0,06	4,48 ± 0,07	4,56 ± 0,06 ¹	4,71 ± 0,11 ²	4,31 ± 0,05	4,55 ± 0,06 ²	4,75 ± 0,07 ^{3*}	4,87 ± 0,09 ^{3*}

Абсолютные цифры	3,0– 5,8	3,0– 14,0	3,3– 12,3	3,0– 12,0	1,1– 5,8	3,0– 12,5	3,2– 16,4	3,2– 13,0
---------------------	-------------	--------------	--------------	--------------	-------------	--------------	--------------	--------------

¹ $p < 0,05$, ² $p < 0,01$, ³ $p < 0,001$ достоверность различия по сравнению с возрастной группой 30–39 лет; * $p < 0,01$ достоверность различия по сравнению с возрастной группой 40–49 лет.

Средние значения сахара после нагрузки 75 г глюкозой оказались выше по сравнению с аналогичным показателем натощак. С возрастом отмечается пропорциональное и статистически значимое увеличение уровня сахара через 2 часа после нагрузки. Эта тенденция выявлена как среди мужчин, так и среди женщин. Сравнительный анализ показателей сахара между мужчинами и женщинами показал, что как натощак, так и после нагрузки достоверные различия между этими группами не выявлены (табл. 4).

Таблица 4

Распределение по возрасту средних и абсолютных значений сахара в крови через 2 часа на фоне теста толерантности к глюкозе

Показатель гликемии	Мужчины				Женщины			
	30–39	40–49	50–59	60–69	30–39	40–49	50–59	60–69
Среднее значение	5,17 ± 0,08	5,5 ± 0,1 ¹	5,5 ± 0,08 ³	5,82 ± 0,15 ⁴	5,22 ± 0,07	5,47 ± 0,08 ¹	5,83 ± 0,14*	6,03 ± 0,14**
Абсолютные цифры	3,5– 7,3	3,5– 16,4	3,3– 14,2	3,8– 13,0	3,3–7,8	3,8– 15,6	3,0– 21,3	3,8– 18,4

¹ $p < 0,05$, ² $p < 0,01$, ³ $p < 0,001$, ⁴ $p < 0,0001$ достоверность различия по сравнению с возрастной группой 30–39 лет, * $p < 0,001$ достоверность различия по сравнению с возрастной группой 40–49 лет.

Таким образом, частота СД и ранние нарушения углеводного обмена стремительно растут. По прогнозу, в ближайшее 20 лет эта тенденция будет сохранена. РФ относится к регионам высокого риска развития СД и их осложнений. Однако ранние нарушения углеводного обмена в нашей стране в достаточном объеме не изучены. В целом, предиабет встречается в 1,5–2 раза чаще по сравнению с СД.

Список литературы

1. <http://www.diabetesatlas.org>
2. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition, 2014 update. Online version of IDF Diabetes Atlas. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 7-й выпуск. М.: 2015.
4. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Сахарный диабет. 2015;18 (3): 5–23.
5. Анализ эпидемиологических показателей сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения города Москвы. Калашникова М.Ф., Сунцов Ю.И., Белоусов Д.Ю., Кантемирова М.А., Сахарный диабет. 2014;(3): 5–16.
6. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition 2015; Online version of IDF Diabetes Atlas. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
7. Long-term risk of type 2 diabetes mellitus in relation to BMI and weight change among women with a history of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Diabetologia*. 2015 Jun; 58 (6): 1212–9.
8. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003;26:61–69.
9. *Christensen DL, Witte DR, Kaduka L, et al.* Moving to an A1C-based diagnosis of diabetes has a different impact on prevalence in different ethnic groups. *Diabetes Care* 2010;33:580–582.
10. *Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, et al.* Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:145–150.
11. *Pani LN, Korenda L, Meigs JB, et al.* Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Diabetes Care* 2008;31:1991–1996.
12. *Saaristo TE, Barengo NC, Korpi-Hyovalti E, et al.* High prevalence of obesity, central obesity and abnormal glucose tolerance in the middle-aged Finnish population. *BMC Public Health* 2008;8:423.

13. *Gray LJ, Tringham JR, Davies MJ, Webb DR, Jarvis J, Skinner TC, Farooqi AM, Khunti K.* Screening for type 2 diabetes in a multiethnic setting using known risk factors to identify those at high risk: a cross-sectional study. *Vasc Health Risk Manag.* 2010 Oct 5;6:837–42.
14. *Евдокимова А. А.* Изучение факторов риска и оценка суммарного риска сердечно-сосудистых заболеваний среди городского взрослого населения: диссертация кандидата медицинских наук: 14.01.05 /— Москва, 2010. 99 с.
15. *Largay J.* Case Study: New-Onset Diabetes: How to Tell the Difference Between type 1 and type 2 diabetes. *Clin Diabetes* 2012; 30:25–6.

Глава III

КОНТИНУУМ РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Патогенез или континуум развития СД довольно длительный процесс. В поисках эффективных мер профилактики и выявления ранних маркеров СД ученые проявляют большой интерес к состоянию предиабета, что отражает естественное прогрессирование от нормогликемии к СД 2 типа. Для этого состояния характерно колебание между уровнями гликемии [1].

По данным проспективных исследований, ранний этап нарушения углеводного обмена продолжается в среднем от 5 до 10 лет (рис. 1).



Рис. 1. Континуум СД 2 типа: этапы профилактических мероприятий

Патогенез СД состоит из нескольких этапов, а своевременное вмешательство на ранних стадиях этого процесса предотвращает или замедляет темпы развития этой многогранной патологии [2].

В основе развития гипергликемии лежат три различных механизма:

- снижение инсулин-стимулированной утилизации глюкозы периферическими тканями (скелетные мышцы, жировая ткань и печень) или ИР;
- повышение продукции глюкозы печенью;
- нарушение синтеза и секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы

На сегодняшний день доминирующим является мнение, что причиной развития СД 2 типа является генетически обусловленная ИР, закрепленная в ходе эволюции.

Наличие ИР обеспечивало накопление энергии в виде отложения жира в клетчатке сальника, брыжейки и забрюшинного пространства. Эти запасы способствовали выживанию первобытных людей в условиях голода. В наши дни человек стал вести малоподвижный образ жизни, многократно увеличил количество потребляемого жира и рафинированных углеводов, что, в условиях сохранившейся в генетической памяти ИР к накоплению энергии, ведет к развитию абдоминального ожирения.

Континуум СД состоит из 4 этапов (рис. 2) [2]:

- ИР и компенсаторная гиперинсулинемия без клинической манифестации нарушения углеводного обмена;
- НТГ, проявляющееся в виде повышения уровня глюкозы не менее чем через 2–3 часа после еды;
- начальная стадия СД вследствие снижения базальной секреции инсулина;
- декомпенсация СД в результате выраженного снижения секреции инсулина.

Конверсия НТГ в СД 2 типа зависит от множества причин: наличия ФР ССЗ и СД, образа жизни, социального статуса. Проведенные проспективные исследования показывают, что ежегодная конверсия НТГ в СД 2 типа в различных странах составляет от 1,5% до 7,3% (рис. 3) [3].

Данные мета-анализа проспективных исследований по оценке риска развития СД среди пациентов с наличием тех или иных видов предиабета (рис. 4) демонстрируют наиболее высокий риск раз-

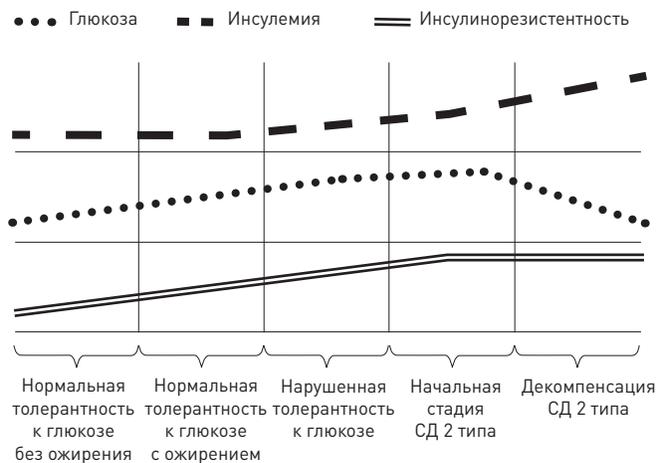


Рис. 2. Этапы развития СД

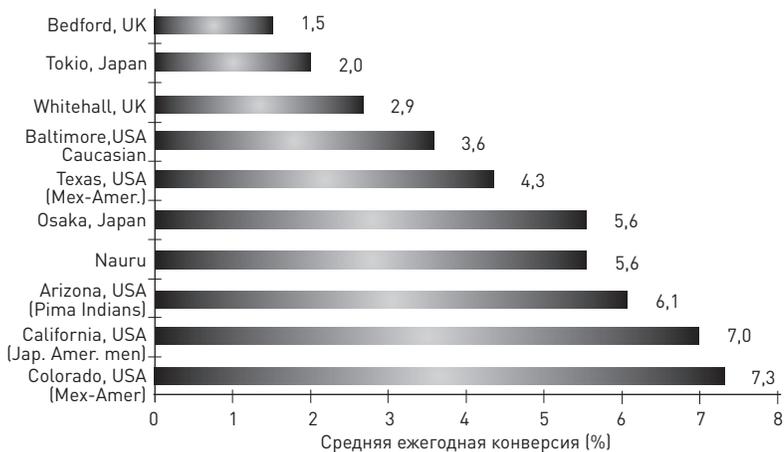


Рис. 3. Ежегодная конверсия НТГ в СД 2 типа

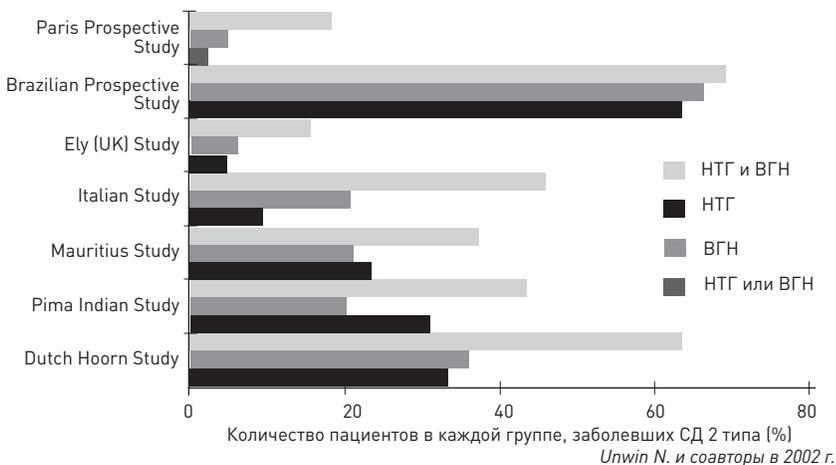


Рис. 4. Предиабет ассоциируется с повышенным риском развития СД 2 типа

вития СД в ближайшие 5 лет у пациентов с сочетанием НТГ и НГН [4].

Однако, в другом обзоре было показано, что, вне зависимости от уровня гликемии натощак, у лиц с ПГ риск развития СД оказался в два раза выше по сравнению с лицами с нормальной гликемией после ТТГ (табл. 1). С другой стороны, выявлена позитивная корреляция между уровнем гликемии натощак и через 2 часа после ТТГ.

Таблица 1

Преимственность выбора НТГ, как предиктора развития СД 2 типа в сравнении с НГН (ADA 2004)

Уровень глюкозы натощак (моль/л)	Гликемический статус на фоне ТТГ	Риск развития СД 2 типа в ближайшие 8 лет
<5,6	Нормальная ТГ	2,4
	НТГ	19,1
5,6–6,0	Нормальная ТГ	9,6
	НТГ	31,1
6,1–6,9	Нормальная ТГ	28,6
	НТГ	59,8

Проблема профилактики СД приобретает общегосударственные масштабы в связи с тем, что проведение скрининга в группах высо-

кого риска не может принести желаемого результата. Необходим системный популяционный подход, для обеспечения которого требуется создание программы скрининга и профилактики на федеральном и региональном уровнях. С учетом высокой конверсии своевременное выявление и коррекция ранних нарушений углеводного обмена имеет медико-социальное значение.

Список литературы

1. *Зотова Т.Ю.* Основы патогенеза сахарного диабета. Уч.-мед. пособие. М.: издательство РУДН; 2002, стр. 20.
2. *Никонова Т.В.* Современные аспекты патогенеза сахарного диабета 1 типа. Сахарный диабет. 2006; 3:59–64.
3. *Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al.* ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013;34 (39): 3035–87.
4. *Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015;38 (1): 140–149.

Глава IV

СВЯЗЬ РАННИХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА С ДРУГИМИ ФР ХНИЗ

Известно, что большинство ХНИЗ, такие как ССЗ, СД, остеопороз, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и т. д. имеют общие факторы риска. В целом, на сегодняшний день известно о более 200 ФР, которые делся на модифицируемые и не модифицируемые, факторы окружающей среды, биологические, социально — поведенческие факторы и т. д. [1–4].

Результаты проспективных исследований свидетельствуют, что одни и те же ФР одновременно могут способствовать к развитию нескольких ХНИЗ. В табл. 1 представлена причинно-следственная связь между 8 основными ФР и ССЗ, СД, онкологическими и респираторными заболеваниями [5–7].

Таблица 1

Общие ФР основных неинфекционных заболеваний

Факторы риска	Сердечно-сосудистые заболевания	Сахарный диабет	Онкологические заболевания	Респираторные заболевания
Курение	+	+	+	+
Избыточное потребление алкоголя	+		+	
Нерациональное питание	+	+	+	+

Окончание таблицы 1

Факторы риска	Сердечно-сосудистые заболевания	Сахарный диабет	Онкологические заболевания	Респираторные заболевания
Недостаток физической активности	+	+	+	+
Ожирение	+	+	+	+
Повышение АД выше 140/90 мм рт. ст.	+	+		
Повышенное содержание глюкозы в крови > 5,6 ммоль/л	+	+	+	
Повышенный уровень холестерина в крови > 5,5 ммоль/л	+	+	+	

ФР могут сочетаться по принципу причинно-следственной связи (ожирение и нарушение углеводного обмена), патогенетического взаимодействия (к примеру метаболический синдром) и механического сочетания (артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии).

В ряде исследований было продемонстрировано, что ранние нарушения углеводного обмена являются не только промежуточным этапом развития СД, но и независимым ФР ССЗ и других ХНИЗ. Существует несколько групп нарушений биологических и поведенческих ФР, при наличии которых у пациентов можно выявить ранние нарушения углеводного обмена. Более того, вероятность выявления ранних нарушений углеводного обмена в кардиологической практике среди лиц с ФР ССЗ высокая. Следовательно, изучение скрининг методов прогнозирования СД и их применение среди лиц с наличием сердечно-сосудистого риска является приоритетом в первичной профилактике СД.

В последние годы в связи с разработкой диагностических основ метаболического синдрома (МС), интерес к ранним нарушениям

углеводного обмена заметно вырос, поскольку предиабет входит в число основных компонентов МС. По данным российского популяционного исследования ПРИМА, 40 % пациентов с МС имеют ранние нарушения углеводного обмена. При диагностике МС необходимо проведение ТТГ, так как 60 % с НТГ уровень гликемии натощак находится в пределах нормы [8].

Британские ученые утверждают, что только у 39 % пациентов, страдающих АГ имеется нормальная толерантность к глюкозе, тогда как у 10 % выявляется НГН, а у 22 % обнаруживается НТГ [9, 10].

