

# Ранняя диагностика и лечение начальных стадий нарушений углеводного обмена

И.Ю.Демидова<sup>1</sup>, В.В.Боева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра эндокринологии и диабетологии факультета усовершенствования врачей, Москва (зав. кафедрой — проф. И.Ю.Демидова);

<sup>2</sup>Клиническая больница № 119, Химки (главный врач — д.м.н. В.К.Агапов)

Цель работы — изучение влияния модификации образа жизни и приема метформина на самых ранних стадиях нарушения углеводного обмена, а именно нарушенной гликемии натощак (НГН), на процесс ее конверсии в нарушенную толерантность к глюкозе и в сахарный диабет 2 типа. Обследованы 1136 человек. В целях диагностики состояния углеводного обмена 494 обследуемым с факторами риска развития сахарного диабета 2 типа провели пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) с 75 г глюкозы. Нарушения углеводного обмена выявлены у 210 (18,5%) из 1136 человек. Всем пациентам с НГН (90 человек) при отсутствии противопоказаний был назначен метформин. Нормализация состояния углеводного обмена в 49,4% (2008 г.) и в 60,9% (2009 г.) случаев среди лиц с НГН, подтвержденная ПТТГ с 75 г глюкозы, доказывает необходимость модификации образа жизни и приема метформина в целях профилактики развития сахарного диабета 2 типа.

*Ключевые слова:* метформин, нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе, сахарный диабет 2 типа

## Early Diagnosis and Treatment of Initial Stages of Carbohydrate Metabolism Disorders

I.Yu.Demidova<sup>1</sup>, V.V.Bojeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Endocrinology and Diabetology of Doctors' Improvement Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. I.Yu.Demidova);

<sup>2</sup>Clinical Hospital № 119, Khimki (Chief Doctor — DMSci V.K.Agapov)

The aim is to study the influence of lifestyle modification and metformin in the early stages of carbohydrate metabolism — namely, impaired fasting glucose (IFG), the process of conversion of IFG in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus type 2. 1136 people were examined. In order to diagnose the state of carbohydrate metabolism 494 subjects with risk factors for type 2 diabetes took an oral glucose tolerance test (OGTT) with 75 g of glucose. Among the 1136 people examined carbohydrate metabolism disorders were detected in 210 (18.5%). All patients with IFG ( $n = 90$ ) in the absence of contraindications were given metformin. Normalization of carbohydrate metabolism in 49.4% (2008) and 60.9% (2009) of cases among individuals with IFG, confirmed by OGTT with 75 g glucose, demonstrates the need for lifestyle modification and metformin to prevent the development of type 2 diabetes.

*Key words:* metformin, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus

Сахарный диабет (СД) 2 типа является одним из самых распространенных и опасных заболеваний современного человечества. Так, число больных СД 2 типа в мире в 2011 г. достигло 366 млн человек, а к 2030 г. эта цифра возрастет до 552 млн. Около 183 млн жителей планеты имеют недиагностированный СД 2 типа. По мнению экспертов Международной диабетической федерации (IDF), в России количество больных СД 2 типа в 2011 г. составило 12,6 млн человек. В том же году это заболевание унесло жизни 4,6 млн жителей Земли [1].

Очень серьезная проблема современной диабетологии — высокая распространенность больных СД 2 типа, которые не достигают индивидуальных целей терапии заболевания вследствие неадекватной коррекции гликемии и неудовлетворительного самоконтроля болезни, а, следовательно, живут в состоянии хронической декомпенсации углеводного обмена. По этой причине у них быстро прогрессируют осложнения, развивается инвалидность и наступает преждевременная смерть [2, 3]. Однако существует еще одна очень серьезная причина, затрудняющая достижение цели терапии СД 2 типа, — позднее выявление этого заболевания [1].

