

Кобылянский В.И.¹, Поварова О.Ю.², Союстова Е.А.²

ИССЛЕДОВАНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства» России, 115682, Москва, Россия

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» России, 115682, Москва, Россия

Исследовалось состояние углеводного обмена у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с помощью глюкозотолерантного теста (ГТТ) и оценивались возможности использования данного теста для совершенствования диагностики нарушений углеводного обмена (НУО). Установлено, что у больных ХОБЛ при исключении факторов риска, перечень которых установлен рекомендациями ВОЗ и Международной диабетической федерацией (IDF), ГТТ выявляет НУО существенно чаще, чем при оценке глюкозы плазмы крови натощак, что подтверждает ранее выдвинутую авторами настоящей работы гипотезу о значительной роли ХОБЛ в патогенезе НУО и, в частности, сахарного диабета (СД) 2-го типа. Это указывает на целесообразность отнесения ХОБЛ в группу риска по СД 2-го типа, а, следовательно, и выполнения у данного контингента пациентов ГТТ. При этом ГТТ является простым и достаточно информативным методом диагностики НУО и может быть использован в качестве скринингового у больных ХОБЛ независимо от уровня глюкозы в крови натощак. Также установлено, что распространенность нарушения толерантности к глюкозе значительно реже имеет место в западной Европе, чем в Восточной, к значениям в которой приближаются полученные нами данные.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; глюкозотолерантный тест; нарушения углеводного обмена; сахарный диабет 2-го типа.

Для цитирования: Кобылянский В.И., Поварова О.Ю., Союстова Е.А. Исследование углеводного обмена у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина*. 2020;98(1):37–42. DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-37-42>

Для корреспонденции: Кобылянский Вячеслав Иванович — д-р мед. наук, профессор образовательного центра НИИ пульмонологии; e-mail: kobylyansky@mail.ru

Kobylyansky V.I.¹, Povarova O.Yu.², Soustova E.A.²

STUDY OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

¹Research Institute of Pulmonology, FMBA of Russia, 115682, Moscow, Russia

²Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Biomedical Agency of Russia, 115682, Moscow, Russia

We studied the carbohydrate metabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) using glucose tolerance test (GTT) and were evaluated using this test to improve diagnosis of carbohydrate metabolism disorders (CMDS). Found that COPD patients with the exception of the risk factors listed in recommendations of who and the International diabetes Federation (IDF), GTT identifies NDU significantly more often than in the assessment of glucose of blood plasma on an empty stomach, this confirms the hypothesis put forward earlier by the authors of this work about the significant role of COPD in the pathogenesis of CMDS and in particular type 2 diabetes mellitus (DM2). This indicates the appropriateness of assigning COPD to the risk group for DM2, and, consequently, performing GTT in this cohort of patients. At the same time, GTT is a simple and fairly informative method of diagnosing CMDS and can be used as a screening method regardless of the fasting blood glucose level. It was also found that the prevalence of glucose tolerance disorders is much less common in Western Europe than in Eastern Europe, which is close to the values of our data.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; glucose tolerance test; carbohydrate metabolism disorders; type 2 diabetes mellitus.

For citation: Kobylyansky V.I., Povarova O.Yu., Soustova E.A. Study of carbohydrate metabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(1):37–42. DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-37-42>

For correspondence: Vyacheslav I. Kobylyansky — MD, PhD, DSc, professor of the educational center of the research Institute of Pulmonology; e-mail: kobylyansky@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about the authors

Kobylyansky V.I., orcid.org/0000-0002-1523-9669

Received 07.09.19
Accepted 26.11.19

Известно, что хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), являясь распространенным тяжелым заболеванием, сопровождается разными патологическими системными эффектами, касающимися других

органов и систем, часто протекает в сочетании с нарушениями углеводного обмена (НУО), включая сахарный диабет (СД) 2-го типа. Многоцентровые исследования эпидемиологической направленности,

