

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

**МУХАМЕДОВА ВАЗИРАХОН МУКИМОВНА**  
**ЮСУПОВА ШАХНОЗА КАДИРЖАНОВНА**

**РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ, ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕДИАБЕТА В**  
**АНДИЖАНСКОЙ ОБЛАСТИ**

**Монография**

**Андижан – 2024**

УДК :616.12-008.331.1:616.073.8

**Авторы:**

**Мухамедова Вазира Муқимовна** – ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, доктор философии по медицинским наукам (PhD)

**Юсупова Шахноза Кадиржановна**- заведующая кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии, доктор медицинских наук, доцент (DSc)

**Рецензенты:**

**Каримова М.М.** заведующая кафедрой эндокринологии и фтизиатрии Ферганского медицинского института общественного здоровья, доктор философии по медицинским наукам (PhD)

**Абдуразакова Д.С.** доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии (PhD) .

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ПРЕДИАБЕТ И ЕГО СВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ РИСКА НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ</b> .....	18
§ 1.1. Эпидемиология и факторы риска предиабета среди взрослого населения.....	18
§ 1.2. Современные проблемы и перспективные подходы скрининга и ранней диагностики предиабета.....	24
§ 1.3. Риск предиабета и “конечные точки” от него среди взрослого населения (эпидемиологические, клинические, профилактические и прогностические аспекты) .....	30
§ 1.4. Популяционно-клинические основы оптимизации профилактики и лечения предиабета в различных регионах мира.....	34
§ 1.5. Резюме главы .....	44
<b>ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	43
§ 2.1. Организация репрезентативной выборки разработка сценария проведения эпидемиологического исследования.....	47
§ 2.2. Методы исследования .....	52
<b>ГЛАВА III. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПРЕДИАБЕТА И КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ ОТ НЕГО СРЕДИ СЕЛЬСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ АНДИЖАНСКОЙ ОБЛАСТИ</b> .....	59
§ 3.1. Возрастные особенности эпидемиологии предиабета и “конечной точки” от него среди сельского неорганизованного населения Андижана.....	60
§ 3.2. Эпидемиологические особенности развития предиабета и “конечной точки” от него среди неорганизованной мужской и женской популяции сельчан Андижана.....	65

<b>ГЛАВА IV. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ФАКТОРОВ РИСКА</b>	
<b>ПРЕДИАБЕТА СРЕДИ МУЖСКОГО И ЖЕНСКОГО СЕЛЬСКОГО</b>	<b>76</b>
<b>НАСЕЛЕНИЯ АНДИЖАНСКОЙ ОБЛАСТИ .....</b>	
§ 4.1. Особенности эпидемиологии основных факторов риска предиабета и его “конечной точки” в сельской популяции Андижана.....	76
§ 4.2. Сравнительная оценка степени связи нелипидных факторов риска с предиабетом и его сахарным диабетом среди сельского населения Андижанской области.....	85
§ 4.3. Эффективный сценарий проведения скрининга и модели профилактики предиабета и его «конечных точек» в сельской популяции Андижана.....	90
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>96</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>109</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>111</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>112</b>

## СПИСОК УСЛОВИНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

АД	- артериальное давление
АГ	- артериальная гипертония
ВНОК	- Всероссийское научное общества кардиологов
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИК	- индекс Кетле
ИМТ	- избыточная масса тела
ПГТТ	- пероральный глюкозотолератный тест
ПрД	- предиабет
САД	- систолическое артериальное давление
СД	- сахарный диабет
СД2	- сахарный диабет 2 – го типа
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ОГТТ	- орал глюкозотолератный тест
ТГ	- триглицерид
ФА	- физическая активность
ФР	- фактор риска
ХБП	- хроническая болезнь почек
ХЛВП	- холестерин липопротеинов высокой плотности
ХЛНП	- холестерин липопротеинов низкой плотности
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
НУО	- нарушение углеводного обмена
НГН	- нарушение гликемии натощак
НТГ	- нарушение толерантность к глюкозе
РАЭ	- Российская ассоциация эндокринологов
ЦВД	- центральное венозное давление
ЭКГ	- электрокардиография
ЭхоКГ	- эхокардиография

## ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире сахарный диабет (СД2, СД1), предиабет: нарушения толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушения гликемия натощак (НГН) среди населения со своими последствиями продолжают оставаться одной из переменных проблем современной науки и практической медицины приводя к раннему развитию сердечно-сосудистого континуума. Количество людей СД и предиабетом увеличиваются из года в год. Особенно бросаются в глаза темпы прироста с ухудшением эпидемиологических условий, а также с существенным возрастанием среди населения преваленса основных факторов риска сердечно-сосудистых и/или неинфекционных заболеваний. Практически все международные общества и исследователи из разных уголков мира однозначно утверждают единое мнение, что весьма актуальна ранняя диагностика СД и необходимо для этого проведение широкомасштабных эпидемиолого-профилактических исследований. Широкая распространенность как СД, так и предиабета, высокий риск осложнений и смертности у данной категории больных остаются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины.

Особо следует подчеркнуть, что СД и предиабет увеличиваются с пугающей быстротой и по предупреждению ВОЗ они не только медицинская, но и острейшие проблемы современного общества. «К 2045 году количество больных СД возрастёт до 629 млн и через 11 лет СД станет 7- й причиной смерти во всем мире»<sup>1</sup>. По определению ВОЗ и ООН предиабет и сахарный диабет является опаснейшим вызовом мировому сообществу: 1) диабет за последние 20 лет увеличился в 3 раза; 2) от СД каждые 7 секунд в мире умирает 1 больной, каждые 10 секунд заболевают 12 человек; 3) ежегодно умирает около 4,6 млн больных; 4) каждый год в мире производят более 1 млн ампутаций нижних конечностей пациентам с СД, более 600 тысяч больных полностью теряют зрение; 5) ещё более стремительно

---

<sup>1</sup> <http://www.idf.org/diabetesatlas>.

<sup>2</sup> Алимов 2019

увеличивается доля населения с метаболическим синдромом и предиабетом (НТГ и НГН), их число составляет более 500 млн человек.

В нашей стране эти вопросы, также стоят остро и крайне актуальны. «Так, по данным узбекского национального регистра СД (2007 г, 2010 г) и официальной статистики Республики Узбекистан около 80% больных не достигают целевых показателей углеводного обмена, что способствуют развитию диабетических и кардиоваскулярных осложнений и сердечно-сосудистого континуума»<sup>2</sup>. Современные методы лечения и профилактики сахарного диабета включают в себя комплекс мероприятий, направленных на улучшение результатов лечения больных сахарным диабетом и их сопутствующих патологических состояний.

## **ГЛАВА I. ПРЕДИАБЕТ И ЕГО СВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ РИСКА НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ**

### **§1.1. Эпидемиология и этиопатогенетические факторы риска предиабетического состояния среди взрослых.**

Предиабет представляет собой промежуточное гипергликемическое состояние или недиабетическое гипергликемическое состояние без симптомов или с минимальными симптомами [5; 12; 20]. То есть, это состояние, при котором уровень глюкозы в крови выше нормы, но ниже порогового значения клинического диагноза диабета.

В настоящее время предиабет все чаще признается важным метаболическим состоянием, который является предиктором высокой вероятности будущего прогрессирования в манифестный СД с годовым коэффициентом конверсии 5-10% [6; 47; 75; 169;], который, в свою очередь, связан с развитием артериальной гипертензии (АГ) и наоборот [47;73; 148;].

Предиабет может прогрессировать до СД2 в 50% случаев в течение 5 лет [20;]. В связи с этим, в попытках отсрочить начало СД2, предотвратить или отсрочить микрососудистые и макрососудистые осложнения, предиабету стало уделяться все больше внимания [9; 68; 82;].

Распространенность предиабета во всем мире растет по мере роста распространенности ожирения [8;78;81;154;]. Распространенность нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) в мире.

В 2010 году оценивалась в 343 миллиона (7,8%) в диапазоне от 5,8% в Юго-Восточной Азии до 11,4% в странах Северной Америки и Карибского бассейна [65;95;145;].

В Национальном статистическом отчете по диабету Центров по контролю и профилактике заболеваний говорится, что 37% взрослых американцев старше 20 лет и 51% людей старше 65 лет имели предиабет в 2009-2012 годах, определяемый уровнем глюкозы натощак (ГПН) или уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c). Применительно ко всему населению Соединенных Штатов Америки (США) в 2012 году эти оценки показывают, что здесь насчитывается около 86 миллионов взрослых с предиабетом [43]. В 2018 г. этот показатель составлял уже более 38% взрослых [184].

В Китае распространенность предиабета среди взрослых достигает 50% [80;].

Распространенность НТГ с поправкой на возраст оказалась высокой в странах с низким уровнем дохода, таких как Непал. Недавний метаанализ из Непала показал высокую распространенность предиабета (9,2%) на основе IFG и IGT [164]. Распространенность предиабета особенно высока в городских условиях Южно-Азиатских стран, что отражает рост урбанизации и переход к высококалорийной диете и малоподвижному образу жизни [24; 145;].

В России распространенность предиабета (программа NATION) диагностированного по уровню HbA1c с использованием критериев ADA,

может составлять 19,3%, с региональными колебаниями от 10,3% до 22% [4; 16;], по уровню НГН — от 18-28,1% по критериям ВОЗ (и Российской ассоциации эндокринологов) до 54,8% по критериям ADA [3;10;].

В.В. Шабалин, Ю.И. Гринштейн, Р.Р. Руф и др. в рамках всероссийского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ выявили, что в Красноярском крае нарушения гликемии натощак (НГН), как одного из критериев предиабета, согласно рекомендациям ADA, составила 22,5% от общей популяции, а гипергликемия (ГГ) натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л без СД в анамнезе зарегистрирована у 3,8% от общей популяции. В большинстве своем предиабет встречался среди лиц мужского пола с начальным и средним образованием, чаще у сельских жителей, чем у городских [115].

Данные узбекского национального регистра СД, составленного по исследованиям 2007 и 2010 гг. и официальной статистики РУз показали, что примерно 80% больных не достигают целевых показателей углеводного обмена. Данный факт является предиктором развития диабетических и кардиоваскулярных осложнений и сердечно-сосудистого континуума [1].

В рамках скрининга на диабет и предиабет среди жителей городской и сельской местности Ташкентской, Хорезмской и Андижанской областей Республики Узбекистан в возрасте старше 35 лет в 2018-2019 гг. выявлена распространенность СД 2-го типа у 7,9%, нарушения толерантности к глюкозе – у 4,4%, нарушенной гликемии натощак – у 1,4% населения, особенно у лиц женского пола. Свыше 35% населения республики страдают ожирением различной степени, около 35% имеют избыточную массу тела. Среди лиц без выявленных нарушений углеводного обмена нормальную массу имели всего 31% [11].

По данным International Diabetes Federation (IDF, 2013) глобальная распространенность прогнозируется увеличение распространенности предиабета до 471 миллиона во всем мире к 2035 году [95;]. В 2021 г. НГН и НТГ оценивается в 6,2% и 10,6% соответственно и, согласно прогнозам, увеличится до 6,9% и 11,4% в 2045 г. [96;176;], с ежегодным уровнем

прогрессирования 5–10% до СД2 [72;]. То есть, по оценкам экспертов, к 2045 году 587 миллионов человек будут жить с предиабетом.

Возраст, пол и семейный анамнез диабета являются немодифицируемыми факторами риска [16;169;], в то время как высококалорийная диета, отсутствие физической активности, ожирение, высокое кровяное давление, повышенный уровень триглицеридов и низкие социально-экономические условия являются модифицируемыми факторами риска предиабета [69; 89; 110;126; 149;].

P.Shakya и соавт. подтвердили, что большую часть среди участников скрининга предиабета составляли женщины в возрасте 45-64 лет, не имевшие семейного анамнеза диабета, в основном некурящие, с избыточным весом, центральным ожирением, не соблюдающие сбалансированную диету и употреблявшие пищу большими порциями [161].

Общепринятой является точка зрения о том, что определяющую роль в этиологии и патогенезе предиабета и СД2 играют инсулиновая резистентность, окислительный стресс, дислипидемия, липотоксичность. Однако в последние годы накапливается все больше свидетельств того, что важную роль здесь играют гормональные факторы [2; 8; 18; 51; 93;9].

Нарушения функциональной активности гормональных сигнальных систем мозга обусловлены многими причинами, среди которых снижение уровня гормонов и нейромедиаторов, нарушение их транспорта и процессинга в нейрональных клетках, изменение экспрессии и функциональной активности сигнальных белков-компонентов этих систем. Возникнув в одном сигнальном каскаде, такие нарушения охватывают всю сеть сигнальных систем мозга, что ведет к изменению центральной регуляции функций периферических тканей, снижению их чувствительности к инсулину и другим гормонам, формированию предиабетического симптомокомплекса [17; 94;102;].

Таким образом, совокупность имеющихся данных указывает на то, что в условиях предиабета и СД2 наблюдаются значительные изменения

функционального состояния инсулиновой, ИФР-1 и лептиновой сигнальных систем мозга, их взаимодействия между собой и с другими сигнальными каскадами. Эти изменения сильно зависят от степени выраженности инсулиновой резистентности и дислипидемии и усиливаются при переходе от предиабета к явному СД2 [60;100;].

Предиабет снижает качество жизни и увеличивает расходы на здравоохранение, так как существует связь предиабета с сердечно-сосудистыми осложнениями, ретинопатией, невропатией и смертностью от всех причин [39; 91;108;169;].

Хотя долгосрочная смертность после коронарных событий снизилась в связи с улучшением неотложной терапии и лучшим управлением факторами риска, пациенты с СД2 подвержены особому риску повторных сердечно-сосудистых событий [61;127;157;]. Точно так же метаанализ также показал, что по сравнению с субъектами с нормальным гликемическим статусом у лиц с предиабетом риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) повышен на 20% [66; 92; 63;].

На сегодняшний день механизмы неблагоприятного прогноза у пациентов с СД2 и предиабетом до конца не изучены, но этому способствует более высокая частота осложнений в сочетании с отсутствием соответствующего вторичного профилактического лечения [67;167;]. Поэтому не было неожиданностью, что пациенты с СД2 имели большую соматическую сопутствующую патологию и самый низкий общий контроль факторов риска, за которыми следовали пациенты с предиабетом. Субъекты с нормальным уровнем глюкозы в крови имели наименьшие сопутствующие заболевания и лучший профиль коронарного риска. Интересно, что пациенты с СД2 характеризовались центральным ожирением, неблагоприятным артериальным давлением и низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), которые составляют важные компоненты метаболического синдрома [92].

Важное значение у лиц с предиабетом имеют нарушения липидного обмена, о чем свидетельствует ряд недавно проведенных исследований [130; 168;173;]. В одно из них было включено 613 человек в возрасте  $32 \pm 11,8$  лет, из которых 54,8% составляли женщины. Предиабет выявлен у 28,7%, дислипидемия у 54,2% участников. После поправки на возраст была обнаружена связь между высоким содержанием липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и предиабетом. После корректировки индекса массы тела (ИМТ) связь сохранялась для любого типа дислипидемии и, в частности, высокого уровня ЛПНП. После поправки на возраст и ИМТ, значительная связь была обнаружена только между высоким уровнем ЛПНП и предиабетом (ОШ 1,50, 95% ДИ 1,02-2,19,  $p=0,037$ ) [177;].

Известно, что нарушения липидного обмена ведут к развитию атеросклероза. Люди с предиабетом имели более высокую распространенность субклинического атеросклероза, чем участники с  $HbA1c < 5,7\%$ . (70,4 против 67,5%,  $p=0,017$ ), причем в популяции с предиабетом этот процесс наблюдался на уровне сонной артерии ( $p < 0,001$ ), но не в бедренных артериях. Участники на стадии предиабета также имели большее число локализаций атеросклеротического процесса (2 [1;3] против 1 [3],  $p=0,002$ ), с положительной корреляцией между уровнями  $HbA1c$  и количеством пораженных территорий ( $r=0,068$ ,  $p < 0,001$ ) [128;78;].

Стойкая гипергликемия на стадии предиабета и при диабете вызывает дисфункцию эндотелиальных клеток. Воздействие высоких уровней глюкозы, которое имитирует гипергликемию, индуцирует экспрессию микроРНК 221 (миР-221), но снижает экспрессию c-kit, рецептора фактора стволовых клеток в эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVEC), что показано в нескольких исследованиях [114;129;141;47;150; 179;183;].

## **§1.2. Современные проблемы и перспективные подходы скрининга ранней диагностики предиабета**

В настоящее время в большинстве случаев предиабет выявляют случайно, в рамках плановых диспансерных обследований населения или прицельного обследования пациента при подтверждении/исключении нарушений углеводного обмена, в первую очередь СД второго типа. Особенность предиабета — отсутствие четкой клинической симптоматики, что в первую очередь объясняется незначительной глюкозурией и сохранным обеспечением энергией органов и тканей. В редких случаях пациенты указывают на снижение трудоспособности, повышенную утомляемость, медленное заживление раневых дефектов. В большинстве случаев на первый план выходят избыточная масса тела или ожирение, АГ и патология сердечно-сосудистой системы. В рамках имеющейся резистентности к инсулину могут отмечаться выраженные клинические проявления неалкогольной жировой болезни печени, подагрического артрита, гиперурикемия [12;13;]. Любой человек в возрасте старше 45-ти лет или с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> и хотя бы еще одним из ФР (семейный анамнез СД, гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе, АГ, низкая ФА, холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)  $\leq 0,9$  ммоль/л и/или уровень триглицеридов  $\geq 2,82$  ммоль/л, синдром поликистозных яичников, наличие ССЗ) или набравший  $\geq 12$  баллов по шкале FINDRISC, должен быть направлен на скрининговое обследование с целью диагностики возможных нарушений углеводного обмена. Если у пациента выявлен предиабет, то частота повторного обследования — 1 раз в год, если нет — 1 раз в 3 года [3].

Критерии, с помощью которых определяют предиабет не являются едиными. Так, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ, 2006) определила предиабет как состояние промежуточной гипергликемии с использованием двух конкретных параметров: нарушение уровня глюкозы натощак (IFG), определяемое как уровень глюкозы в плазме натощак (FPG)

6,1–6,9 ммоль/л (от 110 до 125 мг/дл). и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), определяемое как 2-часовой уровень глюкозы в плазме 7,8–11,0 ммоль/л (140–200 мг/дл) после приема 75 г пероральной дозы глюкозы или их комбинации на основе 2-х часового перорального приема глюкозы тест на переносимость (ОГТТ) [192]. Американская диабетическая ассоциация, с другой стороны, для определения предиабета установила пороговое значение для IGT 140–200 мг/дл, но, с другой стороны, имела более низкое пороговое значение для IFG (100–125 мг/дл) и установила дополнительные значения для гемоглобина A1c (HbA1c) на основе критериев уровня от 5,7% до 6,4% [21].

По данным Американской диабетической ассоциации (ADA) 2020 г. предиабет определяется как наличие уровня глюкозы в крови натощак (FBG) 100–125 мг/дл, перорального теста на толерантность к глюкозе (ОГТТ) в течение 2 часов, уровня глюкозы в плазме 140–199 мг/дл и/или гликированного гемоглобина (HbA1c) уровень 5,7–6,4% [19].

В то время как ADA определяет предиабет как A1C от 5,7% до 6,4%, Diabetes Canada основывает определение на группе более высокого риска и включает A1C от 6,0% до 6,4% в качестве диагностического критерия предиабета [56]. А по критериям IDF (Международная федерация диабета/International Diabetes Federation, 2013), РАЭ (Российская ассоциация эндокринологов), NICE (Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи, Великобритания) — 6,1–6,9 ммоль/л. [14;]. Как показывают исследования, уровень глюкозы натощак в верхних пределах нормального диапазона был связан с повышенным риском развития предиабета (ОШ 2,74, 95% ДИ 1,78–4,23 и 3,08, 95% ДИ 1,69–5,58) среди взрослых с нормальным весом и с избыточной массой тела/ожирением, соответственно, по сравнению с низким уровнем глюкозы натощак [182].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что высокий уровень HbA1c в предиабетическую фазу является прогностическим признаком повышенной заболеваемости [134;159;] и смертности [139;152;]. Смертность выше среди лиц с предиабетом с HbA1c 6,0–6,4%, чем с HbA1c 5,7–5,9%

[105;133;201;] и риск диабета увеличивается с повышенным уровнем HbA1c в предиабетической фазе [41;54;97;81;].

Хотя ADA предположила низкий риск развития диабета среди лиц с HbA1c<6%, но она рекомендовала учитывать другие факторы развития диабета, такие как триглицериды, кровяное давление, индекс массы тела (ИМТ) и семейный анамнез диабета, чтобы начать вмешательство с HbA1c <6% [22]. Подкатегория предиабетических стадий также может иметь клиническое значение, поскольку «Международный экспертный комитет», назначенный ADA, рекомендовал принимать терапевтические решения на основе того, насколько близок уровень HbA1c к диагнозу диабета [97; С.1327–34]. Кроме того, предполагается, что социально-демографические и клинические характеристики различаются между двумя предиабетическими стадиями, определяемыми по HbA1c, с пороговым значением 6% [125;142;]. Таким образом, подкатегория по этому пороговому значению на предиабетические стадии может помочь лучше понять потенциальные факторы риска предиабетических стадий.

Учитывая высокое бремя предиабета, важно выявлять людей с предиабетом на ранней стадии, чтобы вмешаться и предотвратить проявления диабета, рекомендуя комплексные программы вмешательства в образ жизни, включая компоненты здорового питания, физической активности и планы управления весом [75]. Предиабет может вернуться к нормогликемии [135], а риск диабета может быть снижен на 56%, что достигается нормальным регулированием уровня глюкозы у людей с предиабетом [136]. Также можно ожидать, что с помощью мер по изменению образа жизни существует более высокая вероятность возврата предиабетической стадии с HbA1c 5,7–5,9% к нормогликемии, чем возврата предиабетической стадии с HbA1c 6,0–6,4% к нормогликемии [74;194;].

Таким образом, выявление факторов риска «ранней» предиабетической стадии с более низким уровнем HbA1c может помочь в планировании и

проведении эффективных мероприятий по профилактике диабета у населения с предиабетом.

НТГ представляет собой сочетание ГГН и недостаточного по своей силе и активности инсулинового ответа на 75 г глюкозы на 200-300 мл воды [188; 89;]. НТГ определяется при значениях глюкозы плазмы от 7,8 до 11,0 ммоль/л через 120 мин (2 ч.) при проведении ОТТГ, при этом гликемия натощак составляет  $<7,0$  ммоль/л [12;32;190;191;].

По последним данным оценка глюкозы в слюне может служить надежным и неинвазивным тестом для скрининга и диагностики предиабета [27;]. Учёными было проведено сравнительное исследование, которое включало 204 взрослых в 3-х группах (104 больных СД второго типа, 50 — с предиабетом, 50 контрольных пациентов без диабета) в возрасте 18-65 лет. Средний уровень глюкозы в слюне составлял  $23,40 \pm 12,755$  мг/дл в контрольной группе,  $42,68 \pm 20,830$  мг/дл в предиабетической группе и  $59,32 \pm 19,147$  мг/дл в диабетической группе со значительной разницей между 3-мя группами (значение  $p < 0,001$ ). Слюнная глюкоза может дифференцировать недиабетиков от лиц с предиабетом с чувствительностью 94,2% и специфичность 62% [63].

Предиабет является хроническим воспалительным заболеванием, поэтому в настоящее время идет активный поиск скрининговых маркеров в данном направлении. Известно, что миелопероксидаза (МПО) является ферментом, происходящим из лейкоцитов, который связан как с окислительным стрессом, так и с воспалением, и предложен в качестве возможного медиатора атеросклероза. Группа ученых поставила цель оценить уровень МПО у лиц с предиабетом и сопоставить его с другими ФР ССЗ. В перекрестном исследовании приняли участие 400 субъектов, из них 200 были с предиабетом и 200 — контрольная группа, сопоставимая по возрасту и полу. Для каждого субъекта измеряли АД, вес, рост, охват талии, обхват бедер и параметры липидов, МПО. МПО была значительно увеличена у лиц с предиабетом по сравнению с контролем. Результаты

корреляционного анализа показали, что МПО достоверно и положительно коррелирует со всеми ФР ССЗ, такими как возраст, ИМТ, отношение талии к бедрам, АД, липидные параметры, за исключением ЛПВП, с которым она имела отрицательную корреляцию. Таким образом, МПО может быть использована для оценки сердечно-сосудистого риска среди предиабетических субъектов, а также в качестве раннего биомаркера окислительного стресса и воспаления при предиабете [119].

В ходе другого исследования было отобрано 400 человек, 200 были с предиабетом, 200 — контрольная группа, сопоставимые по возрасту и полу. Образцы крови были собраны у всех участников и исследованы на 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG), малоновый диальдегид (MDA), восстановленный глутатион (GSH) и высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP). Было выявлено, что маркеры окислительного стресса, то есть 8-OHdG и MDA, значительно повышены у субъектов, страдающих предиабетом, по сравнению с контрольными субъектами, за исключением GSH, который значительно снижается у лиц с предиабетом. Точно так же hs-CRP был значительно повышен у предиабетических субъектов по сравнению с контрольной группой. При корреляционном анализе 8-OHdG, MDA и hs-CRP достоверно и положительно коррелировали с НТГ при предиабете, тогда как GSH показал значительную отрицательную корреляцию с НТГ [120;]. В ряде исследований изложена попытка оценить потенциальную взаимосвязь между уровнем креатинина в сыворотке крови и появлением нарушенной глюкозы натощак. Выявлено, что уровень креатинина в сыворотке отрицательно связан с появлением нарушенной гликемии натощак у мужчин (ОР 0,98; 95% ДИ 0,96-0,99;  $p=0,008$ ) и женщин (ОР 0,94; 95% ДИ 0,91-0,97;  $p<0,001$ ). Низкий уровень креатинина может быть связан с появлением нарушенной гликемии натощак [198].

Еще одно исследование CORDIOPREV посвящено выявлению изменения уровня циркулирующих микроРНК в зависимости от СД второго типа или предиабетического статуса и возможности использоваться в

качестве биомаркеров для оценки риска развития заболевания. В него было включено 462 пациента без СД второго типа в начале исследования [99; p.168].

После наблюдения в течение 60 месяцев у 107-ми пациентов развился СД второго типа, у 253 — предиабет [99].

В другом исследовании уровни четырех микроРНК в плазме, связанные с передачей сигналов инсулина и функцией бета-клеток, измеряли с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией [40; С.282–91]. Учёные проанализировали взаимосвязь между уровнями микроРНК и показателями передачи сигналов и высвобождения инсулина на исходном уровне и после периода наблюдения. Исследование показало, что нерегулируемые уровни в плазме miR-150, miR-30a-5p, miR-15a и miR-375 наблюдаются за год до появления СД второго типа и предиабета и могут использоваться для оценки риска развития заболевания.

Таким образом, на сегодняшний день, у лиц с высоким риском развития нарушений углеводного обмена может быть выполнен любой из тестов: ГГН, НТГ или HbA1c. Однако, диагноз предиабета, согласно действующим российским рекомендациям, выставляется только на основании обнаружения ГГН и/или НТГ. Выявление значений HbA1c 6,0-6,4% пока не является самостоятельным диагностическим критерием и должно быть подтверждено обнаружением ГГН и/или НТГ. Тем не менее, наличие у пациента с предиабетом HbA1c в диапазоне 6,0-6,4% стратифицирует его в группу наибольшего риска развития.

### **§ 1.3. Риск предиабета и «конечных точки» от него среди взрослого населения (эпидемиологические, клинические, профилактические и прогностические аспекты)**

Без врачебного вмешательства предиабет часто прогрессирует в диабет. Еще до развития диабета, предиабет связан с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, рака, почечной недостаточности невропатии, рака и деменции.

Скорость прогрессирования от предиабета до диабета составляет от 5% до 10% в год [62], и у 70% людей с предиабетом в течение жизни разовьется диабет, с большим риском для людей с избыточным весом или ожирением [33;101;]. В нескольких исследованиях оценивалось влияние различных факторов риска на прогрессирование до СД2. Диабет в семейном анамнезе, ожирение, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), высокое систолическое артериальное давление (САД), общее и абдоминальное ожирение, курение табака, гестационный диабет и этническая принадлежность связаны с прогрессированием СД2 [3; 23; 35; 137; 195; 79].

Большинство проведенных исследований были сосредоточены на связи потенциальных предикторов с риском предиабета, а не предиабетических стадий [46;38;75;145;], хотя имеется несколько исследований факторов риска предиабетических стадий [105;133;]. Исследование R. Paprott et al. показало, что в зоне риска были люди старшего возраста, имели более низкий уровень образования, высокий ИМТ и более высокий уровень артериальной гипертензии при увеличении HbA1c с 5,7-5,9% до HbA1c 6,0-6,4% [133].