В табл. 2 представлены сводные данные о частоте выявления нарушений углеводного обмена при наличии ФР и ИБС.

Таблица 2

Частота нарушений углеводного обмена у лиц с ФР ССЗ и ИБС

ФР	АГ	Дислипидемия	ИБС
Нормогликемия	39 %	44,4 %	43 %
НТГ	22 %	17,7 %	31 %
НГН	10 %	8,3 %	6 %
СД	15 %	29,7 %	20 %

Анализ литературы свидетельствуют, что лица, имеющие такие ФР как: низкая физическая активность (НФА), абдоминальное ожирением (АО), с наследственная отягощенность по СД (родственники первой степени родства, страдающие СД), дислипидемия (гиперТГ, низкий уровень ХС ЛВП), АГ, жировая дистрофия печени, женщины с синдромом поликистозных яичников, мужчины с эректильной дисфункцией, лица с проявлениями атеросклероза (ИБС, инсульт, перемежающая хромота), повторными инфекциями кожи, необъяснимой усталостью — имеют высокий риск развития СД.

В исследовании MRFIT показано, что АГ ассоциируется с 23-кратным увеличением абсолютного риска сердечно-сосудистой смертности у больных с СД 2 типа по сравнению с пациентами без СД. У лиц с СД в 35–75 % случаях сердечно-сосудистые и почечные осложнения связаны с повышенным АД [11]. Такие же результаты были и в исследовании HOT [12]. Среди больных с СД риск сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистая смертность были в 2–3 раза выше у больных с целевым уровнем ДАД 90 мм рт. ст. по сравнению

с больными, у которых достигнутый уровень АД был 80 мм рт. ст. [13].

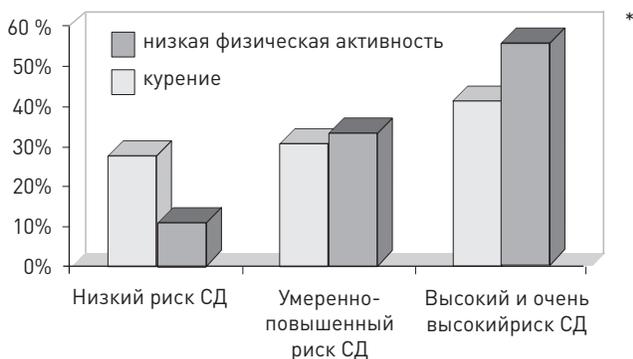
Особый интерес представляет АГ, являющейся одним из частых причин обращения в учреждения первичного здравоохранения. В проведенном исследовании, в ГНИЦ ПМ было показано, что у 37% пациентов, страдающих АГ диагностируется НТГ, из них у 32% выявляется все основные компоненты метаболического синдрома (МС).

Оценка связи ФР ССЗ с высоким риском развития СД

Повышенный риск развития ССЗ у лиц с СД может лишь частично объяснить наличие синдрома гипергликемии. В значительной мере, риск развития ССЗ среди лиц с предиабетом и СД увеличивается за счет сопутствующих ФР, таких как ожирение, АО, АГ, дислипидемия, курение и т. д.

В серии исследований, проведенных в ФГБУ ГНИЦПМ были рассмотрены ряд основных и метаболических ФР ССЗ, в когорте лиц с различным уровнем риска развития СД. По данным опроса проанализированы частота курения и низкая физическая активность (НФА) в группах мужчин с различными уровнями риска развития СД. Курение является одним из ФР развития ССЗ и ежегодно от курения умирает около 4 млн человек, и количество смертей по данным прогнозов будет только увеличиваться [14]. 77% обследуемых мужчин на момент обследования курили, и частота курения в группах с различным риском развития СД была сопоставима. В целом, среди курильщиков около 30% имеют низкий или умеренно-повышенный риск развития СД, тогда как доля лиц с высоким и очень высоким риском развития СД оказался на 10% больше, что составляет 41,1% (рис. 1).

Увеличение риска развития СД ассоциируется с повышением частоты НФА. Если среди мужчин с НФА лица с низким уровнем риска развития СД составляют 10,8%, то у пациентов с умеренно-повышенным риском развития СД этот показатель в 3 раза больше и составляет 33,5%. Наибольшее число мужчин с НФА имеют высо-



* $p < 0,01$ достоверность различия между группами низкого и высокого и очень высокого риска развития СД.

Рис. 1. Риск развития СД у курящих мужчин и лиц с НФА

кий и очень высокий риск развития СД — 55,7%. Другими словами, каждый второй мужчина с НФА имеет высокий и очень высокий риск развития СД, что достоверно больше по сравнению с группой низкого риска СД.

Распространенность АГ в исследуемых нами группах мужчин с различным риском развития СД сильно варьирует: среди лиц с АГ и различным сердечно-сосудистым риском каждый пятый имеет низкий риск развития СД, у каждого третьего выявляется умеренно-повышенный риск развития СД, а высокий и очень высокий риск развития СД диагностируется у каждого второго мужчины. Аналогичная тенденция отмечается и по гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), определенная по ЭКГ критериям.

В таблице 3 представлены средние значения антропометрических и гемодинамических показателей (ОТ, ИМТ, систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) среди лиц с различным уровнем риска развития СД.

Согласно полученным результатам средние показатели антропометрических (ОТ и ИМТ) и гемодинамических (САД, ДАД и ЧСС) параметров между группами не различались, хотя отмечается некоторая тенденция к их увеличению по мере нарастания риска развития СД. Это в первую очередь, относится к ОТ, ИМТ и АД.

**Средние значения ФР ССЗ, полученные с помощью
инструментальных исследований**

Антропометрические и гемодинамические параметры	Низкий риск СД	Умеренно-повышенный риск СД	Высокий и очень высокий риск СД
ОТ, см	88,6±6,0	96,8±5,5	100,5±5,6
ИМТ, кг/м ²	24,7±1,7	27,3±2,5	28,7±2,2
САД, мм рт. ст.	136,7±17,7	144,5±17,4	154,8±16,0
ДАД, мм рт. ст.	85,7±11,2	89,8±8,0	94,1±8,5
ЧСС, уд/мин	73,6±6,4	75,4±6,5	75,5±7,6

В рамках клинических исследований был проведен также частотный анализ по выявлению связи антропометрических и гемодинамических нарушений с различным уровнем риска развития СД (табл. 4). АО и в целом ожирение являются важными ФР развития не только ССЗ, но и в первую очередь СД 2 типа [15, 16]. Такие параметры, как ОТ и ИМТ, являются важными составляющими шкалы прогнозирования риска развития СД [17–19]. Мы целенаправленно проанализировали частоту этих нарушений в группах мужчин с различным уровнем риска развития СД. Главным образом хотелось бы найти ответ на вопрос: Как часто АО и ожирение ассоциируются с прогнозируемым риском развития СД в когорте мужчин с различным уровнем сердечно-сосудистого риска? Очевидно, что с увеличением риска развития СД средние показатели ОТ также увеличиваются. Среди мужчин с АО число лиц с низким риском развития СД составляет менее 5%, тогда как у пациентов с умеренно-повышенным риском развития СД АО составляет 36%. Каждый второй пациент с АО имеет высокий и очень высокий риск развития СД. Ожирение, определяемое по ИМТ, имеет подобную тенденцию. Одной из причин высокой частоты абдоминального и общего ожирения является НФА [20, 21]. Если среди лиц с НФА всего 10,8% имеют низкий риск развития СД, то мужчины с умеренно-повышенным риском развития СД составляют 33,5%. Следовательно, более 55% пациентов с сидячим образом жизни имеют высокий и очень высокий риск развития СД. Таким образом, можно сделать вывод, что не

все пациенты с высоким и очень высоким риском развития СД имеют АО и ожирение, при этом среди лиц с умеренно-выраженным риском развития СД также встречаются мужчины с АО и ожирением.

Таблица 4

Выявление риска развития СД у мужчин с различными антропометрическими и гемодинамическими ФР ССЗ

Инструментальные параметры	Низкий риск СД	Умеренно-повышенный риск СД	Высокий и очень высокий риск СД
АО	4,3 %	36% ¹	59,7% ^{2*}
Избыточная МТ	21,9 %	36,8 %	41,3 % ¹
Ожирение	0 %	29,6 % ¹	70,4 % ^{3*}
АГ	20,7 %	32,6 %	50,3 % ^{2*}
Тахикардия	22,9 %	30 %	37,1 %
ГЛЖ по ЭКГ	27,4 %	25,2 %	47,4 % ^{1*}

¹ $p < 0,05$, ² $p < 0,01$, $p < 0,001$ достоверность различия между группами низкого, умеренно-повышенного и высокого и очень высокого риска развития СД;

* $p < 0,05$ достоверность различия между группами низкого и высокого и очень высокого риска развития СД.

Среди мужчин с АО лиц с низким риском развития СД практически не встречается, тогда, как у каждого третьего пациента имеется умеренно-повышенный риск развития СД. В группе мужчин с АО в большинстве случаев (60%) выявляется высокий и очень высокий риск развития СД. Эта разница носит между группами статистически значимый характер. Увеличение частоты избыточной МТ также ассоциируется с увеличением риска развития СД. Если среди мужчин с избыточной массой тела (МТ) каждый пятый имеет низкий риск развития СД, то доля пациентов с высоким и очень высоким риском развития СД составляет 41,3%. Однако частота ожирения заметно различается между группами. Так, среди лиц с ожирением около 70% составляют пациенты с высоким и очень высоким риском развития СД, тогда как среди них лица низкого риска развития СД вовсе не встречаются. Частота АГ в группах мужчин с различным уровнем риска развития СД также различается. Среди мужчин с АГ и различным уровнем сердечно-сосудистого риска каждый второй

имеет высокий и очень высокий риск развития СД, тогда как умеренно-повышенный риск определяется у каждого третьего пациента, и доля мужчин с низким риском развития СД составляет около 20 %. Аналогичная тенденция отмечается по выявлению ГЛЖ по ЭКГ. Частота тахикардии между группами статистически значимо не различаются.

Известно, что дислипидемия является одной из часто встречающихся нарушений среди пациентов с СД [22, 23]. Согласно данным клинических исследований у большинства пациентов с СД 2 типа имеются умеренная гиперТГ, низкий уровень ХС ЛВП и ПГ. Среди лиц с СД 2 типа уровни ОХС и ХС ЛНП сходны с таковыми у пациентов без СД. Также ХС ЛНП имеет довольно выраженное атерогенное действие [24, 25]. Хотя уровни ОХС и ХС ЛНП у больных СД 2 типа сходны с таковыми у пациентов без СД, они являются важными ФР ССЗ [26, 27]. В исследовании UKPDS было показано, что увеличение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л (или 38,7 мг/дл) ассоциируется с увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений на 57%. Низкий уровень ХС ЛВП также оказался важным фактором: его увеличение на 0,1 ммоль/л (4 мг/дл) сопровождалось снижением сердечно-сосудистого риска на 15 % [28]. Учитывая сложное взаимодействие ТГ и других липопротеидов, а также вариабельность концентраций ТГ, очевидно, что подтвердить их прогностическое значение с помощью математических методов, таких как многофакторный регрессионный анализ, сложно. При мета-анализе популяционных, когортных исследований было показано, что при увеличении уровня ТГ на 1 ммоль/л (89 мг/дл) сердечно-сосудистый риск повышается на 32 % у мужчин и на 76 % у женщин [29]. С поправкой на уровень ХС ЛВП степень повышения сердечно-сосудистого риска уменьшилась вдвое (37% у женщин и 14% у мужчин), но сохранила статистическое значение. В крупном, когортном исследовании у больных СД 2 типа, которых наблюдали в течение 7 лет, высокие уровни ТГ и низкие уровни ХС ЛВП достоверно ассоциировались с риском развития сердечно-сосудистых осложнений и коронарной смерти [30].

В исследовании ФГБУ ГНИЦ ПМ гиперХС выявляется во всех трех группах. Среди пациентов с гиперХС в 44 % случаях диагностируется

высокий и очень высокий риск развития СД, лица с умеренно-повышенным риском составляют 34,4 %, а пациенты с низким риском развития СД составляют 22 %. Аналогичную картину можно выявить и по низкому уровню ХС ЛВП [31].

Картина связи гиперТГ с риском развития СД несколько отличается от других видов липидных нарушений. Каждый второй мужчина с гиперТГ имеет высокий и очень высокий риск развития СД, каждый третий — умеренно-повышенный риск развития СД, тогда как у лиц с гиперТГ в 13 % случаев выявляются пациенты с низким риском развития СД.

Также проанализировали биохимические ФР ССЗ. Как видно из табл. 5, в целом средние показатели биохимических параметров (ОХС, ХС ЛНП, ТГ, ХС ЛВП, мочева кислота, вч.СРБ) между группами мужчин с различным уровнем риска развития СД не различаются. Наряду с этим отмечается тенденция к более высоким средним значениям вышеуказанных показателей в группе пациентов с высоким и очень высоким риском развития СД по сравнению с группой мужчин с низким уровнем риска СД.

Таблица 5

Средние значения ФР ССЗ в группах мужчин с различным уровнем риска развития СД

Биохимические показатели	Низкий риск СД	Умеренно-повышенный риск СД	Высокий и очень высокий риск СД
ОХС, ммоль/л	5,28±0,90	6,10±1,15	6,39±1,09
ХС ЛНП, ммоль/л	3,46±0,71	4,06±1,05	4,31±0,93
ТГ, ммоль/л	1,80±0,69	2,30±0,88	2,46±0,83
ХС ЛВП, ммоль/л	1,00±0,15	0,95±0,14	0,90±0,13
Мочевая кислота, мкмоль/л	308,62±47,14	326,14±62,43	355,32±68,39
вчСРБ, мг/л	2,97±1,52	4,39±2,18	5,58±1,95

Анализ частоты биохимических ФР ССЗ более наглядно демонстрирует различие между группами пациентов с различным уровнем риска развития СД (табл. 6).

В целом, по мере увеличения риска развития СД увеличивается, и частота ФР ССЗ. Так, среди лиц с гиперХС число лиц с высоким

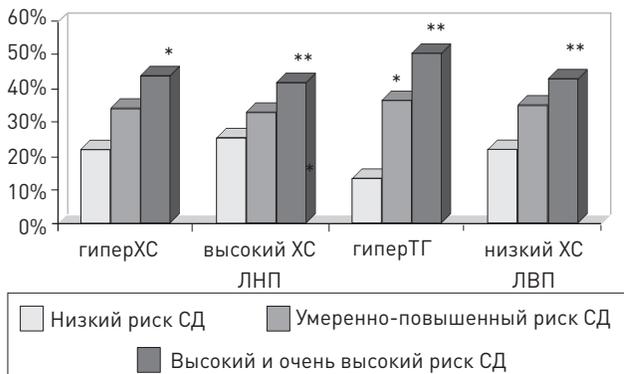
Таблица 6

Частота ФР ССЗ в группах с различным уровнем риска развития СД

Биохимические показатели	Низкий риск СД	Умеренно-повышенный риск СД	Высокий и очень высокий риск СД
ГиперХС	22%	34,4%	43,6% ¹
Повышенный уровень ХС ЛНП	25,4%	33,1%	41,5% ²
ГиперТГ	13,2%	36,5% ¹	50,3% ²
Низкий уровень ХС ЛВП	22,1%	34,9%	43% ²
Гиперурикемия	15,5%	31%	53,4% ¹
Повышенный уровень вчСРБ	17,9%	33,8%	48,3% ¹

¹ $p < 0,05$, ² $p < 0,01$ достоверность различия между группами.