проведенные нами ранее на двух когортах больных, включавших пациентов с обструктивной бронхолегочной патологией (ХОБЛ и бронхиальная астма) и сахарным диабетом (общей численностью 616 и 700 человек соответственно), раскрывают причинно-следственную связь в аспекте ХОБЛ — СД 2-го типа и указывают на то, что наличие ХОБЛ существенно повышает риск развития СД 2-го типа [1]. При этом подобная связь не прослеживается при бронхиальной астме и не может быть оценена относительно СД 1-го типа, учитывая, что он развивается, как правило, до 13 лет, тогда как для ХОБЛ характерно развитие после 40 лет. Это мы расценили как свидетельство о потенциальной целесообразности рассмотрения ХОБЛ в качестве фактора риска НУО, включая СД 2-го типа, и необходимости изучения этиопатогенетических механизмов, участвующих в этом, а также перспективности разработки скринингового подхода для целенаправленного выявления НУО у этого контингента больных. Однако такие исследовательские аспекты отсутствуют в отечественной литературе и частично отражены лишь в единичных работах зарубежных авторов.

Согласно рекомендациям ВОЗ и Международной диабетической федерации (IDF), информативным методом, позволяющим выявлять латентные НУО и потому составляющим подобную определенную перспективу для такого диагностического подхода, является глюкозотолерантный тест (ГТТ) с определением глюкозы в крови на фоне сахарной нагрузки, возможности применения которого у больных ХОБЛ в этом аспекте никем не рассматривались.

Цель работы — исследовать состояние углеводного обмена у больных ХОБЛ с помощью ГТТ и оценить перспективность его использования для диагностики НУО; провести метаанализ данных ГТТ, осуществленного в странах Восточной и Западной Европы.

Материал и методы

Для исследования методом случайной выборки была сформирована группа больных ХОБЛ, состоящая из 31 больного (в возрасте от 42 лет до 61 года, средний возраст $56,3 \pm 5$ лет) ХОБЛ с нормальными показателями уровня глюкозы в плазме крови натощак, у которых по их информированному согласию был осуществлен стандартный ГТТ. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании современного клинического определения и международных диагностических критериев, включая доказательства не полностью обратимой обструкции воздушного потока [2]. Из рассматриваемой серии наблюдений были исключены пациенты, у которых диагноз ХОБЛ был поставлен в возрасте до 35 лет, и пациенты старше 61 года. При этом исходили из того, что ХОБЛ редко диагностируется в возрасте до 35 лет, когда наличие не полностью обратимой обструкции может иметь место при генетически детерминированной бронхолегочной патологии, устанавливаемой, как правило, в детском возрасте (до 13 лет). Возраст стар-

ше 61 года рассматривался как фактор риска развития СД 2-го типа, учитывая повышение частоты последнего в этом возрасте. Из исследования также исключались пациенты с другими факторами риска развития СД 2-го типа: пациенты с выявленными ранее НУО; пациенты, получающие системные глюкокортикостероиды и большие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов; пациенты с ожирением. Имеются данные о том, что терапия кортикостероидами повышает риск развития СД 2-го типа при ХОБЛ, но, скорее всего, это относится к системным стероидам [3]. Некоторые из наших пациентов периодически использовали незначительные дозы ингаляционных кортикостероидов, однако в течение как минимум двух дней до исследования они к ингаляторам не прибегали.

В большинстве стран диагностика НУО проводится на основании рекомендаций ВОЗ 1999 г. [4]. В соответствии с последними оценивают уровень глюкозы натощак и в зависимости от того или иного диапазона, в котором находятся полученные показатели, выявляют нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушенную гликемию натощак (НГН) и СД 2-го типа. Такой же тактики придерживается IDF. Для выявления скрыто протекающей гипергликемии по показаниям проводят ГТТ. При этом подчеркивается, что ГТТ не является рутинным методом и рекомендуется лицам с уровнем глюкозы в плазме крови натощак в пределах $6,1-6,9$ ммоль/л, что соответствует НГН. Наряду с этим имеются указания о проведении этого теста у пациентов, подверженных факторам риска. К последним в клинической медицине относятся наличие СД 2-го типа у родственников, избыточная масса тела, масса тела при рождении более 4 кг, возраст старше 60 лет, гестационный диабет у женщин в анамнезе и др. В научной практике с этих позиций, в первую очередь, относят те случаи, когда апробируют лекарственные средства, которые могут влиять на углеводный обмен, включая бета-адреноблокаторы, гормональные препараты и др., особенно на фоне других факторов риска развития НУО, которые могут увеличивать или даже потенцировать побочный эффект [5]. В России, согласно отечественным рекомендациям, используются подходы, аналогичные указанным выше.

