

чества. В процессе группового обучения врач выступает в новой, несвойственной медицинской профессии роли руководителя группы. Крупнейшие специалисты в этой области отмечают уместность словосочетания "терапевтический тренинг для больных" (therapeutic training of patients). Таким образом, само понятие расширяется, и возникают ассоциации с групповой психотерапией [8]. Такой тип обучения возможен для детей старшего возраста. Для детей же младшего возраста более предпочтительно индивидуальное обучение совместно с родителями. При ухудшении качества самоконтроля (прекращение ведения дневника или уменьшения числа исследований гликемии) требуется срочно выявить причину подобного поведения пациента и при необходимости повторить курс обучения с целью повышения уровня мотивации на проведение самоконтроля заболевания. Итак, профилактика поздних диабетических осложнений достигается путем использования комплекса мероприятий, направленных на повышение уровня компенсации заболевания, прежде всего путем широкого внедрения в диабетологическую службу самоконтроля СД. Необходимо отметить тот факт, что достижение даже высокой степени компенсации заболевания снижает, но не исключает полностью риск развития осложнений. Все это доказывает необходимость создания системы, обеспечивающей скрининг самых ранних проявлений осложнений СД. С этой целью каждый ребенок и подросток с СД1 должен иметь возможность ежегодно, не более чем через год от начала заболевания, исследовать уровень экскреции альбумина с мочой, пройти офтальмологическое, неврологическое и ортопедическое (или подиатрическое) исследование. В последние годы значительно улучшились возможности диагностики доклинических стадий поздних осложнений СД и повысилась мотивация на их выявление. Последнее обстоятельство обусловлено тем, что в настоящее время разработаны методы лечения диабетических осложнений именно на этих стадиях заболевания, позволяющие предотвратить дальнейшее прогрессирование процесса. К таким методам лечения относится

лазерная фотокоагуляция на ранних этапах диабетической ретинопатии, применение ингибиторов АПФ и сулодексида на ранних этапах диабетической нефропатии, препаратов альфа-липоевой кислоты на ранних этапах диабетической нейропатии и др. Однако распространенность поздних диабетических осложнений у детей и особенно у подростков все же очень высока. Основная причина данного явления заключается в неудовлетворительной компенсации СД, которая в свою очередь обусловлена низким уровнем внедрения в практику здравоохранения самоконтроля заболевания [6].

## Заключение

В заключение отметим, что ИС не только способствует соблюдению прав ребенка и напоминает врачу о необходимости прислушаться к мнению пациента, но и дисциплинирует родителей, дает больше гарантий ребенку быть здоровым.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ. Женева. Сахарный диабет: Доклад исследовательской группы ВОЗ. — М., 2000.
2. Дедов И. И., Суркова Е. В., Майоров А. Ю. и др. // Сахарный диабет. — 2003. — № 1. — С. 44—47.
3. Доклад исследовательской группы ВОЗ № 844. — Женева, 1995.
4. Касаткина Э. П. Сахарный диабет у детей. — М., 1990.
5. Кураева Т. Л., Носиков В. В., Сергеев А. С. и др. // 1-й Российский диабетический конгресс. — М., 1998.
6. Мельникова О. Г., Подмогаева Е. А., Суркова Е. В. и др. // Сахарный диабет. — 2002. — № 4. — С. 60—64.
7. Рапопорт Ж. Ж., Зырянова М. С. Сахарный диабет у детей. — Томск, 1979.
8. Самойлова Ю. Г., Кравец Е. Б. // Паллиатив. мед. и реабил. — 2003. — С. 28—33.
9. Терапевтическое обучение больных сахарным диабетом / Дедов И. И., Суркова Е. В., Майоров А. Ю. и др. — М., 2004.
10. Яновская Э. Я. // Педиатрия. — 2003. — № 1. — С. 96—101.
11. Aanstoot H. J. Characterization of Autoantigens in Type 1 Diabetes Mellitus. — Alblasterdam, 1993.
12. Roglic G., Metelko Z. // Diabetol. Croat. — 1997. — Vol. 26, N 3. — P. 121—127.
13. Ude-Panajatic N. // Diabetol. Croat. — 1996. — Vol. 25, N 4. — P. 151—159.

Поступила 21.04.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.379-008.64-07:616.153.455-008.64]:519.24

А. В. Древаль, Ю. А. Редькин, В. В. Богомолов

## КОРРЕЛЯЦИЯ УРОВНЯ Hb A<sub>1c</sub> И ПОСТПРАНДИАЛЬНОЙ ГЛИКЕМИИ В ПЕРОРАЛЬНОМ ТЕСТЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

Ряд предложенных на сегодня методов анализа постпрандиальной гликемии в ПТТГ все еще требует обоснования. Стандартный ПТТГ с 75 г глюкозы проведен у 42 больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2), получавших диетотерапию. Установлено, что уровень Hb A<sub>1c</sub> коррелирует с абсолютными уровнями гликемии в ПТТГ через 1 и 2 ч. Однако исключение тощачковой гликемии из уровня гликемии через 1 и 2 ч в ПТТГ приводит к исчезновению корреляции Hb A<sub>1c</sub> с этими показателями теста. Только 7 из 8 предлагаемых на сегодня параметров вычисления площадей под гликемической кривой в ПТТГ коррелируют с уровнем Hb A<sub>1c</sub>. При этом 5 из этих 7 параметров эквивалентны ( $r = 1$ ,  $p < 0,05$ ). Недавно предложенные 2 новых параметра расчета площади под гликемической кривой в ПТТГ, одним из которых является постоянная  $b$ , оказались эквивалентными ( $r = 1$ ,  $p < 0,05$ ) и фактически сводятся к одному. Корреляция с Hb A<sub>1c</sub> сохраняется, если