В крупных исследованиях ежегодные показатели заболеваемости переходом от предиабета к диабету были схожими. Так, в исследовании результатов Программы профилактики диабета (DPP) было отмечено, что заболеваемость диабетом в контрольной группе составила 11% [57].

В многоэтническом исследовании атеросклероза США ежегодная заболеваемость диабетом в группе IFG немного превышает 4% [196; С.140–146].

В исследовании Центра управления здравоохранением больницы Тораномон заболеваемость диабетом составила 7% в группе с HbA1c 5,7–6,4% и 9% в группе IFG [84].

В Китайском исследовании профилактики диабета Da Qing (CDQDPS) было отмечено, что кумулятивная заболеваемость диабетом за 20-летний период превышает 90% среди субъектов с НТГ, определяемой повторным ПГТТ в контрольной группе [113].

European Diabetes Epidemiology Group (2006) было также показано, что использование критериев ADA и ВОЗ для определения предиабета влияет на уровень заболеваемости диабетом с более низкой заболеваемостью у лиц, определенных критериями ADA, по сравнению с критериями.

Сложный набор демографических, психосоциальных и поведенческих факторов влияет на ведение СД2 [25;28;65;], в дополнение к причинным факторам риска, таким как возраст, семейный анамнез диабета и ожирение [20;]. Остается тщательно изучить, как эти факторы связаны с предиабетом и СД2, особенно в когортах пациентов с ИБС. Детерминанты этих диабетических проявлений могут помочь выявить пациентов с риском и разработать индивидуальные вмешательства, которые могут предотвратить прогрессирование предиабета в СД2 и последующие сердечно-сосудистые события в обеих группах.

По мнению группы экспертов, непрерывные, а не дихотомические (то есть деление на классы) оценки риска более полезны для прогнозирования риска развития диабета [35;]. Было показано, что оценка риска диабета, основанная на более легкодоступной переменной, такой как возраст, пол, этническая принадлежность, уровень глюкозы натощак, систолическое артериальное давление, холестерин ЛПВП, ИМТ и история диабета у родителей или братьев и сестер, имеет лучшую прогностическую ценность, чем IFG или IGT.

Несколько исследований показали связь повышенного риска хронического заболевания почек и ранней нефропатии с предиабетом [140; 193;]. Причинная природа этой взаимосвязи остается неясной, поскольку эта связь может быть связана с повышенной частотой диабета в этой группе или наличием других факторов, связанных как с гипергликемией, так и с нефропатией, а не с влиянием самого предиабета [173].

Установлено, что предиабет связан с дисфункцией вегетативной сердечной деятельности, что выражается в уменьшении вариабельности сердечного ритма [172], снижении парасимпатической модуляции сердца и

повышенной распространенности мужской эректильной дисфункции у лиц с предиабетом [31]. Неинвазивная оценка нервных нарушений у субъектов с НТГ показала значительно более выраженные нарушения, обнаруженные четырьмя из пяти сердечно-сосудистых рефлекторных тестов, повышенную распространенность как гиперестезии, так и гипестезии, а также повышенные пороги обнаружения охоты [143]. Также появляется все больше данных, свидетельствующих о более высокой частоте идиопатической полиневропатии, болевой сенсорной невропатии и невропатии мелких волокон у лиц с предиабетом и НТГ [13;175;]. Эти данные свидетельствуют о вовлечении мелких немиелинизированных нервных волокон, которые передают боль, температуру и регулируют вегетативную функцию во время предиабета, до развития диабета.

Было обнаружено, что почти у 8% участников с предиабетом в исследовании Diabetes Prevention Program Research Group (DPP) были признаки диабетической ретинопатии [58]. Хотя в некоторых исследованиях предиабет был связан с повышенным риском диабетической ретинопатии, эти результаты различаются в зависимости от метода, используемого для обнаружения [130].

Предиабет был связан с повышенным риском развития макрососудистых заболеваний, но остается неясным, связан ли этот повышенный риск с самим предиабетом или с развитием диабета [49;156; 160;]. В то время как перекрестные исследования E.J. Brunner и соавт. в 2006 г. и the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study Circulation (AusDiab) 2007 г. показали повышенную распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) у людей с предиабетом, эта взаимосвязь может быть искажена общими факторами риска, присутствующими между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и предиабетом.

В совместном исследовании Emerging Risk Factors Collaboration была выявлена линейная зависимость между уровнем глюкозы и коэффициентом риска ИБС у людей, не страдающих диабетом, с уровнем глюкозы натощак

выше 5,5 ммоль/л (100 мг/дл) [61]. В метаанализе обсервационных исследований E.S. Ford и соавт. оценили относительный риск ССЗ в 1,20 (95% ДИ 1,12–1,28), когда для определения IFG использовали 6,1 ммоль/л (110 мг/дл) (IFG-WHO). ) и относительный риск 1,18 (95% ДИ 1,09–1,28) при использовании 5,5 ммоль/л (IFG-ADA) [67]. Относительный риск, связанный с НТГ, был аналогичным.

В более позднем мета-анализе Y. Huang et al. сообщили об относительном риске ССЗ 1,13, 1,26 и 1,30 в IFG-ADA, IFG-WHO и IGT соответственно [92]. Относительный риск смертности от всех причин составил 1,13, 1,13 и 1,32 в тех же трех группах. Повышение уровня HbA<sub>1c</sub>, отвечающее определению предиабета по ADA, было связано с повышенным риском ССЗ и ИБС, но не с инсультом или смертностью от всех причин.

Кроме того, у пациентов с предиабетом повышен риск последующих сердечно-сосудистых событий после инфаркта миокарда [6; 7; 92;].

В исследовании «Риск атеросклероза в сообществах» (ARIC) у пациентов с предиабетом (HbA<sub>1c</sub> от 5,7% до 6,5%) вероятность госпитализации на тридцать процентов выше, чем у людей без диабета [158].

Однако, снижение уровня глюкозы без устранения сосудистых эффектов резистентности к инсулину может быть недостаточным для снижения риска сердечно-сосудистых событий [32; 36; 98;]. И наоборот, фенотипы резистентности к инсулину, такие как наличие неалкогольной жировой болезни печени или висцерального ожирения, являются предикторами атеросклероза [34;168;].

#### **§ 1.4. Популяционно-клинические основы оптимизации профилактики и лечения предиабета в различных регионах мира**

Обоснование лечения предиабета включает профилактику развития диабета, профилактику последствий диабета и профилактику последствий самого предиабета. Несколько исследований показали успех вмешательств,

предназначенных для лечения предиабета, с устойчивым снижением заболеваемости диабетом [88;113;].

Основной темой программ вмешательства в образ жизни является изменение поддающихся изменению факторов риска предиабета и диабета путем борьбы с ожирением путем повышения физической активности и изменения диеты. Большинство опубликованной литературы и руководств подтверждают, что изменения образа жизни, направленные на модификацию диеты и увеличение физической активности, должны быть основой терапии для профилактики диабета у пациентов с предиабетом [88].

Потеря веса является основой снижения риска прогрессирования диабета у пациентов с предиабетом. В дополнение к снижению гипергликемии потеря веса приводит к значительному улучшению других сердечно-сосудистых факторов риска, включая артериальное давление, липиды и биомаркеры воспаления.

Два крупнейших исследования по профилактике диабета, DPP в США 2002 г. и Исследование по профилактике диабета в Финляндии (DPS) 2001 г., показали положительное влияние вмешательств в образ жизни. В исследовании DPP после 3-летнего наблюдения интенсивные вмешательства в образ жизни (ILS) привели к снижению риска на 58%. ILS 2006 г. включала изменения в диете и физической активности, направленные на снижение веса. Было отмечено, что самым большим фактором, определяющим снижение риска, является потеря веса. Это исследование показало, что на каждый 1 кг снижения веса риск развития СД в будущем снижался на 16%.

В исследовании DPS 2001 г. было обнаружено, что преимущества зависят от достижения участником ряда заранее определенных целей вмешательства. Эти цели включали снижение веса более чем на 5 процентов, общее потребление жиров менее 30 процентов от потребляемой энергии, потребление насыщенных жиров менее 10 процентов от потребляемой энергии, потребление клетчатки не менее 15 г на 1000 ккал и более высокие физические нагрузки. чем 4 часа в неделю. Хотя оба эти исследования

проводились в основном среди представителей европеоидной расы, исследования азиатского населения также показали аналогичные преимущества [151;].

Исследование CDQDPS с изменением образа жизни и последующим 20-летним наблюдением показало почти 50% снижение относительного риска возникновения тяжелой ретинопатии, но не было различий между группой вмешательства и контрольной группой в отношении риска развития других микрососудистых осложнений, таких как невропатия и нефропатия [76].

При диетотерапии регрессия к нормальной толерантности к глюкозе приводит к снижению десятилетнего риска сердечно-сосудистых заболеваний примерно на 6% по критериям Framingham [137].

Диетические модели, такие как средиземноморская диета (Med Diet) [180], влияют на риск предиабета [138;162;]. Yi-Ch. Hou et al. обнаружили, что пациенты с более высоким показателем средиземноморской диеты имели низкий уровень глюкозы натощак или гликированного гемоглобина, что может быть связано с более низким риском предиабета. Это еще раз подтвердило утверждение о том, что средиземноморская диета снижает риск развития диабета 2 типа [90].

В дополнение к медикаментозному лечению [9;200;] и программам интенсивных тренировок [85;166;] диетические модификации оказались эффективными для снижения риска прогрессирования предиабета в СД2 [70;116;293;174;].

C. Agnoli, G. Pounis, V. Krogh изучали связь оценок моделей питания с прогрессированием и регрессом до СД в иранской популяции и выявили взаимосвязь диеты и прогрессирование или регресс предиабета и СД2 [26].

В исследованиях T.D. Filippatos et al., L. Sea-Soriano et al. высокая приверженность к диетотерапии была связана со снижением риска прогрессирования от предиабетического состояния до СД2 на 44-85% [42; 64].

P. Mirmiran et al. [124] обнаружили положительную связь между рационом питания в западном стиле (с более высоким потреблением красного мяса, гидрогенизированных жиров, натрия и продуктов с высоким гликемическим индексом (ГИ) с прогрессированием от пре-СД до СД2 в течение 9 лет наблюдения. Диета в западном стиле (характеризующаяся большим количеством красного мяса, гидрогенизированных жиров, потреблением натрия и продуктами с высоким ГИ) может ускорить прогрессирование пре-СД в СД2. на 38% (ОШ = 1,38; 95% ДИ = 1,00–1,89, P = 0,050).

Однако влияние диетического вмешательства как такового на прогрессирование СД2 все еще остается спорным [85; CD003054]. Сообщалось, что комбинированный подход (диетическое вмешательство + модификация образа жизни) был успешным для предотвращения или замедления прогрессирования от предиабета до СД2 [77; 104; 197; ].

В обсервационных исследованиях также сообщалось о том, что соблюдение диеты Med [42; 64;], более высокое потребление обезжиренных молочных продуктов [199] и снижение гликемической нагрузки (ГН) [83] могут снизить риск прогрессирования СД2 у пациентов с предиабетом. Возможная связь привычных режимов питания с регрессией до нормального гликемического регулирования (NGR) до диабета (DM) изучена в меньшей степени; некоторые данные указывают на то, что вмешательства в образ жизни могут иметь возможность обратно преобразовать состояние до DM в NGR [52], особенно у женщин [117].

В отличие от других диетических программ, где идет речь об ограничении жиров, программа VLC-NDPP использует популярность моделей питания с ограничением углеводов [86], что подтверждается достижениями науки о питании. В частности, растет признание центральной роли гиперинсулинемии в патогенезе ожирения [50;187;] и хронических заболеваний, таких как СД2 [53]. Это контрастирует с утверждением в 2005 г. G.M. Reaven о том, что гиперинсулинемия возникает вторично по

отношению к увеличению веса и резистентности к инсулину. Инсулин является анаболическим гормоном, который ингибирует липолиз и способствует липогенезу [107], а диетические углеводы — в отличие от диетических белков или жиров — являются самым сильным фактором постпрандиальной гликемии и результирующей секреции инсулина [118]. Таким образом, диетическое ограничение углеводов снижает уровень глюкозы и инсулина в сыворотке и позволяет снизить массу тела посредством липолиза [27; 109; 186;].

**В обзорной литературе представлены вопросы немедикоментозной а также лекарственной (первичной и вторичной) профилактики предиабет и СД. Так,**

Метформин использовался в течение нескольких десятилетий для лечения диабета, и было отмечено, что он дает дополнительные благоприятные результаты, такие как снижение индекса массы тела (ИМТ) и улучшение профиля холестерина, и рекомендован ADA. Из-за благоприятного долгосрочного профиля безопасности и наблюдаемых положительных результатов при применении метформина такие организации, как рекомендовали использование метформина у некоторых лиц с высоким риском [22;]. Коллективные данные испытаний среди субъектов с НТГ, проведенные M. Lily, M. Godwin, свидетельствуют о снижении риска развития диабета 2 типа на 45% [115]. Было отмечено, что метформин менее эффективен, чем модификация образа жизни в исследовании DPP (2002) в США, но в исследовании DPP в Индии (IDPP) 2006 г. было отмечено, что он так же эффективен, как изменение образа жизни [58].

Данные исследований показывают небольшое преимущество в снижении ИМТ по сравнению с изменениями образа жизни, в то время как преимущество было статистически значимым, было отмечено, что оно было только краткосрочным с наибольшим преимуществом в течение 6 месяцев и отсутствием различий в течение 12 месяцев [7; 123;].

Глитазоны представляют собой синтетические лиганды для  $\gamma$ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом. Они увеличивают поглощение и утилизацию глюкозы в периферических органах и снижают глюконеогенез в печени, тем самым снижая резистентность к инсулину. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании DREAM Trial Investigators оценки снижения диабета при применении рамиприла и розиглитазона было обнаружено, что розиглитазон эффективен в снижении риска заболеваемости диабетом на 60% в течение 3-летнего периода, но связан со значительными побочными эффектами, такими как дополнительный средний вес 2,2 кг в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой и более высокой частотой сердечной недостаточности (0,5% *против* 0,1%) и общего числа сердечно-сосудистых событий (2,9% *против* 2,1%) [59].

В Actos Now for Prevention of Diabetes (ACT NOW) лечение пиоглитазоном в дозе 45 мг в день снижало частоту возникновения диабета на 72% в течение 2,4 лет у пациентов с НТГ и по крайней мере одним другим фактором риска СД2 и ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>. Некоторыми дополнительными преимуществами были снижение диастолического артериального давления, уменьшение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и большее увеличение холестерина ЛПВП, но это было связано с увеличением веса (примерно на 3 кг больше, чем при приеме плацебо) и отеками (13% *против* 6% в контроле) [55; 80;].

Пиоглитазон также уменьшал PAI-1 и замедлял скорость прогрессирования утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий [155].

В двойном слепом плацебо-контролируемом 3-летнем проспективном исследовании IDPP-2 не было выявлено различий в заболеваемости диабетом между субъектами, получавшими изменение образа жизни и плацебо, и субъектами, получавшими изменение образа жизни и пиоглитазон [144]. В более позднем канадском исследовании CANadian Normoglycemia Outcomes

Evaluation (CANOE) оценки результатов нормогликемии низкодозовая комбинация розиглитазона и метформина была протестирована по сравнению с плацебо, чтобы выяснить, снизит ли комбинированная терапия низкие дозы заболеваемость диабетом 2 типа с более низким риском побочных эффектов. Возникновение диабета произошло у значительно меньшего числа людей в группе активного лечения (14%), чем в группе плацебо (39%). Снижение относительного риска составило 66%, а абсолютное снижение риска — 26%, и у 80% субъектов в группе лечения нормагликемия вернулась к нормогликемии по сравнению с 53% в контрольной группе [202]. В целом существуют проблемы безопасности тиазолидиндиона, такие как увеличение веса, токсичность для печени, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и возможная связь с раком мочевого пузыря, что ограничивает использование этих медиаторов для лечения предиабета [132].

Ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы, такие как акарбоза и воглибоза, продлевают общее время переваривания углеводов и снижают скорость всасывания глюкозы, тем самым снижая постпрандиальное повышение уровня глюкозы в крови. В исследовании STOP-NIDDM (2002) было обнаружено, что акарбоза снижает относительный риск развития диабета на 25% среди субъектов с НТГ в течение 3,3 лет наблюдения. Препарат был связан с несколькими побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, такими как метеоризм и диарея, и 31% участников группы акарбозы выбыли из исследования до завершения исследования.

Японское исследование показало снижение риска заболеваемости диабетом на 40% у лиц с высоким риском развития НТГ при применении воглибозы в течение 48 недель. Было отмечено, что у воглибозы такой же профиль побочных эффектов, как и у акарбозы, но только 7% участников прекратили прием препарата из-за побочных эффектов [103].

Аналоги GLP-1 используют физиологические эффекты GLP-1: было показано, что они увеличивают постпрандиальную секрецию инсулина,

подавляют выработку глюкагона и глюкозы в печени, замедляют опорожнение желудка и снижают аппетит [170]. Было продемонстрировано, что эксенатид и лираглутид обладают долгосрочной эффективностью в отношении устойчивого снижения веса у пациентов с ожирением и снижения распространенности предиабета в течение периода наблюдения 1-2 года. Наиболее распространенными побочными эффектами этих препаратов являются тошнота и рвота, и они остаются инъекционными препаратами [29; 30; 146;].

Лечение агонистом рецептора GLP-1, лираглутидом, также снижает риск возникновения диабета у пациентов с ожирением и предиабетом [111]. В исследовании SCALE Obesity and Prediabetes пациенты с предиабетом и ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> или ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> и гиперлипидемией или артериальной гипертензией были рандомизированы для получения лираглутида 3,0 мг или плацебо [54]. Пациенты, рандомизированные в группу лираглутида, потеряли больше веса ( $6,5 \pm 8,1$  кг по сравнению с  $2,0 \pm 7,3$  кг) и с меньшей вероятностью прогрессировали до СД2 (2% по сравнению с 6%) в течение трех лет. Неизвестно, превосходит ли эффект антагонизма рецепторов GLP-1 эффект эквивалентной потери веса.

Важно отметить, что агонисты ГПП-1 длительного действия снижают смертность у пациентов с СД2. В исследовании «Эффект и действие лираглутида при диабете сердечно-сосудистых исходов» (LEADER) лираглутид в дозе 1,8 мг/сут снижал первичный комбинированный исход смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта у пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском по сравнению с плацебо (от 14,9% до 13%, HR 0,87, 95% ДИ 0,78-0,97, P=0,01) [122]. Пациенты в группе лираглутида потеряли на 2,3 кг больше, чем в группе плацебо. САД также было значительно ниже в группе лираглутида.

Семаглутид (0,5 или 1 мг/нед) снижал первичную комбинированную конечную точку первого случая смерти от сердечно-сосудистых причин,

нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта у пациентов с СД2 и уровнем HbA1c на 7% и более по сравнению с плацебо (ОР 0,74, 95% ДИ). от 0,58 до 0,94,  $p < 0,001$ ) [121]. Масса тела уменьшилась на 3,6 кг и 4,9 кг в группах 0,5 и 1,0 мг. Опять же, неизвестно, превышает ли эффект антагонизма рецептора GLP-1 эффект эквивалентной потери веса на риск сердечно-сосудистых заболеваний. У мышей ГПП-1 вызывает вазодилатацию посредством как зависимых от рецептора ГПП-1, так и независимых механизмов [79]. Последнее требует деградации GLP-1 до GLP-1 (9-36) под действием DPP-4 и включает NO. Исследования на людях дают противоречивую информацию о влиянии GLP-1 или его стабильных аналогов на функцию эндотелия [44;87;171;].

W. Chai et al. пришли к выводу, что агонисты рецептора ГПП-1 могут оказывать благотворное гликемическое действие за счет улучшения микрососудистой чувствительности к инсулину и плотности мышечных капилляров при развитии резистентности к инсулину, а раннее применение агонистов рецептора ГПП-1 (в частности, ли раглутид) может ослаблять метаболическую резистентность к инсулину, а также предотвращать сердечно-сосудистые осложнения [45].

Эндогенный гормон релаксин увеличивает сосудистую реактивность и ангиогенез [112]. В экспериментальном исследовании на мышях J.S. Bonner, L. Lantier, K.M. Hocking et al. показали, что релаксин обеспечивает новый терапевтический подход, нацеленный на внемиоцеллюлярные барьеры действия инсулина, которые имеют решающее значение для патогенеза резистентности к инсулину. Вмешательство релаксина обращает вспять накопление коллагена III в печени и коллагена III и коллагена IV в сердце, которое вызвано кормлением высококалорийной пищей. Это исследования показывают потенциал релаксина в лечении, вызванной диетой резистентности к инсулину и сосудистой дисфункции [37].

Внутривенная инфузия инсулина быстро повышает уровень инсулина в плазме, однако удаление глюкозы происходит гораздо медленнее. Эта

задержка действия инсулина может быть связана с длительным временем прохождения инсулина через эндотелий капилляров. Повышенная задержка может быть связана с развитием резистентности к инсулину. J.D. Chiu, J.M. Richey, L.N. Harrison et al. выяснили, что дефекты транспорта инсулина через эндотелиальный слой скелетных мышц способствуют резистентности к инсулину, то есть уменьшит обход стадии трансэндотелиального транспорта инсулина и введение инсулина непосредственно в интерстициальное пространство уменьшит задержку поглощения глюкозы, наблюдаемую при внутривенном введении гормона [48].

Препарат против ожирения Орлистат также изучался в контексте предиабета. Орлистат представляет собой ингибитор желудочно-кишечной липазы, используемый для лечения ожирения, который действует путем ингибирования всасывания пищевых жиров примерно на 30%. Исследования S.B. Neumysfield и соавт. показали, что в течение 1,5 лет наблюдения применение Орлистата в сочетании с низкокалорийной диетой связано с большей потерей веса по сравнению с плацебо (6,7 кг *против* 3,8 кг) и снижением коэффициента конверсии НТГ в явный диабет (7,6% *против* 3,0%) у взрослых с ожирением. Подобные результаты также были получены в исследовании XENDOS (2004) в отношении эффективности орлистата с 37% снижением относительного риска развития диабета после 4 лет лечения.

Фентермин/топирамат ER снижал заболеваемость СД2 у пациентов с предиабетом или метаболическим синдромом на 79% [71].

K. Kodama et al. исследовали роль CD44 в развитии СД2 путем ежедневных инъекций моноклональных антител против CD44 (mAb) на модели мышей с высоким содержанием жиров. Четыре недели терапии моноклональными антителами к CD44 подавляли воспаление висцеральной жировой ткани по сравнению с контрольной группой и снижали уровни глюкозы в крови натощак, увеличение массы тела, стеатоз печени и резистентность к инсулину до уровней, сравнимых или лучших, чем при терапии препаратами метформин и пиоглитазон [106]. Эти данные

свидетельствуют о том, что mAb против CD44 могут быть использованы в качестве прототипа лекарственного средства для лечения СД2, поскольку они разрушают связи между ожирением и резистентностью к инсулину.

Бариатрическая хирургия снижает заболеваемость диабетом не только за счет потери веса, но и за счет воздействия на инкретиновые гормоны, желчные кислоты и/или микрофлору кишечника. В проспективном нерандомизированном исследовании шведских пациентов с ожирением (SOS) бариатрической хирургии (бандажирование желудка, вертикальная гастропластика и желудочное шунтирование по Ру) у пациентов и контрольной группы, страдающих ожирением, среди пациентов без диабета на исходном уровне, диабет снизился на 76% [41].

Ретроспективные и когортные исследования показали аналогичное снижение частоты СД2 у пациентов с нарушением уровня глюкозы натощак или ожирением [185].

Бариатрическая хирургия также была связана с более низкой скоростью развития диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых с ожирением в течение 2 и 10 лет [165].

### **§ 1.5 Резюме главы**

Предиабет — это промежуточное состояние гипергликемии с гликемическими параметрами выше нормы, но ниже порога диабета. Несмотря на то, что диагностические критерии предиабета не являются едиными в различных международных профессиональных организациях, это состояние остается высоким риском развития диабета с ежегодным коэффициентом конверсии 5%-10%. Наблюдательные данные указывают на связь между предиабетом и осложнениями диабета, такими как ранняя нефропатия, невропатия мелких волокон, ранняя ретинопатия и риск макрососудистых заболеваний.

Предиабет клинически определяется гипергликемией в основе которой лежит инсулинорезистентность тканей организма. Инсулинорезистентность — это состояние, при котором клетки теряют чувствительность к инсулину и

не пропускают внутрь глюкозу. В результате органы и ткани не получают необходимой энергии, а уровень сахара в крови возрастает. Развивается нарушение обмена веществ, что в дальнейшем приводит к развитию предиабета и СД 2 типа.

Учитывая проблемы устойчивой потери веса, необходимо определить фармацевтические мишени. Доклинические исследования показывают, что воспалительная реакция предиабета и ожирения приводит к расширению внеклеточного матрикса (ВКМ), которое сопровождается дисфункцией эндотелия. Отложение ВКМ связано с разрежением капилляров, снижением доставки инсулина и резистентностью к инсулину в печени и мышцах. Становится все более очевидным, что микроциркуляторные явления тесно переплетаются с действием инсулина.

Снижение массы тела является наиболее эффективным методом лечения предиабета, сопровождающегося ожирением, поскольку прерывает эти патофизиологические процессы. Для достижения данного эффекта предлагаются различные диеты и физические упражнения. Однако эффект от данного лечения недолгосрочен, поэтому в комплексе лечения рекомендуется фармакотерапия, а при неэффективности – бариатрическая хирургия.

Терапия, улучшающая чувствительность тканей к инсулину, такие препараты как метформин, также снижает риск возникновения диабета и связанных с ним сердечно-сосудистых событий.

Необходимы дальнейшие исследования для выяснения механизма положительного влияния аналогов ГПП-1 на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, для определения необходимости снижения веса и для разработки более удобных и менее дорогих методов доставки ГПП-1. Основываясь на доклинических и механистических исследованиях на людях, оправданы испытания ингибиторов ФДЭ-5 и других препаратов, повышающих уровень цГМФ, таких как активаторы гуанилатциклазы, на функцию эндотелия и чувствительность к инсулину при предиабете. Хотя

роль микроРНК в патогенезе предиабета до конца не выяснена, многообещающие доклинические данные предполагают, что их следует изучать в качестве терапевтических мишеней.

Таким образом, предиабет, особенно у лиц молодого и среднего возраста, является важной медико-социальной проблемой. Однако, представленные методы коррекции нарушений углеводного обмена не имеют на сегодняшний день достаточной доказательной базы, исследования в данном направлении активно ведутся, изучается эффективность и безопасность применяемых средств. До сих пор остается актуальным вопрос разработки комплекса целевых мероприятий по профилактике, раннему выявлению и своевременному началу лечения предиабета, что представляет научно-практический интерес.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### § 2.1. Организация репрезентативной выборки, разработка сценария проведения эпидемиологического исследования

Одномоментное эпидемиологическое исследование проводилось в рамках научного проекта Андижанского государственного медицинского института «Инновационные методы диагностики, лечения и профилактики хронических заболеваний в области гастроэнтерологии и эндокринологии в Мархаматском районе Андижанской области» договор под №148/14.

Обследование проведено в Мархаматском районе Андижанской области. Источником выборки послужил последний избирательный список населения исследованного региона. Из 21120 населения отобраны 2112 человек, представляющих собой 10%-ную репрезентативную выборку сельского населения: мужчин и женщин (357;1755 соответственно). При формировании выборки был использован метод комплексной выборки, сочетающий случайность и последовательность выборки с учётом рекомендаций ВОЗ и ВНОК «Методика организации и проведения клинико-эпидемиологических исследований взрослого населения по выявлению хронических неинфекционных заболеваний (2014;2020), учитывающие накопленный опыт популяционных исследований в области профилактической медицины (рис. 1).

Как видно из рис. 1., при выборе объекта и источника выборки – сельского населения Мархаматского района Андижана соблюдены общепринятые основные международные принципы эпидемиологических исследований. Прежде всего обеспечена репрезентативность выборки кроме того, при её формировании учтены следующие обязательные моменты: 1) количество лиц-популяции, подлежащих эпидисследованию достаточно для обеспечения доказательности результатов исследования, 2) обследование организовано и проведено в регионе района, не затронутом другими скрининговыми исследованиями, 3) в исследуемом участке района миграция взрослого

населения минимальная, 4) у отобранных лиц для эпидисследования была проведена верификация – умершие, выехавшие, служащие в армии, прописанные но не проживающие в данном регионе/участке; 5) участки обследования хорошо связаны транспортом с местом скрининг-центра (ЦРБ); 6) из списка обследования исключены мужчины и женщины, которые переехали в другие города или другие районы; 7) из скрининга исключены лица, которые прописаны в районе обследования, а фактически проживают в других местах.