СД 2 типа, за редчайшим исключением, никогда не сопровождается клинической симптоматикой, кроме избыточной массы тела, т.е. долгие годы в подавляющем большинстве случаев протекает бессимптомно [4]. Именно по этой причине во всем цивилизованном мире, включая Россию, существует необсуждаемая рекомендация выявлять дан-

### Для корреспонденции:

Боева Валентина Владимировна, врач-эндокринолог отделения эндокринологии Клинической больницы № 119

Адрес: 141435, Московская обл., г.о. Химки, мкр-н Новогорск

Телефон: (495) 575-6005

E-mail: BoevaVV@yandex.ru

Статья поступила 26.11.2012, принята к печати 19.12.2012

ное заболевание активно, путем скрининга. Скрининг СД 2 типа проводят всем без исключения лицам, достигшим 45 лет, независимо от наличия или отсутствия у них факторов риска (ФР) развития СД 2 типа, а также в обязательном порядке лицам моложе указанного возраста, если у них эти факторы риска присутствуют. Однако в реальной практике этот рутинный диагностический стандарт далеко не всегда выполняется, а распространенный скрининг гипергликемии (которую нередко исследуют глюкометром) и гиперхолестеринемии постепенно подменил понятие скрининга сахарного диабета, что абсолютно не является ни синонимом, ни альтернативой последнего.

Скрининг гипергликемии — несомненно, полезное исследование, но позволяет выявить в основном только поздние стадии болезни, обнажает лишь верхушку айсберга и исключает возможность обнаружить предиабет и ранние стадии СД 2 типа. Однако даже такое выявление лучше, чем во время уже случившегося острого инфаркта или инсульта. Доказано, что при отсутствии правильно проводимого скрининга перечисленные состояния углеводного обмена никогда своевременно не выявляются. Следовательно, нарушение  $\beta$ -клеточной функции прогрессирует, а поздно начатое лечение оказывается мало- или неэффективным. Именно поздняя диагностика СД 2 типа во многом определяет дальнейшую судьбу таких больных [5].

### Пациенты и методы

В целях раннего выявления любых нарушений углеводного обмена в 2007 г. среди взрослого населения Тамбовского района Тамбовской области был проведен скрининг сахарного диабета с использованием золотого стандарта исследования в виде глюкозы венозной плазмы натощак (ГВПН). В дальнейшем в рамках программы дополнительной диспансеризации в поликлиническом отделении ТОГ БУЗ «Тамбовская ЦРБ» был организован амбулаторный прием всех лиц, прошедших скрининг на предмет выявления СД 2 типа. Всего были обследованы 1137 человек. Благодаря скринингу у одной женщины выявили СД 1 типа. Немедленное назначение инсулинотерапии позволило ей избежать манифестации заболевания в состоянии кетоацидоза или кетоацидотической комы.

Таким образом, мы обследовали 1136 человек (267 мужчин и 869 женщин) в возрасте от 22 до 76 лет, считавших себя абсолютно здоровыми.

У 73 человек уровень глюкозы венозной плазмы натощак составил 7,0 ммоль/л и более. Им провели повторное исследование ГВПН, после которого у 37 пациентов подтвердился СД 2 типа. У остальных 36 человек гликемия была в пределах 6,1–6,9 ммоль/л. Этим лицам и еще 181 из 1136 обследованных, у которых при скрининге выявили нарушенную гликемию натощак, был назначен пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) с 75 г глюкозы.

У 882 обследуемых ГВПН была ниже 6,1 ммоль/л, что в соответствии с действующими критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1999) является нормой и не требует диагностики СД в ближайшее время. Однако после многолетних исследований Американская диабетическая ассоциация (АДА, 2003) утвердила в США в качестве нормального значения ГВПН менее 5,6 ммоль/л. Соответственно, в США диагностические мероприятия в

виде ПТТГ рекомендуют проводить уже при уровне ГВПН в 5,6 ммоль/л и более. Международная диабетическая федерация не приняла американские стандарты и в 2005 г. в качестве компромисса предложила проводить ПТТГ всем лицам с метаболическим синдромом (МС), у которых гликемия натощак соответствует значению 5,6 ммоль/л и более. Среди обследуемых нами лиц ГВПН была в пределах 5,6–6,0 ммоль/л у 430 человек, у 169 (39,3%) из которых были выявлены признаки МС. В соответствии с рекомендациями IDF, им назначали ПТТГ. У остальных 261 обследуемых полной картины МС не было, однако у 108 из них присутствовали ФР развития СД 2 типа, в связи с чем им тоже был назначен ПТТГ (рис. 1).

У 452 человек уровень ГВПН в соответствии критериями ВОЗ и АДА имел абсолютно нормальные значения (5,5 ммоль/л и менее). Важно подчеркнуть, что именно среди этой группы обследуемых МС наблюдали лишь в 49 (10,8%) случаях по сравнению с 39,3% — среди лиц с более высокой гликемией. Лицам с МС, а также без него, но с наличием ФР развития СД 2 типа ретест ГВПН назначили через год. Остальным обследуемым без МС и факторов риска развития СД 2 типа ретест ГВПН был назначен через три года.