В нашем исследовании, учитывая его цели и особенности формирования группы исследования, ГТТ проводили при нормальных показателях глюкозы в плазме крови натощак ($3,3-6,1$ ммоль/л). В соответствии с критериями ВОЗ при уровне глюкозы в плазме крови от $8,9$ до $12,1$ ммоль/л через 2 ч после нагрузки (75 г глюкозы) ГТТ считали положительным и диагностировали НТГ, а при выявлении значений, превышающих эти показатели, диагностировали СД 2-го типа. При уровне глюкозы в плазме крови натощак от $6,1$ до $6,9$ ммоль/л и через 2 ч после соответствующей сахарной нагрузки в пределах $7,0-8,9$ ммоль/л определялась НГН.

Контрольные величины формировались на основании результатов анализа популяционных данных,

метаанализа, проведенного по данным ГТТ, осуществленного в странах Восточной и Западной Европы в возрастном диапазоне от 20 до 70 лет за период, приближающийся к нашему исследованию (1996–2010 гг.). Для этого же использовались также результаты ГТТ, проведенного в настоящей работе в группе 25 лиц, включающей больных хроническим бронхитом (6 чел.), бронхиальной астмой (9 чел.) в фазе ремиссии и острой пневмонией в период реконвалесценции (10 чел.).

Анализ результатов исследования проводился с применением стандартной статистической обработки и оценки различий по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты эпидемиологических исследований по изучению возможной связи ХОБЛ и СД 2-го типа, которые были проведены нами ранее и упомянуты во введении, позволили выявить тесную корреляцию между этими заболеваниями и характеризовать ее [1]. Это легло в основу гипотезы о существенной роли ХОБЛ в патогенезе НУО и коморбидности.

Результаты настоящей работы, посвященной изучению гомеостаза глюкозы путем определения ее содержания в крови на фоне нагрузочной пробы, соответствовали результатам эпидемиологических исследований. Такие результаты, имеющие подобную однонаправленность, не встречают противоречий, учитывая значительную общность некоторых аспектов патогенеза этих заболеваний и их определенную причинно-следственную связь. К общности можно было бы отнести наличие факторов, имеющих место при ХОБЛ и СД 2-го типа, — воздействия продуктов курения табака, нарушений метаболических процессов, развития оксидативного стресса, возрастания уровня провоспалительных биологически активных веществ и др. [6–10]. При этом в плане причинно-следственной связи ХОБЛ выступает в качестве непосредственного фактора риска, вносящего значимый вклад в развитие СД, в отличие от сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца и др., оказывающих больше косвенное влияние.

Метаанализ распространенности положительного ГТТ в разных странах Европы, проведенный на основании ряда работ [11–16] за период 2000–2018 гг., показал, что ее популяционные показатели составляли в среднем для Европы около 10,0% и существенно различались для Западной и Северной ее частей, с одной стороны, и Восточной и Южной ее частей, с другой, составляя соответственно 13,3% и 6,7% ($p < 0,001$), но были достаточно сопоставимы между странами внутри этих частей ($p > 0,05$). В России этот показатель, составляя 15,3%, был несколько выше значений, полученных для Восточной Европы ($p > 0,05$), и с высокой степенью достоверности отличался от значений для Западной Европы ($p < 0,001$), свидетельствуя о менее благоприятной эпидемиологической обстановке по СД 2-го типа

в нашей стране на период времени, соответствующий исследованию. Необходимо отметить, что распространенность СД 2-го типа у взрослого населения России оказалась выше, чем было зарегистрировано ранее, причем более чем у 50% пациентов СД 2-го типа был ранее не диагностирован, что предусматривает еще более значительный процент НТГ [17].

Распространенность НТГ в нашей контрольной группе составила 12,7%, что было несколько ниже популяционных данных для Восточной Европы ($p > 0,05$). Возможно, в определенной мере это объясняется, с одной стороны, исключением в ней ХОБЛ, могущей играть роль фактора риска развития НУО, а с другой, наоборот, наличием ХОБЛ в популяции, повышающим распространенность НТГ.

Путем использования ГТТ в исследуемой группе больных ХОБЛ по данным уровня глюкозы в крови в 22,55% случаев были выявлены НУО, включая НТГ (19,35%) и СД 2-го типа (3,3%), что было выше контрольных значений ($p < 0,001$ и $p < 0,05$, соответственно). Наряду с этим при использовании обычного подхода, предусматривающего исследование уровня глюкозы в крови только натощак, подобные нарушения отсутствовали, что и предусматривалось критериями отбора больных при формировании группы исследования ХОБЛ.