в расчет площади вместо постоянной 6,1 ввести любую другую постоянную в интервале от 5 до 11 ммоль/л, причем самый высокий коэффициент корреляции с  $Hb A_{1c}$  достигался при значении константы, равном 6,1. Обычно обнаруживаемая при СД2 коррелятивная связь уровня  $Hb A_{1c}$  с абсолютным уровнем постпрандиальной гликемии (гликемический "спайк", в частности) обусловлена прежде всего неявным включением в нее гликемии натощак. При изучении зависимости осложнений сахарного диабета от параметров ПТТГ, которые коррелируют с  $Hb A_{1c}$ , достаточно использовать комплекс из 4 неэквивалентных параметров ПТТГ. Константы 5,6 и 6,1 отражают разные аспекты развития осложнений при диабете, когда включаются в расчет площади в ПТТГ.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, пероральный тест, толерантность к глюкозе, постпрандиальная гликемия,  $Hb A_{1c}$ .

*A number of today's analytical methods for postprandial glycemia in the oral glucose tolerance test (OGTT) still remain to be substantiated. The standard OGTT using 75 g of glucose was performed in 42 type 2 diabetes mellitus (DM-2) patients who received diet therapy. The concentration of  $Hb A_{1c}$  has been found to correlate with absolute levels of glycemia during 1- and 2-hour OGTT. However, exclusion of fasting glycemia from the level of glycemia at 1 and 2 hours of OGTT leads to cession of the correlation of  $Hb A_{1c}$  with these values of the test. Only 7 out of the 8 today's parameters for calculating the areas under the glycemic curve in OGTT correlate with the level of  $Hb A_{1c}$ . Moreover, 5 out of these 7 parameters are equivalent ( $r = 1$ ;  $p < 0.05$ ). The recently proposed two new parameters for calculating the areas under the glycemic curve in OGTT, one of which is constant 6.1, have proved to be equivalent ( $r = 1$ ;  $p < 0.05$ ) and to be actually reduced to one. The correlation with  $Hb A_{1c}$  holds if any other constants from 5 to 11 mmol/l are inserted instead of the constant 6.1 for calculating the area, the highest coefficient correlation with  $Hb A_{1c}$  is achieved at the constant equal to 6.1. The correlation usually detectable at DM-2 between the concentration of  $Hb A_{1c}$  and the absolute level of postprandial glycemia (glycemic spike in particular) is mainly determined by its implicit inclusion of fasting glycemia. A set of 4 nonequivalent OGTT parameters should be used when the relationship of diabetes mellitus complications to the OGTT parameters that correlate with  $Hb A_{1c}$  is studied. The constants 5.6 and 6.1 reflect different aspects of the development of complications in diabetes mellitus when they are included in the calculation of an area in OGTT.*

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, oral glucose tolerance test, postprandial glycemia,  $Hb A_{1c}$ .

В последние годы установлено, что не только препрандиальная, но и постпрандиальная гликемия оказывает неблагоприятное влияние на развитие сосудистых осложнений при сахарном диабете [21, 25]. В связи с этим предложен ряд лекарственных препаратов, направленных на снижение постпрандиальной гликемии (в частности, акарбоза и метилиниды) [11, 21]. Возникла необходимость использовать пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) не только для диагностики диабета, но и как стандартизованный тест для оценки, например, эффективности лечения, направленного на снижение постпрандиальной гликемии.

Как известно, для диагностики диабета в ПТТГ достаточно определить абсолютные значения гликемии натощак и через 2 ч [6]. В случае оценки гипергликемического ответа на прием глюкозы в тесте необходимы другие подходы, которые до сих пор не стандартизованы. Более того, ряд предложенных на сегодня методов анализа постпрандиальной гликемии в ответ на пищевую углеводную нагрузку (определение гликемических индексов и т. п.) [1—3, 17], с нашей точки зрения, все еще требуют обобщения.

В связи с вышесказанным нами проведен сравнительный анализ ранее предложенных и собственных оригинальных методов анализа степени постпрандиальной гликемии в ПТТГ у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2).

## Материалы и методы

ПТТГ проведен у 42 больных СД2, получавших диетотерапию (11 мужчин и 31 женщина). Средний возраст больных составил  $53,47 \pm 7,54$  года (у мужчин  $52,42 \pm 6,32$  года, у женщин  $53,85 \pm 8,00$  года). Средняя продолжительность заболевания была  $2,44 \pm 2,88$  года (у мужчин  $1,71 \pm 2,49$  года, у женщин  $2,70 \pm 3,00$  года). Индекс массы тела (ИМТ) составил в среднем  $36,61 \pm 5,69$  кг/м<sup>2</sup> (у мужчин  $38,56 \pm 5,75$  кг/м<sup>2</sup>, у женщин  $35,90 \pm 5,59$  кг/м<sup>2</sup>).

ПТТГ проводили с нагрузкой 75 г глюкозы с определением уровней глюкозы крови натощак, а затем через 1 и 2 ч после углеводной нагрузки.

Уровень глюкозы определяли в цельной капиллярной крови из пальца с помощью портативного глюкометра "Глюкотренд" ("Ф. Хоффманн-Ля Рош", Швейцария).

Уровень гликированного гемоглобина —  $Hb A_{1c}$  (норма 4,7—6,4%) определяли методом ионно-обменной хроматографии на микроколонках фирмы "Boehringer Mannheim" (Австрия).

Площадь под гликемической кривой рассчитывали методом трапеций (рис. 1):

$$S = \Delta t \cdot [(G_1 + G_2)/2], \quad (1)$$

где  $G_1$  и  $G_2$  — уровни глюкозы крови в соседних точках ПТТГ;  $\Delta t$  — интервал времени между  $G_1$  и  $G_2$ .

