

На правах рукописи

КОВАЛЕВА

Юлия Александровна

**ОСНОВНЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И АНАЛИЗ
МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

14.01.02 - Эндокринология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2010

Работа выполнена в ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского Министерства Здравоохранения Московской области»

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Древаль Александр Васильевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Галстян Гагик Радикович

Доктор медицинских наук, профессор

Петунина Нина Александровна

Ведущая организация:

ГОУ ВПО «Российский Государственный Медицинский Университет Росздрава»

Защита состоится 24 ноября 2010 года в 14 часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.126.01 при ФГУ «Эндокринологический Научный Центр Росмедтехнологий»

по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий

Автореферат разослан 15 октября 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Е.А. Трошина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Сахарный диабет (СД) является важной медико-социальной проблемой в первую очередь вследствие его высокой распространенности: к 2030 году ожидается увеличение больных СД до 438 млн человек (7,8%) (IDF, 2009). В России в настоящее время зарегистрировано более 2,5 млн больных СД (Дедов И.И., 2007), в том числе около 2 млн 400 тыс. сахарным диабетом 2 типа (СД 2), при этом ежегодный прирост числа больных СД составляет 4-5% (Материалы VI пленума правления общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов» Москва, 2007). Научный анализ эпидемиологической ситуации, включающий распространенность, заболеваемость, смертность, летальность и ожидаемую продолжительность жизни (ОПЖ) при СД, дает возможность оценить роль СД в структуре хронических заболеваний. Определение медико-социальной значимости данного заболевания позволяет обосновать необходимость программ профилактики СД и его осложнений в конкретном регионе.

Социальная значимость СД 2 определяется высоким риском развития тяжелых хронических микро- и макрососудистых осложнений вследствие хронической гипергликемии (Stratton I.M. et al, 2001, Younis N. et al, 2003). Так как время от возникновения СД 2 до его выявления может составлять 7-12 лет (Engelgau J. et al, 2000), то уже на момент установления диагноза до 50% больных имеют те или иные осложнения (Lawrence J. et. al, 2003): ретинопатию – 35%, полинейропатию – 12%, протеинурию – 2% (UKPDS, 1998). Риск развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) среди больных СД в 3,8 раз выше, чем в популяции в целом (Neaton JD. 1991), хронической почечной недостаточности (ХПН) в 15-20 раз, слепоты в 10-20 раз (DeFronzo RA et al. 1999).

При наличии СД практически в два раза повышается риск смерти от сердечно-сосудистых (СС) заболеваний и ОНМК (Malmberg K. et al, 2000; Jeerakathil T. et al. 2007). В США он занимает четвертое место по смертности, связанной преимущественно с ишемической болезнью сердца (ИБС) (California Healthcare Foundation, 2003). Анализ причин смерти при СД дает возможность выявить их различия в зависимости от типа СД, длительности заболевания и возраста в котором установлен диагноз. В Московской области исследования по оценке смертности, средней продолжительности жизни (СПЖ) и причинам смерти при СД не проводились.

С целью снижения частоты поздних осложнений СД и уменьшения смертности возрастает роль компенсации углеводного обмена, оценить которую можно по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c). Одним из основных путей контроля СД является назначение эффективной сахароснижающей терапии (ССТ). Побочное действие пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) или их комбинаций, в первую очередь риск гипогликемических реакций, может влиять на развитие поздних сосудистых осложнений и повышать смертность больных СД 2 (Gore O et al, 2009). Анализ структуры ССТ больных СД 2

представляет интерес для оценки адекватности оказываемой лекарственной помощи и соответствия ее современным требованиям.

С целью мониторингирования ситуации по СД во всем мире создаются регистры СД (Сунцов Ю.И., 2005), которые позволяют своевременно организовывать необходимую лечебно-профилактическую помощь больным СД, улучшая координацию действий органов здравоохранения. Так к 1987 году в международной медицинской практике были получены данные по 131 регистру СД (Дедов, 2003). Анализ данных регистра позволяет не только оценить текущую ситуацию по распространенности СД и его осложнений, но и построить прогноз на будущее.

Использование для анализа информации регистра возможно только при условии высокой достоверности сведений, внесенных в базу данных. Для повышения качества регистра актуальным является создание инструмента контроля достоверности районных баз данных, так называемого алгоритма, следуя которому можно убедиться в качестве внесенной в регистр информации. Алгоритм включает ряд параметров, проверяя которые, можно избежать наиболее часто встречающихся ошибок.

Цель исследования

Определить медико-социальную значимость СД 2 на основании изучения основных эпидемиологических параметров: регистрируемой распространенности, заболеваемости, смертности, летальности, продолжительности жизни на примере региона Московской области. Провести анализ сахароснижающей терапии больных СД 2, включая сравнительную оценку эффективности оригинальных препаратов и их воспроизводимых форм.

Задачи исследования

1. Провести анализ эпидемиологической ситуации по СД 2 в Московской области (регистрируемая распространенность, заболеваемость, смертность, летальность, ОПЖ) за 2004-2008 годы. Выявить основные причины смерти больных СД 2.
2. Оценить распространенность ряда поздних осложнений (СС событий, нефропатии) и степень компенсации у больных СД 2 Московской области за 2004-2008 годы.
3. Разработать алгоритм проверки качества баз данных для повышения достоверности информации регистра СД.
4. Изучить структуру сахароснижающей терапии СД 2 в Московской области за 2004-2008 годы.
5. Исследовать риск общей и СС смертности, а также риск фатальных и нефатальных инфарктов миокарда (ИМ) и ОНМК у больных СД 2 в зависимости от выбора вида ПССП после установления диагноза.
6. Оценить возможности использования комплексного метода анализа непрерывной гликемической кривой для сравнения в рамках краткосрочного исследования сахароснижающего эффекта двух препаратов.

Научная новизна работы

1. Впервые в Московской области изучены показатели смертности и летальности при СД 2 с расчетом стандартизованного отношения смертности (СОС), проведено сравнение с популяционными данными, определено место СД в структуре общей смертности.
2. Проведена оценка риска общей и СС смертности, фатальных и нефатальных ИМ и ОНМК у больных СД 2 в зависимости от вида пероральной ССТ, назначенной после установления диагноза.
3. Разработан алгоритм проверки баз данных для улучшения качества и полноты информации регистра больных СД.
4. Оценены возможности использования комплексного метода анализа непрерывной гликемической кривой по результатам CGMS для сравнения сахароснижающего эффекта двух препаратов.
5. Предложены способы расчета параметров, отражающих лабильность гликемии по данным CGMS: максимальной амплитуды и максимальной скорости изменения гликемии у больных СД с впервые назначенной таблетированной ССТ.

Практическая значимость работы

Определение места СД в структуре других заболеваний, влияние его на смертность и продолжительность жизни послужит обоснованием для создания программ по профилактике СД и его осложнений.

Выяснение эпидемиологической ситуации по СД 2, сложившейся на сегодняшний день в Московской области, анализ структуры медикаментозной ССТ больных СД 2 позволит в дальнейшем оптимизировать организацию помощи больным, что будет способствовать снижению случаев их инвалидизации и преждевременной смертности.

Разработанный алгоритм проверки баз данных регистра СД обеспечил максимальную достоверность внесенных сведений. Использование алгоритма позволит усовершенствовать имеющуюся компьютерную программу регистра, а также позволит получить объективную картину эпидемиологической ситуации по СД в Московской области и других регионах России.

Оценка сравнительной эффективности и переносимости оригинального препарата гликлазида МВ и его отечественного аналога показала их сопоставимое сахароснижающее действие, что обосновывает возможность более активного назначения отечественного препарата при лечении больных СД 2.

Использование комплексного метода анализа непрерывной гликемической кривой, включающего: симметризацию шкалы непрерывной гликемии, расчет

индексов гипер- и гипогликемии, индекса почасового суточного риска гипергликемии и почасовой степени колебаний гликемии, расчет показателей лабильности гликемии (максимальной амплитуды и максимальной скорости изменения гликемии) позволит повысить точность и информативность оценки фармакодинамического действия ПССП.