Этому соответствуют исследования и других авторов, свидетельствующие о том, что ГТТ является достаточно чувствительным и специфическим тестом для выявления латентно протекающего СД 2-го типа и связи НУО с факторами риска их развития [18].

При этом исследователями, занимающимися проблемой ранней диагностики НУО, было продемонстрировано, что, как правило, у больных, у которых тощачковый уровень глюкозы в крови превышал нормальные значения, составляя свыше 7,8 ммоль/л, ГТТ был положительным, превышая 11,1 ммоль/л, и лишь у немногих он оказывался ниже этих значений. Наряду с этим показано, что существенно менее, чем у половины больных СД 2-го типа, у которых имел место положительный ГТТ, уровень глюкозы натощак был более 7,8 ммоль/л. Выявление ранних НУО несомненно является принципиальным, так как уже НТГ, часто предшествующее СД 2-го типа, четко связанное с микрососудистые нарушениями, например, с ретинопатией [19].

Таким образом, при измерении глюкозы у больных ХОБЛ только натощак без учета того, что это заболевание может являться фактором риска и требует проведения ГТТ, существенно снижаются возможности такого подхода и диагностики НУО. А наличие других факторов риска тем более обязывает использование ГТТ. Убедительным свидетельством этому и являются выше отраженные данные о том, что проведение ГТТ в группе больных ХОБЛ увеличивало число диагностируемых НУО, включая НТГ и СД 2-го типа на 22,55%. При этом подобный подход четко сопряжен с технико-экономическим эффектом, учитывая его простоту в использо-

вании наряду с достаточно высокой эффективностью и недороговизной, определяющих его скрининговый характер.

НТГ является важным звеном в патогенезе СД и, соответственно, используется для его прогноза [19, 20]. Установлено, что ежегодно у 10% и более пациентов НТГ переходит в СД, за 5 лет — у 20–30%, а при сочетании НТГ с гликемией натощак — у 65%. Комбинация НТГ с другими факторами риска, включая артериальную гипертензию, дислипидемию, абдоминальное ожирение и микроальбуминурию, повышает риск развития СД 2-го типа [21]. В основе НТГ лежит феномен инсулинорезистентности (ИР) [22], которую определяют как состояние, сопровождающееся уменьшением поглощения глюкозы тканями организма под влиянием инсулина, т.е. резистентность клеток различных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина. На это указывают данные о высокой встречаемости ИР при НТГ (42% у женщин и 64% у мужчин) и СД 2-го типа (78% у женщин и 87% у мужчин) наряду с тем, что при нормальной толерантности к глюкозе ИР найдена лишь у 10% женщин и 15% мужчин [23]. В этих случаях компенсаторная гиперинсулинемия приводит к декомпенсации функции инсулярного аппарата поджелудочной железы и в последующем к гипоинсулинемии, что проявляется клиническими признаками СД. Названные выше факторы риска влияют на чувствительность тканей к инсулину и способствуют развитию ИР, которая, как установлено, является независимым фактором риска развития СД 2-го типа и появляется значительно раньше клинических проявлений диабета [23]. Поэтому диагностика НТГ, являющегося следствием ИР, представляет собой приоритетную проблему.

Установлено, что НУО, в том числе и СД 2-го типа, могут протекать латентно более 10 лет и часто остаются нераспознанными, поскольку гипергликемия не настолько выражена, чтобы проявились клинические признаки заболевания, что четко проиллюстрировано на рисунке [24, 25]. Как видно на рисунке, именно этот период является наиболее важным в диагностическом плане, но наименее изученным и наиболее трудным для исследования и фиксации патологических изменений. Уже в течение этого периода начинают развиваться и проявляться такие грозные осложнения, как макро- и микроангиопатия, приводящие соответственно к атеросклерозу периферических артерий, инсульту, инфаркту миокарда и к ретинопатии и нефропатии, а также нейропатии, которая включает многообразные повреждения периферической