Таким образом, в целях диагностики состояния углеводного обмена 494 обследуемым был проведен ПТТГ с 75 г глюкозы. Часть из них была из группы, где глюкоза венозной плазмы натощак исходно была в пределах 5,6–6,0 ммоль/л, т.е. формально они не нуждались в дальнейшем обследовании. Однако всем в этой группе, у кого имел место МС, или были выявлены факторы риска развития СД 2 типа (277 из 430 человек), пероральный тест толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы был проведен.

Цель данного исследования — изучение влияния модификации образа жизни и метформина на самых ранних стадиях нарушения углеводного обмена, а именно нарушенной гликемии натощак, на процесс ее конверсии в нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) и в сахарный диабет 2 типа.

В целях коррекции гликемии натощак и предотвращения развития СД 2 типа лиц с НГН прежде всего мотивировали на изменение образа жизни (соблюдение диеты и расширение режима физических нагрузок) [6, 7].

В качестве медикаментозного лечения в дополнение к модификации образа жизни всем лицам с НГН назначали метформин и обязательную коррекцию всех факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [8–11]. Так, пациентам с гиперхолестеринемией наряду с ограничением животных и термически обработанных жиров назначали гиполипидемическую терапию. Лицам с артериальной гипертензией предписывали или корректировали гипотензивную терапию.

Противопоказание к метформину в виде наличия хронической сердечной недостаточности (II ФК) имело место лишь в одном случае. Всем остальным лицам с НГН ( $n = 90$ ) был назначен метформин в дозе 500 мг перед сном. Таким образом, группу наблюдения составили 90 человек с НГН.

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенного в 2007 г. перорального теста толерантности к глюкозе с 75 г представлены на рис. 2.