и очень высоким риском развития СД в 2 раза выше по сравнению с пациентами низкого риска развития СД. Аналогичная тенденция выявляется по частоте повышенного уровня ХС ЛНП и низкому уровню ХС ЛВП (рис. 2).



Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ достоверность различия между группами

Рис. 2. Нарушения липидного обмена и прогнозируемый риск развития СД по шкале FINDRISC.

Среди лиц с гиперТГ частота лиц с умеренно-повышенным риском развития СД в 3 раза, а частота мужчин с высоким и очень высоким риском развития СД в 4 раза больше по сравнению с лицами низкого риска развития СД. Различие между группами носит статистически значимый характер.

По мере увеличения прогнозируемого риска развития СД отмечается нарастание частоты гиперурикемии и повышение концентрации вчСРБ. Известно, что эти два фактора являются компонентами МС, состояния высокого риска развития СД [32]. В нашем исследовании среди пациентов с этими нарушениями каждый второй пациент имеет высокий и очень высокий, каждый третий имеет умеренно-повышенный риск развития СД.

Анализируя корреляционную связь между сердечно-сосудистыми ФР и риском развития СД по вопроснику FINDRISC, выяснилось, что наибольшая связь была выявлена между риском развития СД и метаболическими ФР, в частности с гипергликемией после ТТГ, высоким уровнем глюкозы натощак, уровнем иммунореактивного инсулина, сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE, уровнем САД, ДАД, ОХС, ХС ЛНП и ТГ (табл. 7). Достоверная корреляционная связь выявлена также между риском развития СД, мочевой кислотой, вчСРБ, ХС ЛВП и ГЛЖ, а между уровнем риска развития СД и курением, а также тахикардией не обнаружена статистически значимая связь.

Таблица 7

Корреляционная связь между риском развития СД и ФР ССЗ

ФР	Коэффициент корреляции — r	Достоверность p
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	0,723	0,0001
Уровень глюкозы после ТТГ, ммоль/л	0,712	0,0001
ОТ, см	0,686	0,0001
Иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл	0,633	0,0001
ИМТ, кг/м ²	0,598	0,0001
Наследственная отягощенность по СД	0,514	0,0001

ФР	Коэффициент корреляции — r	Достоверность p
Шкала SCORE, %	0,478	0,0001
САД, мм рт. ст.	0,402	0,0001
ОХС, ммоль/л	0,380	0,0001
ДАД, мм рт. ст.	0,352	0,0001
ХС ЛНП, ммоль/л	0,347	0,0001
ТГ, ммоль/л	0,305	0,0001
вчСРБ, мг/л	0,297	0,0001
Мочевая кислота, мкмоль/л	0,203	0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	0,125	0,03
ГЛЖ по ЭКГ	0,123	0,03
Курение	0,041	0,480
ЧСС, уд/мин	0,085	0,140

Таким образом, можно заключить, что по мере увеличения риска развития СД частота большинства кардиометаболических ФР также нарастает.

Список литературы

1. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. Из-во Триада-Х. Москва. 2000; с 412
2. Глазунов И.С., Потемкина Р.А., Попович М.В., Деев А.Д., Камардина Т.В., Оганов Р.Г., Соловьева И.М. Разработка системы мониторинга поведенческих факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний в России (исследование в Москве). Макс-пресс. Москва. 2002; 6–95
3. Кардиология. Национальное руководство. Под ред. Беленкова Ю.Н., Оганова Р.Г. «Геотар-Медиа» Москва. 2007; 1232 с.
4. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer H-M, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in US adults. The

- Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Diabetes Care* 1999; 21: 518–528.
5. Statistics. Tobacco control country profiles. Tobacco Free Initiative, 2000
 6. What's what. A guide to acronyms for cardiovascular trials. 2006 (www.incirculation.net).
 7. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52
 8. Евдокимова А.А., Мамедов М.Н., Шальнова С.А., Деев А.Д., Такарева З.Н., Еганян Р.А., Оганов Р.Г. Оценка распространенности факторов риска в случайной городской выборке мужчин и женщин. *Профилактическая медицина*. 2010; Том 13, № 2, стр. 3–4.
 9. Howard BV, Robbins DC, Sievers ML et al. LDL cholesterol as a strong risk predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL. The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:830–835.
 10. Hu G et al. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia* 2005;48:856–861.
 11. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *European Heart Journal*. — 2007. — Vol. 28. — № 1. — P. 88–136.
 12. Мамедов М.Н. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Монография. Медиа-пресс. Москва. 2012, 113–114.
 13. Оганов Р.Г. Концепция факторов риска как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // *Врач*. 7. 2001. — С. 3–6.
 14. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Частота пульса и смертность от ССЗ у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология*. 2005; 10: 45–50
 15. Bray G, Look M, Ryan D, Bray G, Look M, Ryan D. Treatment of the obese patient in primary care: targeting and meeting goals and expectations. *Postgrad Med*. 2013 Sep;125 (5): 67–77.

16. *Saely C.H., Beer S., Rein P. Et al.* Body mass index and waist circumference as predictors of the incidence of type 2 diabetes among angiographed patients // *Journal of Diabetes*. 2009. Vol. 1. Suppl 1: A67.
17. *Wang Y., Rimm E., Stampfer M., Willett W and Hu F.* Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 555–63.
18. *Wei M et al.* Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000; 132: 605–611.
19. *Wild S.H., Byrne C.D., Tzoulaki I., Lee J., Rumley A., Lowe G.D, Fowkes F.G.* Metabolic syndrome, haemostatic and inflammatory markers, cerebrovascular and peripheral arterial disease: The Edinburgh Artery Study. *Atherosclerosis*. 2009. Apr. 203 (2): 604–609.
20. *Thomas G, Khunti K, Curcin V, Molokhia M, Millett C, Majeed A, Paul S.* Obesity Paradox in People Newly Diagnosed With Type 2 Diabetes With and Without Prior Cardiovascular Disease. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Oct 1. doi: 10.1111/dom.12217.
21. *Tigbe W., Lean M., Granat M.* Measured physical activity behavior and the metabolic syndrome // *Journal of Diabetes*. 2009. Vol. 1. Suppl 1: A72.
22. *Перова Н.В., Косматова О.В., Мамедов М.Н., Петриченко И.Е., Оганов Р.Г.* Эффекты медикаментозного лечения разных типов дислиппротеидемий при метаболическом синдроме // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2004. № 4. —С. 69–76.
23. *Wong G, Barlow CK, Weir JM, Jowett JB, Magliano DJ, Zimmet P, Shaw J, Meikle PJ.* Inclusion of Plasma Lipid Species Improves Classification of Individuals at Risk of Type 2 Diabetes. *PLoS One*. 2013 Oct 8;8 (10): e76577.
24. *Daniel M., O’Dea K.* «Hypertriglyceridemic waist» and newly-diagnosed diabetes in a large population sample of remote-dwelling indigenous Australians // *Journal of Diabetes*. 2009. Vol. 1. Suppl 1: A103.
25. *Karbek B, Cakal E, Cakir E, Bozkurt N, Unsal I, Sahin M, Delibaşı T.* Cardiovascular risk factors, carotid artery intima media thickness,

- and HSCRP levels in patients with impaired glucose metabolism. *Minerva Endocrinol.* 2013 Sep;38 (3): 297–304.
26. Мычка В.Б., Чазова И.Е., Горностаев В.В., Сергиенко В.Б. Медикаментозное лечение ожирения больных с метаболическим синдромом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. № 4. — С. 79–84.
 27. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program. *JAMA.* 2001; 285: 2486–97.
 28. Мамедов М.Н. Алгоритмы диагностики и лечения метаболического синдрома в клинико-амбулаторных условиях// Кардиология. Т. 45 (5). 2005. — С. 92–100
 29. Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.). Российский кардиологический журнал 2012; 4 (96), приложение 2, стр. 5–8.
 30. Перова Н.В., Косматова О.В., Мамедов М.Н., Петриченко И.Е., Оганов Р.Г. Эффекты медикаментозного лечения разных типов дислипотеидемий при метаболическом синдроме// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 4. — С. 69–76.
 31. Диссертация на тему «Оценка риска развития сахарного диабета у мужчин с различным уровнем сердечно-сосудистого риска» Ковригина М.Н. Москва 2013, стр. 63
 32. Guven A., Cetinkaya A., Aral M., Sokmen G., Buyukbese M.A., Guven A., Koksall N. High-sensitivity C-reactive protein in patients with metabolic syndrome. *Angiology.* 2006. May-Jun; 57 (3): 295–302.

Глава V

ВКЛАД ПРЕДИАБЕТА В РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

На сегодняшний день эпидемия заболеваний сердечно-сосудистой системы ввиду их высокой распространённости и развития осложнений (инвалидизация и смертность) представляет собой одну из важных проблем современной медицины, занимая лидирующие позиции по смертности населения. В 2014 году ССЗ стали наиболее распространённой причиной смертности от ХНИЗ: на их долю пришлось 17,5 млн смертей (46 % от всех смертей, вызванных ХНИЗ). Из них около 7,4 млн смертей были вызваны инфарктом миокарда, ИБС, а 6,7 млн — инсультом [1]. Всё это создаёт мотивационную основу для совершенствования методов прогнозирования и профилактики ССЗ.

В России, также, как и в других развитых странах это проблема имеет социальное значение. ССЗ по праву можно назвать проблемой номер один современной России, так как статистика смертности от болезней сердца и сосудов выглядит крайне неутешительной: 57 % фатальных исходов в общей структуре смертности в РФ обусловлены ССЗ [2]. В 2012 г. несмотря на то, что в целом по данным Росстата число смертей от болезней систем кровообращения с 2003 по 2011 гг. снизилось на 19,1 %, борьба с этими жизнеугрожающими недугами по-прежнему остается чрезвычайно актуальной. В 2013 г. смертность от болезней сердца и сосудов составила около 1 млн человек [3].

Президентом РФ 2015 год объявлен национальным годом борьбы с ССЗ. Одним из важных пунктов комплекса мероприятий является первичная профилактика ССЗ, включая выявление и коррекции факторов риска на популяционном уровне [4]. В программу диспансеризации взрослого населения определение уровня глюкозы в крови включено в первый этап обследования.

Ряд эпидемиологических исследования подтверждают, что уже в дебюте СД 2 типа большинство пациентов имеют как макро- так и микрососудистые осложнения [5].

Связь между СД и ИМ была подтверждена также в международном многоцентровом исследовании INTERHEART [6]. В исследовании EURODIAB IDDM Complication Study у 3250 больных СД из 16 стран Европы частота ССЗ составила 9% среди мужчин и 10% среди женщин [7]. Она увеличивалась с 6% в возрастной группе 15–29 лет до 25% в возрастной группе 45–59 лет, а также зависела от длительности СД. Через 20 лет после начала болезни ССЗ диагностируют у 29% больных СД и нефропатией и 2–3% больных без нефропатии [8]. В ряде исследований сравнивали риск сердечно-сосудистых осложнений, ассоциирующихся с СД 2 типа и ССЗ в анамнезе. В финском исследовании в течение 17 лет (в среднем) наблюдали 51735 мужчин и женщин в возрасте 25–74 года (9201 из них умерли). Относительный риск коронарной смерти с поправкой на другие ФР [9] у мужчин с СД, перенесенным ИМ и обоими заболеваниями составил 2,1, 4,0 и 6,4, соответственно, по сравнению с мужчинами, у которых отсутствовали СД или ИМ. У женщин относительный риск составил 4,9, 2,5 и 9,4, соответственно. Относительный риск смерти от любых причин составил 1,8, 2,3 и 3,7 у мужчин и 3,2, 1,7 и 4,4 у женщин. У мужчин и женщин с СД общая смертность была сопоставимой, однако коронарная смертность была значительно выше у мужчин [10].

Недавнее британское исследование открыло большее неблагоприятное влияние СД *per se* на количество жировой ткани, гомеостатическую модель ИР (НОМА-IR), а также АД, липиды, дисфункцию эндотелия и системное воспаление у женщин, в сравнении с мужчинами, что и может вносить вклад в их более высокий относительный риск ИБС [11]. Кроме того, похоже, что женщины более склонны

к полноте, а значит, к изменению из набора ФР и повышению шансов развития СД [12].

Обзор влияния пола на смертность от ИБС показал, что отношение рисков женщин к мужчинам равно 1,46 (95 % ДИ 1,21–1,95) при наличии диабета и 2,29 (95 % ДИ 2,05–2,55) без него, что позволяет предположить уменьшение половых различий по ИБС при наличии СД [13]. Заострявший внимание на смертности от ИБС мета-анализ 37 проспективных когортных исследований ($n=447064$ больных СД) показал более высокую смертность при наличии СД, чем без него (5,4 и 1,6 %, соответственно) [14]. Относительный риск, или отношение рисков (ОР), при наличии или отсутствии СД был существенно выше у женщин (ОР 3,50; 95 % ДИ 2,70–4,53), чем у мужчин (ОР 2,06; 95 % ДИ 1,81–2,34). Таким образом, половые различия в течении ССЗ, наблюдающиеся в общей популяции, намного меньше у лиц с СД, и причина этому пока неясна.

По результатам данных исследования UKPDS, выявлено, что только $1/2$ часть β -клеток поджелудочной железы к моменту клинической манифестации СД продолжают нормально вырабатывать инсулин, тем самым, увеличивая риск развития ССЗ и смертность при СД 2 типа [15].

Известно, что СД 2 типа протекает периодом длительной эугликемической ИР, которая постепенно переходит в дефицит β -клеток с выраженным СД, тем самым, вызывая поражение органов-мишеней и повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Эксперты ВОЗ и ADA расходятся во мнении о том, следует ли диагностировать СД на основании гликемии натощак или через 2 ч после нагрузки глюкозой. В связи с этим важно иметь представление о связи этих состояний со смертностью и сердечно-сосудистым риском [16].

Данные клинических и проспективных исследований свидетельствуют, что не только СД, но и ранние нарушения углеводного обмена являются независимыми факторами и предикторами ССЗ, обусловленные с атеросклерозом (уровень доказательности А; класс I) [8].

По данным клинического исследования Euro Heart, среди пациентов с ИБС до 30% имеют предиабет, и после выписки пациентов частота предиабета практически не изменяется.

Исследование Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factors Study, которое проходило 11 лет, выявило, что у лиц с МС риск развития ИБС развивается в 3–4 раза чаще и смертность от ИБС и от всех причин в 2 раза выше по сравнению с лицами без МС [17].

Исследование Nurses' Health Study показало, линейную корреляционную связь этапов континуума СД с развитием ССЗ [18]. Лица с СД имеют риск развития ССЗ в 5 раз выше по сравнению с контрольной группой, а у лиц с доклинической стадией СД риск составляет 2,40–3,64%.

Фремингемское исследование показало, что наличие НТГ повышает риск развития СД 2 типа и значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений в большей степени, чем АГ и гиперХС. Ведущим ФР в развитии осложнений в предиабетический период является ПГ [19].

Неоднократно в литературе встречаются данные о преобладании прогностической значимости НТГ в отношении ССЗ, над НГН. Ряд исследований демонстрируют ассоциированность изолированного НТГ с двукратным увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти.

Выявлена ассоциированная связь НТГ с риском развития ССЗ в 20 европейских исследованиях, результаты которых говорят, что ПГ на уровне 7,8 ммоль/л уже характеризовалась увеличением риска развития ССЗ в 1,58 раза.