Реализация результатов работы

По материалам диссертационного исследования подготовлено учебное пособие для врачей Московской области «Организационно-методическая структура регистра сахарного диабета. Алгоритм проверки баз данных» с рекомендациями по проверке баз данных регистра больных СД; методические указания «Исследование гликированного гемоглобина в муниципальных лечебных учреждениях». Полученные результаты эпидемиологического анализа вошли в ежегодно издаваемые сборники научно-практических материалов эпидемиологической ситуации по СД Московской области, а также в курс лекций по теме «Регистр сахарного диабета» на кафедре эндокринологии ФУВ ГУ МОНИКИ.

Апробация диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на совместной научно-практической конференции отделения терапевтической эндокринологии и кафедры эндокринологии ФУВ ГУ МОНИКИ 10 марта 2010 года.

Результаты работы представлены на IV Всероссийском диабетологическом конгрессе, секция эпидемиологии, Москва, 19-22 мая 2008; V Всероссийском диабетологическом конгрессе, Москва, 23-26 мая 2010; Европейском эндокринологическом конгрессе, Гетеборг, 3-7 сентября, 2005; VIII Европейском эндокринологическом конгрессе совместно с Британским обществом эндокринологов, Великобритания, 1-5 апреля 2006; XIX Международном диабетологическом конгрессе, ЮАР, 3-7 декабря 2006; в постерных докладах на II Международной конференции по современным технологиям и лечению диабета, Афины, 25-28 февраля 2009; 44 ежегодном съезде Европейской группы по изучению эпидемиологии диабета - EASD, Нидерланды 2009; XX Международном диабетологическом конгрессе, Монреаль, 18-22 октября 2009.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 29 печатных работ, изданных в отечественной (20) и в зарубежной (9) печати.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 187 страницах, содержит 29 таблиц и 42 рисунка, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, содержит результаты собственных исследований и их

обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Указатель литературы содержит 158 источников, в том числе 39 отечественных и 119 иностранных авторов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. СД 2 является серьезным социально значимым заболеванием, о чем свидетельствует увеличение регистрируемой распространенности и заболеваемости СД 2, уменьшение в сравнении с популяцией продолжительности жизни больных СД 2, увеличение риска развития ОНМК, особенно у лиц молодого возраста (40-49 лет).
2. Структура ССТ больных СД 2 в целом соответствует подходу, отраженному в алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД, принятым в Российской Федерации. Оптимизация ССТ включает раннее, сразу после установления диагноза, назначение ПССП, преимущественно из группы метформина.
3. Комплексный метод анализа непрерывной гликемической кривой, включающий симметризацию шкалы непрерывной гликемии, расчет индексов гипер- и гипогликемии, индекс почасового суточного риска гипергликемии и почасовой степени колебаний гликемии позволяет в рамках краткосрочного исследования сопоставить сахароснижающий эффект двух препаратов.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

В исследовании, проведенном на базе ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (директор – член корр. РАМН, профессор Оноприенко Г.А.) в отделении терапевтической эндокринологии был проведен расчет эпидемиологических показателей на основании анализа данных регистра СД Московской области, который является частью Государственного регистра СД РФ за период с 2004 по 2008 годы. На конец 2008 года в регистре СД Московской области содержится информация о 189 557 больных СД (11 236 – СД 1 и 178 321 – СД 2), из них под наблюдением находятся 158 801 человек (83,8%): СД 1 – 9 818 (87,4%), СД 2 – 148 983 (83,6%) человек.

Оценивались следующие показатели: регистрируемая распространенность – отношение числа первичных обращений к средней численности населения; заболеваемость – отношение числа вновь возникших заболеваний к средней численности населения; смертность – количество смертей за 1 год (расчет показателей производился на 100 тыс. населения); летальность – отношение числа умерших за год к общему числу больных на 100 тыс. пациенто-лет; стандартизованное отношение смертности (СОС) – соотношение количества смертей, наблюдаемых в исследуемой группе к количеству, ожидаемому в случае, если бы частоты в исследуемой группе были те же, что и в стандартной популяции. СПЖ и продолжительность жизни от начала заболевания оценивались

у больных СД 2 в сравнении с больными СД 1. При СД 1 анализ осуществлялся как в целом, так и на выборках больных СД 1, сформированных в зависимости от возраста установления диагноза: до 10 лет (1 707 чел.), в 11-20 лет (2 517 чел.), в 21 - 25 лет (1 078 чел.) и в целом до 30 лет (60,1% от всех больных СД 1 – 5 900 чел.). Относительный показатель ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) – стандартизированный по возрастным группам, рассчитывался как отношение ОПЖ у больных СД к ОПЖ в популяции. Выживаемость – процент выживших лиц за определенный период времени вычислялся с использованием метода Каплана-Майера. Сравнение с популяционными данными проводилось на основании данных статистического сборника «Воспроизводство населения на территории Московской области за 2007 год». Была проанализирована структура причин смерти у больных СД 2 в зависимости от пола и длительности заболевания (до 5 и более 15 лет), а также у больных СД 1.

Проведена оценка распространенности ряда поздних макрососудистых осложнений СД, лидирующих в структуре причин смерти, связанной с СД: ИМ, ОНМК, ХПН с учетом возраста и пола. Риск развития ОНМК, стратифицированный по возрасту, рассчитан на основании количества ОНМК у больных СД 2 по данным регистра СД Московской области за 2007 год (884 человека) в сравнении со всей популяцией на основании данных по количеству ОНМК у лиц без СД (1425 человек), проходивших лечение в четырех муниципальных образованиях Московской области (Мытищи, Пушкино, Сергиев-Посад, Люберцы).

Для определения степени компенсации СД в Московской области были выборочно обследованы на содержание HbA1c 1 076 больных СД 2 типа от 20 до 103 человек из 24 муниципальных образований. Определение HbA1c проводилось в условиях биохимической лаборатории ГУ МОНИКИ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на анализаторе гликированного гемоглобина DS5 Glycomat (фирма Drew Scientific, Нидерланды). В исследование включены 196 мужчин и 880 женщин, что согласуется с отечественными данными о большей распространенности СД 2 среди женщин.

Анализ 5-летнего риска общей и СС смертности, а также ИМ и ОНМК у лиц, заболевших СД 2 в 2004 году и получавших монотерапию различными ПССП со времени диагностики СД был проведен на основании ретроспективного открытого когортного исследования, включавшего 5 956 человек. Больные СД 2, вошедшие в исследование, были разделены на когорты в зависимости от типа получаемой терапии: метформином, гликлазидом, глибенкламидом, гликвидоном. За 2004-2008 годы отслежены первичные клинические исходы: случаи смерти от любых причин, смерти от СС заболеваний, ИМ и ОНМК. Информация о смерти и ее причинах, а также об ИМ и ОНМК была получена из базы данных регистра СД Московской области. Смертью от сосудистых заболеваний считалась смерть, кодированная в регистре, как смерть от хронической сердечной недостаточности (ХСН), ИМ или ОНМК.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программ SPSS версия 16 для Windows с использованием стандартных методов вариационной статистики. Анализ выживаемости в каждой группе был проведен на основании построения кривых Каплан-Мейера. Для оценки относительного риска первичных клинических исходов был применен регрессионный анализ по Коксу (хазард - отношение). Анализ проведен у больных, получавших ПСМ, в сравнении с метформином (за референс группу взята группа больных, получавших метформин), а также у больных, получавших гликлазид и гликвидон по сравнению с глибенкламидом (за референс группу взят глибенкламид). Риски первичных исходов были проанализированы как в целом по группам, так и после стратификации выборки по полу, возрасту, комбинации ПССП с инсулином, наличию стенокардии. Исходно группы практически не отличались по проценту больных с артериальной гипертензией (на метформине – 51%, на ПСМ – 51,2%). Для стратификации по возрасту все больные были разделены на 6 групп в зависимости от возраста на момент установления СД 2: до 40 лет, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, старше 80 лет. Достоверность различий в уровне риска между группами оценивалась по величине доверительного интервала и р критерия. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости) и доверительном интервале, не включающем единицу.