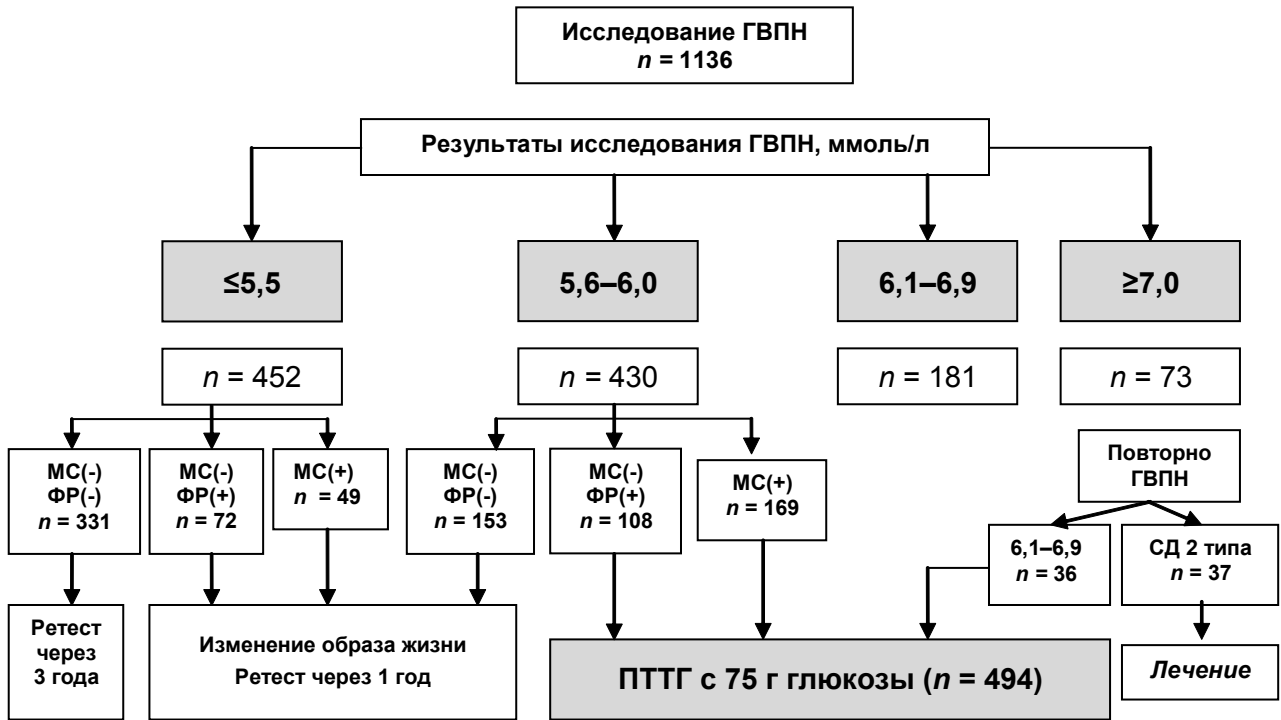


Рис. 1. Распределение пациентов по результатам скрининга для дальнейшей диагностики СД 2 типа (2007 г.).

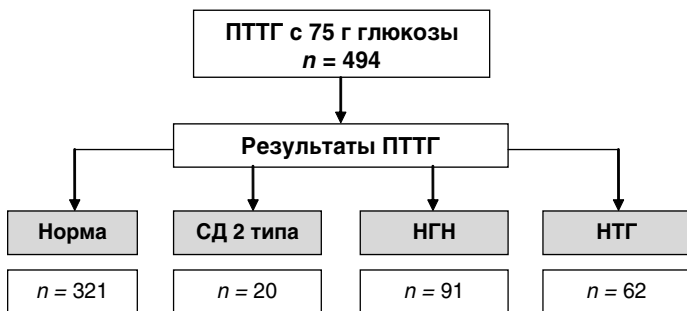


Рис. 2. Распределение пациентов по результатам перорального теста толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы (2007 г.).

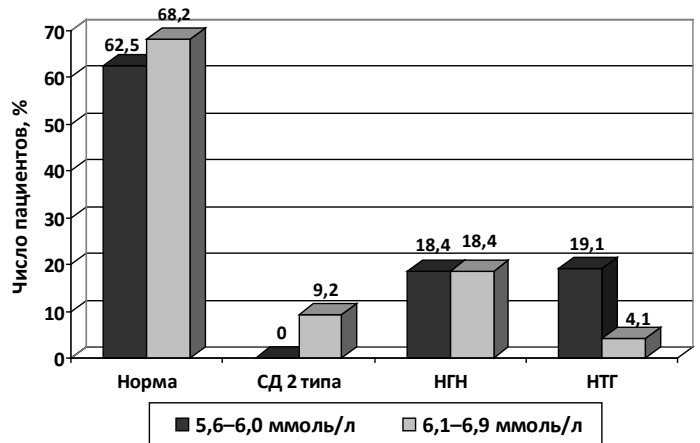


Рис. 4. Распределение пациентов с исходными уровнями гликемии натощак 5,6–6,0 и 6,1–6,9 ммоль/л по результатам ПТТГ.

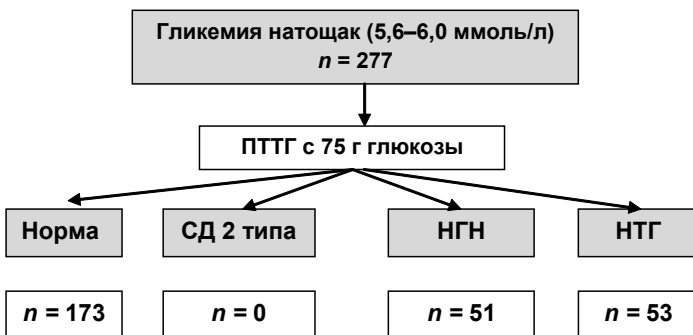


Рис. 3. Распределение пациентов с исходной гликемией натощак 5,6–6,0 ммоль/л по результатам ПТТГ.

Результаты ПТТГ среди лиц с исходной глюкозой венозной плазмы натощак в пределах 5,6–6,0 ммоль/л можно видеть на рис. 3. Сравнение результатов ПТТГ в зависимости от исходного уровня глюкозы венозной плазмы натощак представлено на рис. 4.