В Japanese Funagata Diabetes Study при анализе выживаемости был сделан вывод о том, что НТГ, но не гипергликемия натощак является ФРССЗ. В финском исследовании было показано, что НТГ является независимым ФР развития ССЗ и преждевременной смерти от любых причин и сердечно-сосудистой смертности [20].

В Chicago Heart Study были включены примерно 12 тыс. мужчин без СД. У мужчин с бессимптомной гипергликемией (гликемия через 1 ч после нагрузки глюкозой $\geq 11,1$ ммоль/л, или 200 мг%) риск сердечно-сосудистой смерти был выше, чем у мужчин с низкой ПГ ($< 8,9$ ммоль/л, или 160 мг%) [21]. В нескольких исследованиях изучалась связь между ССЗ и уровнями глюкозы плазмы натощак и через 2 ч после еды. В длительном исследовании, проводившемся в Маврикии [22, 23], у пациентов с изолированной ПГ риск сер-

дечно-сосудистой смерти был вдвое выше, чем у пациентов без СД, в то время как изолированная гипергликемия натощак не сопровождалась достоверным увеличением смертности (гликемия натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или 126 мг%, и гликемия через 2 ч после нагрузки глюкозой $< 11,1$ ммоль/л или 200 мг%).

Убедительным подтверждением связи между НТГ и повышенным риском ССЗ являются результаты исследования DECODE, в котором были объединены данные 10 европейских, когортных исследований (более 22 тыс. пациентов) [24]. У пациентов с СД, диагностированным на основании гипергликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой, смертность от всех причин и ССЗ была выше, чем у людей без ПГ. Значительное увеличение смертности наблюдали также у пациентов с НТГ, в то время как у пациентов с нарушенной и нормальной гликемией натощак смертность не отличалась. Многофакторный анализ показал, что высокая гликемия через 2 ч после нагрузки глюкозой позволяет предсказать смертность от всех причин и ССЗ (с поправкой на другие основные сердечно-сосудистые ФР), тогда как гипергликемия натощак сама по себе не имела предсказательного значения [25, 26]. Высокая ПГ была ФР смерти независимо от гликемии натощак, в то время как повышенная смертность у пациентов с гипергликемией натощак была в значительной степени связана с одновременным увеличением гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой [27]. Максимальное увеличение смертности от ССЗ было выявлено у пациентов с НТГ, особенно с нормальной гликемией натощак. Связь между ПГ и смертностью была линейной, в то время как сходная ассоциация с гликемией натощак отсутствовала. В исследовании DECODE [28, 30] показано, что у пациентов с НТГ смертность от ССЗ повышается в 1,32 раза по сравнению с лицами с нормогликемией, а у пациентов с НГН — только в 1,14 раза [31] (рис. 1).

Данные исследования Norfolk Cohort of the Europe an Prospective Investigation of Cancer and Nutrition, выявили связь с уровнем HbA1c и высокую мужскую смертность от ССЗ у лиц с наличием СД 2 типа. Мужчины с уровнем HbA1c на 5–6% выше нормы имели более высокую частоту смертности от ССЗ, чем у пациентов с уровнем HbA1c менее 5% [32]. И повышение HbA1c на 1% повышал риск

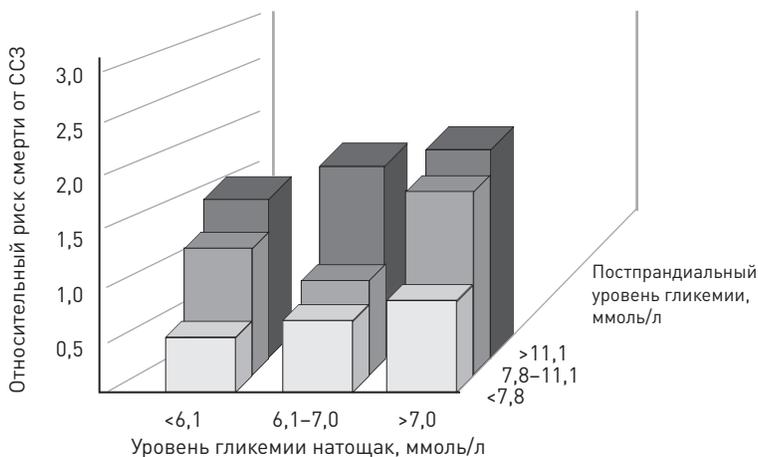


Рис. 1. DECODE- постприандиальный уровень гликемии и риск ССЗ

смерти на 28%, делая это независимо от возраста, уровня АД, общего холестерина (ОХС), МТ и курения. Еще одно исследование STOP-NIDDM, позволяет говорить об эффективной профилактике СД 2 типа и снижении степени ИР [33, 34]. Ряд исследований показал, что повышенный HbA1c также связан с риском ССЗ [35–37]. Исследования, в которых сравнивались сразу три показателя гликемии ГП натощак, 2ч-ГП и HbA1c, обнаружили, что самая тесная ассоциация у смертности с 2ч-ГП, и связь смертности с ГП натощак и HbA1c несущественна, если удаётся достичь контроля над 2ч-ГП [38, 39].

Связь риска развития СД и фатальных случаев ССЗ по шкале SCORE

Имеется ли связь между прогнозированием риска развития СД и риском развития сердечно-сосудистых осложнений? Какой уровень сердечно-сосудистого риска считается пороговым для высокого риска развития СД? Для ответа на эти вопросы в ФГБУ ГНИЦПМ было проведено серия одномоментных когортных клинических исследований [40]. В основу исследования были положены результаты анкетирования и клинического обследования 300 мужчин в возрасте

от 40 до 59 лет, обратившихся в поликлинику по любым причинам. Исследование состояло из 2 этапов. На первом этапе анализировались медицинские документы 500 мужчин с целью оценки наличия ФР и расчета суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE. На втором этапе были отобраны 300 респондентов в возрасте 40–59 лет с низким и умеренным (<5% по шкале SCORE), высоким (5–10% по шкале SCORE) и очень высоким (>10% по шкале SCORE) сердечно-сосудистым риском без клинических проявлений ССЗ. Критериями включения являлось наличие одного и более ФР: АГ 1–3 ст., продолжительностью не <5 лет, курение, гиперХС (уровень ОХС > 5 ммоль/л). Анкетирование пациентов проводилось с помощью русифицированной версии стандартной анкеты Atherosclerosis Riskin Communities (ARIC). Вопросы отражали следующие параметры: паспортные данные, социальный статус, семейный анамнез, статус курения, употребление алкоголя, оценка питания, сопутствующие заболевания, принимаемые лекарственные препараты.

Группы мужчин, включенных в исследование с различным уровнем сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE, по численности были сопоставимы: 33,3% имели низкий и умеренный риск по SCORE, 33,7% высокий риск и 33% очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (табл.1).

Таблица 1

Распределение обследованных мужчин по уровню сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE

		Всего	
		n	%
Градации сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE	Низкий и умеренный	100	33,3%
	Высокий	101	33,7%
	Очень высокий	99	33%
Итого		300	100%

У мужчин, включенных в исследование с различным уровнем сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE, проводился опрос с помощью опросника FINDRISC, позволяющий оценить риск развития СД 2 типа в ближайшие 10 лет. Предлагалось несколько вариантов ответа, после чего рассчитывается суммарный балл. Имелось

несколько градаций риска развития СД2 типа: низкий, слегка повышенный, умеренный, высокий и очень высокий.

Анализ полученных результатов свидетельствовал, что среди обследованных мужчин с различным уровнем сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE, в целом, у 40 % пациентов выявлен высокий и очень высокий риск развития СД в ближайшие 10 лет по вопросу FINDRISC. Наибольшее число пациентов с низким риском развития СД встречалась среди лиц с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском, что составляет 54,0%, тогда как в группах с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском вероятность низкого риска развития СД в ближайшие 10 лет определялась у 20,8% и 9,1%, соответственно (рис. 2).

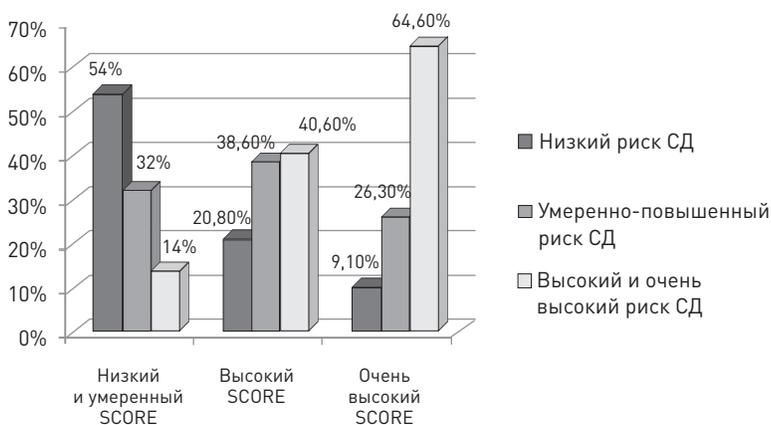


Рис. 2. Определение риска развития СД по FINDRISC среди мужчин с различным сердечно-сосудистым риском

У каждого четвертого пациента с высоким сердечно-сосудистым риском обнаружен умеренный риск развития СД. Аналогичный показатель среди лиц с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском выявляется у каждого третьего пациента.

Большее число пациентов с высоким и очень высоким риском СД выявлено среди мужчин с очень высоким сердечно-сосудистым риском — 64,6%, что в 2–3 раза больше по сравнению с группами

пациентов с высоким и низким и умеренным сердечно-сосудистым риском: 40,6% и 14,0%, соответственно.

При детальном анализе по изучению различных градаций риска развития СД среди мужчин с тремя уровнями сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE.

Согласно данным, представленным в табл. 2, наибольшее число лиц с низким риском развития СД выявляется среди мужчин с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском, что составляет 54%. Каждый пятый пациент с низким риском развития СД имеет высокий сердечно-сосудистый риск, тогда как среди лиц с низким риском развития СД мужчины с очень высоким сердечно-сосудистым риском встречаются в 9,1% случаев.

Таблица 2

Распределение сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE среди мужчин с низким риском развития СД по опроснику FINDRISC

Сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE	n	%
Низкий и умеренный	54	54,0%
Высокий	21	20,8% ¹
Очень высокий	9	9,1% ¹
Итого	84	28,0%

¹ $p < 0,01$ достоверность различия по сравнению с группой низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска.

По частоте умеренно-повышенного риска развития СД группы с различными сердечно-сосудистыми рисками сопоставимы (табл. 3). Так, среди лиц с умеренно-повышенным риском СД мужчины с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском составляют 32,0%, частота лиц высокого сердечно-сосудистого риска составляет 38,6%, тогда как доля пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском составило 26,3%. Следовательно, между группами не выявлено статистически значимого различия.

В ходе анализа было выявлено, что наибольшее число мужчин с высоким и очень высоким риском развития СД имеют очень высокий сердечно-сосудистый риск — 64,6%. Лица с высоким и очень высоким риском развития СД 40,6% имеют высокий сердечно-со-

судистый риск, тогда как лица с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском составляют 14,0%. Различие частоты высокого и очень высокого риска СД между группами низкого и умеренного, высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска носит статистически достоверный характер (табл. 4).

Таблица 3

Распределение сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE среди мужчин с умеренно-повышенным риском развития СД по опроснику FINDRISC

Сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE	N	%
Низкий и умеренный	32	32,0%
Высокий	39	38,6% ¹
Очень высокий	26	26,3% ¹
Итого	84	32,3%

¹ $p < 0,01$ достоверность различия по сравнению с группой низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска.

Таблица 4

Распределение сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE среди мужчин с высоким и очень высоким риском развития СД по опроснику FINDRISC

Сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE	N	%
Низкий и умеренный	14	14,0%
Высокий	41	40,6% ¹
Очень высокий	64	64,6% ²
Итого	119	39,7%

¹ $p < 0,02$ достоверность различия по сравнению с группой низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска;

² $p < 0,01$ достоверность различия по сравнению с группой низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска.

В рамках исследования была изучена связь между возрастными диапазонами и риском развития СД. С этой целью в каждой группе по опроснику FINDRISC пациенты были распределены на 4 возрастные группы: 40–44 лет, 45–49 лет, 50–54 лет и 55–59 лет. Среди

лиц с низким риском развития СД преобладают мужчины среднего возраста. Так, мужчины 50–54 лет составляют 53,6%, а мужчины в возрасте 55–59 лет 25%. Частота лиц более молодого возраста составляет 14,3% (40–44 лет) и 7,1% (45–49 лет), соответственно. Следовательно, в группе с низким риском развития СД преобладают мужчины в возрасте 50–54 лет, что достоверно чаще по сравнению с другими возрастными группами.

Одной из задач исследования было выявление ранних нарушений углеводного обмена с помощью ТТГ среди лиц с различным уровнем сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE.

У обследованных пациентов предиабет был установлен в виде НГН, НТГ или их сочетания. Среди всех обследованных мужчин с различным уровнем сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE предиабет выявлен в 40,7% случаев. Другими словами, у 59,3% исследуемых нарушения углеводного обмена не обнаружены. У 28,3% мужчин выявляется НГН, а ее сочетание с НТГ выявляется у 12,3% лиц, тогда как НТГ без НГН не выявлено (табл. 5).

Таблица 5

Нарушения углеводного обмена среди мужчин с различным уровнем сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE

Статус углеводного обмена	n	%
Норма	178	59,3%
НГН	85	28,3% ¹
НТГ	0	0%
НГН+НТГ	37	12,3%
Итого	300	100%

¹ $p < 0,01$ достоверность различия между группами НГН и НГН+НТГ.

Анализ средних значений глюкозы натощак и через 2 часа после ТТГ в трех группах лиц с различным уровнем сердечно-сосудистого риска продемонстрировал, что между группами по обоим показателям нет статистически значимых различий (табл. 6).

Однако, анализ состояния углеводного обмена в группах мужчин с различным уровнем сердечно-сосудистого риска выявил тенденцию к увеличению частоты предиабета у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. В группе мужчин

с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском предиабет выявляется в 21% случаев. Из них у 12% выявлена ВГН, сочетание ВГН и НТГ у 9% пациентов (рис. 3).

Таблица 6

Средние значения глюкозы натощак и через 2 часа после ТТГ в группах мужчин с различным уровнем сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE

Суммарный сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE	Глюкоза натощак, ммоль/л	Глюкоза через 2 часа после ТТГ, ммоль/л
Низкий и умеренный	5,14±0,48	6,36±1,05
Высокий	5,26±0,47	6,21±1,09
Очень высокий	5,51±0,43	6,24±0,96

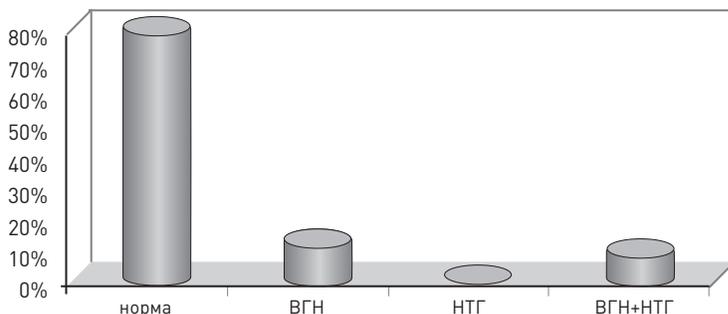


Рис. 3. Выявление предиабета среди мужчин с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском.