С помощью формулы трапеций были рассчитаны:

$S$  — площадь между осью абсцисс и гликемией в тесте;

$S_1$  — площадь над уровнем гликемии натощак;

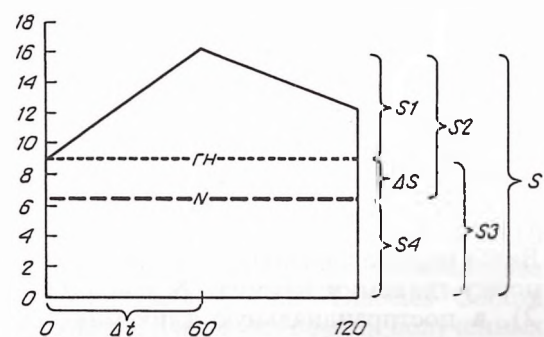


Рис. 1. Схема расчета площадей под гликемической кривой в ПТТГ.

Здесь и на рис. 2:  $G_N$  — гликемия натощак;  $S$ ,  $S_1$ ,  $S_2$  и  $\Delta S$  — рассчитываемые площади.  $N$  — верхняя граница нормы гликемии натощак ( $N = 5.6$  ммоль/л для глюкозы цельной крови и  $N = 6.1$  ммоль/л для глюкозы в плазме крови). Здесь и на рис. 2 по оси ординат — уровень глюкозы (в ммоль/л); по оси абсцисс — время (в мин).

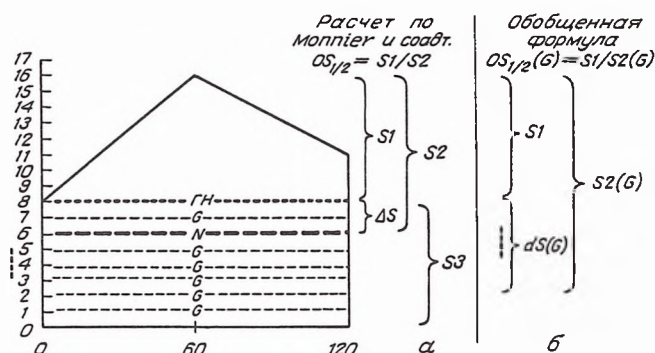


Рис. 2. Схемы расчета относительных площадей под кривой гликемии в ПТТГ по обобщенной формуле.

$\alpha$  — соотношения площадей  $S1$  и  $S2$  или соотношения  $\Delta S$  и  $S2$ ,  $\beta$  — соотношения постоянной площади  $S1$  и меняющейся в зависимости от выбранного порогового значения  $G$  площади  $S2$  ( $G$ ) или соотношения меняющихся площадей  $dS$  ( $G$ ) и  $S2(G)$ .

S2 — площадь над верхней границей нормы гликемии натощак —  $N$  ммоль/л (для венозной и капиллярной плазмы  $N = 6,1$  ммоль/л, а для цельной венозной и капиллярной крови  $N = 5,6$  ммоль/л [12]);

$\Delta S = (S_2 - S_1)$  — площадь между уровнем гликемии натощак и верхней границей нормы гликемии натощак —  $N$  ммоль/л;

$S3 = (S - S1)$  — площадь под уровнем гликемии натощак:

$S_4 = (S - S_2)$  — площадь под уровнем верхней границы нормы гликемии натощак —  $N$  ммоль/л.

Относительную постпрандиальную гликемию (ОППГ) рассчитывали по формуле

$$\text{ОППГ} = (\text{ППГ} - \text{ГН}) / \text{ГН} \cdot 100\%, \quad (2)$$

где ППГ — уровень глюкозы крови в тесте (через 60 или 120 мин); ГН — гликемия натощак.

Величина ОППГ отражает степень превышения гликемии в тесте уровня глюкозы крови натошак, и этот интегральный, включающий все точки гликемии ПТПГ параметр, является самым простым и очевидным из предложенных до сих пор и представленных ниже комплексных.

Комплексные интегральные относительные параметры ПТТГ.

Комбинируя абсолютные значения площадей под гликемической кривой S, S1 и S2 (см. выше), можно рассчитывать площади в относительных значениях (рис. 2). Вначале представим 2 формулы расчета площадей, предложенные L. Monnier и соавт. [17]:

1. Вклад постпрандиальной гликемии, превышающей гликемию натощак (S1 на рис. 2), в постпрандиальную гликемию, превышающую норму гликемии натощак N ммоль/л (S2 на рис. 2):

$$OS_{1/2} = S1/S2 \cdot 100\%. \quad (3)$$

2. Вклад тощаковой гипергликемии, превышающей норму гликемии натощак  $N$  ммоль/л ( $\Delta S$  на рис. 2), в постпрандиальную гликемию, превышающую норму  $N$  ( $S_2$  на рис. 2):

$$OS_{N2} = (S2 - S1)/S2 \cdot 100\% = \Delta S/S2 \cdot 100\%. \quad (4)$$

Кроме предложенных L. Monnier и соавт. [17] комплексных формул расчета площадей в относи-

тельных величинах, можно указать и другие, в определенном смысле более естественные, в которых сопоставляется гликемия в тесте, превышающая сахар натощак, с тощакковой гликемией. В частности:

3. Вклад постпрандиальной гликемии, превышающей гликемию натощак (S1 на рис. 2), в постпрандиальную гликемию в ПТТГ (S):

$$OS_{1/S} = S1/S \cdot 100\%. \quad (5)$$

4. Вклад тощаковой гликемии (S3 на рис. 2) в постпрандиальную гликемию в ПТТГ (S):

$$OS_{3/S} = (S - S1)/S \cdot 100\% = S3/S \cdot 100\%. \quad (6)$$

Следует также привести формулы, которые в определенном смысле являются развитием идей расчета L. Monnier и соавт. [17]. В их расчетах существенными для оценки постпрандиальной гликемии считаются показатели глюкозы плазмы крови, превышающие 6,1 ммоль/л. Сравнивая в расчетах площади  $S_1$  и  $\Delta S$ , Monnier и соавт. неявно полагают, что  $S_1$  является истинной постпрандиальной гликемией, а тощаковая гипергликемия  $\Delta S$  отражает степень базальной (препрандиальной) инсулиновой недостаточности. Но можно высказать и противоположную гипотезу, если предположить, что только глюкоза плазмы, не превышающая 6,1 ммоль/л ( $S_4$  на рис. 2), отражает степень тощакowej инсулиновой недостаточности, а все, что ее превышает ( $S_2$  на рис. 2), относится к постпрандиальной. Тогда формулы Monnier и соавт. преобразуются и приобретают другой вид:

5. Вклад постпрандиальной гликемии, превышающей норму гликемии натощак  $N$  ммоль/л ( $S_2$  на рис. 2), в постпрандиальную гликемию в ПТТГ ( $S$ ):

$$OS_{2/S} = S2/S \cdot 100\%. \quad (7)$$

6. Вклад тощаковой гликемии, не превышающей норму гликемии натощак  $N$  ммоль/л ( $S_4$  на рис. 2), в постприандиальную гликемию ( $S$  на рис. 2)

$$OS_{4/S} = (S - S_2)/S \cdot 100\% = S_4/S \cdot 100\%. \quad (8)$$

Статистический анализ данных проведен с помощью компьютерной программы SPSS.

## Результаты и их обсуждение

Положительная корреляция между уровнем  $\text{Hb A}_{1c}$  и развитием поздних осложнений диабета твердо установлена [13]. В связи с этим  $\text{Hb A}_{1c}$  можно рассматривать на сегодня как "золотой стандарт" для прогноза осложнений диабета. Этим обстоятельством, собственно, и объясняется рекомендация научного диабетологического сообщества использовать  $\text{Hb A}_{1c}$  как один из главных показателей качества лечения диабета [7]. Следовательно, выявление коррелятивной связи между уровнем  $\text{Hb A}_{1c}$  и некоторым параметром ПТТГ указывает на прогностическую значимость этого параметра для поздних осложнений диабета.

Корреляция абсолютных параметров ПТТГ с уровнем  $Nb A_{1c}$ . Выявлены положительные корреляции

между уровнем гликированного гемоглобина, с одной стороны, и глюкозой крови натощак ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,001$ ) через 60 мин ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,001$ ) и 120 мин ( $r = 0,29$ ,  $p < 0,01$ ) после нагрузки, с другой (табл. 1).

Выявлена положительная корреляция между  $Hb A_{1c}$  и рассчитанными площадями: а) под гликемической кривой, т. е. с  $S$  ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,001$ ); б) над гликемией натощак, т. е. с  $S1$  ( $r = 0,24$ ,  $p < 0,05$ ) и в) над уровнем 5,6 ммоль/л, т. е. с  $S2$  ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,001$ ) (см. табл. 1). Следует заметить, что, поскольку в нашем исследовании гликемия определялась в цельной капиллярной крови,  $N = 5,6$  ммоль/л.

Полученные результаты совпадают с общеизвестными: уровень гликемии натощак и в ПТТГ коррелирует с  $Hb A_{1c}$ , поэтому полагают, что повышенный их уровень является предиктором развития осложнений сахарного диабета [25]. Очевидно также, что если гликемия в каждой из точек ПТТГ коррелирует с  $Hb A_{1c}$ , то неизбежно должны коррелировать с  $Hb A_{1c}$  и площади  $S$ ,  $S1$  и  $S2$  (см. табл. 1).

Следует обратить внимание, что коэффициент корреляций, равный 1 для  $S2$  и  $S$  (см. табл. 1), указывает на то, что фактически один из этих параметров является лишним: изменению одного из них будет соответствовать точно такое же изменение другого, т. е., если в анализе результатов ПТТГ используется площадь под кривой гликемии —  $S$ , то результаты будут такими же, что и при исследовании площади под гликемической кривой, превышающей значение нормы гликемии натощак ( $N = 5,6$  ммоль/л в нашем случае), —  $S2$ . Таким образом, не важно, какую нижнюю точку ПТТГ брать для расчета площади в ПТТГ — равную нулю или 5,6 ммоль/л, — результат будет одним и тем же. Следовательно, расчеты показателей  $S$  и  $S2$  эквивалентны и достаточно для анализа использовать любой из них. Поскольку введение L. Monnier и соавт. [17] в расчет параметра  $N$  является довольно искусственным, мы полагаем, что вполне достаточно пользоваться только расчетом абсолютного показателя  $S$ .

Таблица 1

Корреляционная матрица для абсолютных параметров ПТТГ и уровня  $Hb A_{1c}$

|             | $Hb A_{1c}$ | ГН   | Г60  | Г120 | S    | S1   | S2   |
|-------------|-------------|------|------|------|------|------|------|
| $Hb A_{1c}$ |             | 0,38 | 0,41 | 0,29 | 0,40 | 0,24 | 0,40 |
| ГН          | ***         |      | 0,70 | 0,62 | 0,78 | 0,24 | 0,78 |
| Г60         | ***         | ***  |      | 0,76 | 0,96 | 0,81 | 0,96 |
| Г120        | **          | ***  | ***  |      | 0,90 | 0,79 | 0,90 |
| S           | ***         | ***  | ***  | ***  |      | 0,79 | 1    |
| S1          | *           | *    | ***  | ***  | ***  |      | 0,79 |
| S2          | ***         | ***  | ***  | ***  | ***  | ***  |      |

Примечание. Здесь и в табл. 2 выше диагонали таблицы — значения коэффициента корреляции  $r$ , ниже диагонали — достоверность соответствующих коэффициентов корреляции (\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ ; \*4 —  $r = 1$ ). ГН — Гликемия натощак; Г60 — гликемия через 60 мин в ПТТГ; Г120 — гликемия через 120 мин в ПТТГ; S, S1, S2 — расчетные площади в ПТТГ.