Для оценки эффективности ПССП на основе комплексного анализа данных CGMS были включены 20 больных СД 2. Средний возраст больных составил $54,3 \pm 7$ лет (42-68 лет); диагноз СД установлен в среднем в $53,6 \pm 6,7$ лет. Средняя длительность заболевания – $8,8 \pm 12,6$ мес. Больные разделены на две группы исследования: в первой группе препаратом лечения был глидиаб МВ, в другой – диабетон МВ в дозе по 30 мг 1 раз в день перед завтраком. Титрация дозы обоих препаратов проводилась на визитах 4-7 в зависимости от среднего уровня гликемии натошак за последние три дня перед титрацией (по дневнику самоконтроля). Целевое значение гликемии натошак составляло 4,4 – 6,1 ммоль/л. Из лабораторных тестов определяли уровень HbA1c, гликемии натошак, общий анализ крови, биохимические показатели: аспартатаминотрансферазу, аланинаминотрансферазу, щелочную фосфатазу, креатинин, амилазу, билирубин. У 12 случайно отобранных больных оценивали липидный спектр (холестерин, триглицериды, холестерин - липопротеиды низкой плотности, холестерин - липопротеиды высокой плотности). Всем больным до начала и в конце исследования было проведено непрерывное исследование гликемии в течение 2-3 суток, с последующим переносом данных с прибора Medtronic в компьютерную программу Excel с помощью специальной программы Minimed Solution Software.

Комплексный анализ непрерывной гликемической кривой включал следующие параметры: симметризацию шкалы непрерывной гликемии; оценку вероятности риска дисгликемии (гипо- и гипергликемии); расчет индексов риска гипогликемии (LBGI) и гипергликемии (HBGI); оценку почасовой динамики риска гипергликемии (hHBGI) в течение суток; оценку вариабельности гликемии методом Пуанкаре. Анализ результатов самоконтроля гликемии проводился с

использованием метода, позволяющего определить вариабельность суточной гликемии (ADRR), предложенного Kovatchev и соавт.

Для оценки постпрандиальной гликемии она оценивалась в периоды после двух основных приемов пищи – после второго завтрака и обеда (с 11:45 до 14:45), после ужина (с 17:45 до 20:45). Отдельно рассматривалась гликемия в ночное время (с 00:00 до 06:59). В выбранных временных интервалах оценивались максимальная амплитуда (A_{\max}) и максимальная скорость (V_{\max}) изменения гликемии по результатам CGMS, частота максимальной скорости изменения гликемии за 15 минутный интервал и строились соответствующие гистограммы. Статистические параметры оценивались с использованием компьютерной программы SPSS 16.0. Для сравнения изменений парных показателей применялся критерий Вилкоксона. Для сравнения непарных показателей использовался Манн-Уитни тест. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости).

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка ряда эпидемиологических показателей по сахарному диабету и степени компенсации больных СД в Московской области на основании регистра СД

Средняя распространенность СД 2 на 100 тыс. населения за 2004-2008 годы составила $2\,000,7 \pm 277,6$: у мужчин – $1\,025,7 \pm 359,0$, у женщин – $2\,823,5 \pm 359,0$. В 2008 году этот показатель соответствовал 2 342,2 или 2,3 %, что сопоставимо с данными по России, где он составляет 2,2 % от всего населения, но ниже, чем в странах Западной Европы и США, где он равен 4-5 %. Распространенность СД 2 за 5 лет (с 2004 по 2008 год) увеличилась на 29,6 % (с 1 649,9 до 2 342,2): у мужчин на 36,4 % (с 803,3 до 1 257,7), у женщин на 27,4 % (с 2 364,2 до 3 256,4). В России за 2002-2007 годы этот показатель возрос на 30,5 %. С увеличением возраста отмечается рост распространенности СД 2, в 2008 году максимальной она была в возрасте 70-74 лет (10 756,04). Увеличение распространенности СД 2 происходит в основном вследствие увеличения заболеваемости. В 2008 году заболеваемость составила 212,9. В сравнении с 2004 годом в целом этот показатель увеличился в 1,4 раза, что совпадает с данными по России, где заболеваемость при СД 2 увеличилась в 1,45 раз.

Уровень компенсации больных СД 2 в Московской области, которым проведено исследование HbA1c несколько лучше, чем в целом по России, где доля компенсированных больных составляет 25,2%, но хуже, чем в США, где HbA1c менее 7 % имеют около 50 % больных. В 2008 году HbA1c менее 6,5 % зарегистрирован у 17,1% обследованных больных СД 2, целевые значения HbA1c, согласно Российским стандартам лечения СД 2009 года (менее 7%), – 33,3 %, выраженную декомпенсацию (HbA1c более 10%) – 9,2 % обследованных больных СД 2. В зависимости от назначенного лечения наиболее высокие показатели у больных, получающих монотерапию инсулином ($8,31 \pm 0,05\%$) и комбинированное

лечение ПССП и инсулином ($8,23 \pm 0,05\%$). Наилучшая компенсация у пациентов, находящихся на монотерапии диетой ($7,24 \pm 0,06\%$). В результате обследования 1 076 больных СД 2 типа из 24 муниципальных образований получены сопоставимые показатели. Средний уровень HbA1c составил 8,6 %; HbA1c менее 7% достигнут у 28 % больных от общего числа обследованных; у 7,7 % больных HbA1c был в пределах 7 - 7,5%; 64,3 % имели неудовлетворительный контроль гликемии ($HbA1c > 7,6\%$).

Согласно данным регистра СД Московской области за период 2003-2008 год умерли 22 223 больных СД 2 (12,5% от всех больных СД 2), потеряно для наблюдения (цензурированные больные) 7 115 больных СД 2 (3,9%). Таким образом, на конец 2008 года из всех больных СД 2, внесенных в базу данных с 2003 по 2008 год, наблюдались 148 983 (83,4%) человека. Средняя смертность больных СД 2 за период наблюдения составила 66,9 на 100 тыс. населения. При этом важно отметить тот факт, что имеется стабилизация показателей смертности за последние три года наблюдения (72,75 в 2006 году и 72,08 в 2008 году). Данная ситуация отмечена как у мужчин, так и у женщин.

В структуре общей смертности населения Московской области доля смертей, связанных с СД в целом (СД 1 + СД 2), составляет 2,6%, а доля смертей лиц, у которых в анамнезе был СД – 4,12%, что является достаточно низким показателем в сравнении с большинством регионов мира, где по данным IDF доля смертей, связанных с диабетом, составляет более 5% от всех смертей. Возможно, данные регистра не полностью отражают реальный вклад СД в смертность населения.

Средняя летальность больных СД 2 за 2008 год после стандартизации, начиная с 35-летнего возраста, составила 2 423,1 (здесь и далее на 100 тыс. пациенто-лет). Этот показатель ниже, чем у взрослых больных СД 1, при котором он составляет 2 630,6. При СД 2 так же, как и при СД 1, летальность у мужчин превышает летальность у женщин (при СД 2 у мужчин она составила 3 146,8; у женщин – 2 172,4, при СД 1 – 2 816,2 и 2 343,3, соответственно). За период с 2004 по 2008 годы, в целом, отмечаются достаточно стабильные показатели летальности при незначительной тенденции к снижению: в 2004 году этот показатель составил 2 424,4, а в 2008 году 2 423,1.

Стандартизованное отношение смертности (СОС) у больных СД 2 за 2007 год составило 0,91, то есть смертность среди больных СД 2, согласно данным регистра, была практически такой же, как в популяции жителей Московской области. Возможно, это связано с неполными данными по смертности среди больных СД 2. При этом у женщин смертность несколько выше, чем в популяции (СОС - 1,07), а у мужчин – ниже (СОС - 0,88). При СД 1 СОС соответствовало 2,2 (для мужчин - 1,3, для женщин - 4,1), что свидетельствует о большей смертности среди больных СД 1, чем во всей популяции, при этом у женщин различия с популяционными данными более выражено.