Среди лиц с высоким сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE предиабет выявляется в 40% случаев. В группе высокого сердечно-сосудистого риска ВГН встречается в два раза чаще, чем сочетание ВГН с НТГ: 26,7% и 12,9%, соответственно (рис. 4).

В группе очень высокого сердечно-сосудистого риска нормальная толерантность к глюкозе встречается только в 38% случаев (рис. 5). Почти у каждого второго пациента с высоким сердечно-сосудистым риском диагностирована ВГН, а сочетание ВГН и НТГ выявляется в три раза реже и составляет 15,2%. Между двумя видами предиабета выявляется статистически значимое различие ($p < 0,01$).

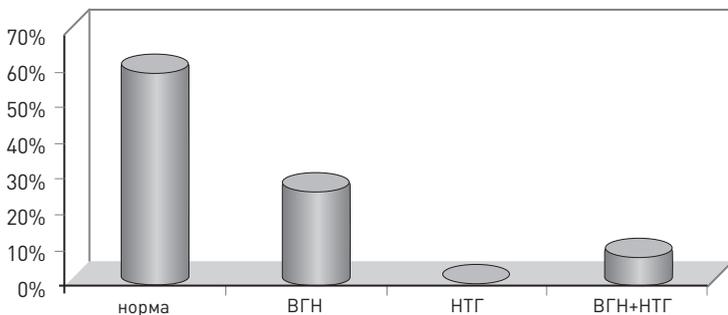
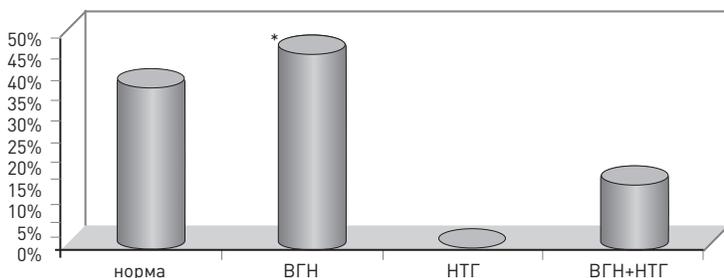


Рис. 4. Нарушение углеводного обмена среди мужчин с высоким сердечно-сосудистым риском



* $p < 0,01$ достоверность различия между группами НГН и НГН+НТГ.

Рис. 5. Распространенность предиабета в группе очень высокого сердечно-сосудистого риска

Анализ полученных результатов свидетельствует, что среди обследованных мужчин с различным уровнем сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE, в целом, у 40% пациентов был выявлен высокий и очень высокий риск развития СД в ближайшие 10 лет по вопроснику FINDRISC. Наибольшее число пациентов с низким риском развития СД встречается среди лиц с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском, что составляет 54%, тогда как в группах с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском вероятность низкого риска развития СД в ближайшие 10 лет определяется у 20,8% и 9,1%, соответственно. У каждого четвертого пациента с высоким сердечно-сосудистым риском был обнаружен

умеренный риск развития СД. Аналогичный показатель среди лиц с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском выявляется у каждого третьего пациента. Большое число пациентов с высоким и очень высоким риском СД выявлено среди мужчин с очень высоким сердечно-сосудистым риском — 64,6%, что в 2–3 раза больше по сравнению с группами пациентов с высоким и низким и умеренным сердечно-сосудистым риском: 40,6% и 14,0%, соответственно.

По мере увеличения значения сердечно-сосудистого риска частота ранних нарушений углеводного обмена увеличивается. В группах высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска наиболее часто выявляется ВГН. Второе место среди ранних нарушений углеводного обмена занимает сочетание ВГН и НТГ.

Таким образом, результаты одномоментных и проспективных исследований продемонстрируют, что ранние нарушения углеводного обмена имеют четкую связь с высоким сердечно-сосудистым риском и являются независимым ФР сердечно-сосудистых осложнений.

Список литературы

1. *Dallmeier D, Brenner H, Mons U, Rottbauer W, Koenig W, Rothenbacher D. Growth Differentiation Factor 15, Its 12-Month Relative Change, and Risk of Cardiovascular Events and Total Mortality in Patients with Stable Coronary Heart Disease: 10-Year Follow-up of the KAROLA Study. Clin Chem. 2016 May 19. pii: clinchem.2016.254755.*
2. ВОЗ Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень №317, Январь 2015 г. www.who.int.
3. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечнососудистых заболеваний в различных регионах России» Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В., Худяков М.Б., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Российский кардиологический журнал. 2012. № 5 (97). С. 6–11
4. Диспансеризация взрослого населения как механизм выяв-

- ления сердечно-сосудистых заболеваний и формирования диспансерного наблюдения. Бойцов С.А., Калинина А.М., Ипатов П.В. Вестник Росздравнадзора № 5–2015. Стр. 11–18
5. Заболеваемость взрослого населения России. Статистический сборник. М.: МЗ РФ, 2014. 186 с.
 6. *Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case—control study). //Lancet. 2004; 364: 937–952.
 7. *Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M:* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343–1350.
 8. Рабочая группа по диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению диабета. Рекомендации по лечению сахарного диабета, предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007; № 4: 71–99.
 9. *Hu G et al.* Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia* 2005;48:856–861.
 10. *Queen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case–control study. *Lancet* 2004;364:937–952.
 11. *Chiasson JL, Josse RG, Gomis R. and al.* Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The Stop-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486–494.
 12. *Colli E., Cornetti E., Cerutti C., Corliano F. Fra G.P., Carnevale G.P., Bartoli E.* OGTT versus Metabolic syndrome to detect cardiovascular risk in subjects with fasting plasma glucose (FPG) // *Journal of Diabetes*. 2009. Vol. 1. Suppl 1: A139.
 13. *Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, Assalon R, Da RR, Maier A et al.*

- Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004; 53 (3): 701–710
14. *Chiasson JL, Josse RG, Gomis R. and al.* Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The Stop-NIDDM trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–2077
 15. UKPDS group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
 16. Механизмы и причины внезапной сердечной смерти. Факторы и стратификация риска в клинической практике. Основные определения и термины. Ардашев А.В., Арутюнов Г.П., Желяков Е.Г., Беленков Ю.Н. *Клиническая Практика*. 2014. № 4 (20). С. 3–12.
 17. *Després J.P, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E., Rodés-Cabau J., Bertrand O.F., Poirier P.* Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008. Jul; 28 (7): e151.
 18. Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций (секция рациональной фармакотерапии) эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний рекомендации ВНОК, 2011, стр. 8–10.
 19. *Раков А.Л.* Роль различных вариантов нарушений углеводного обмена и тканевой инсулинорезистентности в формировании сердечно-сосудистой патологии: автореферат докторской диссертации, москва 1993. — С. 42–46.
 20. *Qiao Q, Hu G, Tuomilehto J, Nakagami T, Balkau B, Borch-Johnsen K et al.* Age- and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26:1770–1780.
 21. *Batty GD et al.* Physical activity and cause-specific mortality in men with Type 2 diabetes/impaired glucose tolerance: evidence from the Whitehall study. *Diabet Med* 2002;19:580–588.
 22. *Campbell I.* Antidiabetic drugs present and future: will improving insulin resistance benefit cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus? *Drug* 2000; 60 (5): 1017–1028.

23. *Ceriello A, Quagliari L, Piconi L, Assalon R, Da RR, Maier A et al.* Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004; 53 (3): 701–710.
24. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*.1999; 354:617–621.
25. *Mebazaa A, Gayat E, Lassus J, Meas T, Mueller C, Maggioni A, Peacock F, Spinar J, Harjola VP, van Kimmenade R, Pathak A, Mueller T, Tavazzi L, Disomma S, Metra M, Pascual-Figal D, Laribi S, Logeart D, Noura S, Sato N, Parenica J, Deye N, Boukef R, Collet C, Van den Berghe G, Cohen-Solal A, Januzzi JL Jr* Association between elevated blood glucose and outcome in acute heart failure: results from an international observational cohort. GREAT Network. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Feb 26;61 (8): 820–9.
26. *Mertes G.* Safety and efficacy of acarbose in the treatment of type 2 diabetes: data from a 5-year surveillance study. *Diab Res & Clin Pract* 2001; 52 (3): 193–204.
27. *Mihai D.A., Filip M.I., Dragoescu D., Vladica M., C. Ionescu-Tirgoviste.* Association between serum uric acid and the metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes*. 2009. Vol 1. Suppl 1: A207.
28. The DECODE Study Group Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. DECODE Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe). *Diabetes Care* 1999;22:1667–1671.
29. The DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003;26:688–696.
30. The DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglacemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 608–617.
31. The DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26:61–69.

32. Lacquemant C, Vasseur F, Lepretre F, Froguel P. *Med Sci (Paris)*. Adipocytokins, obesity and development of type 2 diabetes. 2005 Dec;21 Spec No:10–8.
33. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R. *and al*. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The Stop-NIDDM trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–2077.
34. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R. *and al*. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The Stop-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486–494.
35. Bartnik M. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2004; 25 (21): 1880–1890.
36. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyorala K, Standl E, Ferrari R, Simoons M, Soler-Soler J, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease. *Heart* 2007; 93:72–77.
37. Batty GD *et al*. Physical activity and cause-specific mortality in men with Type 2 diabetes/impaired glucose tolerance: evidence from the Whitehall study. *Diabet Med* 2002;19:580–588.
38. Bergmann A, Li J, Wang L, Schulze J, Bornstein SR, Schwarz PE: A simplified Finnish diabetes risk score to predict type 2 diabetes risk and disease evolution in a German population. *Horm Metab Res* 2007; 39:677–682.
39. Bo S., Ciccone G., Guidi S., Gambino R., Durazzo M., Gentile L., Cassader M., Cavallo-Perin P., Pagano G. Diet or exercise: what is more effective in preventing or reducing metabolic alterations? *Eur J Endocrinol*. 2008 Dec. 159 (6). — P. 685–91.
40. Ковригина М.Н. Диссертация кандидатской темы «Оценка риска развития сахарного диабета у мужчин с различным уровнем сердечно-сосудистого риска» Москва 2013, стр. 98.

Глава VI

ДИАГНОСТИКА РАННИХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Диагностика ранних нарушений углеводного обмена включает три основных подхода:

1. Измерение глюкозы в венозной крови с целью выявления нарушений гомеостаза глюкозы.
2. Использование демографических и клинических характеристик и лабораторных показателей для оценки вероятности развития СД 2 типа.
3. Применение вопросников для анализа наличия и выраженности этиологических факторов СД 2 типа.

Использование различных стратегий позволяет повысить чувствительность ценой специфичности и наоборот. Ложный диагноз может оказаться проблемой только при использовании первого подхода, который позволяет, в лучшем случае, выявить не диагностированный СД, тогда как две другие стратегии предполагают оценку риска, и их результаты являются основанием для модификации образа жизни.

Последние два подхода могут использоваться на диспансерно – поликлиническом этапе, как затратно-эффективные методы, позволяющие добиться следующих целей:

1. Идентифицировать пациентов с предполагаемыми метаболическими нарушениями: с ожирением, АГ или отягощенным наследственным анамнезом по СД 2 типа.

2. Выявить пациентов группы высокого риска СД 2 типа.
3. Определить группы пациентов с ССЗ.
4. Выделить пациентов, которым показано проведение теста толерантности глюкозе (ТТГ).

Скрининг пациентов с помощью опросника FINDRISC

Для скрининга пациентов с высоким риском развития СД следует использовать шкалу прогнозирования СД 2 типа (FINDRISC), которая создана на основании Финского проспективного исследования. Применение шкалы прогнозирования позволяет предсказать 10-летний риск развития СД 2 типа с точностью 85%.

Финское рандомизированное, контролируемое исследование по профилактике СД, проведенное в 2001 г, и Американская программа по профилактике СД 2002 г показали, что изменение образа жизни человека, направленное на снижение веса, увеличение физической нагрузки и улучшение режима питания, могут снизить риск развития СД почти на 60% [1, 2]. Используя результаты исследований по изучению ФР, проводимых в течение четверти века, финские исследователи смогли создать опросник FINDRISC, состоящий из 8 вопросов, который был утвержден в 2 финских популяционных когортах, также был подтвержден в Италии и Германии [3–6]. В кардиологической практике Российской Федерации этот доступный метод прогнозирования риска развития СД 2 типа не применяется. Очевидно, это связано с отсутствием данных о клинических результатах целесообразности применения опросника в практической медицине, в частности среди лиц с наличием ФР развития ССЗ и СД.

Для определения степени риска развития СД необходимо ответить на вопросы, связанные с антропометрическими данными, семейным анамнезом, приемом гипотензивных препаратов и особенностью питания и образа жизни (табл. 1).

В зависимости от значений суммарного балла пациенты распределяются в 5 группы с различными градациями риска развития СД в ближайшее 10 лет:

- низкий риск (1 из 100 или 1%),

Таблица 1

**Прогнозирование СД 2 типа в ближайшие 10 лет Finnish
Diabetes Risc Score (FINDRISC)**

Возраст	
До 45 лет	0 баллов
45–54 лет	2 балла
55–64 года	3 балла
Старше 65 лет	4 балла
ИМТ	
<25 кг/м ²	0 баллов
25–30 кг/м ²	1 балл
>30 кг/м ²	3 балла
ОТ	
Мужчины	
<94 см	0 баллов
94–102 см	3 балла
> 102 см	4 балла
Употребление овощей, фрукты, ягод	
Каждый день	0 баллов
Не каждый день	1 балл
ФА	
Да	0 баллов
Нет	2 балла
Прием АГП	
Нет	0 баллов
Да	2 балла
Высокий уровень сахара в крови	
Нет	0 баллов
Да	5 балла
Наследственность по СД	
Нет	0 баллов
Да: дедушка/бабушка, тетья/дядя, двоюродные братья/сестры	3 балла
Да: родители, брат/сестра или собственный ребенок	5 баллов

Общее количество баллов	Уровень риска СД 2	Вероятность развития СД 2
< 7	Низкий риск	1 из 100 или 1%
7–11	Слегка повышен	1 из 25 или 4%
12–14	Умеренный	1 из 6 или 17%
15–20	Высокий риск	1 из 3 или 33%
> 20	Очень высокий риск	1 из 2 или 50%

- слегка повышен (1 из 25 или 4%),
- умеренный (1 из 6 или 17%),
- высокий риск (1 из 3 или 33%),
- очень высокий риск (1 из 2 или 50%).

Преимуществом вопросника FINDRISC является тот факт, что он разработан на основании популяционных данных и может применяться как с целью скрининга в крупных исследованиях, так и для выявления группы лиц с высоким риском СД в клинической практике, особенно среди лиц с ранними нарушениями углеводного обмена без клинической манифестации.

Пероральный тест толерантности к глюкозе

Критерии ВОЗ по диагностике нарушений углеводного обмена основаны на уровне глюкозы плазмы натощак (ГПН) или 2ч-ГП. В случае отсутствия выраженной гипергликемии, в них рекомендуется использовать ТТГ [7]. Критерии АДА основаны на уровне HbA1c, гликемии натощак и ГТТ, с предпочтением HbA1c [8]. Аргумент в пользу ГПН и HbA1c перед 2ч-ГП связан, главным образом, с удобством исследования. Плюсы и минусы тестов глюкозы и HbA1c объединены в отчёте ВОЗ от 2011 года [9] и до сих пор являются предметом дискуссии. Диагностические критерии, принятые ВОЗ и АДА (табл. 2) для средних уровней гликемии одинаковы по НТГ, но отличаются по ГПН. Нижний порог ГПН по АДА равен 5,6 ммоль/л [8], тогда как ВОЗ рекомендует значение 6,1 ммоль/л [7].