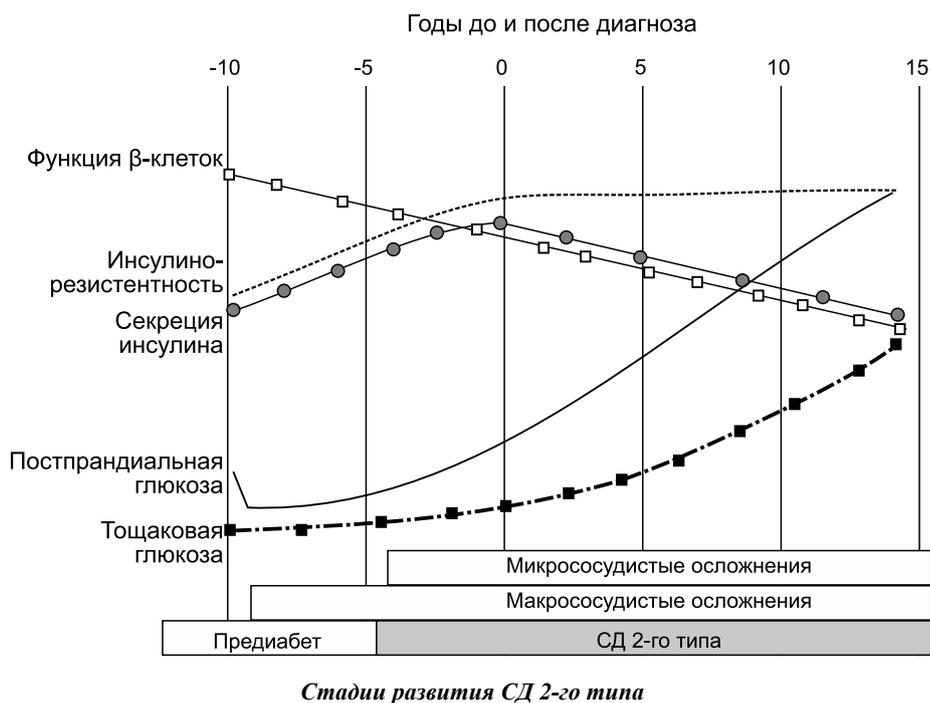
и автономной нервной системы, обусловленные чаще метаболическими нарушениями и гораздо реже — микроангиопатией. Так, например, по данным обширных эпидемиологических исследований, проведенных зарубежными авторами, на момент постановки диагноза примерно у 10% охваченных исследованием пациентов уже имела место нефропатия, у 20% — ретинопатия [26].

Возможность длительного латентного течения НУО в определенной мере может указывать на первичность ИР. Исходя из того, что СД 2-го типа представляет собой мультифакториальное заболевание, можно предположить, что ведущей генетической компонентой его развития является предрасположенность к ИР, которая под влиянием различных экзогенных факторов в значительной степени способствует формированию СД 2-го типа.

Поэтому поиск факторов риска НУО и их сочетаний, обусловленных тем или иным патологическим состоянием, выделение новых групп риска представляются весьма важным направлением, так как это обеспечивает целенаправленное и своевременное проведение диагностики и наиболее эффективную коррекцию НУО. При этом последняя на данном этапе может ограничиться лишь соблюдением определенной диеты и повышением физической активности, принося при этом огромный экономический эффект государству.

Полученные в настоящей работе данные подтвердили нашу гипотезу, основанную на результатах предшествующих клинико-эпидемиологических исследований [27], согласно которой ХОБЛ является фактором риска развития СД 2-го типа, и продемонстрировали возможность использования ГТТ с целью ранней диагностики НУО, в частности НТГ, у данного контингента больных.

Проведение ГТТ имеет важное значение не только для диагностики НТГ и СД 2-го типа, но и в аспекте



профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, учитывая, что у лиц, имеющих НТГ по данным ГТТ, отмечен повышенный риск их развития [28].