СПЖ больных СД 2 за 2004-2008 гг. составила $72,7 \pm 0,43$ лет ($69,7 \pm 0,19$ лет у мужчин, $73,8 \pm 0,57$ лет у женщин); больных СД 1 – $49,6 \pm 1,6$ лет (у мужчин – $46,5 \pm 1,5$, у женщин – $53,9 \pm 1,5$). В России в 2007 году у больных СД 2 этот показатель составил $71,6 \pm 0,1$ года ($69,5$ лет у мужчин и $72,3$ года у женщин), у больных СД 1 – $57,2 \pm 0,28$ лет. Только 60,1 % больных СД 1 заболели диабетом до 30 лет. При установлении диагноза до 10 летнего возраста СПЖ – $34,99 \pm 8,3$ лет, в возрасте 11-20 лет – $36,3 \pm 1,9$ лет, от 21 до 25 лет – $44,2 \pm 3,9$ лет. Относительный показатель ОПЖ у больных СД 2, стандартизированный по возрастным группам (начиная с 35 лет), в целом составляет 0,8 (у мужчин 0,87, у женщин 0,77), что говорит о меньшей продолжительности жизни у больных СД 2 в сравнении со всей популяцией. При СД 1 типа этот показатель еще более низкий и составляет 0,5, причем он практически одинаков, как у мужчин, так и у женщин (0,56 и 0,55, соответственно).

Продолжительность жизни после установления диагноза СД 2, в 2008 году по данным регистра составила $11,09 \pm 0,32$ лет, что практически не отличается от 2004 года, когда она составляла $10,72 \pm 0,12$ лет. При СД 1 СПЖ от начала заболевания достоверно больше у больных, заболевших в возрасте до 10 лет, по сравнению с больными, заболевшими в возрасте 11-20 лет ($27,3 \pm 6,8$ и $19,9 \pm 3,2$ лет, соответственно, $p < 0,05$), между другими группами больных достоверной разницы не отмечено. Однако при большей продолжительности жизни от начала заболевания лица, заболевшие до 10 лет, имеют меньшую общую продолжительность жизни, чем заболевшие после 20 лет: $34,99 \pm 8,25$ лет и $44,19 \pm 3,97$ лет, соответственно (табл.1). Эти данные совпадают с показателями СПЖ у лиц, заболевших СД 1 в детстве, в России, где она составляет 30 лет.

Таблица 1

Средняя продолжительность жизни и средняя продолжительность жизни от начала заболевания в зависимости от возраста установления СД 1 (в возрасте до 10 лет, с 11 до 20 лет, с 21 до 25 лет)

Показатель	Пол	Возраст установления диагноза		
		до 10 лет (1)	11-20 лет (2)	21-25 лет (3)
Продолжительность жизни (лет)	Мужской	$31,21 \pm 1,92^*$	$35,52 \pm 3,01^{**}$	$42,9 \pm 2,87^{***}$
	Женский	$35,67 \pm 7,22$	$38,14 \pm 2,65$	$46,17 \pm 8,66$
	Всего	$34,99 \pm 8,25$	$36,25 \pm 1,93^{**}$	$44,19 \pm 3,97$
Продолжительность жизни от начала заболевания (лет)	Мужской	$24,02 \pm 1,48$	$19,22 \pm 3,68$	$19,65 \pm 2,93$
	Женский	$27,83 \pm 7,33$	$22,54 \pm 1,88$	$23,15 \pm 8,4$
	Всего	$27,34 \pm 6,75^*$	$19,99 \pm 3,16$	$21,04 \pm 3,89$

$p < 0,05$ (1)-(2)*

$p < 0,05$ (2)-(3)**

$p < 0,05$ (1)-(3)***

В структуре причин смерти при СД 2 за 2004-2008 гг. ведущей причиной являются СС заболевания, на которые приходится 64,6 %. При этом при длительности СД 2 до 5 лет наиболее часто в качестве причин смертности регистрируются причины не связанные с СД, при длительности более 15 лет – это смерть от ХСН. В структуре причин смерти у больных, заболевших СД 1 до 30 лет на первом месте – ХПН (22,96 %), на втором – ХСН (10,13 %), далее – ОНМК (7,19 %) и комы (6,15 %). У больных, заболевших после 30 лет, на первом месте – ХСН (23,64 %), на втором – ОНМК (11,4 %), на третьем – ИМ (8,09 %).

Несмотря на низкую СПЖ больных СД 1, у них отмечена высокая пятилетняя выживаемость – 95,3 %. Вероятно, снижение продолжительности жизни отмечается за счет больных, длительно страдающих СД 1, которые в первые годы после установления диагноза (15-20 лет назад), возможно получали не совсем адекватную инсулинотерапию, что привело к развитию поздних осложнений. Достаточно высокая пятилетняя выживаемость выявлена также у больных СД 2, она составила 92,5 % (рис.1).

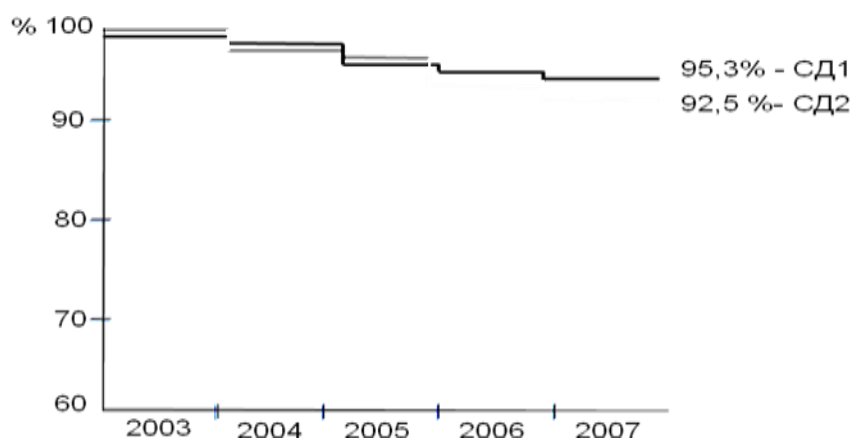


Рис.1. Кумулятивные кривые выживаемости Каплана-Майера для больных СД при установлении диагноза в 2003 году в зависимости от типа СД

Поздние осложнения СД являются причиной высокой инвалидизации больных и играют ведущую роль в структуре причин смерти при СД, что определяет социальную значимость данной патологии. ОНМК является одной из основных причин смерти больных СД 2. Это связано с большой распространенностью данного осложнения у больных СД 2 и высокой смертностью вследствие ОНМК при диабете. Так, по данным регистра СД Московской области данное осложнение встречается у больных СД 2 в 5,9 %: у мужчин – в 6,6 %, у женщин – в 5,7 %.

Частота (заболеваемость) ОНМК у больных СД 2 составила 616,3 на 100 тыс. больных СД 2, а у лиц без СД – 339,7 на 100 тыс. населения. Риск развития ОНМК в целом был выше у больных СД 2 в 1,8 раза [1,1-1,9]. Особенно высокий относительный риск возникновения ОНМК в группе больных СД 2 более молодого возраста (40-49 лет), он в 4 раза выше, чем у лиц соответствующего возраста без СД (табл. 2). У больных СД 2 старше 50 лет также была отмечена тенденция к увеличению риска развития ОНМК по сравнению с лицами без СД 2, однако это увеличение было не достоверно.