Полученные результаты диагностики нарушений углеводного обмена в группе лиц с МС или без такового, но с факторами риска развития СД 2 типа, имеющих гликемию натощак 5,6–6,0 ммоль/л, доказали абсолютную необходимость проведения им диагностических мероприятий (ПТТГ с 75 г глюкозы). Прежде всего, следует особо отметить, что среди них распространенность нарушений углеводного обмена была даже выше, чем среди лиц с исходно нарушенной гликемией натощак — 37,5 vs 31,8% ( $p > 0,05$ ). Нарушенная гликемия натощак была идентична (18,4 и 18,4%), в то время как нарушенная толерантность к глюкозе преобладала в группе с исходно нормальной гликемией (19,1 vs 4,1%). Однако следует подчеркнуть, что в этой группе не выявлено ни одного случая СД 2 типа, тогда как среди лиц с глюкозой венозной плазмы натощак 6,1–6,9 ммоль/л — 20 случаев.

Таким образом, среди 1136 обследованных лиц в соответствии с критериями ВОЗ (1999) нарушения углеводного обмена были выявлены у 210 (18,5%) человек, среди которых у 57 — диагностировали СД 2 типа, а у 153 — предиабет. У лиц с предиабетом преобладала нарушенная гликемия натощак (91 vs 62 человека).

Больным СД 2 типа была назначена соответствующая сахароснижающая терапия.

В начале исследования наблюдаемых лиц с НГН вызывали на осмотр ежемесячно. Мы детально оценивали результаты самоконтроля гликемии и артериального давления (АД), при необходимости корректировали диету, режим физических нагрузок, дозу метформина и антигипертензивную терапию. При каждом визите оценивали динамику веса и объема талии. У 9 (10%) пациентов из 90, учитывая отсутствие целевой гликемии натощак, дозу метформина перед сном увеличили до 1000 мг. Эта доза препарата была абсолютно достаточной для нормализации уровня гликемии натощак. При достижении целевых показателей гликемии натощак (5,5 ммоль/л и менее) частоту визитов снижали до 1 раза в 3 мес.

В последующие 2008 и 2009 гг. проводили контроль ПТТГ с 75 г глюкозы. На обследование пациентов вызывали заблаговременно по телефону с напоминанием правил проведения теста. По результатам ретестов, несмотря на проводимую терапию, у троих пациентов НГН трансформировалась в СД 2 типа, а у троих — в НТГ (табл. 1). В 46,9% (2008 г.) и в 35,6% (2009 г.) случаев прием метформина позволил удержать процесс нарушения углеводного обмена на стадии НГН. И, наконец, в 49,4% (2008 г.) и в 60,9% (2009 г.) случаев проводимые мероприятия привели к нормализации углеводного обмена.

Пациентам с НТГ к лечению добавляли ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз (акарбоза) с постепенным титрованием суточной дозы до 150 мг/сут. Пациентам с СД назначали сахароснижающую терапию.

Важно отметить, что описываемая группа лиц с НГН изначально была разнородна, т.е. в нее также вошли лица, которым по общепринятым критериям можно было не проводить ПТТГ. Учитывая данное обстоятельство, мы проанализировали динамику углеводного обмена в зависимости от исходного состояния гликемии.

Согласно результатам ретеста ПТТГ группы с НГН и ГВПН 5,6–6,0 ммоль/л в 2008 и 2009 гг. ( $n = 51$ ) на фоне постоянного приема метформина и изменения образа жизни у троих пациентов НГН трансформировалась в СД 2 типа, а у двоих — в НТГ (табл. 2). В 45,7% (2008 г.) и в 22,9% (2009 г.) прием метформина позволил удержать процесс нарушения углеводного обмена на стадии НГН. На фоне проводимых мероприятий нормализация углеводного обмена достигнута в 47,8% (2008 г.) и в 72,9% (2009 г.) случаев.

При проведении контрольных ПТТГ группы с НГН и ГВПН 6,1–6,9 ммоль/л в 2008 и 2009 гг. ( $n = 39$ ) на фоне постоянного приема метформина НГН подтвердилась у 43,6% (2008 г.) и у 51,3% (2009 г.) человек (табл. 3). Нормализация углеводного обмена отмечена у 51,4% (2008 г.) и у 46,2% (2009 г.) человек. Трансформация НГН в НТГ зарегистрирована у 2,3% обследованных в 2009 г. Конверсии НГН в сахарный диабет за период наблюдения данной группы зарегистрировано не было.