**Рис.1. Организация репрезентативный выборки для эпидисследования**

После завершения указанных последовательных работ выборка считалась сформированной, а популяция- готовым для одномоментного эпидемиологического исследования.

В нашей работе случайность отбора обеспечила репрезентативность выборки генеральной совокупности. Кроме того, сравнение выборок (мужчин и женщин старше 18 лет) по основным социально-демографическим признакам (семейный и социальный статус, род, занятий, возраст, образование) между собой и такими же данными о популяции исследованного района- показало их практическое совпадение.

Второй этап работы с популяцией включало в себя подготовительные работы к контакту с населением выбранного региона. При этом учтены рекомендации ВОЗ (192) и ВНОК разработана и подготовлена «Анкеты – опросники для скрининга» DiaXatar (DГУ № 15664), который включал в себя 16 вопросов, касающихся выявления и оценки основных факторов риска дисгликемии (возраст, наследственность, АГ, избыточная масса тела, окружность талия и бедра, ожирения, недостаточный физический активность, недостаточное потребление овощей и фруктов, постоянный приём антигипертензивных препаратов, перенесённый ИБС, перенесённый COVID-19, ЖКБ, наличие в анамнезе гипергликемии и рождения плода весом более 4 кг, приём глюкокортикоидов, изменения веса в последнее время). Факторы риска оценивались по количеству баллов и путем их суммирования выделялись группы популяции с «предиабетом», «СД2» и «популяция без нарушения углеводного обмена». Подготовка образцов писем-приглашений.

В третьем этапе проводилась подготовка медперсонала к эпидемиологическому исследованию:

- 1) стандартизация методов и подходов скрининга;
- 2) ознакомление персонала с оборудованием, необходимым для исследования путём проведения тренировочных занятий, посвященных к отработке методов обращения и приглашения популяции в скрининг-центр;

3) отработка порядка и процедуры исследования при пробном исследовании (на 150 человек)

После завершения всех вышеизложенных подготовительных работ строго по разработанному сценарию проведения эпидемиологического исследования проводилось обследование популяции (рис 2).

Строго по сценарию эпидемиологического исследования обследование прошли 2112 населения (охват – 100,0%), женщин – 83,1% и мужчин – 16,9%. Все обследованные были представителями коренного населения (узбеки и таджики) (таблица1).

**Таблица 1**

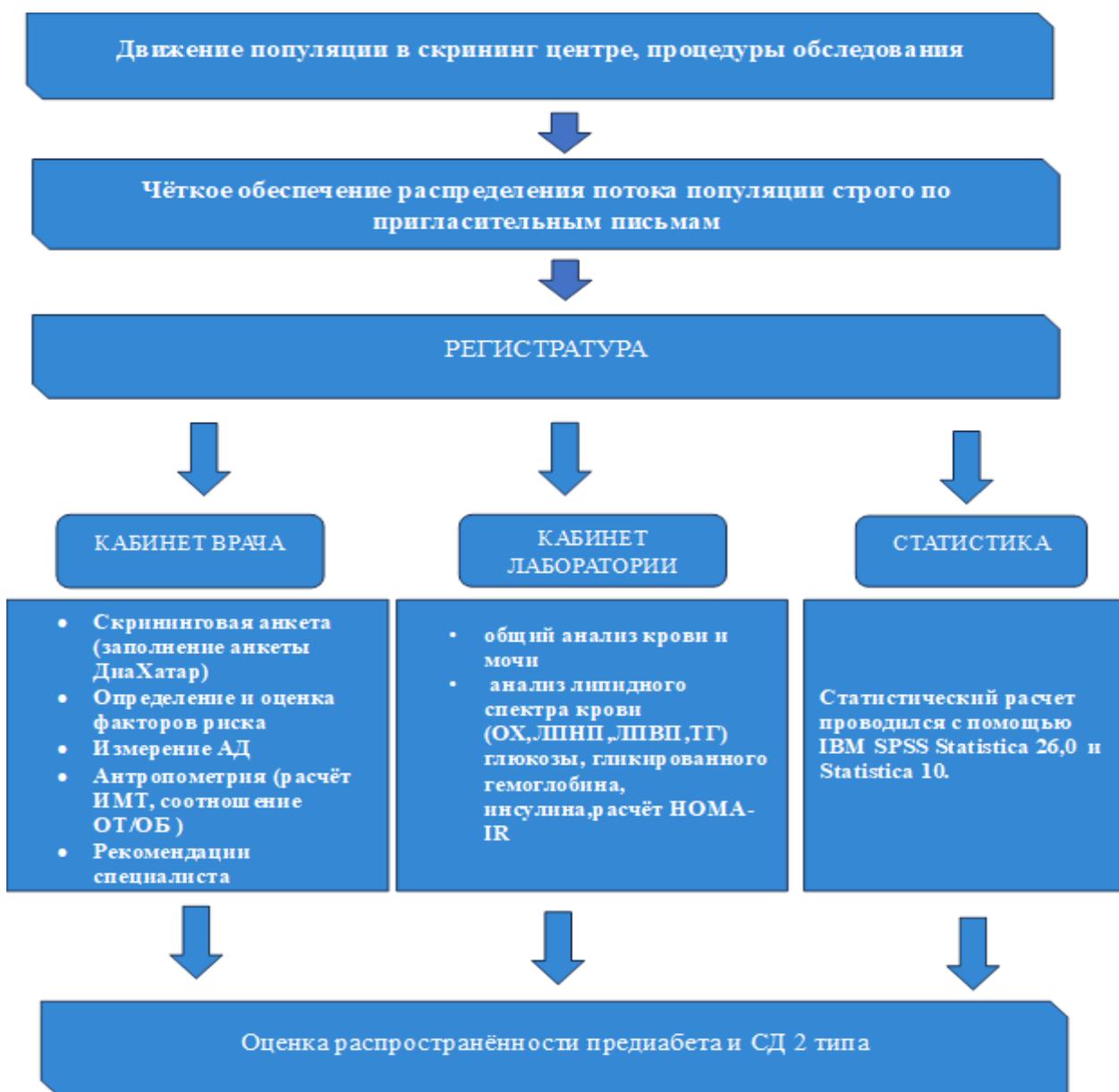
**Характеристика обследованной сельской популяции**

Возрастные группы	Общая сельская популяция		Женская популяция		Мужская популяция	
	N	%	N	%	N	%
<b>18-34</b>	137	6,5	118	5,6	19	0,9
<b>35-44</b>	482	22,8	409	19,4	73	3,5
<b>45-54</b>	636	30,1	558	26,4	78	3,7
<b>55-64</b>	533	25,2	425	20,1	108	5,1
<b>≥65</b>	324	15,3	245	11,6	79	3,7
<b>Всего</b>	2112	100,0	1755	83,1	357	16,9

Обследованные по возрасту классифицировались следующим образом (ВОЗ, 2021): в возрасте 18-34 лет 137– 6,5% (женщин 118-5,6% и мужчин 19-0,9%), в 35-44 лет 482 (22,8%) женщин – 409 (19,4%) и мужчин – 73 (3,5%); в 45-54 лет – 636 (30,1%), женщин – 558 (26,4%) и мужчин – 78 (3,7%); в 55-64 лет – 533 (25,2%), женщин – 425 (20,1%) и мужчин – 108 (5,1%); в возрасте ≥65 лет – 324 (15,3%), женщин – 245 (11,6%) и мужчин – 79(3,7%).

Привлечение населения к обследованию обеспечивалось путем письменного приглашения и посещения на дому. Работа с приглашением завершилась после обследования.

Движение популяции в скрининг центр осуществлялось по схеме представленный на рис.2:



**Рис 2. Сценарий проведения эпидемиологического исследования**

регистратура (производилась оформление первичной карты обследованных) → кабинет врача (заполнялся опросник скрининга, проводилось измерение АД и антропометрические измерения, (расчёт индекс масса тела, соотношение ОТ/ОБ ), определение и оценка факторов риска предиабета и СД путём заполнения анкеты DiaXatar рекомендации специалиста → кабинет лаборатории (производился забор крови для лабораторных и биохимических исследований) → биохимическая лаборатория (общий анализ крови и мочи,

определение ХС, ТГ, глюкозы и гликозилированного гемоглобина, инсулина в крови).

Обследование завершилось оформлением заключительного (эпидемиологического) диагноза и выдачей на руки обследованных рекомендаций в отношении предупреждения развития предиабета и СД 2 типа, который способствует профилактике развития осложнений и коморбидных неинфекционных заболеваний на фоне предиабета и СД2 типа: здоровый образ жизни (физические нагрузки, правильное питание), самоконтроль гликемии, определение и оценка гликозилированного гемоглобина, общего анализа крови (1 раз в год), общего анализа мочи (1 раз в год), биохимического анализа крови (1 раз в год), самоконтроля АД (2-3 раза в сутки), осмотр ног и оценка чувствительности ( не реже 1 раза в год), осмотр офтальмолога (не реже 1 раза в год), консультация невролога (по показаниям) и рентгенографию органов клетки (1 раз в год).

## **§ 2.2. Методы исследования**

В обследовании популяции применялись следующие методы: эпидемиологические, клинические, биохимические, инструментальные и статистические.

**Эпидемиологические методы.** Популяция обследована с использованием стандартизованных и унифицированных опросников DiaXatar – для оценки риска предиабета и СД2.

Факторы риска определялись и оценивались по критериям ВОЗ, Российской Ассоциации Эндокринологов (2017), EASD и ADA (2015, 2018), Клинические рекомендации по ведению больных сахарным диабетом 2 типа РУз (2019): (возраст  $\geq 40$  лет (согласно УП №102), избыточная масса тела – ИМТ и ожирение, семейный анамнез СД (родители или сибсы с СД 2 типа, привычно низкая физическая активность, нарушенная гликемия натощак или нарушенная толерантность к глюкозе в анамнезе, гестационный СД в анамнезе или рождение крупного плода в анамнезе, артериальная гипертензия ( $\geq 140/90$  мм.рт.ст или медикаментозная антигипертензивная

терапия), уровень ХЛВП  $\leq 0,9$  ммоль/л и/или уровень триглицеридов  $\geq 2,82$  ммоль/л; синдром поликистозных яичников, наличие сердечно-сосудистых заболеваний). Наличие фактора курения признавалось в случае выкуривания в течение суток хотя бы одной сигареты: в случае, когда обследуемый отмечал употребление спиртных напитков хотя бы один раз в месяц, признавалось наличие данного фактора риска; руководители и служащие отнесены к лицам преимущественно умственного труда, рабочие - к лицам физического труда; критериям низкого потребления овощей и фруктов принималось их употребление в среднем менее 400 г в день; отягощенная наследственность – признавались при наличии у родителей либо близких родственников по крови СД2 типа; если обследованный в течение всего рабочего дня не занимался активной деятельностью, или объем последней не превышал 5 часов в неделю, признавался факт наличия гиподинамии (низкой физической активности).

### **§ 2.2.1. Клинические методы исследования**

Использовались общеклинические, лабораторные (общий анализ крови, общий анализ мочи) и физические. При субъективных и физических исследованиях оценивались клинические симптомы СД2 – полиурия, жажда, признаки дегидратации и гиповолемии (снижение АД, олиго-анурия), слабость, отсутствие аппетита.

### **§ 2.2.2. Биохимические методы исследования**

Для биохимического исследования перед забором крови период голодания составил 10-12 ч. На автоматическом анализаторе Mindray A88 определялась концентрация глюкозы в плазме крови.

Определение гликемии/глюкозы в плазме крови проводили утром натощак, через 12 часов после приема пищи. Образец крови брали в асептических условиях из вены (венозная цельная кровь или плазма). По данным ВОЗ, в 2006 году измерение уровня глюкозы в цельной крови должно проводиться

сразу после взятия образца крови. В противном случае образец крови следует поместить в емкость с ингибитором гликолиза (частичное действие) или поместить в ледяную воду до отделения плазмы (в течение 30 минут).

Нормальные показатели глюкозы крови и диагностические критерии СД, нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушения гликемии натощак (НГН) базировались согласно рекомендациям ВОЗ (1999-2013). Диагностические критерии СД и других нарушений гликемии, использованные в нашей работе представлены в таблице 2.1.

За нормогликемию принимался уровень глюкозы в плазме натощак  $<6,1$  ммоль/л, за нарушенную гликемию натощак (НГН) - диапазон концентрации глюкозы в плазме от  $6,1 < 7,0$  ммоль/л, за нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ)  $\geq 7,8 < 11,1$  ммоль/л, концентрация равная или превышающая  $7,0$  ммоль/ (критерии ADA) устанавливали СД.

В качестве диагностического критерия СД выбран также гликозилированный гемоглобин (HbA1c). Исследование HbA1c в венозной крови проводили на анализаторе Mindray A88 с использованием реактива Max-Planck-Ring21 65205 Wiesbaden Germany, производства Германии. Данный метод определения HbA1c стандартизирован в соответствии с требованиями NGSP/DCCT и IFCC.

Уровни HbA1c ниже  $5,7\%$  считался нормальным, показатели от  $5,7\%$  до  $6,4\%$  оценивался как предиабет, а при уровнях HbA1c  $6,4\%$  или превышающий его диагностировался как сахарный диабет.

Для исследования инсулина в венозной плазме: тест проводился после 12 часов голодания, между последним приемом пищи и взятием образца крови должно пройти 12 часов. За 1 день до сдачи крови рекомендуется воздержаться от употребления алкоголя, употребление лекарственных препаратов. Образцы крови на уровень инсулина был получен из плазмы венозной крови натощак в течение 12 часов и проанализирован на анализаторе Mindray 96A.

Рассчитывали индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) по формуле: инсулин (мкЕд/мл) в глюкоза крови натощак (ммоль/л) / 22,5. При значениях индекса НОМА- IR более 2,7 ед. выявляли инсулинорезистентность.

Общепринятыми методами на автоанализаторе также определены и оценены содержание общего холестерина (ОХС) и уровни триглицеридов (ТГ). При уровне холестерина  $\geq 5,1$  ммоль/л диагностирована гиперхолестеринемия (ГХС), при уровне ТГ  $> 1,7$  ммоль/л – гипертриглицеридемия (ГТГ).

Для постановки диагноза «предиабет» (любое из ранних нарушений углеводного обмена, такие как нарушенная гликемия натощак – НГН, нарушенная толерантность к глюкозе – НТГ) использовали также критерии Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) 2021, Узбекской ассоциации эндокринологов (2019), которые показаны в таблице 2.1.

**Таблица 2.1**

**Диагностические критерии СД и других нарушений гликемии, использованные в нашей работе (Дедов И.И. и др, 2023, ВОЗ, 1999-2013)**

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Норма		
Натощак и через 2 часа после ПГТТ	$< 5,6$	$< 6,1$
	$< 7,8$	$< 7,8$
Сахарный диабет		
Натощак и через 2 часа после ПГТТ	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$
	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
Случайные определение	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)		
Натощак и через 2 часа после ПГТТ	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$
	$\geq 7,8 < 11,1$	$\geq 7,8 < 11,1$
Нарушенная гликемия натощак (НГН)		
Натощак и через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	$\geq 5,6 < 6,1$	$\geq 6,1 < 7,0$
	$< 7,8$	$< 7,8$
Норма у беременных		
Натощак и через 1 часа после ПГТТ и через 2 часа после ПГТТ	-	$< 5,1$
	-	$< 10,0$
	-	$< 8,5$
Гестационный сахарный диабет		
Натощак и через 1 часа	-	$\geq 5,1 < 7,0$

после ПГТТ и через 2 часа после ПГТТ	-	$\geq 10,0$
	-	$\geq 8,5 < 11,1$

### § 2.2.3. Инструментальные методы исследования

Проводилось ЭКГ исследование в покое в 12 общепринятых отведениях, анализ и оценка состояния артериального давления (АД) и антропометрические исследования. Измерение АД проводилось двукратно с интервалом 2 мин на правой руке обследуемого в положении сидя, после 5 минутного отдыха. Учитывалось среднее их двух измерений. АГ диагностировано по классификации ВОЗ (WHO, 1999). За АГ принималось значение САД не менее 140 мм.рт.ст. или ДАД не менее 90 мм.рт.ст., независимо от приема антигипертензивных препаратов. (Таблица. 2.2)

**Таблица 2.2**

#### **Классификация АД, определение степеней гипертензии**

Категория А/Д	САД мм. рт.ст	ДАД мм. рт.ст
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	120-129	80-84
Предгипертензия	130-139	85-89
АГ 1-степен	140-159	90-99
АГ 2-степен	160-179	100-109
АГ 3-степен	$\geq 180$	>100
Изолированное систолическое АГ	$\geq 140$	<90

Антропометрическое исследование проводилось следующим образом: рост определялся в положении “стоя” с точностью до 0.5 см (без обуви), причем пятки, ягодицы и плечи обследуемого должны касаться измерительного столба, голова располагается так, чтобы линия, соединяющая было горизонтальной. Масса тела измерялась без обуви на стандартных весах, с точностью до 0,1 кг. Для изучения избыточной массы тела (ИМТ) и ожирения проводились: расчёт индекса массы тела (ИМТ) осуществлялась по индексу Кетле (ИК) – отношение массы тела в кг к квадрату значения роста в

метрах по формуле, рассчитан уровень ожирения (Таблица 2.3)

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м}^2\text{)}}$$

### Классификация ожирения (ВОЗ, 1997).

Таблица 2.3

Дефицит Массы тела	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение 1 степени	Ожирение 2 степени	Ожирение 3 степени
<18,5	18,5-24,9	25-29,9	30-34,9	35-39,9	≥40

Окружность талии измеряется на выдохе с помощью сантиметровой ленты, не втягивая и не выпячивая живот, окружности талии (ОТ) - сантиметровой лентой на уровне пупка по горизонтальной линии в см, окружности бедер (ОБ) - сантиметровой лентой по наиболее выступающим точкам в см. Для азиатской популяции норма окружности талии у мужчин <94 см, у женщин <80 см. Данные обследуемых фиксировались в анкету.

#### § 2.2.4. Статистические методы исследования

Статистический анализ проводился посредством статистического наблюдения, формирования базы данных материалов наблюдений, первичного статистического анализа, который включает в себя несколько взаимосвязанных этапов, а также окончательного научно-статистического анализа путем формирования результатов исследования. Первичная сортировка, выборка и фильтрация выполнялись с использованием программного пакета Microsoft Excel 2013, статистический анализ проводился с помощью программы статистической оценки IBM SPSS Statistics 26.0 и Statistica 10.

Для статистического анализа между зависимыми группами использованы критерии: Шапиро-Уилка (для проверки гипотезы о нормальном распределении) и Левена (для проверки равенства дисперсий). При помощи теста Шапиро-Уилка определяли соответствие выборки нормальному распределению. В статистике критерий Левена представляет собой

статистический вывод, используемый для оценки равенства дисперсий для переменной, рассчитанной для двух или более групп. Использовали t-критерии Студента, а для сравнения групп по качественным признакам – точные критерии Фишера. Различия между статическими величинами будут считаться статистически значимыми при уровне достоверности  $P < 0,05$ . Рассчитывался хи-квадрат Пирсона, который использовался для проверки независимости между двумя категориальными переменными, основанный на сравнении фактического распределения наблюдений с ожидаемым распределением, которое было бы ожидаемым, если переменные были независимыми. На основе таблиц с помощью пакета программ отфильтрованы, выбраны данные и заполнены таблицы.

### **ГЛАВА III. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПРЕДИАБЕТА И «КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ» ОТ НЕГО СРЕДИ СЕЛЬСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ АНДИЖАНСКОЙ ОБЛАСТИ**

Современная профилактическая диabetология переживает крайне интересную эпоху, которая предлагает новую концепцию, касающуюся предиабета, подчеркивающего важность точного скрининга. Целый ряд работ были посвящены проблеме ранней манифестации предиабета с позиции концепции факторов риска и популяционных исследований.

К предиабету относят любое из ранних нарушений углеводного обмена, такие как: нарушение гликемии натощак (НГН), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Ключевые, важные позиции, необходимые для понимания его эпидемиологической сущности: 1) предиабет – это раннее нарушение углеводного обмена, предшествующие развитию СД2 типа, при котором показатели гликемии уже превышает норму, однако ещё не достигли показателей СД2 (IDF, 2019); 2) предиабет опасный путь пациента к СД, метаболическому синдрому или кардиометаболическому континууму; 3) предиабет во всем мире ежегодно растет. Во всем мире насчитывается около 352,1 млн человек к 2045 г ожидается увеличение числа людей с НТГ в возрасте 20-79 лет до 587 млн.

Пристальное внимание сегодня необходимо обращать на механизмы эпидемиологического понимания предиабета. Такой подход позволяет своевременно выявлять его, предупреждать или же отодвигать дебют СД2 типа и кардиометаболического континуума, то есть «конечных точек» от предиабета.

#### **§ 3.1. Возрастные особенности эпидемиологии предиабета и сахарного диабета от него среди сельского населения Андижана**

Исходя из вышеприведенных нами изучено возрастные особенности эпидемиологии предиабета и «конечной точки» от него среди сельского населения Андижанской области. ( табл 3.1.)

Таблица 3.1.

## Средний возраст популяции с нарушением углеводного обмена

Нарушения углеводного обмена	Средний возраст, лет				
	НГН	НТГ	НГН+НТГ	Впервые выявленный СД2	Популяция без НУО
Мужская популяция	51,3 ± 2,61*	52,8 ± 0,74*	54 ± 3,15*	57 ± 0,45**	48,3 ± 0,44
Женская популяция	52,4 ± 0,32*	52,4 ± 0,81*	51,4 ± 1,48**	57,5 ± 2,54**	46,4 ± 0,29

**Примечание:** НГН- нарушения гликемия натощак, НТГ- нарушения толерантности к глюкозе, СД2-сахарный диабет 2-типа

\*P < 0,05, \*\* < 0,001 различия данных относительно популяции без НУО значимы

Как видно из цифровых данных таблицы 2 распределение исследуемых лиц по возрасту было сопоставимо. Популяции мужчин и женщин: при НГН-51,3, 52,4 и 53,3 лет; при НТГ – 52,8, 52,4 и 52,4 лет; при НГН+НТГ в целом – 54, 51,4 и 51,8 лет, при впервые выявленной СД2 (ВВСД2) – 57, 57,5 и 57,4 лет; у популяции без НУО – 48,3, 46,4 и 47,3 лет соответственно.

В следующей таблице 3.2 представлены результаты статистического анализа о распространённости различных нарушений углеводного обмена среди сельского населения в возрасте старше 18 лет.

Таблица 3.2.

**Распространённость различных нарушений углеводного обмена в изученной популяции (n= 2112)**

№	Виды нарушений углеводного обмена (НУО)	N	%

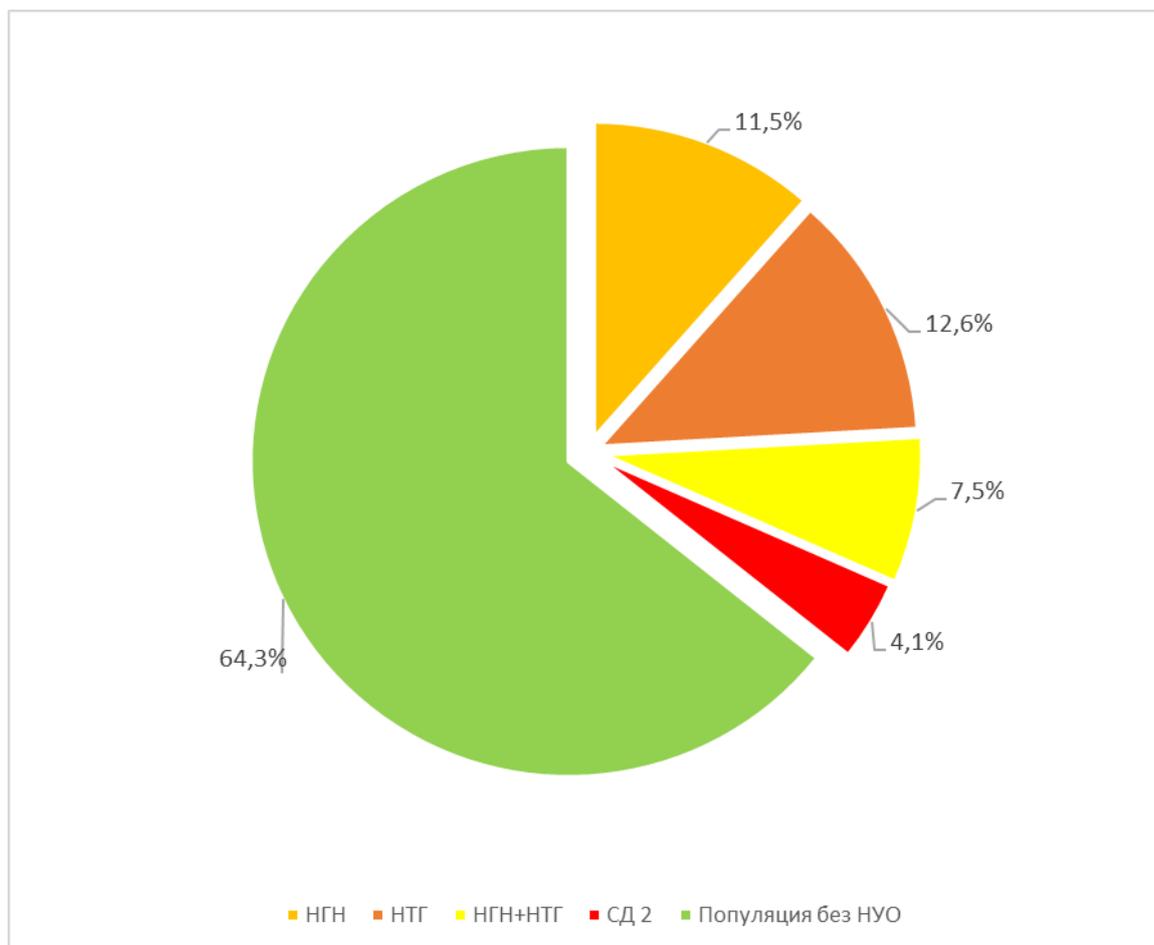
1	НГН	243	11,5
2	НТГ	267	12,6
3	НГН+НТГ	159	7,5
4	СД2	87	4,1
5	Всего НУО	756	35,7

Из таблицы 3.2 следует, что всего в репрезентативной выборке сельского населения Андижана старше 18 лет было выявлено 35,7% случаев нарушений углеводного обмена. Распространенность НГН составила – 11,5%, НТГ- 12,6%, НГН+НТГ – 7,5% и СД2 – 4,1%. Предиабет достоверно выше диагностирован по сравнению с СД2 ( $P<0,05$ ). Эти данные сравнительно выше, чем результаты зарубежных исследователей (15).

Следовательно, НУО подвержена существенным географическим колебаниям. В примере СД этот показатель в Европе составляет 6,1%, в США-14,3%, в Китае – 12,8%, в Южной Африке – 22%, в Российской Федерации – 5,4% (4;12; 15; 29;).

По данным исследования NATION распространенность предиабета в Российской популяции высока и составляла 19,3% то есть в 1,6 раза ниже по сравнению с нашими данными.

Результаты эпидисследования в целом показали, что в изученной популяции сельского взрослого населения доля лиц с предиабетом в совокупности превышает долю с СД2 в 7,7 раза (Рис.3.).



**Рис 3. Распределение нарушений углеводного обмена (в%) в изученной популяции**

Специфические эпидемиологические характеристики были выявлены при изучении предиабета и СД2 в обследованной популяции мужчин и женщин разного возраста (таблица 3.3).

Установлено, что по сравнению с возрастной группой 18-34 лет и 35-44 лет частота встречаемости ПРД увеличивается в 7,1 раз, с 45-54 годами в 9 раз, с 55-64 годами 7,3 раз,  $\geq 65$  в 4,7 раз, и сахарного диабета 2 типа в 1,5 раза.

Таблица 3.3

**Возрастные и гендерные особенности эпидемиологии нарушений углеводного обмена среди сельской популяции Андижанской области**

№	Воз-растные группы, лет	Мужская популяция				Женская популяция				Общая популяция			
		ПрД (n=88)		СД2 (n=31)		ПрД (n=581)		СД2 (n=56)		ПрД (n=669)		СД2 (n=87)	
		N	%	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
1	18-34	2	2,3**	0	0,0	21	3,6**	0	0,0	23	3,4**	0	0,0
2	35-44	23	26,1	6	19,4	140	24,1*	9	16,1	163	24,2*	15	17,4
3	45-54	16	18,1	6	19,4	191	32,9*	14	25,0	207	30,1*	20	22,8
4	55-64	29	31,8	10	32,2	138	23,5**	17	30	167	24,9	27	31,0
5	≥ 65	18	2,0	9	29,0**	91	15,4**	16	28,5**	109	14,7	25	28,7

RR= 2,71, ДИ=1,92-3,82;  $\chi^2=29,33$ ; Дf=6; P>0,05

**Примечания:** \*P<0,05, \*\* P<0,01-показатель достоверности между группами.

Так, в различных возрастных группах предиабет и СД2 выявлены со следующей частотой распространённости соответственно: в 18-34 лет – по 3,4% и 0,00% ( $>0,05$ ) в 35-44 лет - 24,2% и 17,4% (P<0,05), в 45-54 лет – 30,1% и 22,8% (P<0,05), в 55-64 лет – 24,9% и 31,0% (P<0,05) и в возрасте  $\geq 65$  лет – по 14,7% и 28,7% (P<0,01).