В соответствии с консенсусом, принятым IDF и Американской диабетической ассоциацией, с целью экономии средств ГТТ как скрининговый осуществляют только у лиц с НГН (при уровне глюкозы в плазме крови натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л), и не учитываются все рассмотренные факторы, имеющие место при ХОБЛ и указывающие на целесообразность проведения ГТТ у данного контингента больных вне зависимости от уровня тощакового сахара крови [18, 29]. Однако в этом случае исключается диагностика латентно протекающих НУО, включая СД 2-го типа, о чем убедительно свидетельствуют результаты настоящего исследования и их обсуждение. При этом уменьшается диагностическая ценность ГТТ, а также возможности поиска и оценки потенциальных факторов риска развития СД 2-го типа. Такой же точки зрения придерживаются и другие исследователи, проанализировавшие чувствительность и специфичность различных моделей скрининга при оценке распространенности НТГ, СД 2-го типа и НГН и высказавшие мнение о пользе более широкого использования ГТТ [18, 29]. При этом, совершенно очевидно, что уровень достигаемой экономии не только соотносится с затратами на проведение ГТТ и получаемой с его помощью информацией, потенциальными возможностями ее использования с диагностической и лечебной целями, но и не сравнимо превышает их.

Выводы

1. При ХОБЛ существенно повышена распространенность НУО, что определяет целесообразность расценивать ее как фактор риска развития НУО.

2. По данным метаанализа, проведенного по результатам ГТТ, НУО имеют место значительно реже в Западной, чем в Восточной Европе; полученные в настоящей работе показатели распространенности НУО у больных ХОБЛ приближаются к восточноевропейским.

3. ГТТ с определением уровня глюкозы в плазме крови является простым и достаточно информативным методом диагностики НУО, повышающим ее точность у больных ХОБЛ, и может быть использован как скрининговый у данного контингента больных независимо от уровня глюкозы в плазме крови натощак.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кобылянский В.И., Бабаджанова Г.Ю., Сунцов Ю.И. Изучение связей между хронической обструктивной патологией легких и сахарным диабетом 2-го типа. *Клиническая медицина*. 2009;2:140–43.
2. *Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic*

- obstructive pulmonary disease*. Workshop report (The 2006 report. is available on www.goldcopd.com. (see also UPDATED 2007) (Report 2019). <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>).
3. Тугуд Дж. Х. Побочные эффекты терапии ингаляционными стероидами при астме. *Сибирский медицинский журнал*. 1996;7(2):34–9.
4. *World Health Organization: Report of a WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications*. Geneva, World Health Organization, 1999.
5. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой. Вып. 6-й. Сахарный диабет. 2013:5–118.
6. Porter M.H., Cutchins A., Fine J.B., Bai Y., DiGirolamo M. Effects of TNF-alpha on glucose metabolism and lipolysis in adipose tissue and isolated fat-cell preparations. *J. Lab. Clin. Med.* 2002;139(3):140–6.
7. Tamakoshi K., Yatsuya H., Kondo A. et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003;27(4):443–9.
8. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(7):574–80.
9. Rahman I., Morrison D., Donaldson K., Mac Nee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;54(4 (Pt 1)):1055–60.
10. MacNee W., Rahman I. Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? *Trends. Mol. Med.* 2001;7(2):55–62.
11. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S. et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018;138:271–81.
12. Unwin N., Shaw J., Zimmet P., Alberti K.G. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet. Med.* 2002;19(9):708–23.
13. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diab. Care*. 2010;33(Suppl 1):S62–69.
14. Stroup D., Berlin J.A., Morton S.A. et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology A proposal for reporting. *J. Am. Med. Assoc.* 2000;283(15):2008–12.
15. Tabak A.G., Herder C., Rathmann W., Brunner E.J., Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279–90.
16. Szurkowska M., Szafraniec K., Gilis-Januszewska A. et al. Prevalence of the glucose metabolism disturbances in screening of adult inhabitants of Krakow. *Przegl. Lek.* 2006; 63(9):728–32.
17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследования NATION). *Сахарный диабет*. 2016;2:104–12.
18. Древаль А.В., Мисникова И.В., Барсуков И.А. Восемь моделей скрининга на нарушения углеводного обмена. *Проблемы эндокринологии*. 2008;54(6):3–7.
19. Harris M.I. Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care*. 1993;16(4):642–652.
20. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch. Intern. Med.* 1989;149(7):1514–20.
21. *World health organization: definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Geneva. 1999.
22. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595–607.
23. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X. *Кардиология*. 1998;6:71–81.
24. Harris M.I., Klein R., Welborn T.A. et al. Onset of NIDDM occurs at least 4–7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*. 1992;15:815–9.
25. Ramlo-Halsted B.A., Edelman S.V. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. *Prim. Care*. 1999; 26(4):771–89.
26. Ballard D.J., Humphrey L.L., Melton J. et al. Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. Population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes*. 1988;37(4):405–12.
27. Кобылянский В.И., Бабаджанова Г.Ю., Сунцов Ю.И. и др. *Связь хронических воспалительных заболеваний легких и сахарного диабета*. XII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Казань. 2007. С.59.