Выявленные корреляции абсолютных параметров теста с  $Hb A_{1c}$  не отвечают, однако на актуальный для диабетологов вопрос: какие показатели гликемии в наибольшей степени влияют на уровень гликированного гемоглобина — до пищевой нагрузки (натощак и между приемами пищи) или после нагрузки, в том числе через 2 ч после еды?

Представленные выше данные не позволяют получить ответ на это вопрос. Рассмотрим пример. Пусть в ПТТГ у одного больного уровень глюкозы натощак составляет 9,1 ммоль/л, а на 120-й минуте теста — 15,6 ммоль/л. У другого больного тощаковая гликемия равна 5,2 ммоль/л, а через 120 мин — 11,7 ммоль/л. В обоих случаях абсолютный прирост гликемии по отношению к исходному тощачковому уровню одинаков и составляет 6,5 ммоль/л. И только величина относительного прироста (процента) гликемии делает очевидными, что во 2-м случае сахар крови повысился в большей степени (на 14%), чем в 1-м. Следовательно, амплитуда изменения гликемии в ПТТГ у 2-го больного выражена больше, что означает, что у 2-го больного гликемия регулируется хуже. В то же время этот вывод противоречит заключению, которое можно было бы сделать из анализа абсолютных значений гликемии в тесте. Заметим, что такой хорошо известный параметр ПТТГ, как "спайк" (всплеск) гликемии, представляет собой разность между максимумом гликемии в тесте и уровнем гликемии натощак. С учетом сказанного выше применение данного параметра для анализа результатов ПТТГ весьма спорно, однако он широко используется в современной диабетологии [25].

Итак, выводы относительно степени нарушения углеводного обмена в ПТТГ, полученные только в результате анализа абсолютных значений гликемии, могут привести к грубым логическим ошибкам, особенно когда у больных существенно различаются уровни сахара натощак. Следовательно, изменение гликемии в ПТТГ необходимо анализировать не только в абсолютных, но и в относительных величинах (в процентах, например). Расчет и анализ предложенных относительных показателей ПТТГ приведены ниже.

*Корреляция между относительным повышением гликемии в ПТТГ и уровнем  $Hb A_{1c}$ .* Относительное к гликемии натощак повышение гликемии в ПТТГ (ОППГ) рассчитывали по формуле (2) для 60 и 120 мин теста. Не выявлено статистически значимой корреляции между уровнем  $Hb A_{1c}$ , с одной стороны, и ОППГ для 60 и 120 мин, с другой, в отличие от абсолютных значений гликемии в ПТТГ (см. выше). Отсутствие корреляций между уровнем  $Hb A_{1c}$  и ОППГ указывает фактически на отсутствие банальной связи между уровнем гликемии, превышающей тощаковые значения, и уровнем  $Hb A_{1c}$ . Эту проблему обнаружили и другие исследователи. Исследовательская группа "Diabetes Control and Complications Trial" на основании полученных данных высказала предположение, что средний уровень  $Hb A_{1c}$  не в полной мере отражает уровень гликемии [13].

Проанализируем возможные причины этого явления.

*Корреляция комплексных интегральных относительных параметров ПТТГ с уровнем Hb A<sub>1c</sub>.* Выявлены положительные достоверные корреляции между уровнем Hb A<sub>1c</sub> и показателями OS<sub>Δ/2</sub> ( $r = 0,28$ ,  $p < 0,01$ ), OS<sub>2/S</sub> ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,001$ ), а также отрицательная достоверная корреляция между уровнем Hb A<sub>1c</sub> и OS<sub>1/2</sub> ( $r = -0,28$ ,  $p < 0,01$ ), OS<sub>4/S</sub> ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,001$ ) (табл. 2). Следовательно, в отличие от ОППГ комплексные показатели, как правило, коррелируют с Hb A<sub>1c</sub>, хотя и разнонаправленно. Таким образом, комплексные интегральные относительные показатели, вероятно, являются более надежным прогностическим критерием возможного развития осложнений диабета, чем ОППГ.

Несмотря на то что на первый взгляд формулы (3) и (4), введенные Monnier и соавт. [16], различаются, коэффициент корреляции для OS<sub>1/2</sub> и OS<sub>Δ/2</sub> оказался равным единице. Следовательно, формулы (3) и (4) являются эквивалентными, и для анализа достаточно использовать одну из них. В нашем исследовании использовалась формула (3) как более простая и естественная.