Как видно из представленного анализа в таблице 3.3., в обследованной популяции молодого и зрелого возраста сравнительно высокой частотой распространённости определяется предиабет, а среди населения пожилого возраста СД2.

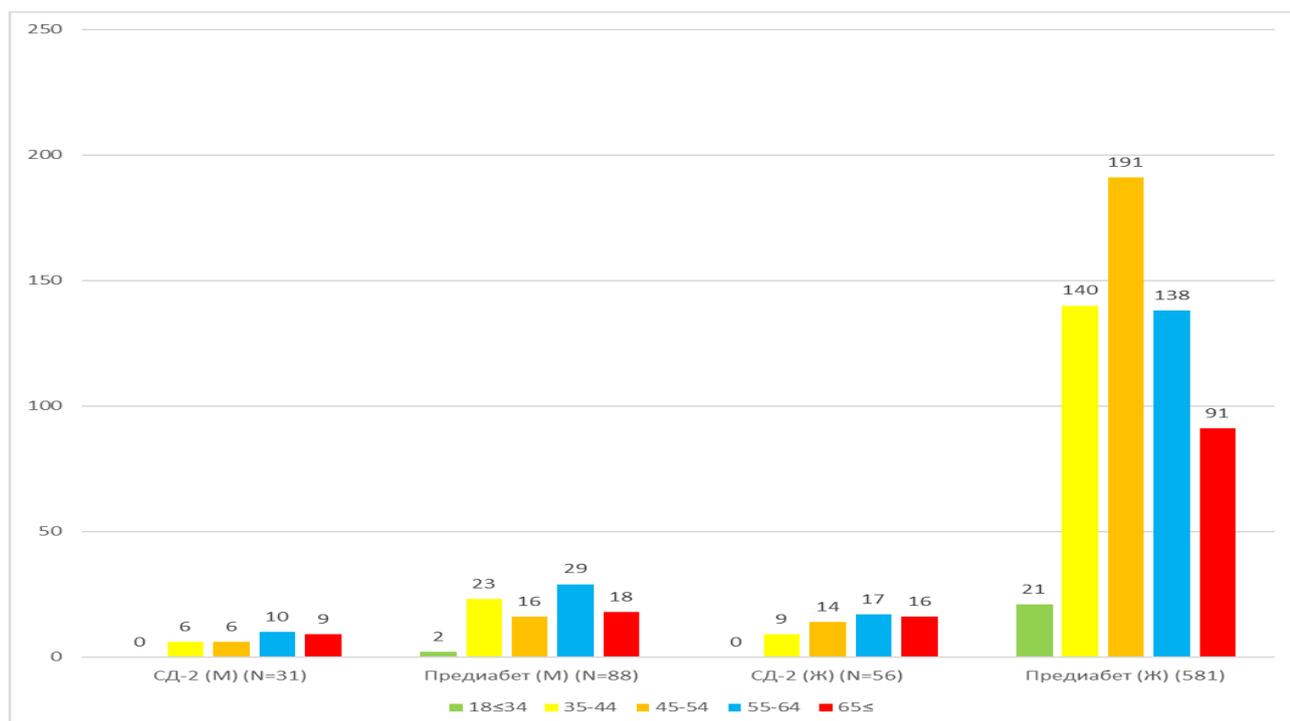
Показатели распространённости предиабета и СД2 среди мужской и женской популяции в зависимости от возраста устанавливались в следующих уровнях: в возрастной группе 18-34 лет – по 2,3% и 0,00% (P<0,01), 3,6% и 0,00% (P<0,01), в 35-44 лет – по 26,1% и 19,4%, 24,1% и 16,1% (P<0,05), в 45-54 лет – по 18,1% и 19,4%, 32,9% и 25,0% (P<0,05), в 55-64 лет – по 31,8% и 32,2%, 23,5% и 30% (P<0,01); в  $\geq 65$  лет – по 2,0% и 29,0% (P<0,01), 15,4% и 28,5% (P<0,05), - соответственно.

Оказалось, что возраст вносит ощутимый вклад на формирование неблагоприятной эпидемиологической напряженности в отношении нарушений углеводного обмена на уровне популяции. С другой стороны, выявленные показатели дают основание утверждать, что риск развития НУО

и преждевременных «конечных точек» от них (СД2) сильно ассоциируются с гендерным фактором.

Увеличение относительного риска развития ранних НУО было больше у мужчин молодого возраста, а риск развития СД2 был выше у женщин и у мужчин пожилого возраста. Эти данные подчеркивают необходимость интенсивного контроля ранних НУО в более молодых группах населения.

Выявленные нами эпидданные доказательно свидетельствуют, что предиабет значимо, независимо от возраста, повышает риск развития не только СД2, но и континуума от него. Предиабет сравнительно больше индуцирует развитие СД2 и его осложнений у женщин, все виды нарушений углеводного обмена, в том числе случаи вновь выявленного СД2 достоверно с высокой частотой наблюдаются среди популяции женщин. (рис. 4)



**Рис.4. Региональные закономерности и особенности формирования гликемических нарушений и сахарного диабета в популяции сельчан исследованного региона (среди мужчин и женщин).**

Эти данные представляют собой интерес в отношении ранней диагностики предиабета и СД и эпидемиологических механизмов их формирования в условиях Ферганской долины Узбекистана.

### **§ 3.2. Эпидемиологические особенности развития предиабета и «конечной точки» от него среди мужской и женской популяции сельчан Андижанской области**

В эпидемиологическом исследовании на репрезентативной выборке сельского населения Андижана детально проанализированы особенности распространения различных видов нарушений углеводного обмена в связи с различными факторами риска.

В частности, использован специальный опросник DiaXatar, который включает в себя 16 вопросов, касающихся выявления и оценки основных факторов риска дисгликемии (возраст, наследственность, АГ, избыточная масса тела, окружность талия и бедра, ожирения, недостаточный физический активность, недостаточное потребление овощей и фруктов, постоянный приём антигипертензивных препаратов, перенесённый ИБС, перенесённый COVID-19, ЖКБ, наличие в анамнезе гипергликемии и рождения плода весом более 4 кг, приём глюкокортикоидов, изменения веса в последнее время). Факторы риска оценивались по количеству баллов и путем их суммирования выделялись группы популяции с «предиабетом», «СД2» и «популяция без нарушения углеводного обмена» представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4.

**Эпидемиологические особенности развития различных видов нарушения гликемии по данным опросника  
DiaXatar**

№	Суммарный балл по DiaXatar	НГН (243)		НТГ (267)		НГН+НТГ (159)		СД2 (87)		Популяция без НУО (1356)		Общая популяция (2112)	
		n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	N	%
1	0-5	0	0	0	0	0	0	0	0	116	8,6	116	5,5
2	6-10	0	0	2	0,7	2	1,3	1	1,1	512	37,8	517	24,5
3	11-15	58	23,9	22	8,2	10	6,3	5	5,7	537	39,6	632	29,9
4	16-20	120	49,4**	100	37,5**	73	45,9**	33	37,9**	165	12,2	491	23,2
5	≥ 21	65	26,7**	143	53,6**	74	46,5**	48	55,2**	26	1,9	356	16,9

**Примечание:** \*\*P<0,001- показатель достоверности относительно популяции без НУО

Как видно из приведенных результатов исследований в таблице 3.4, суммирование факторов риска и/или увеличение суммарного балла DiaXatar создает предпосылки для роста распространенности всех типов гликемии – НГН, НТГ, НГН+НТГ и СД2.

Так, при более «0-5» - гликемические нарушения не определяются, начиная с суммарного балла «6-10» риск развития НГН+НТГ-1,3 и СД2- 1,1% соответственно. Распространённость НТГ составляет 0,7%, а НГН – неопределяется.

При суммарном балле «11-15» частота выявляемости различных нарушений углеводного обмена увеличиваются – до 23,9% (НГН), НТГ (8,2%), НГН+НТГ (6,3%) и СД2 (5,7%).

При суммарном балле «16-20» распространенность частоты НГН среди сельского населения увеличивается в 2,1 раза (до 49,4%), НТГ - более чем в 4,5 раза (до 37,5%), НГН+НТГ – в 7,3 раза (до 45,9%) СД2 - в 6,6 раза (до 37,9%).

Высокие частоты распространенности гликемических нарушений установлены при сумме баллов «16-20» - по 49,4% (НГН), 37,5% (НТГ), 45,9% (НГН+НТГ) и 37,9% (СД2), то есть при не контролируемых факторах риска риск развития НГН увеличивается в 5 раз, НТГ- в 4,7 раз, НГН+НТГ - в 3,5 раз и СД2 – в 2,3 раза. При сумме баллов  $\geq 21$  соответствующие показатели характеризуются с ростом до 26,7%, 53,6%, 46,5% и 55,2% (RR= 0,15, ДИ=0,13-0,19;  $\chi^2=31,41$ ; Дf=0,20; P<0,001).

Оказалось, что у всех лиц с гликемическими нарушениями имеет место повышенная масса тела (эти данные показаны в таблице 3.5.).

Так, распределение по ИМТ нарушений углеводного обмена было следующим: при НГН: у женщин – 30,1 кг/м<sup>2</sup> и мужчин – 29,4 кг/м<sup>2</sup>, при НТГ: у женщин – 31,6 кг/м<sup>2</sup> и мужчин – 30,7 кг/м<sup>2</sup>, при НГН+НТГ у женщин – 32,8 кг/м<sup>2</sup> и у мужчин -31,3 кг/м<sup>2</sup> и при СД – у женщин – 31,5 кг/м<sup>2</sup> и мужчин – 30,8 кг/м<sup>2</sup>; у популяции без НУО: у женщин- 28,3 кг/м<sup>2</sup>, у мужчин- 27,9 кг/м<sup>2</sup>. (табл.3.5.).

**Таблица 3.5.**

**Эпидемиологическая характеристика среднего значения ИМТ у мужского и женского населения с различными нарушениями углеводного обмена**

Группа обследованных	Показатели ИМТ, кг/м <sup>2</sup>				
	При НГН	При НТГ	При НГН+НТГ	При СД2	Популяция без НУО
Мужское население	29,4±1,1	30,7±1,8*	31,3±0,8*	30,8±1,5*	27,9±0,41
Женское население	30,1±0,8	31,6±0,9*	32,8±0,5*	31,5±2,5*	28,3±0,17

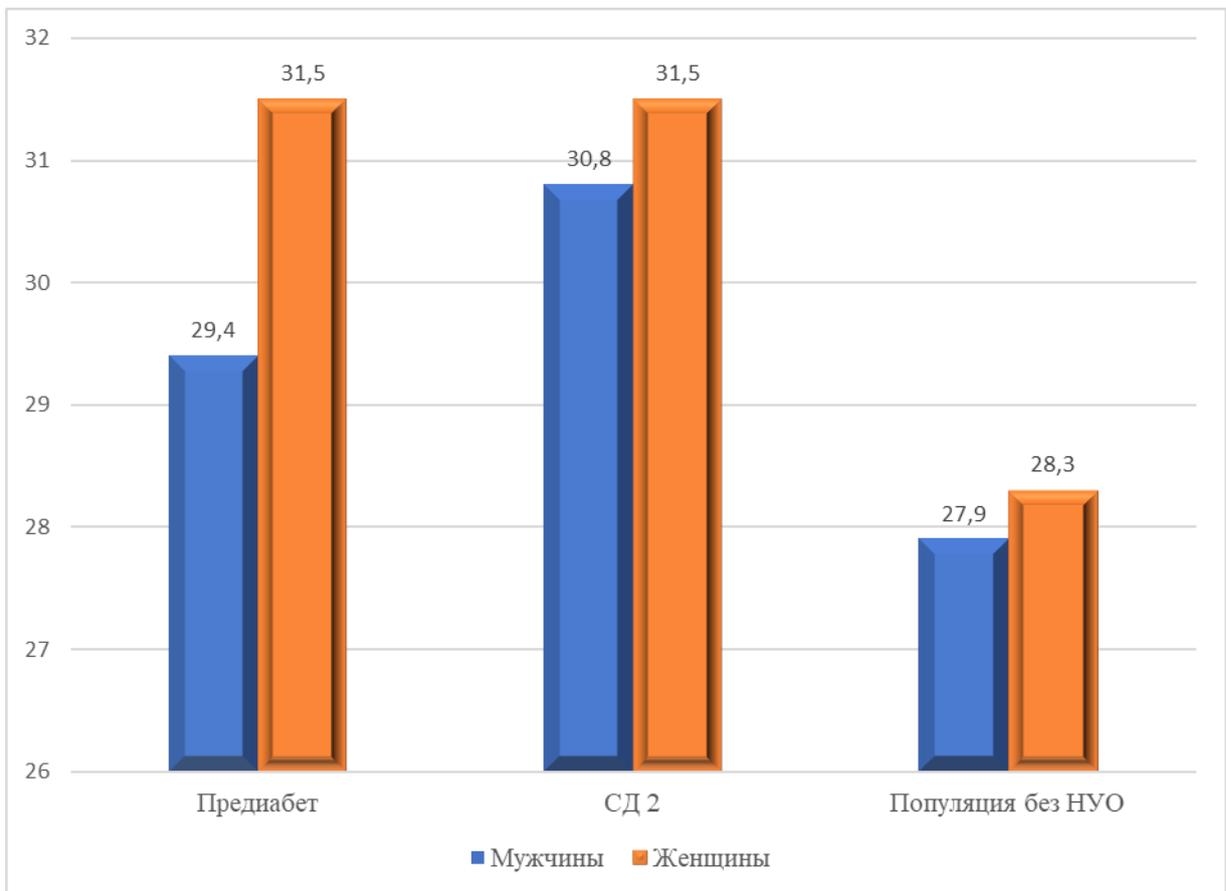
**Примечание:** \* - различия относительно группы популяции без нарушений углеводного обмена значимы (\* - P<0,05).

В целом видно, что ИМТ и ожирение вносят значительный вклад в развитие предиабета и СД2, особенно у сельского женского населения (рис.5.)

Близкие данные к нашим результатам получены в странах ближнего и дальнего зарубежья (8,30).

Отмеченные показатели ещё раз демонстрируют важность более активных превентивных профилактических работ среди населения в отношении различных типов гликемических нарушений среди населения.

В таблице 3.6. показана роль массы тела в распространенности гликемических нарушений у здорового населения старше 18 лет.



**Рис.5. Средние показатели ИМТ у обследованных популяция с и без НУО**

Выявленные данные свидетельствуют (таблица 3,6), что избыточная масса значительно повышает частоту распространённости гликемических нарушений на всех этапах предиабета от НГН, НТГ до СД2.

Таблица 3.6.

**Распространённость ИЗМТ и ожирения в популяции с различными нарушениями углеводного обмена и у популяция без НУО**

Характеристика индекса массы тела (ИМТ) кг/м <sup>2</sup>	Группы обследованных с и без НУО							
	НГН (243)		НТГ (267)		НГН+НТГ (159)		СД2 (87)	
	N	%	n	%	N	%	n	%
ИМТ 18.5-24.9 (нормальная масса тела)	17	7,0	12	4,5	9	5,6	26	29,9
ИМТ 25-29.9 (избыточная масса тела)	19	7,8	28	10,5	26	16,4	5	5,7
ИМТ 30-34.9 (ожирение I-й степени)	77	31,7	91	34,0	54	34,0	17	19,5
ИМТ 35-39.9 (ожирение II-й степени)	124	51,0	127	47,6	62	39,0	36	41,4
ИМТ ≥ 40 (ожирение III – й степени)	6	2,5	9	3,4	8	5,0	3	3,4

При НГН в разных уровнях массы тела характеризуется увеличением частоты распространенности следующим образом: 7,0% (при нормальной масса тела), 7,8%, (при избыточной масса тела), 31,7 % (при ожирении I-й степени), 51,0 % (при ожирении II-й степени) и 2,5 % (при ожирении III –й степени).

Распространенность НТГ составила: в популяции с нормальной массой тела – 4,5%, в популяции с избыточной массой тела – 10,5% (P<0,01), в популяции с ожирением I-й степени – 34,0 % (P<0,01), в популяции с ожирением II –й степени – 47,6 % (P<0.01) и в популяции с ожирением III –й степени – 3,4% (P<0,01).

При НГН+НТГ характеризуется со следующей распространенностью в зависимости от индекса массы тела у обследованных: 5,6% (при нормальной

масса тела), 16,4%, (при избыточной массе тела), 34,0% (при ожирении I-й степени), 39,0% (при ожирении II-й степени) и 5,0 % (при ожирении III – й степени).

Схожая эпидемиологическая тенденция наблюдается также и при СД2. Так, распространенность его составила: при нормальной массе тела – 29,9%, избыточная масса тела – 5,7 % ( $P < 0,01$ ), при ожирении I-ой степени – 19,5% ( $P < 0,01$ ), при ожирении II – й степени – 41,4% ( $P < 0,01$ ) и при ожирении III – й степени – 3,4% ( $P < 0,05$ ), отмечается статистически значимое негативное влияние нарушений массы тела на развитие сахарного диабета 2-го типа. Поэтому, учитывая сравнительно высокую частоту распространённости СД2 необходимо активное участие не только эндокринологов, но и специалиста по профилактической медицине с целью своевременной профилактики развития связанных с ним СД и «конечных эпидемиологических точек» (смертность, сердечно-сосудистые осложнения, частые госпитализации, инвалидность).

В таблице 3.7 приведены среднее значение гликированного гемоглобина (HbA1c, в%), гликемия натощак (ГН в ммоль/л) и глюкозы плазмы через 2 часа после орального глюкозо-толерантного теста (ОГТТ, в ммоль/л) при предиабете и СД2.

**Таблица 3.7**

**Средний уровень HbA1c и показатели гликемии в ходе орального теста толерантности к глюкозе у лиц с нарушениями углеводного обмена по сравнению с лицами без нарушений**

Показатели HbA1c, ГН и ОГТТ	ГН	НТГ	ГН+НТГ	СД2	Популяция без НУО
HbA1c, %	5,7+0.16***	6,2+0.018**	6,3+0.31**	8,2+0.32	5,5+0.016
Гликемия натощак (ммоль/л)	6,6+0.25***+	5,9+0.58***	6,5+0.65***+	10,1+0.47	4,7+0.025
Гликемия после ОГТТ	6,9+0,19	8,6+0.43++	8,4+0.83+		6,1+0.01

**Примечание:** \*\* - достоверно  $p < 0,01$  относительно СД2;

\*\*\* - достоверно  $p < 0,001$  относительно СД2;

+ - достоверно  $p < 0,01$  относительно без НУО;

++ - достоверно  $p < 0,01$  относительно без НУО.

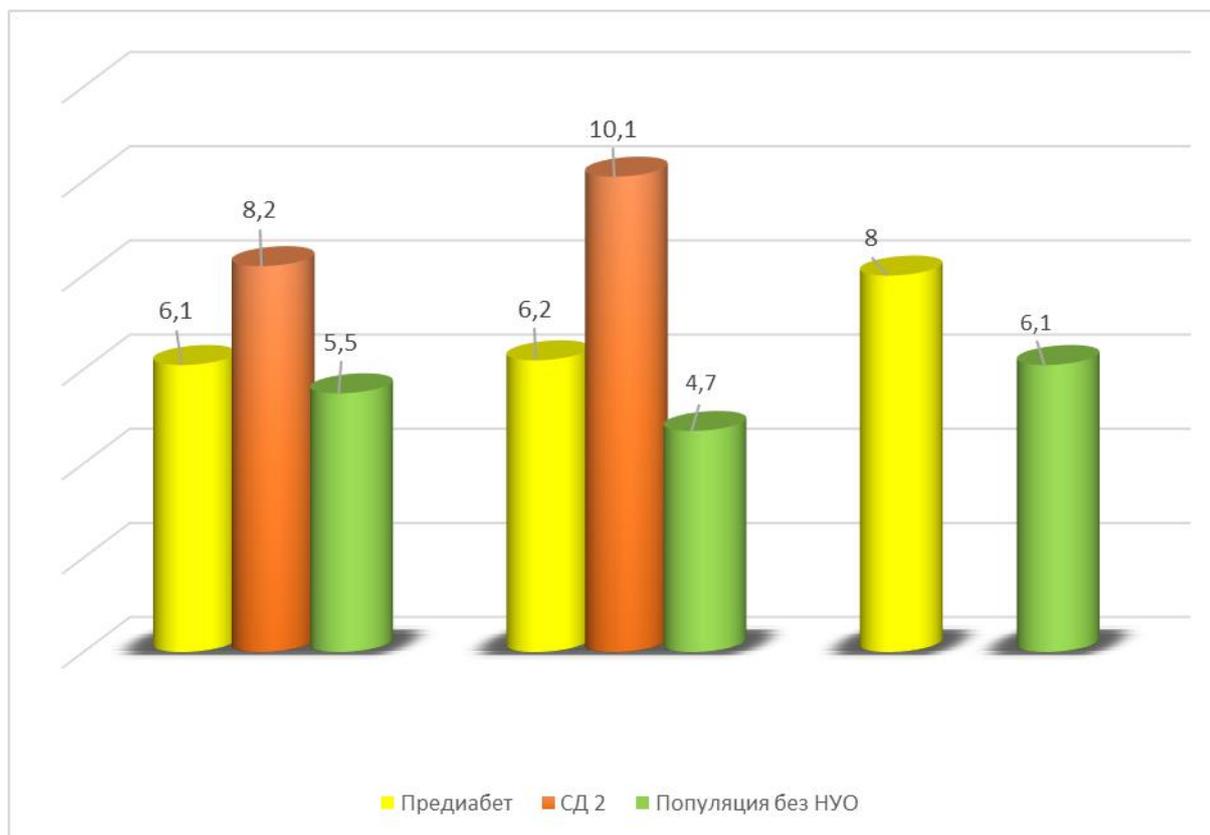
Как следует из представленных результатов в таблице 3.7 у здоровых лиц средние уровни НвА1с, ГН, и гликемия после ОГТТ составили -5,5%, 4,7 ммоль/л и 6,1 ммоль/л соответственно.

По сравнению с популяцией без НУО среднее значение НвА1с у пациентов с НГН определяется с увеличением на 0,2%, при НТГ – на 0,7%, при НГН+НТГ на 0,8% и при СД2 – на 2,7% ( $P<0,05$ ).

Уровни гликемия натощак в обследованной популяции сельского населения с НГН составила -6,6 ммоль/л, (с увеличением на 1,9 ммоль/л), при НТГ – 5,9 ммоль/л (с увеличением на 0,7%;  $P>0,05$ ), при НГН+НТГ– 6,5 ммоль/л (с увеличением на 1,8 ммоль/л;  $P<0,05$ ) и при СД2-10,1 ммоль/л (с увеличением на 5,4 ммоль/л; ( $P<0,01$ )).

В популяции – пациентов с НГН, НТГ, НГН+НТГ и СД2 гликемия после ОГТТ определялось в следующих уровнях соответственно - 6,9% (с увеличением, по сравнению с показателями здоровых лиц, на 0,8 ммоль/л;  $P<0,05$ ), 8,6 ммоль/л (с увеличением на 2,5 ммоль/л  $P>0,05$ ), 8,4 ммоль/л (с увеличением на 2,3 ммоль/л ;  $P>0,05$ ). Сравнительно высокие показатели НвА1с, ГН и гликемии после ОГТТ имели место в популяции с предиабетом и СД2. (рис 6.)

Можно предположить, что сельчане менее склонны к здоровому образу жизни, и в меньшей степени осведомлены о своем уровне гликемии, о необходимости первичной и вторичной профилактики. Такого характера мнений выражали и, другие исследователи (15, с. 22-29, 27, с. 2905-2913; 38, с. 108).



**Рис.6. Средний показателей НвА1с, ГН и гликемия после 2 часа ОГТТ при преиабета и СД2 среди обследованного сельского населения Андижанской области**

В ходе статистического анализа полученных результатов изучена и оценена эпидемиологическая характеристика окружности талия (ОТ) и бедра (ОБ) у мужчин и женщин старше 18 лет с гликемическими нарушениями (таблица 3.8).

В группе популяции без НУО ОТ, ОБ и ОТ/ОБ составили -86,9 см и 84,0 см, 97,5 см и 96,0 см, 0,89 см и 0,87 см соответственно. В группе популяции мужчин и женщин с НГН данные мужчин и женщин показатели определялись в следующих уровнях – 85,6 см и 86,5 см, 96 см и 96,2 см, 0,89 и 0,90 см – соответственно.

Среди мужчин и женщин с НТГ – ОТ устанавливалась на уровнях – 87,2 см и 89,8 см, ОБ- 98,8 см и 101,5 см, ОТ/ОБ – 0,88 см и 0,89 см. При НГН+НТГ: ОТ - 93,6 и 96,9 см, ОБ- 103,0 и 107,7, ОТ/ОБ -0,90 см и 0,90 см соответственно.

Таблица 3.8.

**Эпидемиологическая характеристика окружности талии и бедер в популяции мужчин и женщин старше 18- лет с и без гликемических нарушений**

Эпидемиологические показатели		НГН	НТГ	НГН+НТГ	СД2	Популяция без НУО
ОТ, см	М	85,6 ± 1,56***	87,2 ± 1,81***	93,6 ± 1,25***	95,2 ± 1,01	86,9 ± 1,89
	Ж	86,5 ± 1,34	89,8 ± 1,87	96,9 ± 1,43	101,3 ± 0,98	84,0 ± 1,71
ОБ, см	М	96,0 ± 2,01***	98,8 ± 2,55***	103,0 ± 1,98**	98,3 ± 0,98	97,5 ± 2,73
	Ж	96,2 ± 2,22	101,5 ± 2,76	107,7 ± 2,31	109,7 ± 1,67	96,0 ± 2,65
ОТ/ОБ	М	0,89 ± 1,76	0,88 ± 0,02	0,90 ± 0,01	0,97 ± 0,03	0,89 ± 0,01
	Ж	0,90 ± 1,83	0,89 ± 0,01	0,90 ± 0,04	0,92 ± 0,01	0,87 ± 0,01

**Примечание:** \*\* - достоверно  $p < 0,01$  относительно СД2;

\*\*\* - достоверно  $p < 0,001$  относительно СД2;

Также следует отметить, что высокие показатели ОТ (по 95,2 см и 1,01 см - у мужчин и женщин соответственно; ОБ по 98,3 см и 109,7 см; и ОТ/ОБ 0,97 см и 0,92 см; регистрировалось в популяции с СД2. (рис.7).

Полученные данные свидетельствуют, что в обследованной популяции имеет место высокий риск для развития нарушений углеводного обмена, поскольку среди них отмечается в более выраженной степени предрасположенности к абдоминальному ожирению.



**Рис.7. Особенности развития предиабета и его «конечной точки» при абдоминальном ожирении (гендерные аспекты)**

Диагноз предиабета установлен 669 пациентам (31,6% от общего числа участников исследований). Балльная оценка распределения обследованных по группам риска СД2 в соответствии со шкалой DiaXatar соответствует полученным результатам исследования и представлена в табл. 3.4.

По итогам исследования избыточная масса тела (ИЗМТ) и ожирение является наиболее значимым ФР развития нарушений углеводного обмена. Нами оценена распространенность данного ФР на основании результатов ИМТ у участников исследований. Распространенность ИЗМТ и ожирения среди популяции с предиабетом и СД 2 типа выявленная в ходе исследования, составила 64,4%.

Таким образом исходя из вышесказанного следует, что на развитие предиабета и СД 2 типа оказывает роль пол, возраст, ИМТ, и высокие суммарные балы по итогам DiaXatar.

## ГЛАВА IV. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ПРЕДИАБЕТА СРЕДИ МУЖСКОГО И ЖЕНСКОГО СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ АНДИЖАНСКОЙ ОБЛАСТИ

### § 4.1. Особенности эпидемиологии факторов риска предиабета и сахарного диабета в сельской популяции Андижанской области.

Изучено распространённость факторов риска нарушений углеводного обмена в популяции сельского региона Андижана (таблица 4.1. и рис.8).