Таблица 2

Сравнение диагностических критериев диабета Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2006/2011 гг. и Американской диабетической ассоциации (АДА) 2003/2012 гг.

Диагноз / параметр	ВОЗ 2006/2011 [3, 7]	АДА 2003 и 2012 [5, 6]
Диабет HbA1c	Может использоваться Если измеренный $\geq 6,5\%$	Рекомендуется $\geq 6,5\%$ $\geq 7,0\%$
ГП натощак	Рекомендуется $\geq 7,0\%$ или $\geq 11,1$ ммоль/л	или $\geq 11,1$ ммоль/л
2ч ГП		
НТГ ГП натощак	$< 7,0$ ммоль/л	$< 7,0$ ммоль/л
2ч ГП	$\geq 7,8$ — $< 11,1$ ммоль/л	Не требуется Если измеренный 7,8–11,0 ммоль/л
Повышение глюкозы натощак ГП натощак	6,1–6,9 ммоль/л	5,6–6,9 ммоль/л
2ч ГП	Если измеренный $< 7,8$ ммоль/л	–

Сокращения: HbA1c — гликированный гемоглобин, ГП — глюкоза плазмы, 2чГП — глюкоза плазмы через 2 часа после приёма 75 г, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе.

Для получения стандартизованного значения глюкозы в крови, рекомендуется определение ее концентрации в венозной плазме [7, 8]. Исследования цельной венозной крови имеют тенденцию к занижению значений на 0,5 ммоль/л. Капиллярная кровь часто применяется для экспресс тестирования, поэтому важно подчеркнуть, что получаемые значения менее точны после нагрузки глюкозой, нежели натощак. Поэтому недавнее сравнительное исследование [10] предлагает следующие значения гликемии в качестве пороговых (табл. 3).

Таблица 3

**Пороговые значения для диагностики СД, НТГ и ВГН,
основанные на образцах крови не являющихся стандартом
(венозная плазма)**

Диагноз	Венозная плазма, ммоль/л (мг/дл)	Венозная кровь, ммоль/л (мг/дл)	Капиллярная кровь, ммоль/л (мг/дл)
Нарушение глюкозы натощак—тощаковый анализ	6,1 (110)	5,0 (90)	5,6 (101)
НТГ—2ч-ГП	7,8 (140)	6,5 (117)	7,2 (130)
Диабет—тощаковый анализ	7,0 (126)	5,8 (104)	6,5 (117)
Диабет—2ч-ГП	11,1 (200)	9,4 (169)	10,3 (185)

Сокращения: СД—сахарный диабет, 2чГП—глюкоза плазмы через 2 часа после приёма 75 г, НТГ—нарушение толерантности к глюкозе.

Классификация гликемии зависит от того, была исследована только глюкоза натощак или в сочетании с 2ч-ГП. Пациент с ПГ может страдать как НТГ, так и СД, если его диагностировать ТТТ. Нормальная ГПН отражает способность поддерживать базальный уровень инсулина, и в комбинации с чувствительностью печени к инсулину—контролировать выход глюкозы из печёночных депо. Глюкоза после нагрузки в пределах нормального уровня требует адекватного ответа на инсулин и адекватную чувствительность к инсулину со стороны периферических тканей. Очень важно обращать внимание на метод диагностики, когда интерпретируются данные гликемии. Это относится как к глюкозе, так и к HbA1c.

Метод перорального теста толерантности к глюкозе

Наиболее простым методом диагностики нарушений углеводного обмена является измерение уровня ГПН в цельной капиллярной

крови. В то же время уровни ГПН и HbA1c, который является интегральным показателем гликемии за последние 2–3 мес. не позволяют оценить колебания гликемии после еды или нагрузки глюкозой. Определить индивидуальную толерантность к глюкозе невозможно без проведения пробы с пероральной нагрузкой глюкозой 75 мг. В связи с этим в общей популяции целесообразно начинать скрининг с оценки риска и проводить ТТГ у пациентов, относящихся к группе высокого риска.

По рекомендации ВОЗ, ТТГ проводится следующим образом. После забора крови на анализ уровня глюкозы натощак пациент принимает перорально 75 г глюкозы натощак, растворенный в 100 мл воды. Прием длится не более 5 минут. У здоровых лиц через 15–20 мин после приема глюкозы наблюдается увеличение концентрации глюкозы в крови, которое достигает своего максимума к первому часу (между 30 и 60 мин). После этого начинается уменьшение уровня глюкозы, которое ко второму часу наблюдения (120 мин) или снижается до исходной цифры (тощакового уровня), или не резко падает ниже исходного уровня. К третьему часу уровень глюкозы в крови приходит к исходному уровню.

Первый подъем уровня глюкозы после введения нагрузки отражает силу рефлекторного раздражения симпатических нервов возникающего при попадании глюкозы в пищеварительный канал. Дальнейшее увеличение концентрации глюкозы в крови, как правило, связано с быстротой всасывания углеводов (определяемой, в частности, состоянием кишечной стенки) и функцией печени. У здорового человека концентрации глюкозы в крови через 1 час после приема нагрузки на 50–75 % превышает концентрацию глюкозы натощак (рис. 1). Нисходящая ветвь кривой отражает продукцию инсулина и зависит от функционального состояния парасимпатической нервной системы и функции поджелудочной железы. Этот отрезок кривой носит название гипогликемической фазы. Последняя точка на гликемической кривой, определяемая через 2,5–3 часа, а в случаях НТГ и через 3,5–4 часа, отражает состояние системы утилизации глюкозы. В норме она должна быть равна или ниже на 10–15 % величины тощаковой гликемии. На рис. 1 представлена кривая гликемии на фоне ТТГ при различных нарушениях углеводного обмена.

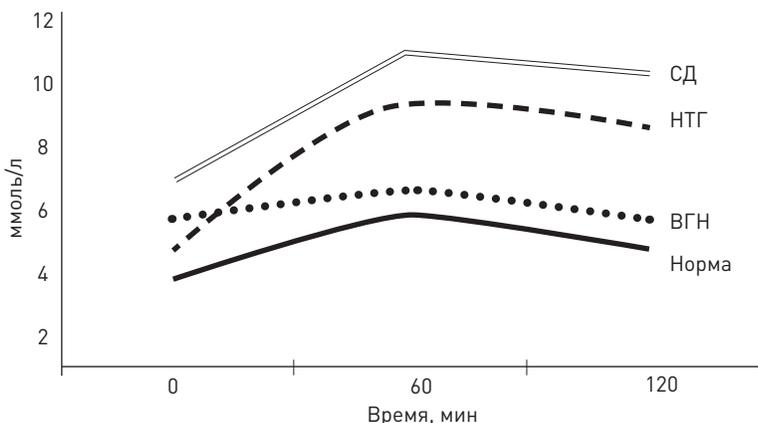


Рис. 1. Категории гипергликемии: динамика уровня сахара в плазме крови на фоне теста толерантности к глюкозе

Существуют несколько диагностических категорий, установленных на основании результатов анализа гликемии натощак и через 2 ч после ТТГ. National Diabetes Data Group и ВОЗ выделили НТГ, которая занимает промежуточное положение между нормальным обменом глюкозы и СД. ADA и эксперты ВОЗ несколько изменили критерии диагностики СД и выделили новую категорию — гипергликемию натощак. ADA недавно предложила снизить критерий диагностики этого состояния с 6,1 до 5,6 ммоль/л. Однако, это предложение было подвергнуто критике и пока не принято экспертами ВОЗ, которые рекомендуют придерживаться старых критериев, разработанных в 1999 г. Эти критерии были пересмотрены новой группой экспертов ВОЗ в 2005 г. (табл. 4).

Таблица 4

Критерии диагностики нарушений обмена глюкозы ВОЗ (1999) и ADA (1997,2003) (приведены уровни глюкозы в плазме венозной крови)

Категории	Организация	Критерии	Единица измерения ммоль /л (мг%)
Нормальная регуляция гликемии	ВОЗ, 1999	Гликемия натощак	<6,1 (110) + 2-часовая ПГ <7,8 (140)
	ADA, 1997	Гликемия натощак	<6,1 (110)
	ADA, 2003	Гликемия натощак	<5,6 (100)

Категории	Организация	Критерии	Единица измерения ммоль/л (мг%)
Нарушение гликемии натощак	ВОЗ, 1999	Гликемия натощак	$\geq 6,1$ (110) и $< 7,0$ (126) + 2-часовая ПГ $< 7,0$ (126)
	ADA, 1997	Гликемия натощак	$\geq 6,1$ (110) и $< 7,0$ (126) + 2-часовая ПГ $< 7,0$ (126)
	ADA, 2003	Гликемия натощак	$\geq 5,6$ (100) и $< 7,0$ (126) + 2-часовая ПГ $< 7,0$ (126)
Нарушение толерантности к глюкозе	ВОЗ, 1999	Гликемия натощак	$< 7,0$ (126) + 2-часовая ПГ $\geq 7,8$ (126) и $< 11,1$ (200)
Нарушение гомеостаза глюкозы	ВОЗ, 1999	Нарушение гликемии натощак или НТГ	
Сахарный диабет	ВОЗ, 1999	Гликемия натощак	$\geq 7,0$ (126) или 2-часовая ПГ $\geq 11,1$ (200)
	ADA, 1997	Гликемия натощак	$\geq 7,0$ (126)
	ADA, 2003	Гликемия натощак	$\geq 7,0$ (126)

2-часовая ПГ—2-часовая постприандиальная гликемия (1 ммоль/л = 18 мг/дл). НТГ может быть диагностировано только с помощью пероральной нагрузки с глюкозой, которую проводят утром после 8–14-часового голодания. Забор крови производят до и через 120 мин после приема внутрь 75 г глюкозы, растворенной в 250–300 мл воды в течение 5 минут.

С целью стандартизации результатов анализа гликемии ее было рекомендовано измерять в плазме. Однако многие приборы предполагают использование цельной, венозной или капиллярной крови. В табл. 5 приведены формулы перевода значений глюкозы различных образцов.

В 2011 г. ВОЗ одобрила возможность использования HbA1c для диагностики СД. В качестве диагностического критерия СД вы-

Формулы перевода значений глюкозы

Глюкоза плазмы (ммоль/л) = 0,558 + 1,119 × глюкоза цельной крови (ммоль/л)
Глюкоза плазмы (ммоль/л) = 0,102 + 1,066 × глюкоза капиллярной крови (ммоль/л)
Глюкоза плазмы (ммоль/л) = -0,137 + 1,047 × глюкоза сыворотки (ммоль/л)

бран уровень HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль). Исследование должно быть выполнено с использованием метода определения HbA1c, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

Нормальным считается уровень HbA1c до 6,0% (42 ммоль/моль).

Перевод HbA1c из % в ммоль/моль:

$$(HbA1c \% \times 10,93) - 23,5 = HbA1c \text{ ммоль/моль}$$

Перевод HbA1c из ммоль/моль в %:

$$(0,0915 \times HbA1c \text{ ммоль/моль}) + 2,15 = HbA1c \%$$

В случае отсутствия симптомов острой метаболической декомпенсации диагноз должен быть поставлен на основании двух цифр, находящихся в диабетическом диапазоне, например, дважды определенный HbA1c или однократное определение HbA1c + однократное определение уровня глюкозы [11].

Таким образом, для выявления ранних нарушений углеводного обмена применяются как вопросники, так и лабораторный методы исследования. Однако, наряду с этим сбор анамнеза, клинический осмотр и выявление других метаболических нарушений позволяет комплексно оценивать состояние пациентов.

Список литературы

1. The Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393–403.
2. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343–1350.
3. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, Hämäläinen H, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J: Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: the follow-up results of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368:1673–1679.
4. Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, Uusitupa M, Tuomilehto J: The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003; 26:3230–3236.
5. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003; 26: 725–731.
6. Lindström J, Tuomilehto J: The Diabetes Risk Score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003; 26:725–731.
7. Дедов И.И., Александров А.А., Кухаренко С.С., Бондаренко И.З., Ядрихинская М.Н., Кравченко Т.В., Соляник Ю.А., Дроздова Е.Н., Кудряшова А.Л., Шацкая О.А. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет: алгоритмы диагностики, профилактики и лечения. Пособие для врачей. Москва: Изд-во Берег, 2007.– С. 4–6.
8. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика // 2007; 6 (6): 26–28.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Ягудина Р.И., Крысанов И.С., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Фармакоэкономическое моделирование отдаленных результатов лечения сахарного диабета 2 типа у пациентов, получавших современные аналоги ин-

сулина по сравнению с терапией пероральными сахароснижающими препаратами // Сахарный диабет. Фармакоэкономика 2010; 1:102–109.

10. Мировой отчет по неинфекционным заболеваниям Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире, 2010 г. Исполнительное резюме, 2010 г. Женева, ВОЗ.
11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 8-й выпуск. Москва 2017, стр.11–12.

Глава VII

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ РАННИХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Существует несколько методов коррекции ранних нарушений углеводного обмена, включая изменения образа жизни и применение антигипергликемических препаратов.

Изменение образа жизни является основным методом коррекции ранних нарушений углеводного обмена как в сочетании с низко-умеренным, так и высоким сердечно-сосудистым риском. В этих целях даже был разработан набор для работников здравоохранения [1].

В литературе представлены результаты ряда проспективных исследований об эффективности изменения образа жизни у пациентов с метаболическими нарушениями и высоким риском развития СД.

Доказано, что регулярные физические нагрузки (ФН) и коррекция диеты пациентам с предиабетом существенно снижают риск развития СД. Так, результаты финского проспективного исследования FDP, включающего 523 пациента среднего возраста с избыточной МТ и НТГ показало, что снижение МТ на 5%, ограничение жира в суточном рационе (<30% от суточного калоража), ограничение насыщенных жиров (<10% от суточного калоража), увеличение приема клетчатки (15 г в сутки) и физическая активность (не менее 30 минут в день) приводят к уменьшению риска развития СД 2 типа на 58%. В китайском исследовании с участием 577 паци-

ентов с НТГ также показана эффективность модификации образа жизни в первичной профилактике СД 2 типа. Исходно пациенты были рандомизированы на 4 группы: только ФН, только диета, диета + ФН и контрольная группа. Кумулятивная частота развития СД 2 типа в течение 6 лет в первых трех группах была значительно ниже, чем в контрольной группе (41 %, 44 %, 46 % и 68 %, соответственно).