Положительная корреляция между величинами относительной площади в ПТТГ OS<sub>Δ/2</sub>, OS<sub>3/S</sub>, OS<sub>2/S</sub>, с одной стороны, и уровнем Hb A<sub>1c</sub>, с другой, кажется естественной, в то же время отрицательную связь между OS<sub>1/2</sub> и уровнем Hb A<sub>1c</sub> необходимо дополнительно интерпретировать. Прежде всего следует обратить внимание на взаимоотношение входящих в формулу расчета OS<sub>1/2</sub> членов (площадей S1, S2 и ΔS), которое станет очень наглядным, если сделать некоторые преобразования формулы (3):

$$OS_{1/2} = S1/S2 \cdot 100 = (S2 - \Delta S)/S2 \cdot 100 = (1 - \Delta S/S2) \cdot 100. (9)$$

Из формулы (9) следует, что OS<sub>1/2</sub> уменьшается, когда соотношение ΔS/S2 увеличивается от 0 до 1, другими словами, чем меньше значение OS<sub>1/2</sub>, тем больше вклад в постпрандиальную гликемию S2 тощаковой гликемии ΔS, и наоборот. Если OS<sub>1/2</sub> = 0, это означает, что в тесте гликемия находилась на тощачовом уровне, т. е. не повышалась. В то же время, если OS<sub>1/2</sub> = 100%, то в тесте гликемия натошак была равной 5,6 ммоль/л, так как при этом ΔS = 0.

Если указанные выше свойства OS<sub>1/2</sub> интерпретировать с клинической точки зрения, то OS<sub>1/2</sub> от-

ражает качество препрандиального контроля гликемии по сравнению с постпрандиальным: чем OS<sub>1/2</sub> меньше, тем компенсация диабета натошак хуже, чем постпрандиальная. Следовательно отрицательная корреляция между OS<sub>1/2</sub> и Hb A<sub>1c</sub> отражает тесную связь между "тощаковой" декомпенсацией диабета и уровнем Hb A<sub>1c</sub>.

Аналогично можно интерпретировать отрицательную корреляцию между Hb A<sub>1c</sub> и OS<sub>4/S</sub>, если преобразовать формулу (8):

$$OS_{4/S} = (S - S2)/S \cdot 100\% = (1 - S2/S).$$

При этом чем меньше значение OS<sub>4/S</sub>, тем больше вклад в общую гликемию в тесте S гликемии, превышающей нормальные значения S2, и наоборот. Таким образом, отрицательная корреляция между OS<sub>4/S</sub> и Hb A<sub>1c</sub> также отражает тесную связь между "тощаковой" декомпенсацией диабета и уровнем Hb A<sub>1c</sub>.

Отрицательную корреляцию между OS<sub>1/2</sub> и Hb A<sub>1c</sub> можно интерпретировать и по-другому. Для этого формулу (3) представим в другом, но эквивалентном формуле (9) виде:

$$OS_{1/2} = S1/S2 \cdot 100 = S1/(S1 + \Delta S) = 1/(1 + \Delta S/S1). (10)$$

Из формулы (10) следует, что OS<sub>1/2</sub> уменьшается, когда соотношение ΔS/S1 увеличивается. При этом ΔS/S1 растет в двух крайних случаях: 1) когда растет ΔS при неизменном S1; 2) когда уменьшается S1 при неизменном ΔS. Но в обоих случаях уменьшается степень повышения сахара крови в тесте (S1) по сравнению с тощаковой гипергликемией, превышающей уровень 5,6 ммоль/л (ΔS) (см. рис. 1). Другими словами, чем меньше значение OS<sub>1/2</sub>, тем в большей степени гипергликемия натошак превышает 5,6 ммоль/л и в меньшей степени повышается гликемия после приема глюкозы. С одной стороны, мы снова получили, что отрицательная корреляция между OS<sub>1/2</sub> и Hb A<sub>1c</sub> отражает связь между "тощаковой" декомпенсацией диабета и уровнем Hb A<sub>1c</sub> (см. выше), но, с другой, чем в меньшей степени гликемия повышается в тесте (S1), тем, очевидно, регуляция постпрандиальной гликемии лучше. С этой точки зрения отрицательная корреляция OS<sub>1/2</sub> и Hb A<sub>1c</sub> отражает и качество постпрандиальной регуляции гликемии: чем OS<sub>1/2</sub> меньше, тем постпрандиальная компенсация диабета лучше по сравнению с тощаковой.

Достоверной корреляции между уровнем Hb A<sub>1c</sub> и OS<sub>1/S</sub> выявлено не было.

С нашей точки зрения параметр 6,1 ммоль/л, введенный L. Monnier и соавт. [17] в расчет относительной площади в ПТТГ — формула (3), является недостаточно обоснованным, так как базируется на принятой на сегодня норме гликемии натошак, которая, как известно, является условным показателем и потому меняется время от времени. В связи с этим выясним, какие значения, кроме 6,1 ммоль/л (по Monnier и соавт.) или 5,6 ммоль/л (в нашем случае), целесообразно включать в формулу (3), т. е. обобщим подход L. Monnier и соавт., отказавшись от фиксированных значений нормы.

Таблица 2  
Корреляционная матрица для относительных параметров ПТТГ и уровня Hb A<sub>1c</sub>

|                    | Hb A <sub>1c</sub> | OS <sub>1/2</sub> | OS <sub>Δ/2</sub> | OS <sub>1/S</sub> | OS <sub>3/S</sub> | OS <sub>2/S</sub> | OS <sub>4/S</sub> |
|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Hb A <sub>1c</sub> |                    | -0,28             | 0,28              | -0,01             | 0,01              | 0,41              | -0,41             |
| OS <sub>1/2</sub>  | **                 |                   | -1                | 0,78              | -0,78             | -0,37             | 0,37              |
| OS <sub>Δ/2</sub>  | **                 | ****              |                   | -0,78             | 0,78              | 0,37              | -0,37             |
| OS <sub>1/S</sub>  | нд                 | ***               | ***               |                   | -1                | 0,28              | -0,28             |
| OS <sub>3/S</sub>  | нд                 | ***               | ***               | ***               |                   | -0,28             | 0,28              |
| OS <sub>2/S</sub>  | ***                | ***               | ***               | *                 | *                 |                   | -1                |
| OS <sub>4/S</sub>  | ***                | ***               | ***               | *                 | *                 | **4               |                   |

Примечание. нд — статистически недостоверное различие ( $p > 0,05$ ), OS<sub>1/2</sub>, OS<sub>Δ/2</sub>, OS<sub>1/S</sub>, OS<sub>3/S</sub>, OS<sub>2/S</sub>, OS<sub>4/S</sub> — комплексные интегральные относительные параметры ПТТГ.