Всего в репрезентативной выборке сельского населения  $\geq 18-65$  лет 38,7% обследованных указали на наличие тех или иных форм гликемических нарушений связанных с нерациональным питанием. «Фактор нерационального питания» определяется с различной распространённостью у обследованных с гликемическими нарушениями: при НГН- 41,5 %, при НТГ – 41,6%, при НГН+НТГ и СД2 – по 41,5% и 29,9% % соответственно ( $P<0.01$ ).

В качестве фактора риска распространённость употребления алкоголя определяется с частотой в наименьшей степени (1.4%) при нарушениях углеводного обмена. Так, её частота разрозненности составила: при НГН – 0,8%, при НТГ- также 1,1%, при НГН+НТГ и СД2 – по 1,3% и 3,4%.

Также меньшей частотой выявляемости определялось распространённость курения (2,4%): при НГН- 2,5%, при НТГ – 3,4, при НГН+НТГ и СД2 по 3,1% и 9,2% ( $P>0,05$ ).

Значимо чаще встречались гликемические нарушения у лиц с гиподинамией (46,9%). Её распространённость составила: при НГН-47,7%, при НТГ-51,3%, при НГН+НТГ и СД2 – по 47,8% и 48,3% ( $P<0,05$ ).

При гликемических нарушениях в целом распространённость АГ утверждалась с частотой 30,3%, т.е. у каждого третьего обследованных. Самой высокой распространённостью данный фактор риска утверждался среди лиц с НГН – 76,5% ( $P<0,01$ ), сравнительно меньшей частотой АГ установлена при НТГ (19,9%, НГН+НТГ и СД2 (по 23,3% и 43,7%).

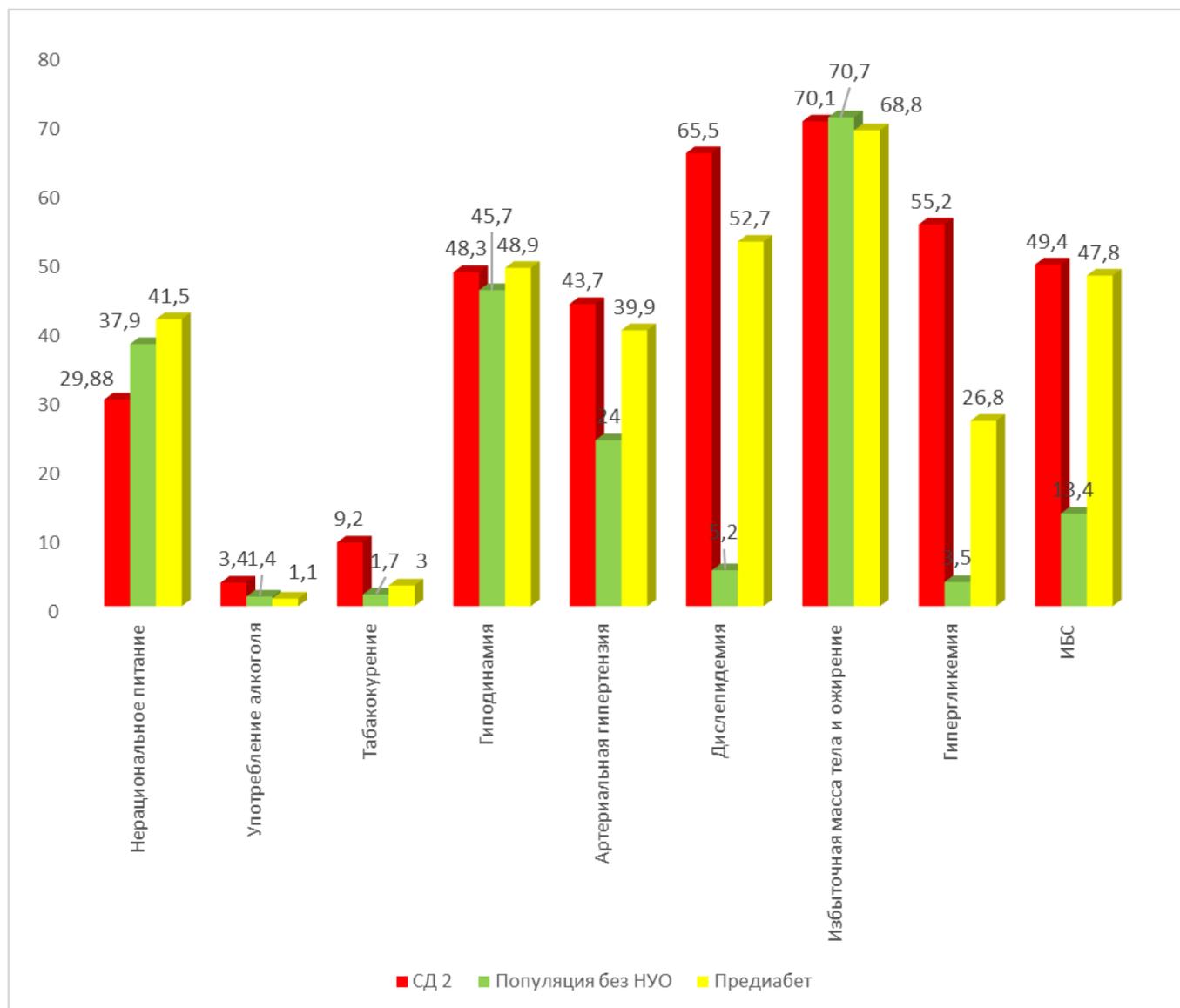
Таблица 4.1

## Распространенность модифицируемых факторов риска у обследованных с гликемическими нарушениями

Факторы риска	НГН (243)		НТГ(267)		НГН+НТГ (159)		СД2(87)		Популяци без НУО		Всего обследованные	
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Нерациональное питание	101	41,5 ± 0,46**	111	41,6 ± 0,5**	66	41,5 ± 0,4**	26	29,88 ± 0,2	514	37,9 ± 0,9	818	38.7 ± 1,06
Употребление алкоголя	2	0.8 ± 0,07	3	1,1 ± 0,07	2	1,3 ± 0,07	3	3,4 ± 0,07	19	1,4 ± 0,2	29	1.4 ± 0,26
Курение	6	2,5 ± 0,1	9	3,4 ± 0,1	5	3,1 ± 0,1	8	9,2 ± 0,1*	23	1.7 ± 0,2	51	2.4 ± 0,3
Гиподинамия	116	47,7 ± 0,5	137	51,3 ± 0,5	76	47,8 ± 0,4*	42	48,3 ± 0,3	620	45,7 ± 0,99	991	46.9 ± 1,1
Артериальная гипертония	186	76,5 ± 0,6**	53	19,9 ± 0,3	37	23,3 ± 0,3	38	43,7 ± 0,3	326	24,0 ± 0,8	640	30.3 ± 1,0
Дислипидемия	133	54,7 ± 0,5	137	51,3 ± 0,5	83	52,2 ± 0,4	57	65,5 ± 0,1	70	5,2 ± 0,4	480	22.7 ± 0,9
Избыточная масса тела и ожирение	156	64,2 ± 0,6	188	70,4 ± 0,6	114	71,7 ± 0,5	61	70,1 ± 0,4	959	70,7 ± 1,2	1478	70.0 ± 1,0
Гипергликемия	49	20,2 ± 0,3***	72	27,0 ± 0,2***	53	33,3 ± 0,3***	48	55,2 ± 0,3	47	3,5 ± 0,3	269	12.7 ± 0,7
ИБС	118	48,6 ± 0,5	129	48,3 ± 0,5	74	46,5 ± 0,4*	43	49,4 ± 0,3	182	13,4 ± 0,6	546	25.9 ± 0,95

**Примечание:** \*\* - достоверно  $p < 0,01$  относительно популяции без НУО;

\*\*\* - достоверно  $p < 0,001$  относительно популяции без НУО.



**Рис. 8. Формирование гликемических нарушений при различных факторах риска в условиях Андижанской области**

Нарушение липидного обмена (ДЛП) в обследованной сельской популяции с гликемическими нарушениями встречалось с частотой распространенностью 22,7%. При различных нарушениях углеводного обмена, как это видно из таблицы 4.1, ДЛП зарегистрирована со следующей частотой распространённости при НГН – 54,7%, при НТГ – 51,3%, при НГН+НТГ и СД2 – 52,2% и 65,5% ( $P < 0,05$ ).

Самой высокой частотой выявляемости нарушение углеводного обмена наблюдалось при избыточной массе тела (70,0%). Данный риск-фактор

характеризовался с распространенностью при НГН-64,2%, при НТГ-70,4%, при НГН+НТГ и СД2 – по 71,7% и 70,1% соответственно ( $P<0,05$ ).

Гипергликемия в анамнезе определялась с частотой распространенности 12,7%. При разных нарушениях углеводного обмена у обследованных её распространенность составила: при НГН-20,2%, при НТГ-27,0%, при НГН+НТГ и СД2 – по 33,3% и 55,2% ( $P<0,05$ ).

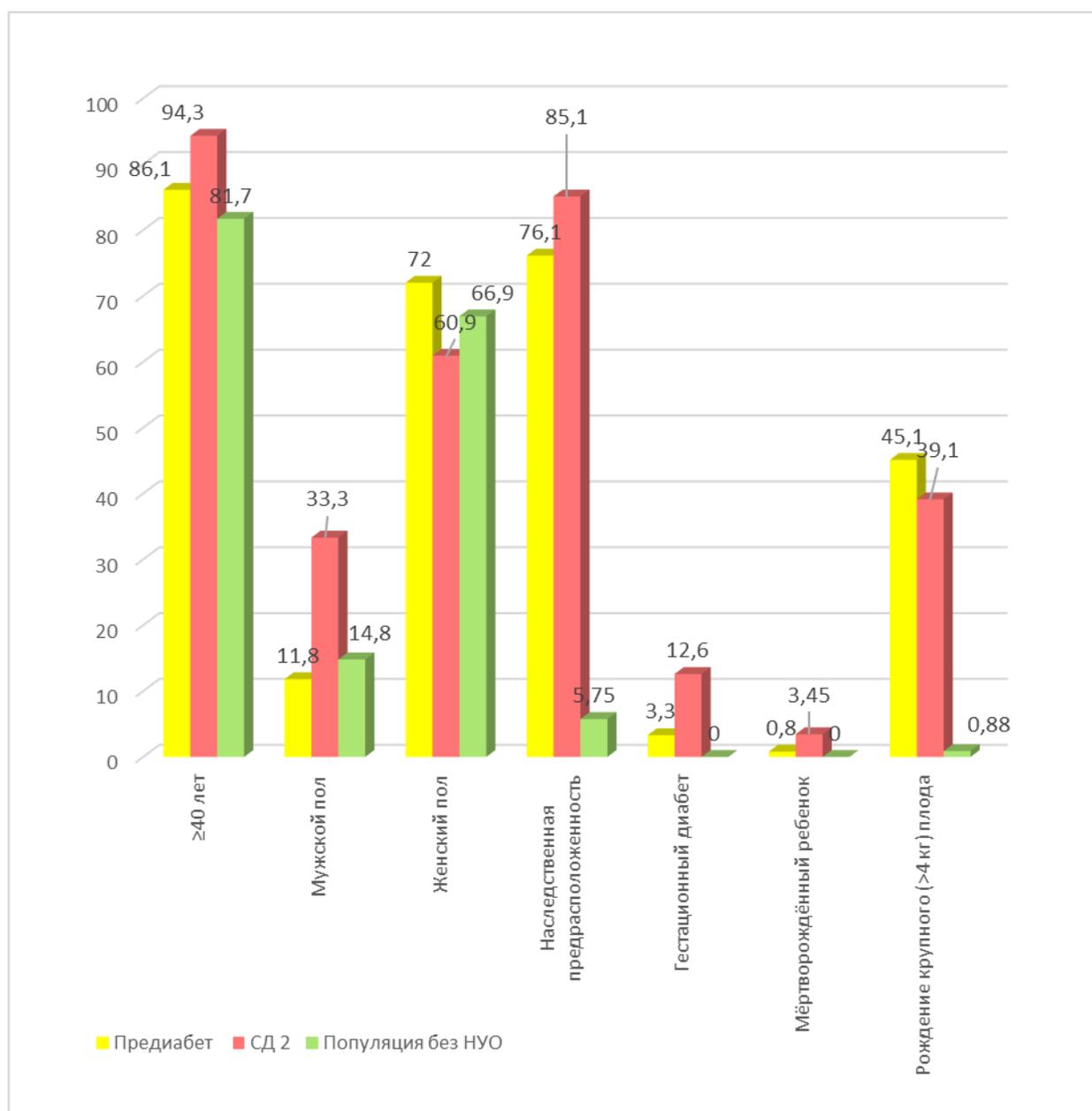
Установлено, что у каждого четвертого обследованного гражданина (25,9%) с гликемическими нарушениями имеет место ИБС. Её распространенность составила: при НГН-48,6%, при НТГ -48,3% при НГН+НТГ и СД2 – по 46,5% и 49,4% ( $P<0,05$ ).

Надо отметить, что своевременное выявление отмеченных факторов риска может способствовать более раннему проведению активных мероприятий и снижению риска развития жизнеопасных осложнений предиабета и «конечных точек» от него (смертность, инвалидность, тромбоэмболических и сердечно-сосудистых событий).

У сельских жителей исследованного региона немодифицируемые факторы риска гликемических нарушений, также наблюдались специфическими эпидемиологическими особенностями.

Так, как это видно из представленного анализа в таблице 4.2, немодифицируемые факторы риска (возраст  $\geq 40$  лет, мужской и женской пол, наследственная предрасположенность, гестационный диабет мёртворождённый ребёнок, рождение крупного ( $\geq 4$  кг) плода на формирование гликемических нарушений - НГН, НТГ, НГН+НТГ и СД2.

При сравнении различий по возрасту, полу и других модифицируемых факторов риска значимость выявленных различий проверялась критерию хи-квадрат и фиксировалась при ( $P<0,05$ ). Вычислен процент популяции, имеющих различные нарушения углеводного обмена, и 95% доверительные интервалы. Отдельно фиксировались наличие уже диагностированного СД2 («конечная точка» предиабета) в анализе (рис. 9 и 10.).



**Рис.9. Развитие нарушений гликемии среди сельского населения под воздействием различных немодифицируемых факторов риска**

Таблица 4.2.

**Эпидемиологические особенности частоты выявляемости немодифицируемых факторов риска гликемических нарушений у сельских жителей**

Немодифицируемые факторы риска	НГН		НТГ		НГН+НТГ		СД2		У популяции без НУО		Всего	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	N	%
≥ 40 лет	216	88,9± 0,7	227	85,0± 0,7	134	84,28±0,5	82	94,3 ± 0,4*	1108	81,7 ± 1,1	1767	83,4 ± 0,8
Мужской пол	35	14,4 ± 0,3	24	8,99 ± 0,2	19	11,9± 0,2	29	33,3 ± 0,3*	201	14,8 ± 0,6	308	14,6 ± 0,8
Женский пол	181	67,8 ± 0,6	203	76 ± 0,6**	115	72,3 ± 0,5	53	60,9 ± 0,3	907	66,9 ± 1,1	1459	69,1 ± 1,0
Наследственная предрасположенность	160	65,8± 0,6	224	83,9± 0,7	125	78,6 ± 0,5	74	85,1± 0,4*	78	5,75 ± 0,4	661	31,3 ± 1,0
Гестационный диабет	4	1,6 ± 0,3	7	2,62± 0,4*	9	5,66 ± 0,5	11	12,6 ± 0,5*	0	0,00	31	1,5 ± 0,3
Мёртворождённый ребёнок	1	0,4 ± 0,1	2	0,75 ± 0,1	2	1,26± 0,1	3	3,45±0,15*	0	0,00	8	0,4 ± 0,1
Рождение крупного (>4 кг) плода	83	34,2 ± 0,4***	141	52,8± 0,5	77	48,4 ± 0,4	34	39,1 ± 0,3	12	0,88± 0,2	347	16,4 ± 0,8

**Примечание:** \* P<0,05, \*\* P<0,001, \*\*\* P<0,01 – показатель достоверности между группами

Полученные нами результаты исследования показали, что в группе лиц  $\geq 40$  лет распространенность НГН наблюдается с частотой 88,9%, НТГ – 85,0 %, НГН +НТГ- 84,2% и СД2 – 94,3% ( $P < 0,05$ ).

Данные показатели нарушения углеводного обмена среди мужского и женского населения регистрировались со следующими уровнями распространенности соответственно: НГН – по 14,4% и 67,8% ( $P < 0,001$ ), СД2 – по 33,3% и 60,9% ( $P < 0,05$ ).

Наследственный фактор ассоциировался с НГН в 65,8% случаев, с НТГ – в 83,9% случаев, с НГН+НТГ – в 78,6% случаев и с СД2 – в 85,1% случаев ( $P < 0,05$ ). Наличие данного фактора риска констатируется почти в два раза чаще у лиц с СД2 типа по сравнению предиабета.

Распространённость гестационного диабета составила у лиц с НГН – 1,6%, при НТГ – 2,6% ( $P < 0,05$ ), при НГН+НТГ и СД2 - по 5,7% и 12,6% соответственно ( $P < 0,05$ ).

Частота встречаемости мёртворождённый ребёнок при НГН составила – 0,4%, при НТГ – 0,7%, при НГН+НТГ и СД2 – по 1,26% и 3,45% соответственно ( $P < 0,05$ ).

Рождение крупного плода (более 4 кг) по анамнезу было отмечено при НГН – 34,2%, при НТГ- 52,8%. При НГН+НТГ и СД2 по 48,4% и 39,1% соответственно ( $P < 0,01$ ).

Такие исчерпывающие данные о глобальной распространенности нарушений углеводного обмена и роли липидных и нелипидных факторов риска на их развитие на уровне популяции нет. Это связано с тем, что в литературе более проблематичным выглядит сопоставление подобных эпидемиологических данных по предиабету. Дело в том, что в отношении данного термина на сегодняшний день существует разный дефицит (не менее 5), предложенных различными научными обществами и поэтому показатели преваленаса на уровне популяции значительно варьируют в зависимости от того, используются его составные критерии (НГН, НТГ, повышенный уровень НВА1с) отдельно или в совокупности (15, с.22-29; 38, с.108).

Отмечено, что в популяции без НУО биохимические факторы риска гликемических нарушений сравнительно меньшей частотой привлекают к

себе внимание. Поскольку эти показатели в популяции – больных с НГН, НТГ, НГН+НТГ и СД2 регистрировались значимо высокими уровнями. Данные в этом отношении отражены в таблице 4.3 и на рис. 13.

**Таблица 4.3**

**Популяционная характеристика и оценка средних значений биохимических факторов риска среди населения исследованного региона**

Нарушение углеводного обмена	Популяция с НГН	Популяция с НТГ	Популяция с НГН+НТГ	Популяция с СД2	Популяция без НУО
Биохимические факторы риска					
ОХС (ммоль/л)	5,0 ± 0,05***++++	5,4 ± 0,05*+++	5,3 ± 0,05*+++	5,6 ± 0,08	4,6 ± 0,02
ХСЛПВП (ммоль/л)	1,0 ± 0,02*+++	0,9 ± 0,04+++	0,9 ± 0,02+++	0,9 ± 0,04	1,3 ± 0,01
ХСЛПНП (ммоль/л)	3,2 ± 0,05***++++	3,4 ± 0,05*+++	3,4 ± 0,06*+++	3,6 ± 0,08	2,9 ± 0,02
ТГ (ммоль/л)	1,8 ± 0,05***++++	2,1±0,06***++++	2,2 ± 0,06***++++	2,8 ± 0,07	1,5 ± 0,01
Инсулин (мкМЕ/мл)	19,9 ± 0,25***++++	20,7 ± 0,3++	24,9 ± 0,42***++++	18,8 ± 0,38	11,2 ± 0,1
НВА1с (%)	5,7 ± 0,04	6,2 ± 0,03	6,3 ± 0,03	8,2 ± 0,16	5,5 ± 0,07

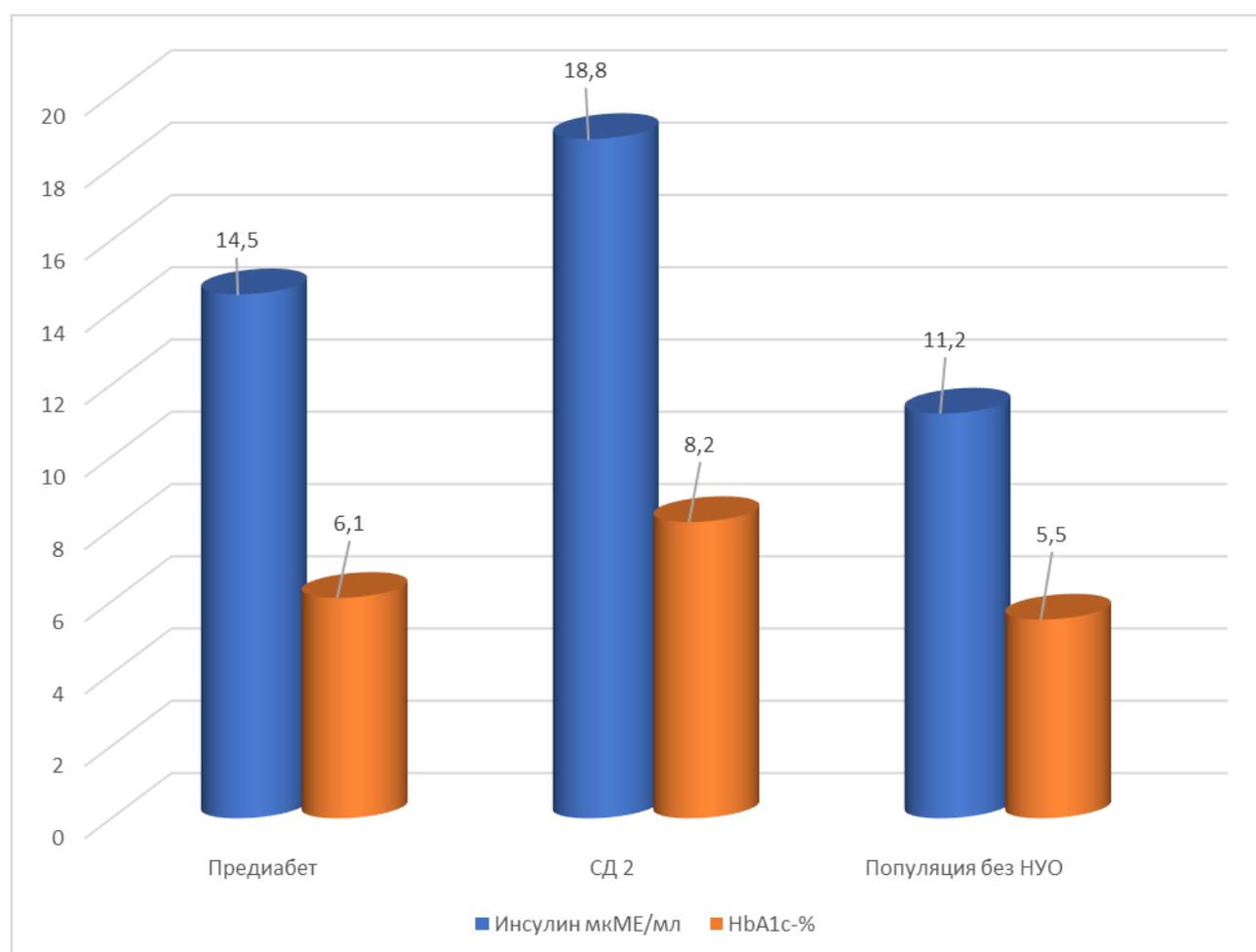
**Примечание:** \* - достоверно  $p < 0,05$  относительно СД2; \*\* - достоверно  $p < 0,01$  относительно СД2; \*\*\* - достоверно  $p < 0,001$  относительно СД2; ++ - достоверно  $p < 0,01$  относительно популяция без НУО; +++ - достоверно  $p < 0,001$  относительно популяция без НУО.

У популяции без НУО сельской местности Андижанской области среднее значение биохимических показателей было сл: общий холестерин (ОХ) - 4,6 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) - 1,3 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) - 2,9 ммоль/л, триглицериды (ТГ) - 1,5 ммоль/л. Установлено, что среднее значение ОХ у лиц с предиабетом в 1,1 раза выше, чем в группе популяции без НУО, и в 1,2 раза выше у лиц с СД 2 типа. Подтверждено, что среднее значение ЛПНП было в 1,1 раза выше у лиц с диагнозом предиабет по сравнению с группой популяции без НУО и в

1,2 раза выше у лиц с диагнозом СД 2 типа. Установлено, что среднее значение ТГ было в 1,3 раза выше у лиц с диагнозом предиабет и в 1,8 раза выше у лиц с диагнозом СД 2 типа по сравнению с группой популяции без НУО.

Среднее содержание инсулина в крови при различных нарушениях углеводного обмена установлены в следующих уровнях: 19,9 мкМЕ/мл (в популяции с НГН), 20,7 мкМЕ/мл (в популяции с НТГ), 24,9 мкМЕ/мл (в популяции с НГН+НТГ) и 18,8 мкМЕ/мл в популяции с СД2;  $P < 0,05$ ).

Среднее значение HbA1c составило 6,1% у лиц с диагнозом предиабет, 8,2% в группе лиц с СД 2 типа и 5,5% в группе популяции без НУО ( $P < 0,05$ ). Подтверждено, что средний показатель HbA1c был в 1,1 раза выше при предиабете по сравнению с группой популяции без НУО и в 1,5 раза выше при СД 2 типа.



**Рис.10. Выраженность показателей инсулина и Hb1c у лиц с нарушениями и без нарушений углеводного обмена**

Среднее содержание инсулина в крови при различных нарушениях углеводного обмена установлены в следующих уровнях: 19,9 мкМЕ/мл (в популяции с НГН), 20,7 мкМЕ/мл (в популяции с НТГ), 24,9 мкМЕ/мл (в популяции с НГН+НТГ) и 18,8 мкМЕ/мл в популяции с СД<sub>2</sub>;  $P>0,05$ ).

Среди сельского населения Андижана среднее значение НвА1с характеризовалось со следующими условиями в зависимости от вида гликемических нарушений: при НГН – 5,0%, при НТГ – 6,2%, при НГН+НТГ и СД<sub>2</sub> – по 6,3% и 8,2% ( $P>0,05$ ).

В целом, отмечается повышение средних значений атерогенных липидов, инсулина и НвА1с при нарушениях всех видов углеводного обмена по сравнению с показателями контрольной группы. Эти факторы риска приводят с одной стороны, к увеличению кардио-васкулярного риска, с другой – к развитию риска инсулинорезистентности, которая ещё больше повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений предиабета.

#### **§ 4.2. Сравнительная оценка степени связи нелипидных факторов риска с предиабетом и его сахарным диабетом среди сельского населения Андижанской области**

Наш анализ доступной литературы подтверждает, что какой бы исследовательский подход ни применялся в подавляющем большинстве работ наличие гликемических нарушений, особенно предиабета ассоциируется с многими нелипидными факторами риска, а также с повышенным риском неблагоприятных кардиоваскулярных, терапевтических и ренокардиональных исходов [15;16].

Кроме того, полученные современными исследователями позволяет лишь ориентировочно судить о доле популяции с впервые выявленным предиабетом и СД 2 типа, ассоциированным нелипидными факторами риска [12;108]. Новые как эпидемиологические, так и клинические исследования

заново убедительно констатируют, что нарушения углеводного обмена является глобальной проблемой нашего века.

За 40 лет общемировое количество только больных СД возросло в 4 раза или количество пациентов СД составляет 9,1% всего населения земного шара [54;55].

Бросается в глаза и другая важная проблема – гликемические нарушения и их факторы риска, в том числе нелипидные, существенным образом подвергаются экологическим, географическим, этническим и социально-экономическим факторам. Естественно, такое положение дело актуализирует проблему эпидемиологического изучения нарушений углеводного обмена в современной популяции регионов мира и их ассоциации с факторами риска, в том числе с нелипидными. Это научное направление важно ещё в том, что у каждой второй исследуемой популяции отдельных регионов не диагностируются случаи гликемических нарушений в обычных клинических подходах. Такая «эпидемиологическая угроза» сопровождаясь целым рядом осложнений удваивает риск смерти от предиабета и СД [8;9;102].

Эти данные, несомненно, указывают на необходимость проведения в Узбекистане эпидемиологических исследований с расчетом эпидпоказателей предиабета и СД<sub>2</sub> по отдельным регионам, в частности по регионам Андижана с различной географической и популяционной спецификой.

В связи с этим одной из приоритетных целей нашего исследования явилось изучить степени связи нелипидных факторов риска, в частности уровней артериального давления с предиабетом и СД<sub>2</sub> в условиях сельского региона Андижана.

Данные в этом отношении обобщены, анализированы и представлены в таблице 4.5. и рисунке 11.