28. Oudijk E., Lammers J., Koenderman I. et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003;22: 5S–13S.
29. Дедов И.И., Чазова Т.Е., Сунцов Ю.И. *Эпидемиология сахарного диабета.* М., 2003:47–51.

REFERENCES

- Kobylyanskii V.I., Babadzhanova G.Yu., Suntsov Yu.I. Study of the relationship between chronic obstructive pulmonary pathology and type 2 diabetes. *Terapevticheskii arkhiv.* 2010;3;13–8. (in Russian)
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Workshop report (The 2006 report. is available on www.goldcopd.com. (see also UPDATED 2007)(Report 2019). https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf.*
- Tugud Dzh.Kh. Side effects of inhaled steroid therapy in asthma. *Sibirskii meditsinskii zhurnal.* 1996;7(2):34–9.
- World Health Organization: Report of a WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications.* Geneva, World Health Organization, 1999.
- Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. Ed. Dedov I.I., Shestakova. *Sakharnyi diabet.* 2013;(6):5–118. (in Russian)
- Porter M.H., Cutchins A, Fine J.B., Bai Y, DiGirolamo M. Effects of TNF-alpha on glucose metabolism and lipolysis in adipose tissue and isolated fat-cell preparations. *J. Lab. Clin. Med.* 2002;139(3):140–6.
- Tamakoshi K., Yatsuya H., Kondo et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003;27(4):443–9.
- Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D..Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59(7):574–80.
- Rahman I., Morrison D., Donaldson K., MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;54(4 (Pt 1):1055–60.
- MacNee W., Rahman I. Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? *Trends. Mol. Med.* 2001;7(2):55–62.
- Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S., et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018;138:271–81.
- Unwin N., Shaw J., Zimmet P., Alberti K.G. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the status on definition and intervention. *Diabet Med.* 2002;19(9):708–23.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33(Suppl 1):S62–69.
- Stroup D., Berlin J.A., Morton S.A. et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology A proposal for reporting. *J. Am. Med. Assoc.* 2000;283(15):2008–12.
- Tabak A.G., Herder C., Rathmann W., Brunner E.J., Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet.* 2012;379(9833):2279–90.
- Szurkowska M., Szafraniec K., Gilis-Januszewska A. et al. Prevalence of the glucose metabolism disturbances in screening of adult inhabitants of Krakow. *Przegl. Lek.* 2006; 63(9):728–32.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (nation studies). *Sakharnyi diabet.* 2016;2:104–12. (in Russian)
- Dreval' A.V., Misnikova I.V., Barsukov I.A. Eight models of screening for carbohydrate metabolism disorders. *Problemy endokrinologii.* 2008;54(6):3–7. (in Russian)
- Harris M.I. Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care.* 1993;16(4):642–52.
- Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch. Intern. Med.* 1989;149(7):1514–20.
- World health organization: definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus.* Geneva. 1999.
- Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595–607.
- Zimin Yu.V. Origin, diagnostic concept, and clinical significance of insulin resistance syndrome or metabolic syndrome X. *Kardiologiya.* 1998;6:71–81. (in Russian)
- Harris M.I., Klein R., Welborn T.A. et al. Onset of NIDDM occurs at least 4–7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care.* 1992;15: 815–9.
- Ramlo-Halsted B.A., Edelman S.V. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. *Prim. Care.* 1999;26(4):771–89.
- Ballard D.J., Humphrey L.L., Melton J. et al. Epidemiology of persistent proteinuria in tipe II diabetes mellitus. Population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes.* 1988;37(4):405–12.
- Kobylyanskii V.I., Babadzhanova G.Yu., Suntsov Yu.N. et al. *Connection of chronic inflammatory diseases of the lungs and diabetes mellitus.* XII national Congress on respiratory diseases. Kazan. 2007:59. (in Russian)
- Oudijk E., Lammers J., Koenderman I. et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003;22:5S–13S.
- Dedov I.I., Chazova T.E., Suntsov Yu.I. *Epidemiology of diabetes mellitus.* М., 2003:47–51. (in Russian)