Для этого проведем специальные расчеты, основываясь на наших данных.

Принцип таких расчетов достаточно очевиден. Вместо 5,6 ммоль/л в формулу (3) подставим последовательно значения от нуля до, например, 11 ммоль/л (предел тощаковой гликемии в нашем исследовании). В этом случае формула (3) преобразуется в более общий вид (см. рис. 2):

$$OS_{1/2}(G) = S1/S2(G) = S1/[dS(G) + S1], \quad (11)$$

где  $G = 0, 1, 2 \dots 11$ ;  $S2(G)$  — площадь  $S2$ , которая теперь зависит от выбранного значения  $G$ ;  $dS(G) = (ГН - G) \cdot 120$ .

Следовательно, формула (3) и эквивалентная ей формула (9) представляют собой частный случай формулы (11), когда  $G = N = 5,6$ :

$$S2(G) = S2(5,6) = S2, \\ dS(G) = dS(5,6) = \Delta S = (ГН - 5,6) \cdot 120.$$

Более того, формула (11) превращается в формулу (5), когда  $G = 0$ , так как при этом

$$S2(G) = S2(0) = S, \\ dS(G) = dS(0) = S3.$$

Теперь рассчитаем по формуле (11) значения  $OS_{1/2}(G)$ , изменяя значение  $dS$  путем последовательного изменения  $G$ : 0, 1, 2, 3, 4, 5,5, 6, 7, 8, 9, 10 и 11 ммоль/л. Поскольку гликемия натощак в ПТТГ не превышала в группе обследованных 12 ммоль/л, то предельной точкой для  $G$  был взят уровень 11 ммоль/л. В результате для каждого ПТТГ получаем набор из 12 значений  $OS_{1/2}(G)$ . Для уточнения взаимосвязи между уровнем  $Hb A_{1c}$  и показателем  $OS_{1/2}(G)$  нами проведен регрессионный анализ этих показателей. Как видно на рис. 3, чем выше значение  $G$ , тем выше отрицательная корреляция между  $OS_{1/2}(G)$  и  $Hb A_{1c}$ , которая достигает максимума при  $G = 9$  ммоль/л. При этом она становится достоверной при  $G \geq 5$  ммоль/л. Следовательно, можно предположить, что верхняя граница нормы тощаковой гликемии  $N$  не может быть ниже 5 ммоль/л, когда целью исследования является изучение взаимосвязи постпрандиальной гликемии и  $Hb A_{1c}$ . Рекомендованная Американской диабетической ассоциацией норма гликемии натощак 5,6 ммоль/л практически достигла этого предела [5]. Следует отметить, что предел 5,6 ммоль/л был найден на основе совершенно других статистических расчетов: риск развития диабета у генетически предрасположенных к нему лиц племени Pima Indians, резко возростал, когда тощаковая гликемия превышала 5,6 ммоль/л [14]. Хотя следует заметить, то в этих исследованиях гликемия выражалась не в ммоль/л, а в мг%, поэтому исследователи выбрали удобное ("округленное") для практических целей пороговое значение 100 мг% ( $100 \cdot 0,0555 = 5,6$  ммоль/л). Не исключено, что если бы это исследование проводили не американские, а европейские исследователи, то нормой могло оказаться "округленное" значение 5 ммоль/л ( $5 \cdot 18 = 90$  мг%), поскольку в отличие от США в Европе гликемия выражается в ммоль/л.

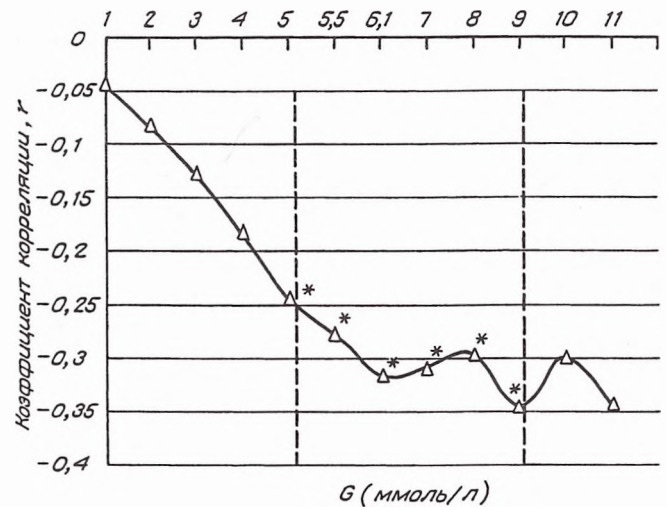


Рис. 3. Корреляция между  $Hb A_{1c}$  и  $OS_{1/2}(G)$ , когда  $G$  меняется от нуля до 11 ммоль/л.

\* —  $p < 0,05$ .