**Сравнительная оценка распространенности различных уровней артериального давления и их связи с предиабетом и СД 2 типа в сельской популяции Андижанской области**

Показатели артериального давления и АГ	НГН (243)		НТГ (267)		НГН+НТГ (159)		СД2 (87)		Популяция без НУО (1356)	
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
Оптимальное АД (<120/80 мм.рт.ст)	47	19,3*	69	25,8**	37	23,3**	11	12,6	219	16,2
Нормальное АД (120-129/ 80-84 мм рт.ст)	8	3,3	16	6,0*	9	5,7	1	1,1	66	4,9
Предгипертензия	2	0,8	0	0,00	2	1,3	2	2,3	42	3,1
АГ 1- степени (140-159/90-99 мм рт.ст)	94	38,7**	30	11,2	20	12,6	21	24,1**	196	14,5
АГ 2- степени (160-179/109-109 мм рт.ст)	87	35,8**	20	7,5	9	5,7	9	10,3*	102	7,5
АГ 3-й степени ( $\geq 180/110$ мм рт.ст))	1	0,4	0	0,00	3	1,9*	4	4,6*	6	0,4
Изолированная систолическая АГ ( $\geq 140/<90$ мм рт.ст)	4	1,6	3	1,1	5	3,1*	4	4,6*	22	1,6

**Примечание:** \* P<0,05, \*\*P<0,001- показатель достоверности относительно популяции без НУО

Надо отметить, что среди популяции без НУО оптимальное артериальное давление отмечалось с распространенностью – 16,2%, нормальное артериальное давление – 4,9% и предгипертензия – 3,1%.

Среди популяции без НУО частота распространенности АГ составила: АГ 1-й степени – 14,5 %, АГ 2-й степени – 7,5% (P<0,001), АГ 3-й степени – 0,4% (P<0,001) и изолированная систолическая АГ -1,6% (P<0,05).

Оптимальное артериальное давление сочеталось с различными нарушениями углеводного обмена со следующими уровнями распространенности: НГН – 19,3%, НТГ – 25,8%, НГН+НТГ – 23,3%, СД2 – 12,6%-ной выявляемостью.

При нормальном АД отмеченные показатели регистрировались со следующими уровнями распространенности: НГН – 3,3%, НТГ – 6,0%, НГН+НТГ – 5,7%, СД2 – 1,1%.

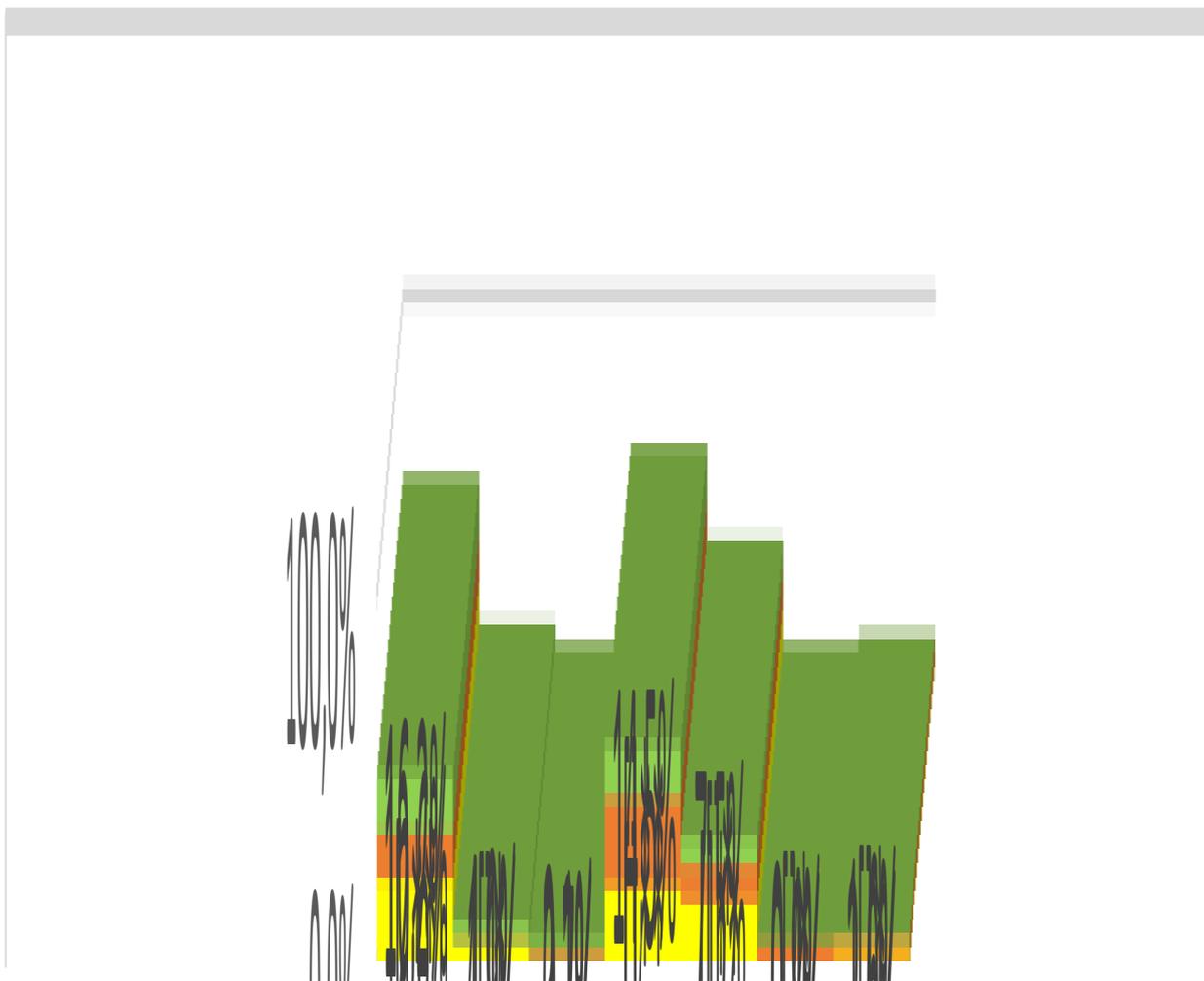
Частота распространенности НГН при диапазоне АД 140-159/90-99 мм рт.ст (АГ 1- степени) составила: НГН– 38,7%, НТГ – 11,2% ( $P<0,001$ ), НГН+НТГ– 12,6% ( $P<0,001$ ) и СД2 – 24,1% ( $P<0,001$ ). При АГ 2- й степени НГН выявлено с частотой распространенности – 35,8%, НТГ – 7,5%, НГН+НТГ – 5,7 % и СД2 – 10,3% ( $P<0,05$ ).

Сочетание АГ 3-й степени с НГН наблюдалось частотой распространенности – 0,4%, с НТГ – 0,00%, с НГН+НТГ – 1,9% и СД2 – 4,6% ( $P>0,05$ ).

При предгипертензии НГН наблюдалось с частотой – 0,8%, НТГ – 0,00%, НГН+НТГ и СД2 – по 1,3% и 2,3%.

Гликемические нарушения в обследованной популяции с изолированной систолической АГ выявлялись следующими уровнями распространенности : 1,6% (НГН), 1,1% (НТГ), 3,1% НГН+НТГ и 4,6% (СД2).

Таблица 4.5 и рисунок 11 демонстрируют, что среди сельского населения Андижана распространённость нарушений углеводного обмена в зависимости от показателя АД. Таким образом, все приведённые данные свидетельствуют о том, что предиабет и диабет в зависимости от эпидемиологических характеристик популяции Андижана требуют комплексного многофакторного воздействия на основные региональные, приоритетные популяционные звенья развития этих гликемических нарушений, ассоциированных с липидными (биохимическими) и нелипидными факторами риска.



Примечание: \*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,001$  - показатель достоверности относительно популяции без НУО

**Рис. 11. Развитие различных видов нарушений углеводного обмена в зависимости от уровней артериального давления (в %)**

Популяционные проблемы предиабета и СД 2 типа стоит в главном угле современной профилактической медицины. Поскольку существует ещё много вопросов относительно эпидемиологий требуется продолжение такого характера и содержания исследований.

### § 4.3. Эффективный сценарий проведения скрининга и модели профилактики предиабета и его «конечных точек» в сельской популяции Андижана

В нашем исследовании доказано самые неблагоприятные факторы риска, которые способствовали высокому риску развития предиабета и СД 2 типа в условиях сельского населения Андижана (таблица 4.6). Эффективный сценарий скрининга или современные модели профилактики предиабета и его «конечных точек» должны строиться именно на этих риск – факторах. К ним относится: возраст - для предиабета 45-54, и СД2-типа 54-65 лет; женский пол (для предиабета и СД2).

**Таблица 4.6**

#### Факторы низкого умеренного, высокого и очень высокого риска развития предиабета в популяции сельского населения $\geq 18$ лет Андижанской области

№	Факторы риска предиабета	Категория риска развития предиабета	P
1.	Употребление алкоголя	Низкий	$>0,05$
2.	Табакокурение	Низкий	$> 0,05$
3	Пол	Средний	$< 0,05$
4	Предгипертензия	Средний	$< 0,05$
5	Крупный плод	Средний	$<0,001$
6	Нерациональное питание	Высокий	$<0,01$
7	Артериальная гипертензия	Высокий	$< 0,01$
8	Дислипидемия	Высокий	$< 0,01$
9	Гипергликемии в анамнезе	Высокий	$< 0,001$
10	Гестационный диабет	Высокий	$< 0,001$
11	Изолированная артериальная (систолическая) гипертензия	Высокий	$< 0,01$
12	Возраст $\geq 40$ лет	Очень высокий	$<0,01$
13	Избыточная масса тела и ожирение	Очень высокий	$< 0,001$
14	Наследственность	Очень высокий	$< 0,001$
15	Гиподинамия	Очень высокий	$<0,05$

суммарный балл риска по DiaXatar– « $\geq 6-10$  балл» (показатель низкого риска ГН), « $\geq 16-20$  балл» (показатель среднего риска ГН) и « $\geq 21$  балл» (показатель высокого риска развития гликемических нарушений – ГН); ИМТ

(у мужчин  $\geq 29,4 \text{ кг/м}^2$  для предиабет и  $\geq 30,8 \text{ кг/м}^2$  для СД2; у женщин –  $31,5 \text{ кг/м}^2$  для предиабет и СД2 соответственно. НвА1с ( $\geq 6,3\%$  для предиабет и  $8,2\%$  для СД2), НГН ( $\geq 6,5 \text{ ммоль/л}$  для предиабет и  $10,1 \text{ ммоль/л}$  для СД2), гликемия после ОГТТ ( $\geq 8,4 \text{ ммоль/л}$  для предиабет); ОТ/ОБ (у мужчин и женщин  $0,97 \text{ см}$  и  $0,92 \text{ см}$  для СД); Нерациональное питание ( $P < 0,01$ ), употребление алкоголя ( $P > 0,05$ ), курение ( $P > 0,05$  – при предиабет и  $P > 0,05$  – при СД2), гиподинамия ( $P < 0,05$ ), артериальная гипертензия ( $P < 0,01$ ), дислипидемия ( $P < 0,01$ ), гипергликемия ( $P < 0,001$ ) и ИБС ( $P < 0,05$ ).

Отмечено связь гликемических нарушений с наследственной предрасположенностью ( $P < 0,001$ ), гестационным диабетом ( $P < 0,001$ ), мёртворождённым ребёнком ( $P < 0,05$ ) и рождением крупного плода ( $P < 0,001$ ).

Высокий риск развития предиабета и СД 2 типа, их осложнений отмечается при гиперхолестеринемии ( $P < 0,01$ ), ХСЛПВП ( $P < 0,05$ ), ХСЛПНП ( $P < 0,01$ ), гипертриглицеридемии ( $P < 0,05$ ), гиперинсулинемии ( $P < 0,001$ ) и НвА1с ( $P < 0,01$ ), а также АГ 1-й степени ( $P < 0,01$ ) изолированной систолической АГ ( $P < 0,01$ ) предгипертензии ( $P < 0,05$ ).

Эти данные важны для создания региональных моделей профилактики предиабета и СД 2 типа.

В исследованной сельской популяции  $\geq 18$ -65 лет Андижана выделены 20 приоритетных факторов риска предиабета, которые ответственны за раннее развитие предиабета и его «конечной точки» (СД2 и его осложнений). Именно они должны быть главными объектами при планировании сценарий эпидемиологических исследований и разработки специфической модели первичной и вторичной профилактики предиабета среди сельского населения региона Андижана Ферганской долины Узбекистана (таблица 4.7).

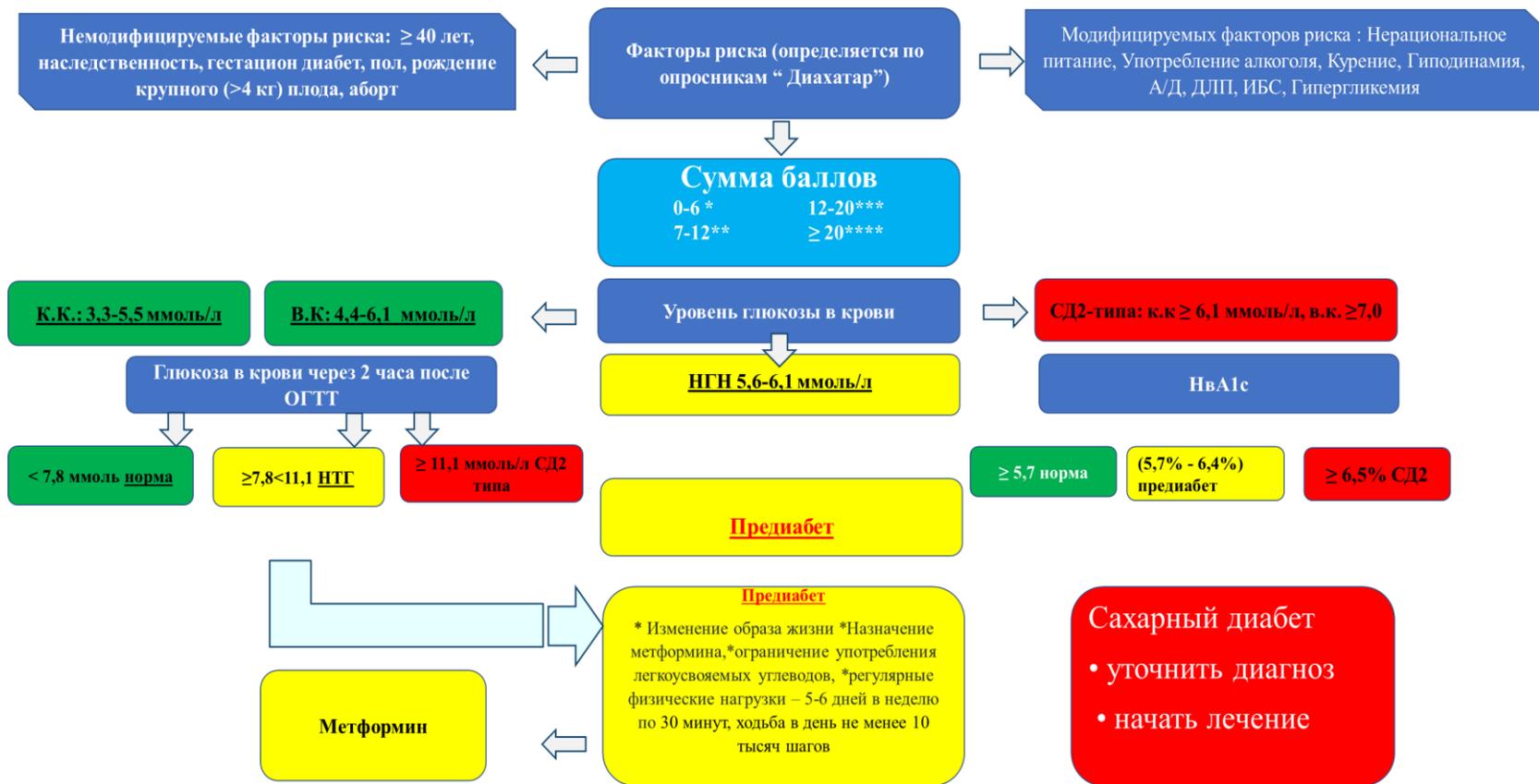
**Таблица 4.7****Объекты для эпидмониторинга и активной профилактики предиабета в сельских условиях Андижанской области**

<b>№</b>	<b>Эпидемиологические объекты для активной профилактики предиабета</b>	<b>Ожидаемый эффект профилактического воздействия</b>
1	Эпидемиологические факторы риска	90%
2	Биохимические факторы риска	50%
3	Нелипидные факторы риска	80%
4	Прогностические шкалы	95%
5	Гестационные факторы	90%
6	Гликемические факторы	До 100,0%

При «прицельном» выборе объектов эпидмониторинга, базированного на скрининг результаты, эффект профилактических программ в отношении предиабета увеличивается: до 90,0% (при жестком контроле эпидфакторов риска), до 50% (при раннем выявлении и контроле ОХС, ХЛПНП, ХЛПВП, триглицеридов), до 80% (при ранней диагностике и контроле АГ и других нелипидных факторов риска), до 95% (при использовании прогностических шкал и таблиц), до 90% (при учете и контроле гестационных факторов) и до 100,0% (при раннем выявлении гликемических факторов и их жестком контроле).

Мы, на основе данных эпидемиологического мониторинга сельской популяции Андижана, разработали и предложили для ежедневного практического использования.

Скрининг – сценарий профилактической модели предиабета, его «конечной точки» для сельских жителей Андижанской региона Ферганской долины» (рис.12).



**Рис 12. Скрининг-сценарий и профилактический модель предиабет, его, конечных точек для сельских жителей Андижанского региона**

Данная скрининг-профилактика при регулярном и постоянном использовании (на уровне врачебных пунктов, семейных врачей, стационаров и центров профилактики, эндокринных диспансеров) приводит: 1) 100,0% - ному экономическому эффекту; 2) 90% - ному клинико-медицинскому эффекту; 3) 100,0% - ному эпидемиолого-профилактическому эффекту.

Стратегия скрининга – сценария и профилактической модели предиабета и его «конечных точек» (СД2 и его осложнений) базируется на эпидемиологическом мониторинге (проводиться ежегодно) и первичной, индивидуальной вторичной профилактике предиабета и хронических неинфекционных заболеваний (проводиться постоянно, ежемесячно).

Скрининг – модель профилактики реализует, как продолжение предыдущих эпидемиологических работ последовательно: 1) организация репрезентативной выборки населения для скрининга. Используется строго критерии и рекомендации ВОЗ. По составленной программе осуществляется подготовительная работа и обучение населения и их родственников к скринингу; 2) согласно рекомендациям ВОЗ проводить эпидемиологический и клинический, а также биохимический скрининг. При этом обращает особое строгое внимание (научным взором) к стандартизации примененных методов исследований (эпидемиологических, опросных, клинических, биохимических, инструментальных, лабораторных) и адекватной оценке их по критериям ВОЗ.

Программа должна охватить группу популяции женщин и мужчин  $\geq 18$  лет и во время скрининга регулярное общение/обучение, реализация индивидуальных программ профилактики (предиабет, СД2 и ХНИЗ) с использованием мобильного здравоохранения.

Приоритетом в реализации модели профилактики является раннее выявление и контроль метаболического синдрома среди населения (ограничение употребления легкоусвояемых углеводов, регулярные физические нагрузки – 5-6 дней в неделю по 30 минут, ходьба в день не менее 10 тысяч шагов).

Обязательным объектом скрининга и профилактического воздействия является нарушение липидного обмена. Ранее выявление и оценка общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности (рекомендуется увеличение потребления овощей и фруктов до 400 г/сутки).

Программа скрининга и профилактика включает доказанных 20 факторов риска этой патологии в исследованном нами регионе. Они должны быть постоянными и в жёстком контроле с обеспечением их популяционных целевых (нормальных) уровней. Считается целесообразным в этих целях применение нами разработанных специальных шкал прогнозирования.

Основными профилактическими элементами предиабета, которые оказывают непосредственное патогенное воздействие на риски развития предиабета, являются гестационные и гликемические факторы риска. Рекомендуется и/или реализуется различные лекарственные методы профилактики.

С учетом группы риска обследованного населения рекомендуется постоянное общение или диспансерное наблюдение с организацией частота визитов в центры профилактики при поликлиниках/ СВП, ГВП следующим образом: в группе лиц с низким риском развития предиабета и СД2 – частота визитов 1 раз в год, в группе лиц со средним риском – 1 раз в 6 месяцев, в группе лиц высоким риском – 1 раз в 3 мес. И в группе лиц с очень высоким риском – 1 раз в 1 мес.

Такой подход в отношении населения с разными рисками развития нарушений углеводного обмена (НГН, НТГ, НГН+НТГ, СД2) резко снижает риск развития предиабета и «конечных его точек» с экономическим эффектом от 50% до 100,0%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наша диссертационная работа посвящена изучению нарушений углеводного обмена (НГН, НТГ, НГН+НТГ, СД2) и ассоциацию их с эндемическим факторами риска в условиях сельского региона Андижанской области. Для этого были достаточно аргументированные научные факты и востребованность в практическом здравоохранении.

Актуальность затрагиваемой диссертационной темы прежде всего в том, что нарушения толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, предиабет и сахарный диабет 2-го типа, в нашей стране в Ферганской долине и во всем мире.

К 2045 г. ожидается увеличение числа людей с гликемическими нарушениями до 587 млн (в настоящее время насчитывается около 352.1 млн человек с НТГ) и составит 8.3% взрослого населения.

В нашей стране новых эпидемиологических исследований предиабета нет и, поэтому подобных заключений о истинной распространенности предиабета у нас сделать пока невозможно. Но, международные национальные эпидемиологические кросс/секционные исследование на территории других стран позволяют ориентироваться об современных эпидемиологических условиях и ситуациях в отношении предиабета и/или СД2. Они несомненно, будут иметь научное, практическое, прогностическое, клиническое и профилактическое значение в определении стратегических направлений в современных проблемах превентивной диабетологии в условиях Узбекистана в целом, его регионах в частности.

Современное состояние проблемы предиабета и возможности его профилактической коррекции сегодня стоит «на плече» и/или во главе профилактической медицины. Включение в клиническую практику методов и принципов профилактической медицины поможет диабетологии повысить продолжительность и качество жизни пациентов и/или популяции с высоким риском развития предиабета /СД 2 типа.

В настоящее время доказано, что предиабет – это раннее нарушение углеводного обмена, предшествующее развитию СД2, при котором показатели гликемии уже превышают норму, однако ещё не достигли показателей сахарного диабета 2 типа [IDF., 2019]. К нему относят любое из ранних нарушений углеводного обмена, такие как нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе [3;6]. В тоже время, когда современному здравоохранению все «больше угрожают» предиабет и СД2, и продолжают нарастать их риски (диабетический континуум), существует низкая научная настороженность специалистов и практиков в отношении предиабета и СД2. Этот факт доказано во многих современных исследованиях [9;137;].

Сегодня накопленные научные данные также свидетельствуют, что предиабет существенно повышает риск развития не только диабета или диабетического континуума, но и цереброваскулярных осложнений, сердечно-сосудистого, почечного и терапевтического континуума на всех их этапах от донозологического до полиорганной недостаточности.

В настоящее время активно изучаются факторы риска и их роли в раннем развитии гликемических нарушений. Продемонстрировано корреляций предиабета/СД 2 типа с возрастом, избыточной массой тела, ожирением, гиподинамией, артериальной гипертонией, отягощенной наследственностью, рождением крупного плода в анамнезе, дислипидемией, окружностью талии и бедра.

При факторах риска отмечено многократное повышение риска гликемических нарушений и с учетом их оптимизированы критерии диагностики предиабета: нарушенная толерантность к глюкозе диагностируется при концентрации глюкозы (ммоль/л) натощак от 5,6 -6,1 (если определяется) и через 2 ч после ПГТТ от 7,8 -11,1 (в цельной капиллярной крови) и от 6,1-7,0; через 2 ч после ПГТТ от 7,8 - 11,1 (в венозной крови); нарушенная гликемия натощак диагностируется при концентрации глюкозы натощак  $\geq 5,6-6,0$  (в цельной крови) и  $\geq 6,1 - 6,9$  (в

венозной крови) и через 2 ч после ПГТТ - от 7,8 - 11,1 (в венозной крови) [4; 5,].

Однако следует помнить, что эти критерии – для популяции зарубежных стран и, следовательно, востребованность к подобным исследованиям / руководством относительно к нашему региону все ещё сохраняется.

В современных рекомендациях суммированы и проанализированы, имеющиеся данные с целью предоставления органам здравоохранения информации о лучших стратегиях высокого риска каждого отдельно взятого региона при предиабете и СД 2 типа.

Так, за последние годы ЕОК (Европейское общество кардиологов), ЕАСД (Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета), КПП (Комитет по практическим рекомендациям) ЕОК (ESC Committee for practice Guidelines – CPC), а также другие общества и организации выпустили большое число рекомендаций, протоколов и стандартов. На основе их разработаны и рекомендованы критерии диагностики предиабета и диабета. Коренным образом пересмотрены вопросы превенционной диабетологии и популяции – ориентированная деятельность или помощь.

Преамбуле данных всех этих рекомендаций подчеркиваются наличие тесной патогенетической взаимосвязи между предиабетом/ СД2 и факторами риска, а также сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Это связь становится ещё более актуальной на популяционном и региональном уровне. Поскольку стойкая тенденция к росту преваленса предиабет/СД2 в популяции сохраняется. Кроме того, дисгликемия является основной причиной сердечно-сосудистой смертности. Однако вклад предиабета в развитие кардиоваскулярного континуума пока остается недооценённым, как среди современного сообщества в целом, так и в рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике [Юсупова Ш.К и соавт., 2023].

Все более актуализируется проблема предиабета среди кардиологического и терапевтического сообществ для активного вовлечения специалистов- кардиологов и терапевтов в своевременном выявлении этого состояния с целью ранней диагностики от предиабета, сахарного диабета, сердечно-сосудистых патологий и хронических неинфекционных заболеваний.

В целом, мы пришли к однозначному заключению о том, что изучение предиабета и его связи с современными факторами риска сердечно-сосудистых и неинфекционных заболеваний является актуальной и востребованной научной темой, особенно в регионах Узбекистана и среди сельского населения. В данной проблеме накоплены достаточно существенные и негативные тенденции: 1) в нашем веке предиабет среди населения со своими последствиями в виде диабетического и сердечно-сосудистого континуума продолжает оставаться одной из нерешённых проблем современной науки и практической медицины (особенно профилактической медицины, превентивной нефрологии, превентивной кардиологии, предиктивной и превентивной эндокринологии); 2) бросаются в глаза темпы прироста предиабета и диабета 2 типа в последние 30 лет, что по большей части связано с ухудшением эпидемиологических условий и кроме того, с существенным возрастанием среди населения распространенности факторов риска неинфекционных заболеваний; 3) 80% больных с гликемическими нарушениями из-за поздней диагностики не достигают целевых показателей углеводного обмена, а это способствует развитию жизнеугрожающих осложнений от предиабета и СД2; 4) предиабет и СД2 стали острейшей проблемой современного общества, поскольку они увеличиваются с пугающей быстротой; 5) весьма актуально донозологическая диагностика гликемических нарушений и для это нужны эпидемиолого-профилактические исследования, чтобы искать «волшебную стратегию», которая возможно застрахует от дисгликемии; 6) существенно должна быть пересмотрена роль клинической и доказательной диабетологии

в изучении современных превентивных, прогностических и преморбидных их аспектов в разных регионах внутри страны 6% «научной точкой опоры», является использование результатов эпидемиологической оценки истинной распространенности предиабета и его «конечных точек», разработка региональных моделей программ профилактики для смягчения и/или предотвращения неблагоприятных эпидемиологических тенденций от предиабета/СД2; 7) сведения об эпидемиологии предиабета и его факторах риска весьма скудны, а в регионах Андигана отсутствуют. Современному вызову предиабета и СД2 должны откликнуться прежде всего исследователи с позиций профилактической медицины, которые должны принять научно-обоснованные меры по усилению профилактики этих состояний: 8) до сих пор отсутствуют эпидемиологические диагностические критерии предиабета, хотя факторы риска предиабета и/или диабета формируются либо скапливаются ещё задолго до появления специфических проявлений; 9) работ, посвященных к устранению этих крайне важных научных проблем в Андиганской области – нет.

Исходя из вышеизложенных предпосылок проводилась настоящая диссертационная работа с целью изучения распространенности предиабета и его связи с факторами риска неинфекционных заболеваний в сельских условиях Андигана.

Объектом исследования явилась репрезентативная выборка мужчин и женщин старше 18 лет Мархаматского района Андиганской области – 2112 человек. Выборка сформирована из последних избирательных списков населения исследованного региона. В исследовании использованы эпидемиологические, клинические, биохимические, инструментальные, профилактические, информационно-коммуникационные и статистические методы.