Таблица 2

Риск ОНМК в зависимости от возраста у больных СД 2 в сравнении с населением без СД за 2007 год

Подгруппы	Заболеваемость	К-во инсультов	Общее число наблюдений	К-во инсультов на 100 тыс.	Отн. Риск (95% CI)
Все	ОНМК и СД ОНМК	884 1 425	143 446 419 442	616,26 339,74	1,8 [1,1-1,9]
40-49	ОНМК и СД ОНМК	30 115	8 503 129 560	352,82 88,76	3,97 [2,1-5,9]
50-59	ОНМК и СД ОНМК	137 355	31 165 123 696	439,60 286,99	1,53 [0,6-1,9]
60-69	ОНМК и СД ОНМК	241 416	40 383 78 537	596,79 529,69	1,13 [0,004-1,3]
Более 70	ОНМК и СД ОНМК	476 539	63 395 87 649	750,85 614,95	1,22 [0,2-1,4]
Станд. по возр-у	ОНМК и СД ОНМК	884 1425	143 446 419 442	535,01 380,10	1,96

В целом, отмечается более высокая смертность у больных СД 2, перенесших ОНМК, чем у больных без СД: 42 196,6 и 36 350,9 на 100 тыс. больных, перенесших ОНМК. Выявлено достоверное повышение относительного риска смерти у больных СД 2 по сравнению с лицами с нормогликемией: в 1,2 раза ($p < 0,05$).

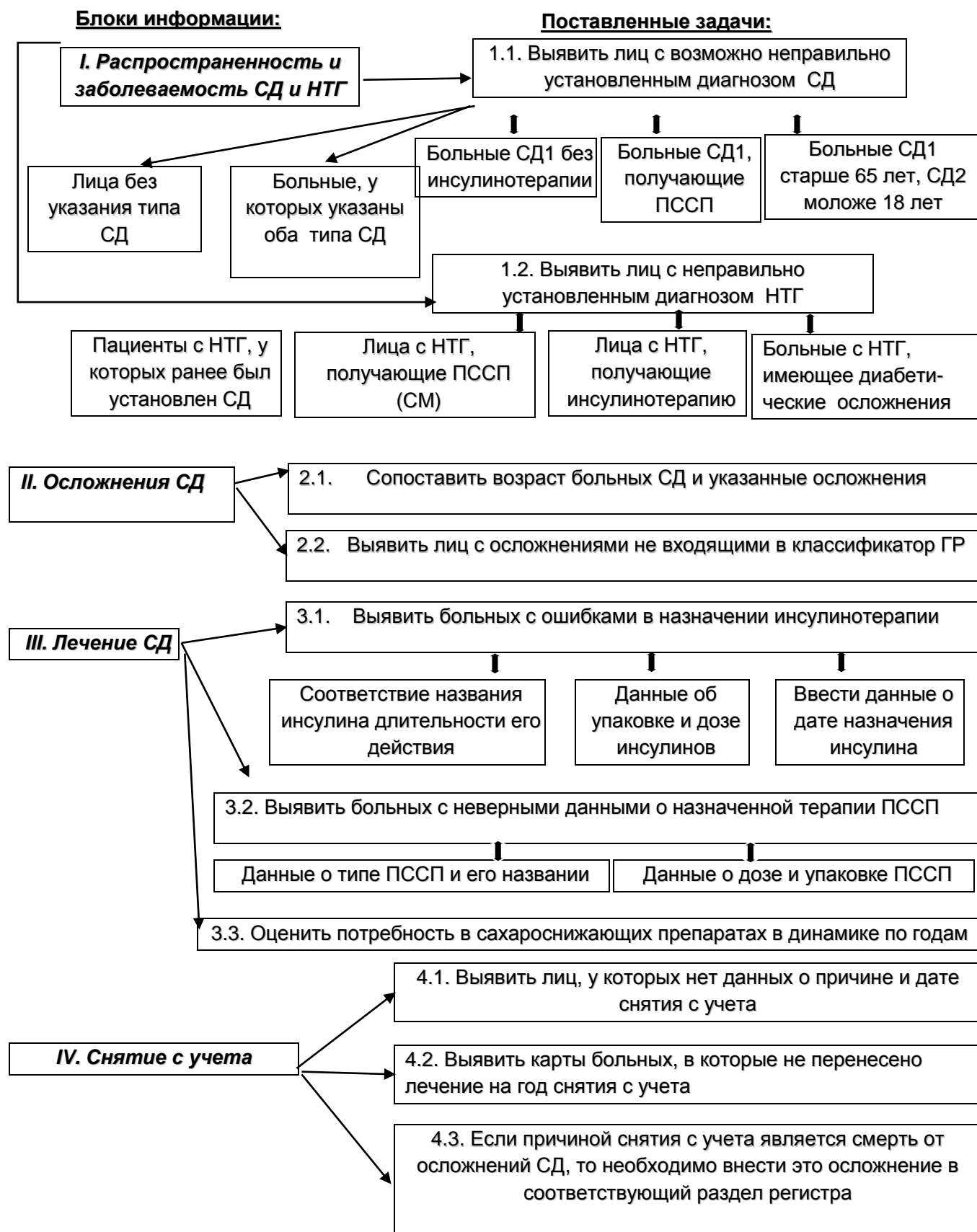
По данным регистра СД Московской области в 2007 ИМ отмечен в анамнезе у 4 896 человек на 100 тыс. больных СД 2. У мужчин ИМ он зарегистрирован в 1,9 раза чаще, чем у женщин. Самая высокая распространенность ИМ отмечена в группе старше 75 лет, где она составила 5 872 на 100 тыс. больных СД 2. Заболеваемость ИМ у мужчин с СД 2 в среднем в 2,2 раза выше, чем у женщин, в 2007 году она составила у мужчин – 644 на 100 тыс. человек, у женщин – 289 на 100 тыс. человек. Наибольшая заболеваемость ИМ при СД 2 отмечена в возрастной группе 60-74 года (422 на 100 тыс. человек). Анализ группы больных,

у которых диагноз СД 2 установлен в 2007 году, показал, что у 469 человек ИМ был зарегистрирован до установления диагноза или в год диагностики СД 2. Причем, среди этой группы больных у 30,9 % он возник в том же году, в котором установлен СД 2, у 69,1 % – до установления диагноза СД.

По данным регистра СД Московской области средняя распространенность диабетической нефропатии (ДН) при СД 2 за пять лет (с 2004 по 2008 год) составила $6,28 \pm 0,33\%$, при этом существенного изменения этого показателя за данный период не произошло. Однако вследствие значительного роста распространенности СД 2, абсолютное число больных с ДН увеличилось с 7 137 до 8 979 человек. В России, по данным Государственного регистра больных СД, распространенность ДН в среднем составляет 8 %. По данным регистра СД 2 Московской области процент больных СД 2 с ХПН за пять лет составляет в среднем $0,15 \pm 0,09\%$. В 2008 году доля больных СД 2 на диализном лечении составила 17,23 % от числа всех больных с ХПН, тогда как во многих развитых странах мира (США, Германия, Япония) ДН занимает первое место в структуре диализной службы, достигая 35-45 %. Трансплантация почек при сахарном СД проводится в Московской области лишь в 0,01 %.

Анализируя данные регистра больных СД, необходимо быть уверенными в достоверности получаемой информации. С целью повышения качества регистра нами предложен состоящий из четырех блоков алгоритм проверки данных, следуя которому можно избежать наиболее часто допускаемых ошибок (схема 1).

Схема 1. Алгоритм проверки данных регистра СД



Совершенствование подходов к сахароснижающему лечению СД2 с учетом данных регистра и новых технологий оценки качества сахароснижающей терапии

В структуре ССТ с 2004 по 2008 год доля больных, находящихся на монотерапии диетой, уменьшилась с 10,8 % до 7,9 % (рис.2). Это соответствует современным тенденциям в диабетологии, отраженным в алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД в Российской Федерации, опубликованных в 2009 году.