Рассматривая динамику углеводного обмена в данных группах (рис. 5), обращает на себя внимание стойкое уменьшение числа лиц с НГН в группе с исходным уровнем ГВПН 5,6–6,0 ммоль/л, чего нельзя сказать о группе обследованных с исходно более высоким уровнем ГВПН (6,1–6,9 ммоль/л). Отчетливая положительная динамика за период наблюдения отмечена также и в увеличении числа лиц с нормализацией углеводного обмена именно в группе с изначально более низким диапазоном ГВПН 5,6–6,0 ммоль/л.

Однако следует отметить, что в группе с НГН и исходной ГВПН 6,1–6,9 ммоль/л конверсии НГН в СД за период наблюдения не отмечено. В группе же с исходно меньшей ГВПН 5,6–6,0 ммоль/л были случаи трансформации НГН как в НТГ, так и в СД в каждом из годов наблюдения. Данный факт диктует необходимость своевременного выявления, лечения и наблюдения любых категорий нарушения углеводного обмена не только среди лиц с ГВПН 6,1–6,9 ммоль/л, но и с ГВПН 5,6–6,0 ммоль/л.

## Выводы

1. Для своевременного выявления ранних нарушений углеводного обмена необходимо проводить скрининг сахарного диабета 2 типа в соответствии со стандартами ВОЗ (1999) и «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2011) [12].

2. В целях уточнения состояния углеводного обмена необходимо проводить диагностические мероприятия (пероральный тест толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы) всем лицам с метаболическим синдромом или без такового, но с факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых уровень гликемии венозной плазмы натощак 5,6 ммоль/л и более.

Таблица 1. Результаты ПТТГ (75 г глюкозы) в 2008 и 2009 гг. среди лиц с НГН, получавших метформин ( $n = 90$ )

Результат теста	Число обследованных больных			
	2008 г. ( $n = 81$ ; 90,0%)		2009 г. ( $n = 87$ ; 96,6%)	
	абс.	%	абс.	%
Норма	40	49,4	53	60,9
НГН	38	46,9	31	35,6
НТГ	1	1,2	2	2,3
СД 2 типа	2	2,5	1	1,1

Таблица 2. Результаты ретеста ПТТГ группы с НГН и ГВПН 5,6–6,0 ммоль/л в 2008 и 2009 гг. ( $n = 51$ )

Результат теста	Число обследованных больных			
	2008 г. ( $n = 46$ ; 90,2%)		2009 г. ( $n = 48$ ; 94,1%)	
	абс.	%	абс.	%
Норма	22	47,8	35	72,9
НГН	21	45,7	11	22,9
НТГ	1	2,2	1	2,1
СД 2 типа	2	4,3	1	2,1

Таблица 3. Результаты ретеста ПТТГ группы с НГН и ГВПН 6,1–6,9 ммоль/л в 2008 и 2009 гг. ( $n = 39$ )

Результат теста	Число обследованных больных			
	2008 г. ( $n = 35$ ; 89,7%)		2009 г. ( $n = 39$ ; 100%)	
	абс.	%	абс.	%
Норма	18	51,4	18	46,2
НГН	17	48,6	20	51,3
НТГ	0	0	1	2,6
СД 2 типа	0	0	0	0