Популяция обследована с использованием стандартизованных опросников (STEP ВОЗ, для выявления неинфекционных заболеваний; опросник DN 4- для диагностики болевой нейропатии; Мичиганский

опросник – для скрининга; опросник DiaXatar– для оценки риска предиабета и СД2; Факторы риска определялись и оценивались по критериям ВОЗ, Российской Ассоциации эндокринологов (2017), EASD и АДА (2015,2018).

Использовались общепринятые диагностические критерии гликемических нарушений (Дедов И.И. и др., 2023; WHO, 1999-2013 гг).

Для постановки диагноза «предиабет» (любое из ранних нарушений углеводного обмена, такие как нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе) использовался критерии Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ).

Проводилось ЭКГ исследование в покое в 12 общепринятых отведениях, анализ и оценка состояния АД и антропометрические исследования статистический анализ проводился посредством статистического наблюдения, формирования базы данных материалов наблюдений, первичного статистического анализа, взаимосвязанных этапов, а также окончательного научно-статистического анализа путем формирования результатов исследования.

Прежде, чем изложить собственные данные о эпидемиологии предиабета и «конечной точки» от него среди неорганизованной сельской популяции Андижана следует констатировать, что современная профилактическая диабетология переживает крайне интересную эпоху, которая предлагает новую концепцию, касающиеся предиабета, подчеркивающего важность точного скрининга. Целый ряд работ посвящен проблеме ранней манифестации предиабета с позиций концепции факторов риска и популяционных исследований.

Предиабет относят, как уже было отмечено, НГН и НТГ. Ключевые важные позиции, необходимые для понимания его эпидемиологической сущности; 1) предиабет – это раннее нарушение углеводного обмена, предшествующее развитию СД2; 2) предиабет опасный путь пациента с СД, метаболическому синдрому или кардиометеболическому континууму; 3) предиабет во всем мире ежегодно растет [5, с. 60-67; IDF, 2019].

Мы пристальное внимание обращали к механизмам эпидемиологического понимания предиабета. Такой подход позволило своевременно выявлять его, предупреждать или же отодвигать дебют СД2 и кардиометаболического континуума.

Из полученных данных следует, что всего в репрезентативной выборке сельского населения старше 18 лет Андижана было выявлено 35,7% случаев нарушений углеводного обмена. Распространенность НГН составила – 11,5%, НТГ – 12,6%, НГН+НТГ – 7,5% и СД2 – 4,1%. Предиабет достоверно выше диагностирован по сравнению с СД2.

Эти данные сравнительно больше, чем результатов зарубежных исследователей (15, с.22-29).

НУО подвержена существенным географическим колебаниям. Так, в примере СД этот показатель в Европе составляет 6,1% в США – 14,3%, в Китае – 12,8%, в Южной Африке – 22%, в России – 5,4% (4, с. 104-12; 15, с. 22-29; 16, с. 4-11).

В исследовании NATION распространенность предиабета составляла 19,3% при оценке по уровню гликированного гемоглобина (4, с. 104-12), то есть более чем в 2,6 раза выше по сравнению с нашими данными.

В нашем исследовании установлено, что с возрастом отмечается увеличение распространенности предиабет (на 9,0%) и СД2 (на 1,5 %).

Оказалось, что возраст вносят ощутимый вклад на формирование неблагоприятной эпидемиологической напряженности в отношении нарушений углеводного обмена на уровне популяции. С другой стороны, выявленные показатели дали основания утвердить, что риск развития НУО и преждевременных «конечных точек» от них сильно ассоциируется с гендерным фактором.

Увеличение относительного риска развития НУО было больше у мужчин молодого возраста, риск развития СД2 было выше уже женщин и мужчин пожилого возраста. Эти данные подчеркивают необходимость

интенсивного контроля НУО в более молодых группах населения. У этих лиц всегда отмечается повышенный риск СД2 и его осложнений.

Выявленные нами эпидданные доказательно свидетельствуют, что предиабет значительно, независимо от возраста и/или этнической принадлежности, повышает риск развития не только СД2, но и континуума от него.

Предиабет сравнительно больше индуцирует развитие СД2 и его осложнений у женщин, все виды нарушений углеводного обмена и случаи вновь выявленного СД2 достоверно высокой частотой наблюдается среди популяции женщин.

Далее, нами в эпидемиологическом исследовании на репрезентативной выборке сельского населения Андижана детально проанализированы особенности распространения различных видов нарушений углеводного обмена в связи с различными факторами риска.

В частности, использован специальный опросник Диа Хатар, который включает в себя 16 вопросов, касающихся выявлению и оценке основных факторов риска дисгликемии. Факторы риска оценивались по количеству баллов и путем их суммирования выделялись группы популяции с «предиабетом», «СД2» и «у популяции без НУО».

Установлено, что скопление факторов риска (возраст, избыточная масса тела или наличие ожирения, гестационный диабет, рождение крупного плода массой более 4кг, окружность талии и бедер, недостаточная физическая активность, недостаточное потребление овощей и фруктов, антигипертензивная терапия, перенесенный COVID-19) и/или увеличение суммарного балла DiaXatar создает предпосылки для роста распространенности всех типов гликемии - НГН, НТГ, НГН+НТГ и СД2.

Мы изучили основные факторы риска развития предиабта и СД2 в исследованной популяции сельского населения - возраста избыточной массы тела и ожирение ( $ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$ ), семейный анамнез СД (родители или братья/сестры с СД2), гестационный сахарный диабет или рождение

крупного плода в анамнезе, АГ, низкая физическая активность, дислипидемия и наличие сопутствующих заболеваний.

Такой подход к изучению факторов риска и их ассоциации с неинфекционными заболеваниями широко используются исследователями в эпидемиологических работах [10, с.329-34; 25, с.424-430; 28, с. 2472-2478].

Отмечено, что ИМТ существенно повышает частоту распространенности гликемических нарушений на всех этапах предиабета – от НГН, НТГ до СД2.

Отмечается статистически значимое негативное влияние нарушений массы тела на сахарный диабет 2-го типа. Поэтому, учитывая сравнительно высокую частоту распространенности СД2 необходимо активное участие не только эндокринологов, но и специалиста по профилактической медицине с целью своевременной профилактики развития связанных с ним СД и «конечных эпидемиологических точек».

Также было установлено сравнительно высокие показатели НвА1с, НГН и гликемии после ОГТТ имели место в популяции с предиабетом и СД2.

Предположено, что сельчане менее склонны к здоровому образу жизни (неправильное питание), в меньшей степени осведомлены о своем уровне гликемии, об необходимости первичной и вторичной профилактики и их соблюдениях.

Такого характера мнений выражали и другие исследователи [15, с.22-29; 27, с. 2905-2913; 38, с.108].

Также следует отметить, что высокие показатели ОТ, ОБ и ОТ/ОБ регистрировалось в популяции с СД2. Полученные данные свидетельствуют, что в обследованной популяции имеет место высокий риск развития нарушений углеводного обмена, поскольку среди них отмечается в более выраженной степени предрасположенность к абдоминальному ожирению.

При этом установлены особенности эпидемиологии факторов риска предиабета и его «конечной точки» в сельской популяции Андижана.

Так, всего в репрезентативной выборке сельского населения  $\geq 18-65$  лет 38,7% обследованных указали на наличие тех или иных форм гликемических нарушений, связанные с нерациональным питанием. Фактор нерационального питания определяется различной распространенностью у обследованных с гликемическими нарушениями: при НГН – 41,5%, при НТГ – 41,6%, при НГН+НТГ и СД2 – по 41,5% и 29,9% соответственно.

Также меньшей частотой определялось распространённость курения, значимо чаще встречались гликемические нарушения у лиц с гиподинамией. В качестве фактора риска употребление алкоголя определяется с частотой в наименьшей степени при нарушениях углеводного обмена.

Распространённость АГ и нарушение липидного обмена при гликемических нарушениях утверждались с частотой 30,3% и 22,7% соответственно. У каждого четвертого обследованного населения с гликемическими нарушениями имела места ИБС.

Следует подчеркнуть, что своевременное выявление этих факторов риска может способствовать более раннему проведению активных мероприятий и снижению риска развития жизнеопасных осложнений предиабета и «конечных точек» от него (смертность, инвалидность, тромбоэмболических и сердечно-сосудистых событий).

У сельских жителей исследованного региона немодифицируемые факторы риска предиабета/СД2, также наблюдались специфические эпидемиологические особенности.

Отмечено, что немодифицируемые факторы риска (возраст  $\geq 40$  лет, мужской и женской пол, наследственная предрасположенность, гестационный диабет, мёртворождённый ребёнок, рождение детей массой телой  $\geq 4$  кг) оказывают существенное влияние на формирование – НГН, НТГ, НГН+НТГ и СД2.

Так, наследственный фактор ассоциировался с предиабетом – в 76,1 % случаев и с СД2 – в 85,1% случаев. Наличие данного фактора констатируется в один раз больше у лиц с СД2 типа по сравнению предиабета. В этих

группах – лиц больных с предиабетом и СД2 распространенность гестационного диабета составляет – 3,3% и 12,6 %, частота встречаемости мёртворождённый ребёнок в анамнезе отмечалось по 0,8% и 3,45 %; рождение крупного плода (>4 кг) было отмечено по 45,1% и 39,1% соответственно у популяции с предиабетом и сахарным диабетом 2-го типа.

Считаем уместным подчеркнуть, по данным литературы, что такие исчерпывающие данные о глобальной распространенности нарушений углеводного обмена на уровне популяции нет. Это связано с тем, что в литературе более проблематичным выглядит сопоставление подобных популяционных данных по предиабету. В отношении данного термина на сегодняшний день существует разный дефицит (не менее 5), предложенных различными научными обществами и поэтому показатели преваленса на уровне популяции значительно варьируют в зависимости от того, используются его составные критерии (НГН, НТГ, повышенный уровень НвА1с) отдельно или в совокупности [15, с.22].

Наши данные в целом показали, что отмечается повышение средних значений атерогенных липидов, инсулина и Нв1с при нарушениях все видов углеводного обмена по сравнению с показателями контрольной группы. Как уже упоминалось выше, эти риск-факторы способствуют увеличению кардио-васкулярного риска и развитию риска инсулинорезистентности.

Одной из приоритетных целей нашего исследования явилось изучение степени связи нелипидных факторов риска, в частности уровней артериального давления с предиабетом и СД2 в условиях сельского региона Андижана.

При этом выявлена ассоциация увеличение распространенности НГН, НТГ, НГН+НТГ и СД2 среди лиц с артериальной гипертензией. В популяции здоровых частота распространенности АГ составила: АГ 1-й степени – 51,2%, АГ 2-й степени – 5,7%, АГ – 3-й степени – 1,6% и изолированная систолическая АГ- 26,3%. У каждого второго обследованного регистрировалась АГ, а каждого десятого – предгипертензия.

Результаты исследования в целом позволяют заключить, что предиабет и диабет в зависимости от эпидемиологических характеристик популяции Андижана требуют комплексного многофакторного воздействия на основные региональные, приоритетные популяционные звенья развития этих гликемических нарушений, ассоциированных с факторами (липидными и нелипидными) риска.

Проведенное исследование позволило выделить самых неблагоприятных факторов риска, которые способствовали высокому риску развития предиабета и СД2 в условиях сельского населения Андижана.

Нами выделены 15 приоритетных факторов риска, ответственные за развития предиабета и его «конечных точек». Они должны быть учтены при разработке профилактических программ предиабета и лишь только тогда эффект профилактических программ в отношении предиабета увеличивается до 80,00%.

Мы для сельского населения с учетом отмеченных 15 факторов риска разработали и предложили для практического использования «скрининг – сценарий и профилактическую модель предиабета, его конечной точки».

Использование стратегии данной модели приводит к 100,0% ному эпидемиолого-профилактическому эффекту. Ключевые положение этой модели: 1) правильная организация репрезентативной выборки населения для скрининга. При этом используется критерии и рекомендации ВОЗ; 2) проводится эпидемиологический, клинический и биохимический скрининг; 3) обращается особое строгое внимание (научным взором) к стандартизацию примененных методов исследований (эпидемиологических, опросных, клинических, биохимических, инструментальных, лабораторных) и адекватной оценке их по критериям ВОЗ; 4) программы должны охватить группу популяции женщин и мужчин  $\geq 18$  лет и во время скрининга нужны регулярные обращение/обучение, а также реализация индивидуальных программ профилактики (предиабета, СД2) с использованием мобильного здравоохранения.

В разработанной нами программе профилактики приоритетом является раннее выявление и контроль метаболического синдрома среди населения (ограничение употребление углеводов, регулярные физические нагрузки – 5-6 дней в недели).

Такого содержания и направления программы по международному опыту даст существенно значимые, позитивные результаты [57, с.1677-86; 67, с.1310-7; 78, с. 191-194].

Далее исходя из наших моделей профилактики и убедившись в их положительных результатах, рекомендуем, что обязательным объектом скрининга и профилактического воздействия должно являться изучение нарушение липидного обмена. В примере нами изученного региона программа скрининга и профилактики предиабета/СД2 включала доказанных 15 факторов риска. Эти факторы риска должны быть жестко контролированы с обеспечением их целевых уровней. В этих целях считается целесообразным активное применение нами разработанных шкал/ таблиц прогнозирования гликемических нарушений.

В качестве профилактических элементов предиабета нами также рекомендованы или использованы фактор постоянного общения или диспансерное наблюдение с организацией частоты визитов в центры профилактики при поликлиниках, гестационные и гликемические факторы.

Такая стратегия с использованием региональных моделей профилактики, по результатам нашего исследования среди сельского населения Андигана, в отношении популяции с разными рисками развития нарушений углеводного обмена резко снижает риск развития предиабета и его осложнений с медико-экономическим эффектом до 100,0%.

## ВЫВОДЫ

1. Определены региональные, гендерные, возрастные и эпидемиологические особенности предиабета в условиях сельского региона Андижана. Выявлено 35,7% случаев нарушений углеводного обмена среди населения Мархаматского района: распространенность НГН составила – 11,5%, НТГ – 12,6%, НГН+НТГ – 7,5% и СД2 – 4,1%. Установлено, что у лиц женского пола частота выявляемости предиабета была выше в 6,6 раз, СД 2 типа в 1,8 раз по сравнению с лицами мужского пола. Показано, что с возрастом распространённость предиабета увеличивался в 9 раз и СД 2 типа 1,5 раза
2. Определены возрастные особенности распространённости предиабета и СД2 среди мужской и женской популяции: в возрастной группе 18-34 лет – по 2,3% и 0,00% ( $P<0,01$ ), 3,6% и 0,00% ( $P<0,01$ ), в 35-44 лет – по 26,1% и 19,3%, 24,1% и 16,1% ( $P<0,05$ ), в 45-54 лет – по 18,1% и 19,3%, 32,9% и 25,0% ( $P<0,05$ ), в 55-64 лет – по 31,8% и 32,2%, 23,5% и 3,0% ( $P<0,01$ ); в  $\leq 65$  лет – по 2,0% и 29,0% ( $P<0,01$ ), 15,4% и 28,5% ( $P<0,05$ ), соответственно по отношению к общей популяции.
3. Выявлена распространённость нелипидных факторов риска нарушения углеводного обмена: среди мужской популяции 15,7 % и женское популяции 84,3 %, возраст  $\geq 40$  лет -86,2 %, рождение плода весом более 4 кг -51,8%, мёртворождённый ребёнок - 0,86 %, отягощенная наследственность по диабету-77,1%,
4. Установлена связь липидных факторов риска с: гиподинамией 49,1%, нерациональным питанием 40,2%, АГ 41,5%, дислипидемия 54,2%, избыточная масса тела 68,6%, ИБС 48,1% встречались с наибольшей частотой; а с наименьшей частотой табакокурение 3,7% и злоупотребление алкоголя 1,3%.
5. Отмечено наиболее выраженные атерогенные изменения показателей липидного обмена и инсулинорезистентности в группе предиабета и

СД в виде возрастания показателя ОХС в 1,1 раза, ЛПНП в 1,1 раза, ТГ в 1,3 раза, инсулина в 1,9 раз, НвА1с, в 1,1 раз и ОХС и ЛПНП в 1,2 раза, ТГ 1,8 раз; инсулина в 1,7 раз, НвА1с 1,5 раза соответственно по отношению к показателям популяции без НУО.

6. На основе полученных популяционных, специфических характеристик липидных и нелипидных факторов риска и особенностей их связи с предиабетом разработан и предложен «Скрининг-сценарий и профилактическая модель предиабета, его, конечных точек для сельских жителей». Учёт выявленных скрининг закономерностей в сельской популяции Андигана приведёт к раннему выявлению и профилактике НУО, что в конечном итоге послужит снижению заболеваемости и улучшит показатели диабетологической службы населения.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алимов А.В., Хайдарова Ф.А., Бердыкулова Д.М., Алимова Н.У., Садикова А.С., Юлдашева Ф.З. Сахарный диабет в Республике Узбекистан: распространенность, заболеваемость по данным статистических отчетов за последние 10 лет эпидемиология и организация службы эндокринологической помощи // Вестник ТМА. – 2019. - Спец. вып.- С.8-12.
2. Аметов А.С., Тертычная Е.А. Инсулинорезистентность и липотоксичность - две грани одной проблемы при сахарном диабете типа 2 и ожирении // Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2019. - Т.8, № 2. - С.25-33.
3. Барбараш О.Л., Воевода М.И., Галстян Г.Р. и др. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений // Российский кардиологический журнал. – 2019. - №4. – С.83-91.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. – 2016. – Т.19, №2. – С.104-12.
5. Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. Предиабет: современное состояние проблемы и возможности коррекции // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т.3, №10 (II). – С.60-67.
6. Демидова Т.Ю., Плахотняя В.М. Предиабет. Новая парадигма ранней профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Медицинский совет. – 2021. - №14. – С.124-132.
7. Корнеева М.Н., Поддубская Е.А., Марданов Б.У., Дудинская Е.Н. Ранние нарушения углеводного обмена в кардиологической практике: диагностика и лечение: пособие / Под ред. М.Н. Мамедова. - М.: ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, 2017. - 108 с.

8. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия // Ожирение и метаболизм. – 2020. -Т.17, №1. – С.48-55.
9. Макишева Р.Т. Меры, снижающие кардиоваскулярный риск при сахарном диабете и преддиабете // Вестник новых медицинских технологий. Электрон. изд. - 2017. - № 1. - С.102-109.
10. Мустафина С.В., Рымар О.Д., Малютина С.К. и др. Распространенность сахарного диабета у взрослого населения Новосибирска // Сахарный диабет. – 2017. – Т.20, №5. – С.329-34.
11. Алиева А.В., Изучение распростраенности нарушений углеводного обмена и риска их развития Узбекистане // Диссертация.- 2018.
12. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. и др. Предиабет: основные причины, симптомы, профилактика и лечение // Лекарственный вестник. – 2018. – Т.70, №2. – С.3-13.
13. Пырикова Н.В., Осипова И.В., Полякова И.Г. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения предиабета // Архивь внутренней медицины. – 2020. – Т.10. №5. – С.327-339.
14. Стандарты специализированной помощи при сахарном диабете / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. - 8-е изд. – 2017. – Т.20, №1. – С.1-121.
15. Шабалин В.В., Гринштейн Ю.И., Руф Р.Р. и др. Распространенность нарушений углеводного обмена и ассоциация с сердечно-сосудистыми заболеваниями в крупном сибирском регионе // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т.27, №5. - С. 22-29.
16. Шестакова Е.А., Лунина Е.Ю., Галстян Г.Р., Шестакова М.В., Дедов И.И. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с различными сочетаниями факторов риска сахарного диабета 2 типа в когорте пациентов исследования NATION // Сахарный диабет. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 4-11.

17. Шпаков А.О. Сигнальные системы мозга, регулируемые инсулином, ИФР-1 и лептином, в условиях преддиабета и сахарного диабета 2 типа // Цитология. – 2014. – Т.56, №11. – С.789-790.
18. Шпаков А.О., Дергач К.В. Гипергликемия, глюкагоноподобный пептид, диабет, инсулиновая резистентность, меланокортиновый рецептор, меланоцитстимулирующий гормон, мозг, нейропептид у, серотонин, соматостатин, diabetes mellitus // Цитология. – 2012. - Т.54, №10. – С.733-741.
19. ADA. Classification and Diagnosis of Diabetes Standards of medical care in diabetes-2020 // Diabetes Care. – 2020. – Vol.43, N1. - P.14-31.
20. ADA. Classification and Diagnosis of Diabetes // Diabetes Care. – 2017. - N40. – P.11-24.
21. ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. – 2019. – Vol.41, N1. – P.13-28.
22. ADA. Standards of medical care in diabetes - 2014 // Diabetes Care. – 2014. – 37, N1. – P.14–80.
23. ADA. Standards of medical care in diabetes-2011 // Diabetes Care. – 2011. – Vol.34, N1. – P.11–61.
24. Adhikari B., Mishra S.R. Culture and epidemiology of diabetes in South Asia // J. Glob. Health. – 2019. - N9. – P.020301.
25. Aghili R., Polonsky W.H., Valojerdi A.E., Malek M., Keshtkar A.A et al. Type 2 diabetes: model of factors associated with glycemic control // Can. J. Diabetes. – 2016. - N40. – P.424–430.
26. Agnoli C., Pounis G., Krogh V. Chapter 4 - Dietary Pattern Analysis // In: Analysis in Nutrition Research / ed. G. Pounis. - Academic Press; 2019. - p. 75–101.
27. Ahn C.H., Min S.H., Lee D.H. et al. Hemoglobin Glycation Index Is Associated with Cardiovascular Diseases in People With Impaired Glucose Metabolism // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2017. - N102. – P.2905–2913.
28. Aikens J.E. Prospective associations between emotional distress and poor outcomes in type 2 diabetes // Diabetes Care. – 2012. - N35. – P.2472–2478.

29. Astrup A., Carraro R., Finer N., Harper A., Kunesova M. et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide // *Int. J. Obes. (Lond.)*. – 2012. - N36. – P.843-854.
30. Astrup A., Rössner S., Van Gaal L., Rissanen A., Niskanen L. et al. NN8022-1807 Study Group. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Lancet*. – 2009. - N374. – P.1606–1616.
31. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review // *World J. Diabetes*. – 2015. – Vol.6, N2. – P.296-303.
32. Barrett E.J., Wang H., Upchurch C.T., Liu Z. Insulin regulates its own delivery to skeletal muscle by feed-forward actions on the vasculature // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2011. - N301. – P.252–63.
33. Bannasar-Veny M., Fresneda S., López-González A. Lifestyle and Progression to Type 2 Diabetes in a Cohort of Workers with Prediabetes // *Nutrients*. – 2020. – Vol.12, N5. – P.1538.
34. Bisht B., Srinivasan K., Dey C.S. In vivo inhibition of focal adhesion kinase causes insulin resistance // *J. Physiol.* – 2008. - N586. – P.3825–37.
35. Bloomgarden Z.T. American College Of Endocrinology Pre-Diabetes Consensus Conference: part one // *Diabetes Care*. – 2008. - N31. – P.2062–2069.
36. Bonner J.S., Lantier L., Hasenour C.M., James F.D., Bracy D.P., Wasserman D.H. Muscle-specific vascular endothelial growth factor deletion induces muscle capillary rarefaction creating muscle insulin resistance // *Diabetes*. – 2013. - N62. – P.572–80.
37. Bonner J.S., Lantier L., Hocking K.M. et al. Relaxin treatment reverses insulin resistance in mice fed a high-fat diet // *Diabetes*. – 2013. - N62. – C.3251–60.
38. Brož J., Malinová J., Nunes M.A. et al. Prevalence of diabetes and prediabetes and its risk factors in adults aged 25-64 in the Czech Republic: a cross-sectional study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2020. - N170. – C.108470.

39. Cai X., Zhang Y., Li M. et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis // *BMJ*. – 2020. - N370. – C.2297.
40. Caporali A., Meloni M., Vollenkle C., Bonci D., Sala-Newby G.B. et al. Deregulation of microRNA-503 contributes to diabetes mellitus-induced impairment of endothelial function and reparative angiogenesis after limb ischemia // *Circulation*. - 2011. - N123. – C.282–91.
41. Carlsson L.M., Peltonen M., Ahlin S. et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects // *N. Engl. J. Med.* – 2012. - N367. – C.695–704.
42. Cea-Soriano L., Pulido J., Franch-Nadal J. et al. Mediterranean diet and diabetes risk in a cohort study of individuals with prediabetes: propensity score analyses // *Diabet Med.* – 2022. – Vol.39, N6. - e14768.
43. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States, 2014. - Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2014. – C.1-7.
44. Ceriello A., Esposito K., Testa R., Bonfigli A.R., Marra M., Giugliano D. The possible protective role of glucagon-like peptide 1 on endothelium during the meal and evidence for an “endothelial resistance” to glucagon-like peptide 1 in diabetes // *Diabetes Care*. – 2011. - N34. – C.697–702.
45. Chai W., Fu Z., Aylor K.W., Barrett E.J., Liu Z. Liraglutide prevents microvascular insulin resistance and preserves muscle capillary density in high-fat diet-fed rats // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2016. - N311. – C.640–8.
46. Chandrupatla S.G., Khalid I., Muthuluri T. et al. Diabetes and prediabetes prevalence among young and middle-aged adults in India, with an analysis of geographic differences: findings from the National family health survey // *Epidemiol. Health.* – 2020. - N42. - e2020065.
47. Cheung B.M., Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2012. – Vol.14, N2. – C.160–166.

48. Chiu J.D., Richey J.M., Harrison L.N., et al. Direct administration of insulin into skeletal muscle reveals that the transport of insulin across the capillary endothelium limits the time course of insulin to activate glucose disposal // *Diabetes*. – 2008. - N57. – C.828–35.
49. Choi P.J., Brunt V.E., Fujii N., Minson C.T. New approach to measure cutaneous microvascular function: an improved test of NO-mediated vasodilation by thermal hyperemia // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 2014. - N117. – C.277–83.
50. Crewe C., An Y.A., Scherer P.E. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis // *J. Clin. Invest.* – 2017. - N127. – C.74–82.
51. Coletta D.K., Mandarino L.J. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance from the outside in: extracellular matrix, the cytoskeleton, and mitochondria // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2011. - N301. – C.749–55.
52. Dagogo-Jack S., Umekwe N., Brewer A.A., Owei I., Mupparaju V., Rosenthal R. et al. Outcome of lifestyle intervention in relation to duration of pre-diabetes: the Pathobiology and Reversibility of Prediabetes in a Biracial Cohort (PROP-ABC) study // *BMJ open diabetes research & care*. – 2022. – Vol.10, N2. – e002748.
53. da Silva A.A., do Carmo J.M., Li X., Wang Z., Mouton A.J., Hall J.E. Role of hyperinsulinemia and insulin resistance in hypertension: metabolic syndrome revisited // *Can J. Cardiol.* – 2020. - N36. – C.671–82.
54. Davis P.J., Liu M., Sherman S. et al. HbA1c, lipid profiles and risk of incident type 2 Diabetes in United States Veterans // *PLoS One*. – 2018. – Vol.13. - N9. - e0203484.
55. DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C., Banerji M., Bray G.A. Study AN Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance // *N. Engl. J. Med.* – 2011. - N364. – C.1104–15.
56. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Punthakee Z., Goldenberg R., Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of

Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome // Can. J. Diabetes. – 2018. – Vol.42, Suppl 1. – C.10-15.

57. Diabetes Prevention Program Research G., Knowler W.C., Fowler S.E. et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study // *Lancet.* – 2009. - N374. – C.1677–86.

58. Diabetes Prevention Program Research G. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2015. - N3. – C.866–75.

59. DREAM Trial Investigators, Dagenais G.R., Gerstein H.C. et al. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial // *Diabetes Care.* – 2008. - N31. – C.1007–1014.

60. Emanuel A.L., Meijer R.I., Muskiet M.H., van Raalte D.H., Eringa E.C., Serne E.H. Role of Insulin-Stimulated Adipose Tissue Perfusion in the Development of Whole-Body Insulin Resistance // *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* – 2017. - N37. – C.411–418.

61. Emerging Risk Factors C., Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // *Lancet.* – 2010. - N375. – C.2215–22.

62. Ezquerra-Lazaro I., Cea-Soriano L., Giraldez-Garcia C., Ruiz A. et al. Lifestyle factors do not explain the difference on diabetes progression according to type of prediabetes: Results from a Spanish prospective cohort of prediabetic patients // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2019. - N153. – P.66–75.

63. Fares S., Said M.S.M., Ibrahim W. et al. Accuracy of salivary glucose assessment in diagnosis of diabetes and prediabetes // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2019. – Vol.13, N2. – P.1543-1547.