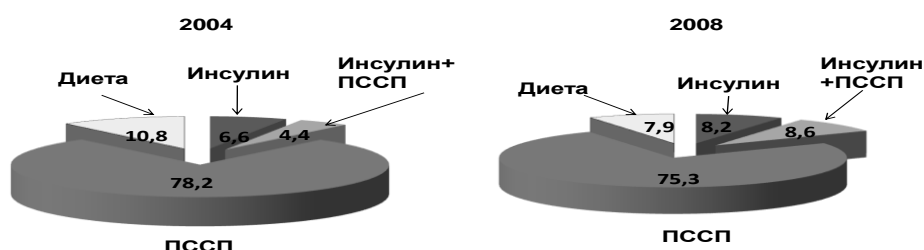


Рис. 2. Структура сахароснижающей терапии больных СД 2 типа

В 2004 году терапию одним видом ПССП получали 89,0%, а в 2008 году – 74,5% больных СД 2. В 2004 году абсолютное большинство (91,95%) больных на монотерапии ПССП, получающих один вид ПССП, принимали ПСМ, и только 5,26% – метформин. В 2008 году процент назначений ПСМ в виде монотерапии снизился до 80,73%. Это произошло в основном за счет увеличения доли метформина, которая составила 16,13%. Возрос процент назначений метформина при впервые выявленном СД 2 с 19,2% до 43,1%. Доля больных, получавших более одного ПССП, с 2004 по 2008 год возросла более чем в два раза: с 11% до 25,5%. Комбинацию трех ПССП по-прежнему назначают крайне редко – менее чем в 0,1% случаев.

Среди ПСМ наиболее часто назначался глибенкламид, однако процент его назначений постепенно снижается и за четыре года уменьшился на 10,9%. В то же время на 8,8% чаще стал назначаться гликлазид, на 2,1% увеличилось назначение глимепирида. Увеличение доли гликлазида и глимепирида можно признать положительным фактом, так как эти ПСМ обладают меньшим риском гипогликемических реакций по сравнению с глибенкламидом, и в соответствии с согласованным консенсусом ADA и EASD (2008) им следует отдать предпочтение, выбирая из ПСМ.

В 2008 году увеличилась доля больных на инсулине до 16,8% (рис.2). Комбинацию инсулина с ПССП получают 8,6%, а монотерапию инсулином – 8,2%. Таким образом, процент больных СД 2 на инсулинотерапии возрос за 5 лет

почти на треть: с 11 до 16,8%. Если инсулин назначается в виде монотерапии, то в подавляющем большинстве случаев в 68,7% в 2008 году использовалось сочетанное назначение инсулинов короткого/ультракороткого и продленного действия, реже применялись готовые смеси инсулина (23%). В 2004 году, наиболее часто использовалась комбинация инсулина и ПСМ (78,5%). В 2008 году количество назначений данной комбинации препаратов уменьшилось до 55,4%.

По данным регистра СД Московской области диагноз СД 2 в 2004 году был установлен у 10 521 человека. Из них с 2004 по 2008 годы 5 956 больных СД 2 получали монотерапию ПССП (метформином - 10,02%, глибенкламидом - 57,82%, гликлазидом 24,82%, гликвидоном - 7,34%). Эти больные были включены в анализ для оценки выживаемости, риска общей и СС смертности, фатальных и нефатальных ИМ и ОНМК в зависимости от вида ПССП. За период наблюдения средняя доза метформина составила 1100 ± 540 мг/сут., гликлазида - $1,9 \pm 0,8$ табл./сут., глибенкламида - $2,2 \pm 0,8$ табл./сут., гликвидона - $2,4 \pm 0,8$ табл./сут. Из 5 956 больных СД 2 с 2004 по 2008 год умерло 640 человек. Самая высокая выживаемость была в группе метформина (96,1 %). Среди больных, получавших ПСМ, в группе гликлазида (90,2 %), а самая низкая - у больных, принимавших гликвидон (87,4 %), в группе глибенкламида она составила 88,1 %.

У больных, которым после установления диагноза СД 2, были назначены ПСМ (в целом, без конкретизации по отдельным препаратам), по сравнению с группой больных, получавших метформин, отмечен в 3 раза более высокий риск общей смертности [2,0-4,7] и СС смертности [1,8-5,2] ($p < 0,001$), риск развития ИМ - в 5,2 раза [2,1-12,5] ($p < 0,001$), ОНМК - в 4 раза [2,1-8,0] ($p < 0,001$), а так же смерти от ОНМК - в 7,9 раза [1,9-31,9] ($p < 0,05$). Стратификация по полу, возрасту, комбинации ПССП с инсулином, наличию стенокардии не изменило соотношение рисков. Сравнение каждого из анализируемых ПСМ с метформином продемонстрировало более высокий риск общей смертности, развития ИМ и ОНМК у больных, получавших глибенкламид, гликлазид и гликвидон, чем у больных, принимающих метформин. У больных, получавших гликлазид, в отличие от глибенкламида и гликвидона, после стратификации выборки по возрасту, не обнаружено достоверного повышения риска СС смертности и смерти от ОНМК по сравнению с терапией метформином.

Больные, принимавшие гликлазид, по сравнению с группой больных на глибенкламиде, имели достоверно меньший риск общей смертности - на 20% [0,7-0,98] ($p < 0,05$), СС смертности - на 30% [0,5-0,9] ($p < 0,01$), фатального ОНМК - на 40% [0,4-0,9] ($p < 0,05$). Влияние на общую и СС смертность может оказывать повышенный риск гипогликемических реакций на терапии ПСМ, тогда как метформин обладает минимальным риском развития гипогликемий. Таким образом, выбор метформина как препарата первого ряда в лечении СД 2 является абсолютно обоснованным и необходимо его более активное применение, особенно у больных с впервые выявленным СД 2.

Для оценки сравнительной эффективности терапии двумя препаратами гликлазида МВ (оригинального зарубежного препарата и его отечественного дженерика) у больных СД был применен комплексный анализ данных непрерывной гликемической кривой.

По результатам анализа через три месяца лечения больных СД 2 с впервые назначенной пероральной ССТ гликлазидом МВ в обеих группах лечения (группы диабета МВ и глидиаб МВ) отмечалось выраженное, статистически значимое снижение индекса риска гипергликемии ($0,98 \pm 0,697$ и $1,29 \pm 0,62$ соответственно) ($p < 0,05$). При этом отмечалось и статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение индекса риска гипогликемии ($1,29 \pm 0,42$ и $1,098 \pm 0,39$, соответственно), снижение среднего уровня гликемии ($6,12 \pm 0,39$ ммоль/л и $6,26 \pm 0,37$ ммоль/л, соответственно) и уровня HbA1c ($6,51 \pm 0,35$ %, $p < 0,005$ и $6,32 \pm 0,33$ %, $p < 0,05$), что отражает улучшение компенсации углеводного обмена после назначения терапии. Между группами статистической разницы в изменении вышеуказанных показателей не выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, оба препарата оказывают сопоставимый сахароснижающий эффект, при этом соответственно увеличивается риск развития гипогликемии, но он увеличивается только у 11 % больных и имеет умеренную степень выраженности.

Почасовой анализ динамики индекса риска гипергликемии (hHBGI) показывает его существенное снижение для обоих препаратов, причем в равной степени. Вместе с тем, исходные и конечные кривые обеих групп практически совпадают, что также указывает на равноценный сахароснижающий эффект обоих препаратов. Анализ результатов CGMS методом Пуанкаре показывает, что колебания гликемии существенно уменьшились на фоне проведенного лечения обоими препаратами, на что указывает существенное снижение среднего значения размаха гликемии – с $26,1 \pm 2,08$ до $17,64 \pm 1,66$ ($p < 0,005$) для глидиаб МВ и с $27,13 \pm 1,92$ до $19,17 \pm 1,98$ ($p < 0,005$) для диабета МВ.

На основании полученных результатов выявлена высокая корреляция между данными CGMS в начале исследования и результатами самоконтроля за первый месяц исследования, с одной стороны ($r=0,737$ $p<0,05$, $y=0,396*x+0,396$), и данными CGMS в конце исследования и результатами самоконтроля в последний месяц исследования, с другой стороны ($r=0,648$ $p=0,005$, $y=0,408*x+3,284$). Средний уровень гликемии, вычисленный по данным CGMS, практически совпадает со средним уровнем гликемии, вычисленные по данным самоконтроля за ближайший к CGMS-исследованию месяц. Следовательно, если больной контролирует гликемию как минимум 3 раза в день и не менее 14 дней в месяц, то средний уровень гликемии, вычисленный из данных самоконтроля, не отличается от среднего уровня гликемии по данным CGMS.