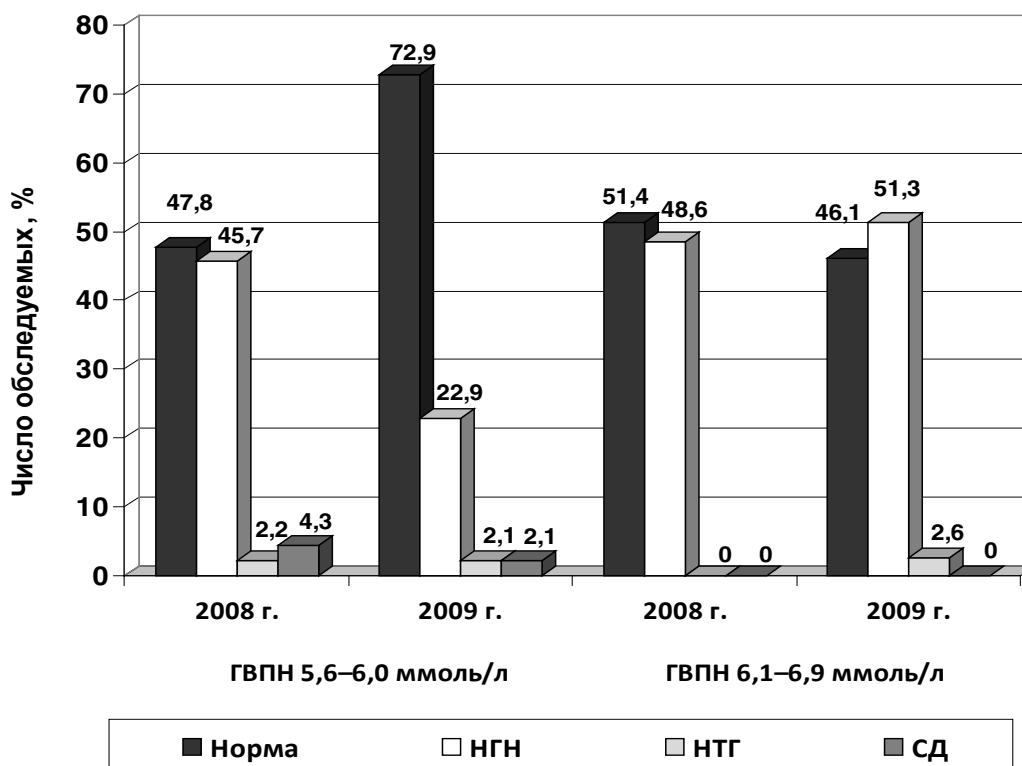


Рис. 5. Результаты повторных пероральных тестов толерантности к глюкозе у групп лиц с нарушенной гликемией натощак (ГВПН 5,6–6,0 и 6,1–6,9 ммоль/л), проведенных в 2008 и 2009 гг.

3. Нормализация состояния углеводного обмена в 49,4% (2008 г.) и в 60,9% (2009 г.) случаев среди лиц с нарушенной гликемией натощак, подтвержденная пероральным тестом толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы, доказывает необходимость модификации образа жизни, коррекции всех факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и приема метформина с целью профилактики развития сахарного диабета 2 типа.

4. При отсутствии противопоказаний всем лицам с нарушенной гликемией натощак необходимо назначение метформина в стартовой дозе 500 мг перед сном с последующим титрованием дозы до достижения гликемии 5,5 ммоль/л и менее.

5. Всем лицам с выявленной нарушенной гликемией натощак необходимо динамическое наблюдение с ежегодным проведением контрольных пероральных тестов толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы на фоне медикаментозной терапии.

**Литература**

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 5<sup>th</sup> ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2011.
2. Flores-Le Roux J.A., Comin J., Pedro-Botet J. et al. Seven-year mortality in heart failure patients with undiagnosed diabetes: an observational study // Cardiovasc. Diabetol. 2011. V.10. №39.
3. Plantinga L.C., Crews D.S., Coresh J. et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010. V.5(4). P.673–682.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. 2011. V.34(1). P.S62–S.69.

5. Nichols G.A., Hillier T.A., Brown J.B. Progression from newly acquired impaired fasting glucose to type 2 diabetes // Diabetes Care. 2007 Feb. V.30(2). P.228–233.
6. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention // Diabet. Med. 2007. V.24. P.451–463.
7. Paulweber B., Valensi P., Lindstrom J. et al. European Evidence-Based Guideline for the Prevention of Type 2 Diabetes // Horm. Metab. Res. 2010. V.42(1). P.3–34.
8. Orchard T.J., Temprosa M., Goldberg R. et al. The effect of diet and exercise or metformin on metabolic syndrome. Summaries for patients // Ann. Intern. Med. 2005. V.142. №8. P.611–619.
9. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life-style intervention or metformin // N. Engl. J. Med. 2002. V.346(6). P.393–403.
10. Palmer A.J., Roze S., Valentine W.J. et al. Intensive lifestyle changes or metformin in patients with impaired glucose tolerance: modeling the long-term health economic implications of the diabetes prevention program in Australia, France, Germany, Switzerland and the United Kingdom // Clin. Ther. 2004. V.26. P.304–321.
11. Ramachandran A., Snehalatha C., Mary S. et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1) // Diabetologia. 2006. V.49. P.289–297.
12. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. 5-е изд. М., 2011. С.96–97.

**Информация об авторе:**

Демидова Ирина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
 Адрес: 127644, Москва, ул. Лобненская, 10, корп. 8  
 Телефон: (495) 483-9444  
 E-mail: DemidovaRGMU@yandex.ru