64. Filippatos T.D., Panagiotakos D.B., Georgousopoulou E.N. et al. Mediterranean Diet and 10-year (2002–2012) Incidence of Diabetes and Cardiovascular Disease in Participants with Prediabetes: The ATTICA study. The review of diabetic studies. // RDS. – 2016. – Vol.13, N4. – P.226–35.
65. Fisher L., Mullan J.T., Arian P., Glasgow R.E., Hessler D., Masharani U. Diabetes distress but not clinical depression or depressive symptoms is associated with glycemic control in both cross-sectional and longitudinal analyses // Diabetes Care. – 2010. - N33. – P.23–28.
66. Flammer A.J., Anderson T., Celermajer D.S. et al. et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice // Circulation. – 2012. - N126. – P.753–67.
67. Ford E.S., Zhao G., Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence // J. Am. Coll Cardiol. – 2010. - N55. – P.1310–7.
68. Fox C.S., Golden S.H., Anderson C. et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence // Diabetes Care. – 2015. - N38. – P.1777–1803.
69. Frayn K.N., Karpe F. Regulation of human subcutaneous adipose tissue blood flow // Int. J. Obes. (Lond). – 2014. - N38. – P.1019–26.
70. Galaviz K.I., Weber M.B., Suvada K.B., Gujral U.P., Wei J., Merchant R. et al. Interventions for Reversing Prediabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis // Am. J. Prev. Med. – 2022. – Vol.62, N4. – P.614–625.
71. Garvey W.T., Ryan D.H., Henry R. et al. Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended release // Diabetes Care. – 2014. - N37. – P.912–21.
72. Genuth S., Kahn R. A step backward--or is it forward? // Diabetes Care. – 2008. - N31. – P.1093–1096.
73. Geva M., Shlomain G., Berkovich A. The association between fasting plasma glucose and glycated hemoglobin in the prediabetes range and future development of hypertension // Cardiovasc Diabetol. – 2019. – Vol.18, N1. – P.53.

74. Giráldez-García C., Cea-Soriano L., Albaladejo R. et al. The heterogeneity of reversion to normoglycemia according to prediabetes type is not explained by lifestyle factors // *Sci Rep.* – 2021. - N11. – P.1–11.

75. Glechner A., Keuchel L., Affengruber L. et al. Effects of lifestyle changes on adults with prediabetes: a systematic review and meta-analysis // *Prim. Care Diabetes.* – 2018. - N12. – P.393–408.

76. Gong Q., Gregg E.W., Wang J. et al. Long-term effects of a randomised trial of a 6-year lifestyle intervention in impaired glucose tolerance on diabetes-related microvascular complications: the China Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study // *Diabetologia.* – 2011. - N54. – P.300–307.

77. Gong Q., Zhang P., Wang J., Ma J., An Y., Chen Y. et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. - N6. – P.452–461.

78. Gosmanov A.R., Wan J. Low positive predictive value of hemoglobin A1c for diagnosis of prediabetes in clinical practice // *Am. J. Med. Sci.* – 2014. - N348. – P.191–194.

79. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al., Group TS Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes // *New England J. Med.* – 2015. - N373. – P.232–42.

80. Guariguata L., Whiting D.R., Hambleton I., Beagley J., Linnenkamp U., Shaw J.E. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2014. - N103. – P.137–49.

81. Guo F., Moellering D.R., Garvey W.T. Use of HbA1c for diagnoses of diabetes and prediabetes: comparison with diagnoses based on fasting and 2-hr glucose values and effects of gender, race, and age // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2014. - N12. – P.258–268.

82. Hayward R.A., Reaven P.D., Wiitala W.L. et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2015. - N372. – P.2197–2206.

83. He F. Diets with a low glycaemic load have favourable effects on prediabetes progression and regression: a prospective cohort study // *J. Hum. Nutr. Diet.* – 2018. – Vol.31, N3. – P.292–300.

84. Heianza Y., Hara S., Arase Y., Saito K. et al. HbA1c 5·7-6·4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study // *Lancet.* – 2011. - N378. – P.147–155.

85. Hemmingsen B., Gimenez-Perez G., Mauricio D., Roque I.F.M., Metzendorf M.I. Richter B. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus // *The Cochrane database of systematic reviews.* – 2017. - N12. - CD003054.

86. Hendrix J.K., Aikens J.E., Saslow L.R. Dietary weight loss strategies for self and patients: a cross-sectional survey of female physicians // *Obes. Med.* – 2020. - N17. – P.100158.

87. Hopkins N.D., Cuthbertson D.J., Kemp G.J., Pugh C., Green D.J., Cable N.T., Jones H. Effects of 6 months glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment on endothelial function in type 2 diabetes mellitus patients // *Diabetes, Obesity & Metabolism.* – 2013. - N15. – P.770–3.

88. Hopper I., Billah B., Skiba M., Krum H. Prevention of diabetes and reduction in major cardiovascular events in studies of subjects with prediabetes: meta-analysis of randomised controlled clinical trials // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2011. - N18. – P.813–823.

89. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes - present and future perspectives // *Clin. Diabetes Endocrinol.* – 2019. - N5. – P.5.

90. Hou Yi-Ch., Li J.-Y., Chen J.-H. et al. Short Mediterranean diet screener detects risk of prediabetes in Taiwan, a cross-sectional study // *Sci Rep.* – 2023. – Vol.13, N1. – P.1220.

91. Huang D., Refaat M., Mohammedi K. Macrovascular complications in patients with diabetes and prediabetes // *Biomed. Res. Int.* – 2017. - N2017. – P.7839101–9.
92. Huang Y., Cai X., Mai W., Li M., Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* – 2016. - N355. – P.i5953.
93. Hynes R.O. The extracellular matrix: not just pretty fibrils // *Science.* – 2009. - N326. – P.1216–9.
94. Inoue M., Jiang Y., Barnes R.H. et al. Thrombospondin 1 mediates high-fat diet-induced muscle fibrosis and insulin resistance in male mice // *Endocrinology.* – 2013. - N154. – P.4548–59.
95. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas.* - Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. - <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
96. International Diabetes Federation. *IDF diabetes Atlas-10.* - 2021. - <https://diabetesatlas.org/>
97. International Expert Committee. International expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes // *Diabetes Care.* – 2009. - N32. – P.1327–34.
98. Investigators O.T., Gerstein H.C., Bosch J. et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia // *N. Engl. J. Med.* – 2012. - N367. – P.319–28.
99. Jiménez-Lucena R., Camargo A., Alcalá-Díaz J.F. et al. A plasma circulating miRNAs profile predicts type 2 diabetes mellitus and prediabetes: from the CORDIOPREV study // *Exp. Mol. Med.* – 2018. – Vol.50, N12. – P. 168.
100. Kang L., Lantier L., Kennedy A., Bonner J.S., Mayes W.H. et al. Hyaluronan accumulates with high-fat feeding and contributes to insulin resistance // *Diabetes.* – 2013. - N62. – P.1888–96.

101. Kang L., Mayes W.H., James F.D., Bracy D.P., Wasserman D.H. Matrix metalloproteinase 9 opposes diet-induced muscle insulin resistance in mice // *Diabetologia*. – 2014. - N57. – P.603–13.

102. Kang L., Mokshagundam S., Reuter B. et al. Integrin-Linked Kinase in Muscle Is Necessary for the Development of Insulin Resistance in Diet-Induced Obese Mice // *Diabetes*. – 2016. - N65. – P.1590–600.

103. Kawamori R., Tajima N., Iwamoto Y., Kashiwagi A., Shimamoto K., Kaku K. Voglibose Ph-3 Study G Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance // *Lancet*. – 2009. - N373. – P.1607–14.

104. Kerrison G., Gillis R.B., Jiwani S.I., Alzahrani Q., Kok S., Harding S.E. et al. The Effectiveness of Lifestyle Adaptation for the Prevention of Prediabetes in Adults: A Systematic Review // *J. Diabetes Res*. – 2017. – 2017. – P.8493145.

105. Kim C.-H., Kim H.-K., Kim E.-H. et al. Risk of progression to diabetes from prediabetes defined by HbA1c or fasting plasma glucose criteria in Koreans // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2016. - N118. – P.105–11.

106. Kodama K., Toda K., Morinaga S., Yamada S., Butte A.J. Anti-CD44 antibody treatment lowers hyperglycemia and improves insulin resistance, adipose inflammation, and hepatic steatosis in diet-induced obese mice // *Diabetes*. – 2015. - N64. – P.867–75.

107. Kolb H., Stumvoll M., Kramer W., Kempf K., Martin S. Insulin translates unfavourable lifestyle into obesity // *BMC Med*. – 2018. - N16. – P.232.

108. Kopf S., Groener J.B., Kender Z. et al. Deep phenotyping neuropathy: an underestimated complication in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes associated with albuminuria // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2018. - N146. – P.191–201.

109. Kubota T., Kubota N., Kumagai H., Yamaguchi S., Kozono H. et al. Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle // *Cell Metab*. – 2011. - N13. – P.294–307.

110. Kyrou I., Tsigos C., Mavrogianni C. et al. Sociodemographic and lifestyle-related risk factors for identifying vulnerable groups for type 2 diabetes: a narrative review with emphasis on data from Europe // *BMC Endocr. Disord.* – 2020. - N20. – P.134.
111. le Roux C.W., Astrup A., Fujioka K. et al. Group SOPN-S 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial // *Lancet.* – 2017. - N389. – P.1399–1409.
112. Leo C.H., Jelinic M., Ng H.H., Marshall S.A., Novak J., Tare M., Conrad K.P., Parry L.J. Vascular actions of relaxin: nitric oxide and beyond // *Br. J. Pharmacol.* – 2017. - N174. – P.1002–1014.
113. Li G., Zhang P., Wang J., Gregg E.W., Yang W. et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study // *Lancet.* – 2008. - N371. – P.1783–1789.
114. Li Y., Song Y.H., Li F., Yang T., Lu Y.W., Geng YJ. MicroRNA-221 regulates high glucose-induced endothelial dysfunction. – *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2009. - N381. – P.81–3.
115. Lily M., Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis // *Can Fam. Physician.* – 2009. - N55. – P.363–369.
116. Lindstrom J., Peltonen M., Eriksson J.G., Ilanne-Parikka P., Aunola S., Keinanen-Kiukaanniemi S. et al. Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) // *Diabetologia.* – 2013. – Vol.56, N2. – P.284–293.
117. Liu Y., Guo H., Wang Q., Chen J., Xuan Y., Xu J. et al. Short-term effects of lifestyle intervention in the reversion to normoglycemia in people with prediabetes // *Prim. Care Diabetes.* – 2022. – Vol.16, N1. – P.168–172.
118. Ludwig D.S., Ebbeling C.B. The carbohydrate-insulin model of obesity: beyond “calories in, calories out” // *JAMA Intern Med.* – 2018. - N178. – P.1098–1103.

119. Mahat R.K., Singh N., Rathore V. Association of myeloperoxidase with cardiovascular disease risk factors in prediabetic subjects // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2019. – Vol.13, N1. – P.396-400.

120. Mahat R.K., Singh N., Rathore V. et al. Cross-sectional correlates of oxidative stress and inflammation with glucose intolerance in prediabetes // *Diabetes Metab Syndr.* – 2019. – Vol.13, N1. – P.616-621.

121. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A. et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes // *N Engl. J. Med.* – 2016. – Vol.375, N19. – P.1834-1844.

122. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol.375. – P.311–22.

123. McDonagh M.S., Selph S., Ozpinar A., Foley C. Systematic review of the benefits and risks of metformin in treating obesity in children aged 18 years and younger // *JAMA Pediatr.* – 2014. - N168. – P.178–184.

124. Mirmiran P., Hosseini Sh., Bahadoran Z., Azizi F. Dietary pattern scores in relation to pre-diabetes regression to normal glycemia or progression to type 2 diabetes: a 9-year follow-up // *BMC Endocr Disord.* – 2023. Vol.23, N1. – P.20.

125. Mostafa S.A., Khunti K., Srinivasan B.T. et al. The potential impact and optimal cut-points of using glycated haemoglobin, HbA1c, to detect people with impaired glucose regulation in a UK multi-ethnic cohort // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2010. - N90. – P.100–8.

126. Munkhaugen J., Hjelmæsæth J., Otterstad J.E. et al. Managing patients with prediabetes and type 2 diabetes after coronary events: individual tailoring needed - a cross-sectional study // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2018. - Vol.18, N1. – P.160.

127. Munkhaugen J., Sverre E., Peersen K., Gjertsen E., Gullestad L. et al. The role of medical and psychosocial factors for unfavourable coronary risk factor control // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2015. - N50. – P.1–32.

128. Muse E.D., Feldman D.I., Blaha M.J. et al. The association of resistin with cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Atherosclerosis*. – 2015. - N239. – P.101–8.
129. Najafi-Shoushtari S.H., Kristo F., Li Y. et al. MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis // *Science*. – 2010. - N328. – P.1566–9.
130. Nguyen T.T., Wang J.J., Islam F.M. et al. Retinal arteriolar narrowing predicts incidence of diabetes: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) Study // *Diabetes*. – 2008. - N57. – P.536–539.
131. Nolan C.J., Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: time for a conceptual framework shift // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2019. – 16. – P.118–127.
132. Paneni F., Luscher T.F. Cardiovascular Protection in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Review of Clinical Trial Results Across Drug Classes // *Am. J. Cardiol.* – 2017. - N120. – P.17–27.
133. Paprott R., Schaffrath Rosario A., Busch M.A. et al. Association between hemoglobin A1c and all-cause mortality: results of the mortality follow-up of the German National health interview and examination survey 1998 // *Diabetes Care*. – 2015. - N38. – P.249–56.
134. Paprott R., Scheidt-Nave C., Heidemann C. Determinants of Change in Glycemic Status in Individuals with Prediabetes: Results from a Nationwide Cohort Study in Germany // *J. Diabetes Res.* – 2018. - N2018. – P.5703652.
135. Perreault L., Kahn S.E., Christophi C.A. et al. Regression from pre-diabetes to normal glucose regulation in the diabetes prevention program // *Diabetes Care*. – 2009. – N32. – P.1583–8.
136. Perreault L., Pan Q., Mather K.J. et al. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the diabetes prevention program outcomes study // *Lancet*. – 2012. - N379. – P.2243–51.

137. Perreault L., Temprosa M., Mather K.J. et al. Diabetes Prevention Program Research G Regression from prediabetes to normal glucose regulation is associated with reduction in cardiovascular risk: results from the Diabetes Prevention Program outcomes study // *Diabetes Care*. – 2014. - N37. – P.2622–31.
138. Pestoni G., Riedl A., Breuninger T.A., Wawro N., Krieger J.P., Meisinger C. et al. Association between dietary patterns and prediabetes, undetected diabetes or clinically diagnosed diabetes: results from the KORA FF4 study // *Eur. J. Nutr.* – 2021. – Vol.60, N5. – P.2331–2341.
139. Pfister R., Sharp S.J., Luben R. et al. No evidence of an increased mortality risk associated with low levels of glycated haemoglobin in a non-diabetic UK population // *Diabetologia*. – 2011. - N54. – P.2025–32.
140. Plantinga L.C., Crews D.C., Coresh J. et al.; CDC CKD Surveillance Team. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. - N5. – P.673–682.
141. Poy M.N., Hausser J., Trajkovski M. et al. miR-375 maintains normal pancreatic alpha- and beta-cell mass // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. – 2009. - N106. – P.5813–8.
142. Priscilla S., Nanditha A., Simon M. et al. A pragmatic and scalable strategy using mobile technology to promote sustained lifestyle changes to prevent type 2 diabetes in India-Outcome of screening // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2015. - N110. – P.335–40.
143. Putz Z., Tabák A.G. et al. Noninvasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance // *Diabetes Care*. – 2009. - N32. – P.181–183.
144. Ramachandran A., Snehalatha C., Mary S. et al. Pioglitazone does not enhance the effectiveness of lifestyle modification in preventing conversion of impaired glucose tolerance to diabetes in Asian Indians: results of the Indian Diabetes Prevention Programme-2 (IDPP-2) // *Diabetologia*. – 2009. - N52. – P.1019–1026.

145. Robbiati C., Putoto G., Da Conceição N. et al. Diabetes and pre-diabetes among adults reaching health centers in Luanda, Angola: prevalence and associated factors // *Sci Rep.* – 2020. - N10. – P.4565.
146. Rosenstock J., Klaff L.J., Schwartz S., Northrup J., Holcombe J.H., Wilhelm K., Trautmann M. Effects of exenatide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without pre-diabetes // *Diabetes Care.* – 2010. - N33. – P.1173–1175.
147. Rayner K.J., Suarez Y., Davalos A., Parathath S., Fitzgerald M.L. et al. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis // *Science.* – 2010. - N328. – P.1570–3.
148. Ridderstrale W., Saluveer O., Carlstrom M., Jern S., Hrafnkelsdottir T.J. The impaired fibrinolytic capacity in hypertension is unaffected by acute blood pressure lowering // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2011. - N32. – P.399–404.
149. Robbiati C., Putoto G., Da Conceição N. et al. Diabetes and pre-diabetes among adults reaching health centers in Luanda, Angola: prevalence and associated factors // *Sci Rep.* – 2020. - N10. – P.4565.
150. Rome S. Are extracellular microRNAs involved in type 2 diabetes and related pathologies? // *Clin. Biochem.* – 2013. - N46. – P.937–45.
151. Saito T., Watanabe M., Nishida J. et al.; Zensharen Study for Prevention of Lifestyle Diseases Group. Lifestyle modification and prevention of type 2 diabetes in overweight Japanese with impaired fasting glucose levels: a randomized controlled trial // *Arch. Intern. Med.* – 2011. - N171. – P.1352–1360.
152. Sakurai M., Saitoh S., Miura K. et al. HbA1C and the risks for all-cause and cardiovascular mortality in the general Japanese population: nippon DATA90 // *Diabetes Care.* – 2013. - N36. – P.3759–65.
153. Sallar A., Dagogo-Jack S. Regression from prediabetes to normal glucose regulation: State of the science // *Exp. Biol. Med.* – 2020. – Vol.245, N10. – P.889–896.
154. Sandqvist M., Strindberg L., Schmelz M., Lonroth P., Jansson P.A. Impaired delivery of insulin to adipose tissue and skeletal muscle in obese women

with postprandial hyperglycemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. - N96. – P.1320–4.

155. Saremi A., Schwenke D.C., Buchanan T.A. et al. Pioglitazone slows progression of atherosclerosis in prediabetes independent of changes in cardiovascular risk factors // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2013. - N33. – P.393–9.

156. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // *Lancet.* – 2010. - N375. – P.2215–2222.

157. Sarwar M., Samuel C.S., Bathgate R.A., Stewart D.R., Summers R.J. Serelaxin-mediated signal transduction in human vascular cells: bell-shaped concentration-response curves reflect differential coupling to G proteins // *Br. J. Pharmacol.* – 2015. - N172. – P.1005–19.

158. Schneider A.L., Kalyani R.R., Golden S. et al. Diabetes and Prediabetes and Risk of Hospitalization: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Diabetes Care.* – 2016. - N39. – P.772–9.

159. Selvin E., Steffes M.W., Zhu H. et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults // *N. Engl. J. Med.* – 2010. - N362. – P.800–11.

160. Seshasai S.R., Kaptoge S., Thompson A. et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death // *N. Engl. J. Med.* – 2011. - N364. – P.829–841.

161. Shakya P., Shrestha A., Karmacharya B.M. et al. Prevalence of prediabetes and associated factors of prediabetic stages: a cross-sectional study among adults in Nepal // *BMJ.* – 2022. – Vol.12, N12. - e064516.

162. Shen X.-M., Huang Y.-Q., Zhang X.-Y., Tong X.-Q., Zheng P.-F., Shu L. Association between dietary patterns and prediabetes risk in a middle-aged Chinese population // *Nutrition J.* – 2020. – Vol.19, N1. – P.1-12.

163. Sherajee S.J., Fujita Y., Rafiq K. et al. Aldosterone induces vascular insulin resistance by increasing insulin-like growth factor-1 receptor and hybrid receptor // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. - N32. – P.257–63.
164. Shrestha N., Mishra S.R., Ghimire S. et al. Burden of diabetes and prediabetes in Nepal: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Ther.* – 2020. - N11. – P.1935–46.
165. Sjöström L., Peltonen M., Jacobson P. et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events // *JAMA.* – 2012. - N307. – P.56–65.
166. Slentz C.A., Bateman L.A., Willis L.H. et al. Effects of exercise training alone vs a combined exercise and nutritional lifestyle intervention on glucose homeostasis in prediabetic individuals: a randomised controlled trial // *Diabetologia.* – 2016. – Vol.59, N10. – P.2088–2098.
167. Sorensen B.M., Houben A.J., Berendschot T.T. et al. Prediabetes and Type 2 Diabetes Are Associated with Generalized Microvascular Dysfunction: The Maastricht Study // *Circulation.* – 2016. - N134. – P.1339–1352.
168. Stefan N., Fritsche A., Schick F., Haring H.U. Phenotypes of prediabetes and stratification of cardiometabolic risk // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2016. - N4. – P.789–798.
169. Tabák A.G., Herder C., Rathmann W. et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development // *Lancet.* – 2012. - N379. – P.2279–90.
170. Tasyurek H.M., Altunbas H.A., Balci M.K., Sanlioglu S. Incretins: their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2014. - N30. – P.354–371.
171. Tesauro M., Schinzari F., Adamo A. et al. Effects of GLP-1 on forearm vasodilator function and glucose disposal during hyperinsulinemia in the metabolic syndrome // *Diabetes Care.* – 2013. - N36. – P.683–9.
172. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care.* – 2010. - N33. – P.2285–2293.

173. Thomas G., Sehgal A.R., Kashyap S.R., Srinivas T.R., Kirwan J.P., Navaneethan S.D. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. - N6. – P.2364–2373.

174. Toi P.L., Anothaisintawee T., Chaikledkaew U., Briones J.R., Reutrakul S., Thakkinstian A. Preventive Role of Diet Interventions and Dietary Factors in Type 2 Diabetes Mellitus: An Umbrella Review // *Nutrients.* – 2020. – Vol.12, N9. – P.2722.

175. Ton T.T., Tran A.T.N., Do I.T. et al. Trends in prediabetes and diabetes prevalence and associated risk factors in Vietnamese adults // *Epidemiol. Health.* – 2020. - N42. - e2020029.

176. van 't Riet E., Alsema M., Rijkelijhuizen J.M., Kostense P.J., Nijpels G., Dekker J.M. Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population: the new Hoorn study // *Diabetes Care.* – 2010. - N3. – P.61–66.

177. Varma V., McGehee Yao-Borengasser A., Bodles A.M., Rasouli N., Phanavanh B. et al. Thrombospondin-1 is an adipokine associated with obesity, adipose inflammation, and insulin resistance // *Diabetes.* – 2008. - N57. – P.432–9.

178. Varma V., McGehee Yao-Borengasser A., Rasouli N., Nolen G.T. et al. Muscle inflammatory response and insulin resistance: synergistic interaction between macrophages and fatty acids leads to impaired insulin action // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 200. - N296. – P.1300–10.

179. Villeneuve L.M., Kato M., Reddy M.A., Wang M., Lanting L., Natarajan R. Enhanced levels of microRNA-125b in vascular smooth muscle cells of diabetic db/db mice lead to increased inflammatory gene expression by targeting the histone methyltransferase Suv39h1 // *Diabetes.* – 2010. - N59. – P.2904–15.

180. Viscogliosi G., Cipriani E., Liguori M.L., Marigliano B., Saliola M., Ettore E. et al. Mediterranean dietary pattern adherence: associations with prediabetes, metabolic syndrome, and related microinflammation // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2013. – Vol.11, N3. – P.210–216.

181. Vistisen D., Witte D.R., Brunner E.J. et al. Risk of Cardiovascular Disease and Death in Individuals with Prediabetes Defined by Different Criteria: The Whitehall II Study // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol.41, N4. – P.899-906.
182. Wang G., Radovick S., Xu X. et al. Strategy for early identification of prediabetes in lean populations: New insight from a prospective Chinese twin cohort of children and young adults // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2018. - N146. – P.101-110.
183. Wang X.H., Qian R.Z., Zhang W., Chen S.F., Jin H.M., Hu R.M. MicroRNA-320 expression in myocardial microvascular endothelial cells and its relationship with insulin-like growth factor-1 in type 2 diabetic rats // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol* – 2009. - N36. – P.181–8.
184. Wasserman D.H., Wang T.J., Brown N.J. The Vasculature in Prediabetes Affiliations expand // *Circ Res*. – 2018. - 122(8):1135-1150.
185. Wentworth J.M., Hensman T., Playfair J. et al. Laparoscopic adjustable gastric banding and progression from impaired fasting glucose to diabetes // *Diabetologia*. – 2014. - N57. – P.463–8.
186. Wheatley S.D., Deakin T.A., Arjomandkhah N.C., Hollinrake P.B., Reeves T.E. Low carbohydrate dietary approaches for people with type 2 diabetes—a narrative review // *Front Nutr*. – 2021. - N8. – P.415.
187. Wiebe N., Ye F., Crumley E.T., Bello A., Stenvinkel P., Tonelli M. Temporal associations among body mass index, fasting insulin, and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Netw Open*. – 2021. - N4. - e211263.
188. Williams A.S., Kang L., Wasserman D.H. The extracellular matrix and insulin resistance // *Trends Endocrinol. Metab*. – 2015. - N26. – P.357–66.
189. Williams A.S., Kang L., Zheng J. et al. Integrin alpha1-null mice exhibit improved fatty liver when fed a high fat diet despite severe hepatic insulin resistance // *J. Biol. Chem*. – 2015. -N290. – P.6546–57.

190. Williams A.S., Trefts E., Lantier L., Grueter C.A., Bracy D.P. et al. Integrin-Linked Kinase Is Necessary for the Development of Diet-Induced Hepatic Insulin Resistance // *Diabetes*. – 2017. - N66. – P.325–334.

191. Williams I.M., Valenzuela F.A., Kahl S.D., Ramkrishna D., Mezo A.R. et al. Insulin exits skeletal muscle capillaries by fluid-phase transport // *J. Clin. Invest.* – 2018. – Vol.128, N2. – P.699-714.

192. World Health Organization, World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. - Geneva: World Health Organization; 2006. - P. 1–50.

193. Xu M., Li X.Y., Wang J.G. et al. Retinol-binding protein 4 is associated with impaired glucose regulation and microalbuminuria in a Chinese population // *Diabetologia*. – 2009. - N52. – P.1511–1519.

194. Xu X.Y., Leung A.Y.M., Smith R., Wong J.Y.H., Chau P.H., Fong D.Y.T. The relative risk of developing type 2 diabetes among individuals with prediabetes compared with individuals with normoglycaemia: Meta-analysis and meta-regression // *J. Adv. Nurs.* – 2020. – Vol.76, N12. – P.3329–3345.

195. Yadav H., Quijano C., Kamaraju A.K. et al. Protection from obesity and diabetes by blockade of TGF-beta/Smad3 signaling // *Cell Metab.* – 2011. - N14. – P.67–79.

196. Yeboah J., Bertoni A.G., Herrington D.M., Post W.S., Burke G.L. Impaired fasting glucose and the risk of incident diabetes mellitus and cardiovascular events in an adult population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. - N58. – P.140–146.

197. Yoon U., Kwok L.L., Magkidis A. Efficacy of lifestyle interventions in reducing diabetes incidence in patients with impaired glucose tolerance: a systematic review of randomized controlled trials // *Metabolism: clinical and experimental*. – 2013. – Vol.62, N2. – P.303–14.

198. Yoshida N., Miyake T., Yamamoto S. et al. The Serum Creatinine Level Might Be Associated with the Onset of Impaired Fasting Glucose: A

Community-based Longitudinal Cohort Health Checkup Study // Intern. Med. – 2019. – Vol.58, N4. – P.505-510.

199. Yuzbashian E., Asghari G., Mirmiran P., Chan C.B., Azizi F. Changes in dairy product consumption and subsequent type 2 diabetes among individuals with prediabetes: Tehran Lipid and Glucose Study // Nutrition J. – 2021. – Vol.20, N1. – P.88.

200. Zhang Y., Fu Y., Mu Y.M., Huang Y., Xuan J. Network Meta-analysis of the Therapeutic Effects of Hypoglycemic Drugs and Intensive Lifestyle Modification on Impaired Glucose Tolerance // Clin. Ther. – 2021. – Vol.43, N9. – P.1524–1556.

201. Zhang X., Gregg E.W., Williamson D.F. et al. A1C level and future risk of diabetes: A systematic review // Diabetes Care. – 2010. - N33. – P.1665-1673.

202. Zinman B., Harris S.B., Neuman J., Gerstein H.C., Retnakaran R.R., Raboud J., Qi Y., Hanley A.J. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study // Lancet. – 2010. - N376. – P.103–11.