Таким образом, использование данного метода анализа результатов непрерывной гликемической кривой и данных самоконтроля позволило в рамках краткосрочного исследования сопоставить сахароснижающую эффективность двух препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность СД 2 с 2004 по 2008 г. увеличилась в 1,4 раза (с 1 649,8 до 2 342,2 на 100 тыс. населения): у мужчин отмечается увеличение в 1,6 раза (с 803,3 до 1 257,7 на 100 тыс. населения), у женщин в 1,4 раза (с 2 364,2 до 3 256,4 на 100 тыс. населения). Увеличение распространенности СД 2 связано в основном с увеличением заболеваемости, которая за пять лет увеличилась в 1,4 раза (с 151,0 до 212,9 на 100 тыс. населения): у мужчин в 1,7 раза (с 87,2 до 145,2 на 100 тыс. населения), у женщин в 1,3 раза (с 204,9 до 270 на 100 тыс. населения), а также со стабилизацией показателей смертности (72,75 на 100 тыс. населения в 2006 году; 72,08 на 100 тыс. населения в 2008 году) и летальности (2 424,4 на 100 тыс. пациенто-лет в 2004 году; 2 423,1 на 100 тыс. пациенто-лет в 2008 году).

2. Ведущей причиной смерти при СД 2 являются сердечно - сосудистые заболевания (64,6%), среди которых лидирующее место принадлежит ХСН – 34,9%, второе место занимает ОНМК – 23,1%, третье – ИМ 6,6%. При этом у женщин достоверно чаще, чем у мужчин причиной смерти является ОНМК (23,96% и 20,61%, соответственно, $p < 0,05$). При длительности СД 2 до пяти лет главной причиной смерти являются причины не связанные с СД (42,15%), при длительности СД 2 более 15 лет – это смерть от ХСН (35,33%).

3. Относительный риск развития ОНМК у больных СД 2 в 1,8 раза выше по сравнению с лицами без СД, причем максимальное возрастание риска (в 4 раза) отмечено в группе больных 40 - 49 лет. В целом отмечается достоверное увеличение риска смерти от ОНМК (в 1,2 раза). При делении по возрастным группам достоверное увеличение риска смерти отмечено в возрасте 70 и более лет. При СД 2 частота ОНМК в 1,7 раза выше у мужчин, чем у женщин (756,3 и 442,7 на 100 тыс. больных, соответственно), что отражает гендерные различия в частоте ОНМК в популяции.

4. С 2004 по 2008 год в структуре сахароснижающей терапии больных СД 2 отмечается уменьшение процента больных на монотерапии диетой с 10,8% до 7,9%; увеличение доли назначений препаратов метформина в дебюте заболевания с 19,2% до 43,1%; увеличение процента больных СД 2, получающих инсулин на одну треть, что отражает современную тенденцию к интенсификации сахароснижающей терапии.

5. У больных СД 2, получающих препараты сульфонилмочевины в качестве стартовой терапии, через пять лет после установления диагноза, на основании ретроспективного исследования выявлены более высокие риски общей и сердечно - сосудистой смертности, риск развития ОНМК и риск смерти от ОНМК, а также риск развития ИМ по сравнению со стартовым лечением метформином.

6. Предложенный спектр аналитических методов обработки результатов непрерывного исследования гликемии (симметризация, коэффициенты риска развития гипо- и гипергликемии и др.) продемонстрировал в рамках краткосрочного исследования сопоставимое сахароснижающее действие оригинального зарубежного гликлазида МВ и его отечественного дженерика.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Высокая распространенность и заболеваемость СД 2, повышенный риск смерти и снижение продолжительности жизни больных СД 2 дает представление о социально-экономической значимости СД 2 и его роли в структуре смертности населения в регионе, что обуславливает необходимость создания программ по профилактике СД 2 и его осложнений.

2. ОНМК является одной из ведущих причин смерти больных СД 2, занимая второе место в структуре причин смерти после хронической сердечной недостаточности. Учитывая повышенный риск развития ОНМК в молодом возрасте (40-49 лет) возникает необходимость разработки комплекса мероприятий по профилактике ОНМК у больных СД 2, особенно трудоспособного возраста.

3. Анализ структуры медикаментозной сахароснижающей терапии показал преимущественное назначение препаратов сульфонилмочевины (55,6 %) по сравнению с назначением метформина (43,1 %) больным с впервые выявленным СД 2. Полученные данные ретроспективного исследования о различном риске смертности и сердечно-сосудистых событий на фоне монотерапии препаратами сульфонилмочевины и метформина у больных с впервые выявленным СД 2 подтверждает необходимость преимущественного назначения в дебюте заболевания метформина и обуславливает проведение проспективных исследований влияния различных ПССП на риск конечных точек.

4. Использование разработанного алгоритма проверки баз данных регистра СД будет способствовать повышению достоверности и полноты внесенной информации в регистр СД, и соответственно, повышению эффективности регистра и получения объективной картины эпидемиологической ситуации по СД в Московской области, а также в других регионах России. Кроме того, разработанный алгоритм может быть взят за основу дальнейшего совершенствования компьютерной программы регистрации больных СД.

5. Для оценки эффективности сахароснижающей терапии в рамках краткосрочного исследования и получения максимальной информации при анализе непрерывной гликемической кривой рекомендовано использование комплексного метода, включающего симметризацию шкалы непрерывной гликемии, расчет индексов гипер- и гипогликемии, индекс почасового суточного риска гипергликемии и почасовой степени колебаний гликемии (метод Пуанкаре), а также показатели, отражающие лабильность гликемии (V_{\max} , A_{\max}). В клинической практике для предсказания склонности больного к гипо- и

гипергликемии может быть количественно оценена вариабельность гликемии по результатам частого ее самоконтроля (специальный параметр ADRR).

6. Сопоставимое сахароснижающее действие гликлазида МВ отечественного и зарубежного производства обуславливают возможность более активного назначения отечественного препарата при лечении больных СД 2 типа.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Древаль. А.В., Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Рахманова З.Б., Пискунова М.А., Шумский В.И. Регистр сахарного диабета в Московской области на основе Государственного регистра больных сахарным диабетом - первый опыт внедрения. Сборник научно-практических материалов «Эпидемиологическая ситуация по сахарному диабету в Московской области в 2003 году (по данным Регистра)», Москва, ЭЛЕКС-КМ, 2004, стр. 10-16. ISBN 5-93815-023-X.
2. Мисникова И.В., Древаль.А.В., Ковалева Ю.А., Пискунова М.А. Распространенность сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Сборник научно-практических материалов «Эпидемиологическая ситуация по сахарному диабету в Московской области в 2003 году (по данным Регистра)», Москва, ЭЛЕКС-КМ, 2004, стр. 48-53. ISBN 5-93815-023-X.
3. Берташ С.А., Оноприенко Г.А., Древаль А.В., Мисникова И.В., Ковалева Ю.А. Регистр сахарного диабета как инструмент контроля эффективности диабетологической службы и оптимизация ее развития. Сборник научно-практических материалов «Эпидемиологическая ситуация по сахарному диабету в Московской области в 2003 году (по данным Регистра)», Москва, ЭЛЕКС-КМ, 2004, стр. 82-84. ISBN 5-93815-023-X.
4. Семенов В.Ю., Берташ С.А., Древаль А.В., Мисникова И.В., Горенков Р.В., Ковалева Ю.А., Рахманова З.Б. Регистр сахарного диабета Московской области как основной инструмент контроля качества диабетологической помощи в регионе. Сборник научно-практических материалов «Эпидемиологическая ситуация по сахарному диабету в Московской области в 2004 году (по данным Регистра)», Москва, ЭЛЕКС-КМ, 2005, стр.7-21. ISBN 5-93815-030-2.
5. Мисникова И.В., Древаль А.В., Ковалева Ю.А. Медикаментозная помощь больным сахарным диабетом 2 типа в Московской области. Сборник научно-практических материалов «Эпидемиологическая ситуация по сахарному диабету в Московской области в 2004 году (по данным Регистра)», Москва, ЭЛЕКС-КМ, 2005, стр.70-78. ISBN 5-93815-030-2.
6. Мисникова И.В., Ковалева Ю. А., Пискунова М.А. Алгоритм проверки качества данных Регистра. Сборник научно- практических материалов «Эпидемиологическая ситуация по сахарному диабету в Московской области в 2004 году (по данным Регистра)», Москва, ЭЛЕКС-КМ, 2005, стр.80-88. ISBN 5-93815-030-2.
7. Мисникова И.В., Древаль А.В., Ковалева Ю.А. Структура смертности у больных сахарным диабетом. Сборник научно- практических материалов «Эпидемиологическая ситуация по сахарному диабету в Московской области в