Внешне меньшая степень снижения риска в индийском и китайском протоколах была связана с большей распространённостью СД 2 типа в этих популяциях, и абсолютное снижение рисков было одинаковым в 15–20 случаях на 100 человеко-лет. Установлено, что вмешательство в образ жизни должно осуществляться в отношении 6,4 лиц высокого риска на протяжении 3 лет, чтобы предотвратить 1 случай СД [2]. Ясно, что это весьма эффективно. Наблюдение в течение 12 лет за мужчинами с НТГ, участвовавшими в исследовании в Мальмё [3] показало, что совокупная смертность от всех причин среди мужчин, которым когда-либо раньше проводилась модификация образа жизни, была ниже, чем в отсутствие таковой, и равна смертности мужчин с нормальной толерантностью к глюкозе (6,5 против 14,0 на 1000 человеко-лет; $p=0,009$). Участники с НТГ в китайском исследовании 6-летней модификации образа жизни даже спустя 20 лет имели меньшую встречаемость СД 2 типа и на 17% меньшую смертность от сердечно-сосудистых причин, по сравнению с контролем [4]. Более того, средневзвешенная частота тяжёлой ретинопатии была на 47% ниже, чем в группе контроля, что было объяснено меньшей частотой СД 2 типа как такового [5]. В течение 7-летнего периода наблюдения в финском исследовании DPS [6] было показано значимое и устойчивое снижение частоты СД 2 типа у людей, ранее принимавших участие в программах модификации образа жизни (средней длительностью 4 года). В 10-летнем периоде наблюдения общая смертность и частота ССЗ не отличались между контролем и группой вмешательства, но те участники DPS, которые исходно имели НТГ, показали меньшую смертность от всех причин и меньшую встречаемость ССЗ, если сравнивать с подобной когортой НТГ финского исследования [7]. В течение 10-летнего периода наблюдения в программе по предотвращению исходов СД

в США частота СД 2 типа в группе, исходно подвергавшейся изменению образа жизни, оставалась ниже, чем в контроле [7].

В таблице 1 представлены результаты исследований по эффективности изменения образа жизни в разных когортах и популяциях лиц с высоким риском развития сахарного диабета и метаболическими нарушениями. Мета анализ представленных исследований демонстрируют, что различные режимы по изменению образа жизни в среднем снижают риск развития от 29% до 67%.

Таблица 1

**Доказательная база по предотвращению СД 2 типа
модификацией образа жизни**

Исследование (страна)	Вмешательство	Выборка (n)	Наблюдение, лет	Снижение относительного риска, %
Исследование Да-Квин, Китай [8]	Диета	130	6	31
	Упражнения	141		46
	Диета+упражнения	126		42
	Контроль	133		
Финляндия [9]	Диета+упражнения	265	3,2	58
	Контроль	257		
США [10]	Диета+упражнения	1079	2,8	58
	Метформин	1073		31
	Плацебо	1082		
Индия [11]	Образ жизни	133	2,5	29
	Метформин	133		26
	Образ жизни+метформин	129		28
	Контроль	136		
Япония [12]	Диета+упражнения	102	4	67
	Контроль	356		
Нидерланды [13]	Диета+упражнения	74	3	58
	Контроль	73		
Великобритания [14]	Диета+упражнения	51	3,1	55
	Контроль	51		
Япония [15]	Диета+упражнения	330	3	44
	Контроль	311		

Примечание: а — снижение абсолютного риска могли бы добавить информации, но не приводятся, так как отсутствуют в некоторых исследованиях.

Согласно международным рекомендациям пациентам с предиабетом целесообразно рекомендовать сочетанную программу диетотерапии и физических тренировок.

Диета должна основываться на нескольких принципах, а именно:

- правильное распределение порции принимаемой пищи в течение суток.
- увеличение приема количества белков, в том числе растительных.
- снижение калорийности пищи до 1500 ккал/сут,
- уменьшение употребления углеводов (увеличение потребления клетчатки до 30 г/сут, ограничение потребления жидких моно- и дисахаров.
- ограничение потребления жиров до 30–35 % от общей калорийности пищи.

Важнейшее значение в развитии СД 2 типа имеют неправильное питание и сидячий образ жизни [16, 17]. Как было показано в основанном на доказательной базе европейском руководстве по предотвращению СД 2 типа [18], рандомизированные исследования демонстрируют, что модификация образа жизни, заключающаяся только лишь в уменьшении массы тела и повышении физической активности, предотвращает, или замедляет прогрессирование нарушений обмена глюкозы у лиц с НТГ. Поэтому лицам с высоким риском СД 2 типа и с имеющейся НТГ должно быть проведено разъяснение необходимости модификации образа жизни и помощь в её реализации.

Уровень физической активности можно оценить с помощью простых вопросников и шагомеров. Программы «10000 шагов» ежедневно способствует к снижению основных метаболических показателей, включая гликемии до 25 %.

Лицам без клинической проявлений атеросклероза рекомендует-ся любой по их выбору вид физической активности, включая занятия спортом; физическая активизация возможна и в повседневной жизни, например, ходьба по лестнице пешком вместо пользования лифтом. Наиболее доступный вид аэробных физических упражнений-энергичная ходьба. Пациентам предиабетом следует назначать физические упражнения по 30–60 минут 5 дней в неделю до

достижения ЧСС, определяемой обычно по частоте пульса, равной 65–70% от максимальной для данного возраста. Максимальная величина ЧСС можно рассчитать по формуле: 220-возраст в годах. Больным ИБС режим ФН подбирается индивидуально с учетом результатов нагрузочного теста [19].

В табл. 2 представлены основные рекомендации по изменению образа жизни (диета и физическая активность) у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена.

Таблица 2

Немедикаментозная терапии лиц с ранними нарушениями углеводного обмена

Диета (рекомендовано АДА)	Рекомендовано (порции, г/ в день)	Не рекомендовано
Хлеб, зерновые и прочие крахмалсодержащие продукты	6–11 порций	Жиры, масла, сладости, включая рафинированных углеводов
Овощи	3–5 порций	Сладкие спиртные напитки
Фрукты	2–4 порции	
Обезжиренное молоко	2–3 порции	
Мясо, заменители мяса и прочие белковые продукты	100–170 г	
Физическая активность	Физические упражнения 30–60 минут 5 дней в неделю (начинать с 5–10 мин в день) Физические нагрузки могут включать: прогулки по кварталу, использование лестницы вместо лифта, работу в саду, танцы, боулинг, езду на велосипеде, плавание.	Интенсивность физических упражнений без учета возраста, массы тела, объективных данных соматического состояния, без предварительной физической подготовки. утомление выраженное, проходящее в течение 5–10 мин или выраженное длительно сохраняющееся. АД и пульс, превышающие рекомендуемые пределы с периодом восстановления через (5–10 мин.)

Одним из главных проблем осуществления программы по изменению образа жизни является не удовлетворительная приверженность пациентов к регулярному выполнению этих рекомендаций.

Разработка программ по изменению образа жизни должна основываться на понимании важной роли участников в принятии и участии в уже внедренных программах. Реализация программ все еще остается сложной задачей, поскольку необходимая методика находится на ранней стадии развития, не полностью осознана и редко применяется. Кроме того, нам необходимо расширить теоретические знания, используя данные полученного опыта и анализа внедренческих исследований в рамках реальной жизни.

МФД рекомендует создание школы для таких пациентов. Наряду с этим имеет важное значение поддержка членов семьи. Очевидно, что в ближайшем будущем команда специалистов совместно с психологами должны разрабатывать различные программы по изменению образа жизни, так как стандартные рекомендации не всегда дают желательного успеха.

Список литературы

1. International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. Available from <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impairedglucose-tolerance>
2. WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999. Report no. 99.2. http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who_ncd_ncs_99.2.pdf
3. World Health Organization (WHO) Consultation. Definition and diagnosis of diabetes and intermediate hyperglycaemia. 2006 http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf
4. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–1197.
5. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Follow-up report on the

- diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160–3167.
6. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35 Suppl 1:S64–71.
 7. World Health Organization (WHO), Abbreviated report of a WHO consultation. Use of glycated hemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. 2011. http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/index.html
 8. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The longterm effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1783–1789.
 9. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343–1350.
 10. Pajunen P, Peltonen M, Eriksson JG, I et al. HbA (1c) in diagnosing and predicting Type 2 diabetes in impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabet Med* 2011;28:36–42.
 11. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:299–308.
 12. Saito T, Watanabe M, Nishida J et al. Lifestyle modification and prevention of type 2 diabetes in overweight Japanese with impaired fasting glucose levels: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2011;171:1352–1360.
 13. Roumen C, Corpeleijn E, Feskens EJ, et al. Impact of 3-year lifestyle intervention on postprandial glucose metabolism: the SLIM study. *Diabet Med* 2008;25:597–605.
 14. Penn L, White M, Oldroyd J, et al. Prevention of type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance: the European Diabetes Prevention RCT in Newcastle upon Tyne, UK. *BMC Public Health* 2009;9:342.
 15. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:299–308.

16. Costa B, Barrio F, Cabre JJ, et al. Shifting from glucose diagnostic criteria to the new HbA (1c) criteria would have a profound impact on prevalence of diabetes among a high-risk Spanish population. *Diabet Med* 2011;28:1234–1237.
17. Pajunen P, Peltonen M, Eriksson JG, I et al. HbA (1c) in diagnosing and predicting Type 2 diabetes in impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabet Med* 2011;28:36–42.
18. Laakso M, Pyorala K. Age of onset and type of diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:114–117.
19. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC Рабочая группа по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD). *Российский кардиологический журнал* 2014, 3 (107): стр. 17–19.

Глава VIII

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕДИАБЕТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В клинической практике, программа изменения образа жизни воспринимается, как трудновыполнимая задача, и только у 30% лиц с предиабетом может считаться успешным методом лечения, что связано с низкой приверженностью пациентов к немедикаментозным методам лечения. Эти обстоятельства требуют применения лекарственных препаратов у большинства больных с ранними нарушениями углеводного обмена.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов у лиц с предиабетом и высоким риском развития осложнений при неэффективности изменения образа жизни может применяться лекарственная терапия. Такая стратегия может снизить риск развития ССЗ (уровень доказательности I A) [1]. Медикаментозная терапия, направленная для достижения целевых уровней гликемии, подбирается в зависимости от метаболического статуса. Другими словами, коррекция нарушений углеводного обмена требует дифференцированного подхода, при этом, достижение целевых уровней гликемии является залогом снижения общей смертности и сердечно-сосудистой смертности, в частности.

Согласно данным проспективных исследований контроль гликемии является одним из важных методов уменьшения прогрессирования заболевания и его осложнений [2]. За последнее время портфель сахароснижающих препаратов значительно расширился. Препараты для контроля гликемии можно разделить на четыре

группы: 1) препараты, стимулирующие секрецию инсулина — секретогоги (производные сульфонилмочевины и меглитиниды, аналоги ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4); 2) повышающие чувствительность к инсулину — сенситайзеры (бигуаниды, тиазолидиндионы); 3) ингибирующие всасывание глюкозы в кишечнике (ингибиторы альфа-глюкозидаз); 4) угнетающие реабсорбцию глюкозы в почках — SGLT2-ингибиторы.

В табл. 1 представлены основные характеристики лекарственных препаратов, используемых в лечении нарушений углеводного обмена.

Таблица 1

Варианты фармакологического лечения нарушений углеводного обмена

Класс препаратов	Эффект	Изменение массы тела	Гипогликемия (на монотерапии)	Побочные эффекты
Метформин	Чувствительность к инсулину	Нет/ потеря	Нет	Побочные эффекты ЖКТ, лактатацидоз, снижение СКФ, гипоксия, дегидратация
Производные сульфонилмочевины	Повышение уровня инсулина	Повышение	Да	Аллергия, риск гипогликемии набора веса
Меглитиниды	Повышение уровня инсулина	Повышение	Да	Частое дозирование, риск гипогликемии

Окончание таблицы 1

Класс препаратов	Эффект	Изменение массы тела	Гипогликемия (на монотерапии)	Побочные эффекты
Ингибиторы альфа-глюкозидаз	Ингибитор абсорбции глюкозы	Нет	Нет	Побочные эффекты ЖКТ, частое дозирование
Пиоглитазон	Чувствительность к инсулину	Повышение	Нет	СН, отёки, переломы, рак мочевого пузыря (?)
Агонист GLP-1	Повышение уровня инсулина	Снижение	Нет	Побочные эффекты ЖКТ, панкреатит, парентеральный приём
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины) (иДПП-4)	Повышение уровня инсулина	Нет	Нет	Панкреатит
Инсулин	Повышение уровня инсулина	Повышение	Да	Парентеральный приём, риск набора веса и гипогликемии
Ингибиторы SGLT2	Блок реабсорбции глюкозы в проксимальном извитом канальце	Снижение	Нет	Инфекции мочевыводящих путей

Сокращения: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность.

Для нормализации уровня гликемии у лиц ранними нарушениями углеводного обмена применяются антигипергликемические препараты, которые делятся в три группы: бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы и тиазолидиндионы. Отличительной чертой антигипергликемических препаратов является отсутствие их влияние на функцию бета-клеток поджелудочной железы, поэтому риск гипогликемии минимальный.

Метформин является единственным представителем бигуанидов, применяемый в клинической практике. Влияние метформина на углеводный обмен обусловлено несколькими механизмами. Первый — повышение чувствительности периферических тканей к инсулину. Это обусловлено потенцирующим влиянием препарата на рецепторные и пострецепторные звенья передачи инсулина внутрь клетки. Метформин нормализует активность тирозинкиназы инсулинового рецептора, а также стимулирует синтез белков — транспортеров GLUT-1, локализуемых в плазматической мембране, и GLUT-4, расположенных преимущественно во внутриклеточных мембранах. Второй — усиление синтеза гликогена и снижение повышенной продукции глюкозы за счет торможения глюконеогенеза, уменьшения окисления СЖК и липидов. Это связано с повышением чувствительности гепатоцитов к инсулину и подавлением ключевых ферментов глюконеогенеза (пируваткарбоксилазы и фосфоенолпируваткарбоккиназы). Третий — замедление всасывания глюкозы в кишечнике и повышение ее утилизации клетками кишечника, благодаря чему происходит сглаживание гипергликемических пиков после еды.

Эффективность метформина у больных СД 2 типа продемонстрирована в ряде крупных клинических исследований, согласно которым препарат снижает риск развития макрососудистых осложнений. В литературе представлены данные о роли метформина в первичной профилактике СД у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена. В частности, в исследовании DPP было показано, что применение метформина (суточная доза 1700 мг) у пациентов с НТГ на протяжении трех лет снизило риск развития СД 2 типа на 31 % [3]. Кроме того, на фоне приема метформина, не отмечалось прибавки массы тела и даже наблюдалась тенденция к ее снижению. Наиболее эффективно метформин снижал риск развития СД 2 типа у лиц в возрасте

до 45 лет, а также у лиц с выраженным ожирением ($\text{ИМТ} > 35 \text{ кг/м}^2$). В этих группах риск развития СД 2 типа снижался на 44–53% [4, 5]. В опубликованных результатах трех проспективных исследования (BIGPRO 1, BIGPRO 1.2 и DPS), подтверждена эффективность метформина у пациентов с НТГ и в группах больных с АО, АГ, гипертриглицеридемией. Наличие дополнительных позитивных метаболических эффектов (снижение веса, улучшение липидного профиля, снижение АД и т. д.), дает основание для применения у больных с МС [6].

При СД 2 типа метформин — препарат первой линии, особенно, при ожирении [7]. Основной проблемой при использовании метформина был риск лактацидоза, особенно при нарушении функции почек или заболеваниях печени. В ряде обзоров данных исследований с тем или иным набором пациентов, лактацидоз не встречается слишком часто [8]. Тем не менее, метформин не рекомендуется при расчётной СКФ меньше 50 мл/мин [9]. По-прежнему нет согласия в отношении этой величины, она считается чрезмерно высокой. Рекомендации Британского национального института клинической эффективности более свободные: разрешение использовать метформин до СКФ 30 мл/мин с уменьшением дозы начиная с 45 мл/мин [10]. На сегодняшний день метформин рассматривается препаратом выбора для первичной профилактики СД у пациентов с предиабетом и высоким сердечно-сосудистым риском. При подборе терапевтической дозы учитываются ряд обстоятельств: продолжительность предиабета, масса тела пациента, наличие других факторов риска и нарушений, семейный анамнез и т. д.