- 2005-2006 годах (по данным Регистра)», Москва, ЭЛЕКС-КМ, 2008, стр. 45-51. ISBN 978-5-93815-046-1.
8. Древаль А.В. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А. Структура и стоимость сахароснижающей терапии больных сахарным диабетом второго типа. Сборник научно- практических материалов «Эпидемиологическая ситуация по сахарному диабету в Московской области в 2005-2006 годах (по данным Регистра)», Москва, ЭЛЕКС-КМ, 2008, стр. 53-59. ISBN 978-5-93815-046-1.
9. Древаль А.В., Мисникова И.В., Ковалева Ю.А. Контроль гликемии таблетированными сахароснижающими препаратами. «Стандарты диагностики и лечение сахарного диабета 2 типа Международной Диабетической Федерации и уровень их реализации в Московской области»; Москва, «Серебряные нити», 2007, стр.71-81. ISBN 5-89163-039-7.
10. Древаль А.В., Мисникова И.В., Ковалева Ю.А. Контроль гликемии инсулином. «Стандарты диагностики и лечение сахарного диабета 2 типа Международной Диабетической Федерации и уровень их реализации в Московской области»; Москва, «Серебряные нити», 2007, стр. 82-90. ISBN 5-89163-039-7.
11. Древаль А.В. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Чопарева О.Н. Таблетированные сахароснижающие препараты в лечении сахарного диабета 2 типа, Заместитель главного врача, №3(10), 2007, стр. 105-112.
12. Тишенина Р.С. Древаль А.В. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Фокина С.С. Уровень гликированного гемоглобина – инструмент контроля эффективности лечения больных сахарным диабетом в Московской области Клиническая лабораторная диагностика, 2008, №5, стр. 17-19.
13. Древаль А.В., Мисникова И.В., Ковалева Ю.А. Гликированный гемоглобин – основной параметр в контроле сахарного диабета, Сахарный диабет, 2008, №4 Стр.34-36.
14. Мисникова И.В., Древаль А.В., Ковалева Ю.А. Структура смертности у больных сахарным диабетом. Материалы IV Всероссийского диабетологического конгресса, Москва, 19-22 мая 2008, стр.50.
15. Древаль А.В. Ковачев Б.П. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Древаль О.А. Исследование новых возможностей в оценке контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа Проблемы эндокринологии, 2009, Т55, №2, Стр.35-41.
16. Древаль А.В. Мисникова И.В. Лакунин К.Ю., Юдаев В.Н., Ковалева Ю.А., Горенков Р.В. Исследование гликированного гемоглобина в муниципальных лечебных учреждениях, пособие для врачей, Издательство «Триада», Москва 2009, стр1-16. ISBN 978-5-94789-387-8.
17. Мисникова И.В., Древаль А.В. Ковалева Ю.А. Риски общей и сердечно-сосудистой смертности, а также инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения, у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от вида стартовой сахароснижающей терапии, «Сахарный диабет» 2009 №4, стр. 72-79.
18. Мисникова И.В., Древаль А.В., Ковалева Ю.А. Организационно-

- методическая структура регистра сахарного диабета. Алгоритм проверки качества баз данных. Учебное пособие, ООО «Вега-сервис», Москва 2009, стр.1-27. ISBN978-5-98511-088-3
19. Мисникова И.В., Древаль А.В., Ковалева Ю.А. Основные причины и риски общей и сердечно-сосудистой смертности у больных сахарным диабетом. Материалы V Всероссийского диабетологического конгресса, Москва, 23-26 мая 2010, стр.41.
 20. Древаль А.В., Ковалева Ю.А., Мисникова И.В., Древаль О.А. Использование новых параметров оценки данных непрерывного мониторингирования гликемии для комплексного анализа состояния углеводного обмена больных сахарным диабетом 2 типа. Материалы V Всероссийского диабетологического конгресса, Москва, 23-26 мая 2010, стр. 475.
 21. Misnikova I., Dreval A., Kovaleva Y.: Mortality and morbidity are objective epidemiological indices that reflect state of diabetic aid in region. Poster abstracts of 8th European Congress of Endocrinology incorporating the British Endocrine Societies, 1-5 April 2006, Glasgow, UK, Thesis abstract P 338.
 22. Misnikova I., Kovaleva Y., Dreval A.: Mortality and morbidity of people with diabetes in Moscow Country. Poster abstracts of 19th World Diabetes Congress, 3-7 December 2006 Cape Town, South Africa, Thesis abstracts P1663, page 585.
 23. Misnikova I., Dreval A., Kovaleva Y.: Mortality and morbidity of diabetes patient in Moscow Country. June, 2006, Boston, Thesis abstract P1-298.
 24. Misnikova I., Dreval A., Kovaleva Y.: Structure and cost of medical help to type2 diabetes patients. Thesis abstracts of European Congress of Endocrinology, 3-7 September, 2005, Gutenberg, P1-43.
 25. Dreval A., Kovachev B., Misnikova I., Kovaleva Y., Dreval O. Dysglycemia index calculated according to data from self-testing to evaluate the efficacy of antiglicemic T2DM therapy. Thesis abstracts of ATTD Athens, Greece, February 25-28, 2009, P140.
 26. Dreval A., Kovachev B., Misnikova I., Kovaleva Y., Dreval O. Use of the method of symmetrization of glycemia acquired using CGMS to evaluate the efficacy of antiglicemic therapy for T2DM. Thesis abstracts of ATTD Athens, Greece, February 25-28, 2009, P141.
 27. Dreval A., Kovaleva Y., Dreval O. Estimation of CGMS glycemia liability in DM2 on diet Athens, Thesis abstr.of ATTD Greece, February 25-28, 2009, P142.
 28. Misnikova I., Dreval A., Kovaleva Y. Mortality in type 1 diabetes mellitus in Moscow county. Thesis abstracts of 44 Annual Meeting of the European Diabetes Epidemiology Group of the EASD, Netherlands, May 9-12, 2009, P23.
 29. Dreval A., Kovaleva Y., Misnikova I. Mortality in type 1 diabetes mellitus in Moscow county. Thesis abstracts of IDF, Montreal, 2009. D-0940.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДН	диабетическая нефропатия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОПЖ	ожидаемая продолжительность жизни
ПСМ	препараты сульфонилмочевины
ПССП	пероральные сахароснижающие препараты
ССТ	сахароснижающая терапия
СД	сахарный диабет
СД1	сахарный диабет 1 типа
СД2	сахарный диабет 2 типа
СПЖ	средняя продолжительность жизни
СОС	стандартизованное отношение смертности
СС	сердечно-сосудистая
ХПН	хроническая почечная недостаточность
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
CGMS	система непрерывного мониторингирования
HbA1c	гликемированный гемоглобин
IDF	международная диабетическая ассоциация
UKPDS	Британское проспективное исследование