Акарбоза имеет принципиально иной механизм действия, состоящий в непосредственном стабильном снижении уровня постпрандиальной гликемии. Акарбоза относится к группе препаратов, которые являются локальными ингибиторами α -глюкозидазы — кишечного фермента, являясь псевдотетрасахаридом бактериального происхождения, обладает высоким сродством к α -глюкозидазе и не всасывается в кишечнике. Принцип ее действия заключается в том, что при поступлении больших количеств углеводов предотвращается расщепление поли и олигосахаридов в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах кишечника, что предупреждает возможную абсорбцию глюкозы на самой ранней стадии пищеварения, предотвращается ранняя

гипергликемия и уменьшается токсическое воздействие глюкозы на бета-клетки поджелудочной железы. Это приводит к снижению постпрандиального уровня гликемии и не сопровождается повышенной секрецией инсулина, что в дальнейшем способствует снижению массы тела и повышению чувствительности тканей к инсулину [11].

По данным мета анализа 13 плацебо-контролируемых исследований, монотерапия акарбозой снизила уровень сахара в плазме крови натощак на $1,3 \pm 0,3$ ммоль/л, тогда как уровень глюкозы, через 2 часа после ТТГ уменьшился в 2 раза ($2,9 \pm 0,8$ ммоль/л). Преимущественное влияние акарбозы на ПГ послужило основанием для проведения многоцентрового рандомизированного проспективного исследования STOP-NIDDM. Цель исследования была изучение возможного влияния акарбозы на риск развития СД и сердечно-сосудистых осложнений у лиц с НТГ. В конце исследования, частота развития СД среди лиц, получавшие акарбозу была на 25 % меньше по сравнению с плацебо. Более того, применение акарбозы, способствовало полному восстановлению нормальной толерантности к углеводам у 35 % больных. Наряду с этим акарбоза снизила риск развития новых случаев АГ на 34 % и способствовала к снижению суммарного показателя всех сердечно-сосудистых событий на 49 % по сравнению с плацебо. По данным российского исследования АПРЕЛЬ акарбоза в дозах 150 и 300 мг позитивно воздействует на основные факторы сердечно-сосудистого риска — избыточную массу тела, ПГ, дислипидемию и АГ [12].

Тиазолидиндионы являются еще одним классом антигипергликемических препаратов, влияющих на ИР. Эти препараты (розиглитазон и пиоглитазон) являются селективными агонистами ядерного рецептора PPAR γ (peroxisomalproliferator-activatedreceptorgamma), обнаруженного в инсулин-чувствительных тканях, таких как жировая ткань, скелетные мышцы и печень.

Под воздействием росиглитазона ускоряется дифференцировка преадипоцитов, приводящей к увеличению продукции мелких, более чувствительных к инсулину клеток. Мелкие адипоциты имеют большее число инсулиновых рецепторов и глюкозных транспортеров, что вызывает повышенный захват глюкозы из кровотока и более низкую активность липолиза. Препарат также снижает синтез и активность

фактора некроза опухолей-а (TNF-а), что приводит к снижению уровня липолиза в жировой ткани и, следовательно, к уменьшению высвобождения свободных жирных кислот в кровотоке (СЖК). В результате снижения уровня СЖК в плазме происходит усиление процессов поглощения глюкозы мышцами, за счет улучшения инсулинового сигнала, и уменьшается глюконеогенез в гепатоцитах.

По данным исследования DREAM росиглитазон в суточной дозе 8 мг по сравнению с плацебо снижает риск перехода НТГ в СД 2 типа на 62%. Наряду с этим на фоне терапии с розиглитазоном отмечается статистически значимое снижение уровня воспалительных маркеров и улучшение липидного профиля, а именно снижение соотношения общего ХС/ХС ЛПВП. Противопоказаны при заболеваниях печени; отеках любого генеза; сердечной недостаточности любого функционального класса; ИБС в сочетании с приемом нитратов; кетоацидозе; в комбинации с инсулином; при беременности и лактации

Росиглитазон был запрещен в Европе и ограничен к применению в США. Поскольку это связано с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений включая застойную сердечную недостаточность, острый коронарный синдром и смерть.

Пиоглитазон — это агонист PPAR γ с эффектом пероксисомного-пролифератор-активируемого рецептора альфа (PPAR α), который снижает глюкозу путём подавления резистентности к инсулину, тогда как метформин — это бигуанид, достигающий тех же эффектов за счёт активацию АМФ-киназы. Оба препарата имеют тенденцию к снижению потребности в инсулине при инсулинзависимом СД 2 типа и, как было показано в исследовании пиоглитазона PROactive, его применение было ассоциировано с длительно сохранявшимся уменьшением потребности в инсулине [12].

Сердечно-сосудистая безопасность сахароснижающих средств

В литературе имеется большое количество данных об эффективности антигипергликемических препаратов и их влияния на твердые точки, в первую очередь на снижение инцидентов развития СД 2 типа. Однако влияние антигипергликемических препара-

тов на риск сердечно-сосудистых осложнений является актуальной проблемой. В последнее время в Международных и Европейских конгрессах этот вопрос часто обсуждается. Существуют данные о позитивном эффекте ряда антигипергликемических препаратов на сердечно-сосудистые осложнения, наряду с этим описаны и негативные эффекты некоторых препаратов в виде появления побочных действий и ухудшения сердечно-сосудистого прогноза пациентов. В случае ранних нарушений углеводного обмена этот вопрос актуален тем, что большинство пациентов с предиабетом имеет высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Появление новых данных о негативных кардиологических эффектах некоторых антигипергликемических препаратов ограничивает их широкого применения у пациентов с коморбидным состоянием.

Вопросы стали появляться с того момента, как возникло сомнение, безопасен лирозиглитазон, особенно в комбинации, в отношении сердечно-сосудистой патологии [13].

10-летнее наблюдение после завершения UKPDS открыло, что у пациентов, получавших лечение производными сульфонилмочевины и инсулином имелось снижение риска в отношении ИМ до 0,85 (95 % ДИ 0,74–0,97; $p=0,01$) и в отношении смерти до 0,87 (95 % ДИ 0,79–0,96; $p<0,007$) [14]. Рекомендуемое снижение рисков по метформину для пациентов с избыточной массой тела было 0,67 (95 % ДИ 0,51–0,89; $p=0,005$) и 0,73 (95 % ДИ 0,59–0,89; $p=0,002$). Хотя в UKPDS было показано, что метформин имеет преимущества в отношении сердечно-сосудистых исходов (что привело к признанию этого препарата средством первой линии при ожирении и СД 2 типа), важно отметить, в целом, недостаточную доказательную базу такого мнения. Существует также предположение, что присоединении с производными сульфонилмочевины возможно развитие тяжелых последствий, которые вносят вклад в заболеваемость, и в смертность. Тем не менее, результаты данного мета-анализа также предполагают преимущества длительного лечения у более молодых пациентов [13].

Пиоглитазон уменьшал частоту вторичной комбинированной конечной точки общей смертности, фатальному ИМ и инсульту в исследовании PROActive (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,72–0,98; $p=0,027$) у больных

сСД 2 типа и высоким риском макрососудистых осложнений [14]. Поскольку первичные исходы в исследовании PROactive не достигли статистической значимости, интерпретация этих результатов остаётся неуверенной. Использование пиоглитазона связано с задержкой жидкости ввиду вторичных влияний на почки, что ведёт к отёкам и ухудшению функционального класса СН у предрасположенных лиц. Терапия диуретиками для уменьшения такого влияния возможна.

В исследовании STOP-NIDDM акарбоза, применяемая у пациентов с НТГ, снижала количество сердечно-сосудистых событий, включая смертность от ССЗ [15].

Меглитинид формально не исследовался при СД 2 типа, но у пациентов высокого риска с НТГ натеглинид не снижал ни фатальные, ни нефатальные сердечно-сосудистые события [16]. Нет также данных РКИ по исходам в отношении препаратов агонистов глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторов DPP-4 или ингибиторов SGLT-2, однако в настоящее время крупные проспективные исследования с учётом сердечно-сосудистых исходов этих препаратов ведутся [17].

Существуют определенные противопоказания к применению антигипергликемических препаратов у лиц с коморбидным состоянием. Подробная информация о побочных действиях антигипергликемических препаратов представлена в табл. 2.

Таблица 2

Противопоказания к применению антигипергликемических препаратов

Соматические состояния	Акарбоза	Метформин	Тиазолидиндионы
Почечная недостаточность	Выраженная почечная недостаточность	Противопоказан	Не противопоказаны
Печеночная недостаточность	Не противопоказан	Противопоказан	Противопоказаны
ИБС	Не противопоказан	Не противопоказан	Противопоказаны при сердечной недостаточности

В приложении приводится алгоритм поэтапной медикаментозной коррекции пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена. Наряду с проведением немедикаментозной и лекарственной терапии необходимо осуществлять ежегодный мониторинг состояния углеводного обмена и показателей других ФР. Медикаментозная терапия пациентам с ранними нарушениями углеводного обмена проводится в зависимости от метаболического статуса пациента.

Список литературы

1. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC. Рабочая группа по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов. Российский кардиологический журнал № 3 (107), 2014, стр. 28–30.
2. http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc/.
3. The DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003;26:688–696.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–65.
5. Wang T, McNeill AM, Chen Y, Senderak M, Shankar RR. Metformin prescription patterns among US adolescents aged 10–19 years: 2009–2013. *J Clin Pharm Ther.* 2016 Апрель; 41 (2): 229–36.
6. Lindstrom J et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003;26:3230–3236.
7. Pastors JG, Warshaw H, Daly H et al. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002;25: 608–613.
8. Diabetes Prevention Research Group. Impact of intensive life style and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Programme. *Diabetes Care* 2005;28:888–894.
9. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Meta-analysis:

- metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *Am J Med* 2008; 121 (2): 149–157.
10. Мамедов М.Н., Ковригина М.Н. Основные направления первичной профилактики сахарного диабета в кардиологической практике. «КАРДИОЛОГИЯ сегодня» № 1 (4) 2013.
 11. Мамедов М.Н., Поддубская Е.А. Диагностика и лечение ранних нарушений углеводного обмена в общетерапевтической практике. (методические рекомендации) Москва 2011 год, стр. 36.
 12. Мычка В.Б., Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. Первые результаты российской программы по изучению эффективности применения акарбозы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертонией (АПРЕЛЬ). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2004; 3 (6): стр. 66–73.
 13. Diabetes Prevention Research Group. Impact of intensive life style and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Programme. *Diabetes Care* 2005;28:888–894.
 14. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–65.
 15. The DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006: 368: 1096–1105.
 16. Taylor C, Hobbs FD. Type 2 diabetes, thiazolidinediones, and cardiovascular risk. *Br J Gen Pract.* 2009 Jul;59 (564): 520–4.
 17. Mainous AG 3rd, Tanner RJ, Baker R. Prediabetes Diagnosis and Treatment in Primary Care. *J Am Board Fam Med.* 2016 Mar-Apr;29 (2): 283–5.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема профилактики СД приобретает общегосударственные масштабы в связи с тем, что проведение скрининга в группах высокого риска не может принести желаемого результата. Необходим системный популяционный подход, для обеспечения которого требуется создание программы скрининга и профилактики на федеральном и региональном уровнях. Существует два аргумента для выявления и лечения ранних нарушений углеводного обмена. Первый, это высокая распространенность в популяции и клинической практике. Второй — высокий риск развития СД и сердечно-сосудистых осложнений.

Для выявления ранних нарушений углеводного обмена в первичном звене здравоохранения могут применяться шкала прогнозирования СД, проведение ТТГ и определение уровня HbA1C.

Ранние нарушения углеводного обмена, в первую очередь, должны диагностироваться среди лиц, относящихся к группе высокого риска. В эту группу входят лица факторами риска: абдоминальное ожирение, наследственная отягощенность по СД (родственники первой степени родства, страдающих СД), нарушения липидного обмена, в частности сочетание гиперХС с гиперТГ и низким уровнем ХС ЛВП, АГ, жировая дистрофия печени, гиперурикемия, эректильная дисфункция, а также пациенты с различными клиническими проявлениями атеросклероза.

Лечение лиц с предиабетом состоит из двух этапов: немедикаментозная коррекция и лекарственная терапия с применением антигипергликемических (сахароснижающих) препаратов.

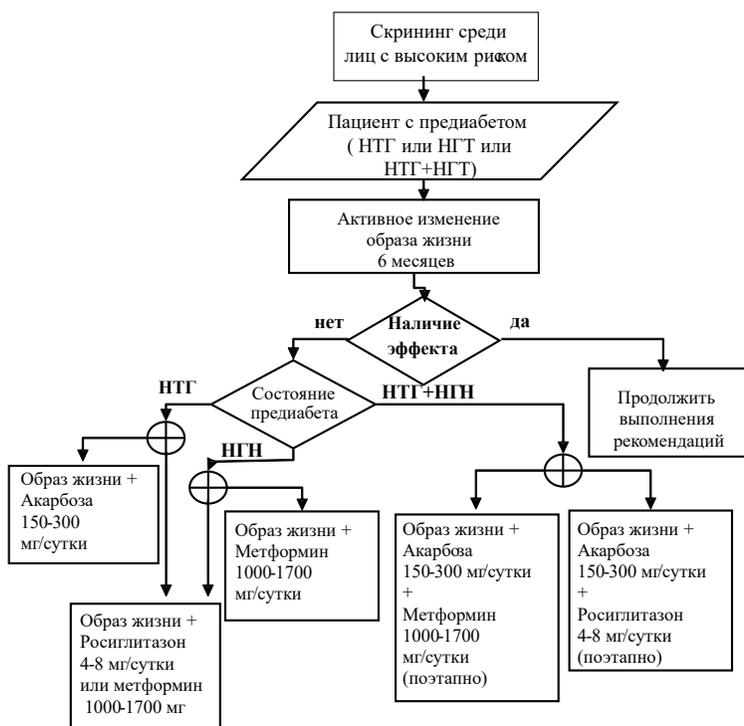
С целью оценки эффективности проведенной терапии необходимо определение концентрации глюкозы в крови натощак и через

2 часа после ТТГ, а также контроль других кардиометаболических показателей (измерение окружности талия, ИМТ, АД и показателей липидов).

Таким образом, метод выявления и лечения ранних нарушений углеводного обмена является одним из важных направлений в первичной профилактике СД и ССЗ.

Приложение 1

АЛГОРИТМЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИАБЕТОМ



М.Н. Корнеева, Е.А. Поддубская,
Б.У. Марданов, Е.Н. Дудинская

**Ранние нарушения углеводного обмена
в кардиологической практике: диагностика и лечение**

под редакцией профессора
М.Н. Мамедова

Фонд содействия развитию кардиологии
«Кардиопрогресс»

Тел.: +7 965 236–16–00
inf.cardio@gmail.com
www.cardioproggress.ru

Подписано в печать 15.08.2017. Формат 60х90/16.

6,75 печ. л. Гарнитура Charter.

Бумага офсетная. Печать офсетная.

Тираж 300 экз. Заказ 0000

Отпечатано в ООО «Клуб Принт»
127018 Москва, 3-й проезд Марьиной рощи, д. 40, к. 1.
Тел.: +7 495 669–50–09