Теперь проанализируем, почему растет отрицательная величина коэффициента корреляции  $OS_{1/2}(G)$  и  $Hb A_{1c}$  при возрастании параметра  $G$  вплоть до значения 9 ммоль/л. Обратимся снова к рис. 2. Когда в формуле (11) увеличивается параметр  $G$  и соответственно  $dS(G)$ , то тем самым отсекается от площади под гликемической кривой в ПТТГ некоторое абстрактное тощаковое значение  $G$ . При этом реально уровень тощаковой гликемии в обследованной нами группе составил  $8,8 \pm 0,16$  ммоль/л (стандартное отклонение  $\sigma = 1,53$ ,  $2\sigma = 3,06$ ). Следовательно, можно предположить, что параметр  $OS_{1/2}(G)$  отражает связь постпрандиальной гликемии с  $Hb A_{1c}$  тем лучше, чем ближе уровень  $G$  реальному значению тощаковой гликемии, который в нашем исследовании в среднем составил примерно 9 ммоль/л. С этой точки зрения наблюдаемый рост корреляции до значения 9 (см. рис. 3) на нашей выборке вполне объясним.

Осталось объяснить, почему достоверная связь между  $OS_{1/2}(G)$  и  $Hb A_{1c}$  начинает проявляться с уровня  $G$ , равного 5 ммоль/л и выше. Самой естественное объяснение — статистическое. Поскольку для средней величины тощаковой гликемии (8,8 ммоль)  $3\sigma = 4,59$ , то нижняя граница для  $2\sigma$  составит:

$$8,8 - 3,06 = 5,74 \text{ ммоль/л.}$$

Следовательно, при  $G \geq 5$  ммоль/л расчет площади  $OS_{1/2}(G)$  ведется в диапазоне  $2\sigma$  распределения тощаковой гликемии в обследованной группе, т. е. в диапазоне реального, неслучайного разброса тощаковой гликемии вокруг среднего значения. В связи с этим с уровня  $G > 5,74$  ммоль/л начинают проявляться статистические закономерности, отраженные на рис. 3.

В обследованной нами группе не оказалось достаточного для надежного статистического анализа числа больных с тощаковой гликемией, превышающей среднее значение более  $2\sigma$ . В связи с этим фактически на рис. 3 изображена лишь левая часть

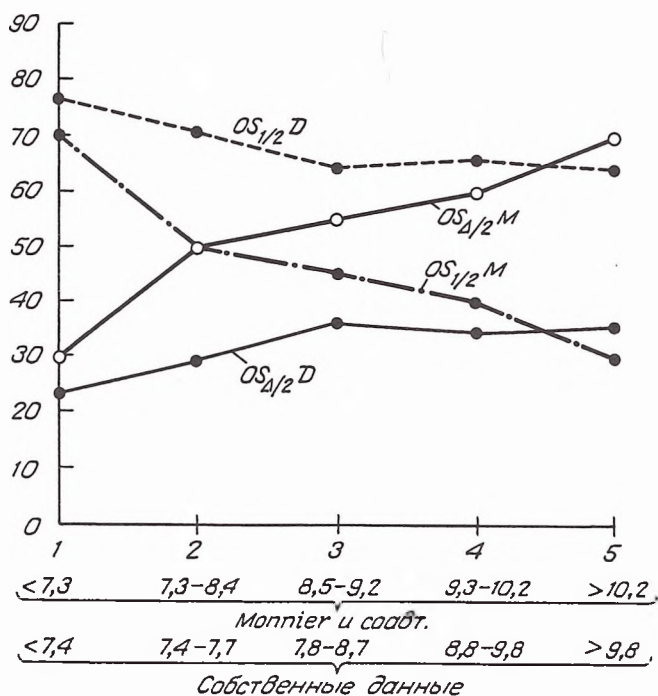


Рис. 4. Вклад тощаковой ( $OS_{\Delta/2}$ ) и постпрандиальной ( $OS_{1/2}$ ) гипергликемии в уровень  $Hb A_{1c}$ .

M — по данным исследования Monnier и соавт.; D — по данным нашего исследования. По оси ординат — процент, по оси абсцисс — значения  $Hb A_{1c}$ , разбитые по квинтилям.

полного графика корреляционной зависимости  $OS_{1/2}(G)$  и  $Hb A_{1c}$ . Можно лишь предположить, что полный график должен выглядеть в виде параболы.

В работах L. Monnier и соавт. [17, 18] анализируют вклады тощаковой ( $OS_{\Delta/2}$ ) и постпрандиальной ( $OS_{1/2}$ ) гликемии в уровень  $Hb A_{1c}$ . При этом отмечено, что с повышением уровня  $Hb A_{1c}$  вклад тощаковой гликемии увеличивается, а постпрандиальной — уменьшается. Причем кривые, отражающие вклад тощаковой и постпрандиальной гликемии, имеют перекрест на уровне  $Hb A_{1c}$  7,3–8,4% (рис. 4). Таким образом, делается вывод о том, что при уровне  $Hb A_{1c}$ , близком к нормальному, вклады тощаковой и постпрандиальной гликемии одинаковы. При уровне  $Hb A_{1c}$  выше нормальных значений большее влияние имеет тощаковая гипергликемия. Иными словами, только после компенсации сахарного диабета по уровню глюкозы крови натощак целесообразна корреляция постпрандиальной гликемии.

Полученные L. Monnier и соавт. [17] результаты было решено проверить на нашей выборке. Нами также получено, что при повышении уровня  $Hb A_{1c}$  вклад тощаковой гликемии увеличивается, а постпрандиальной — уменьшается. Однако при достижении уровня  $Hb A_{1c}$  7,8–8,7% вклад гликемии стабилизируется на 60–65%, а соответственно постпрандиальной гликемии — на 35–40%. Таким образом, перекрест кривых тощаковой и постпрандиальной гликемии, который наблюдал L. Monnier и соавт., в нашем исследовании отсутствует (см. рис. 4). На наш взгляд, это объясняется разницей в составе пищевой нагрузки. В работе L. Monnier и соавт. в

качестве пищевой нагрузки, по которой оценивалась постпрандиальная гликемия, использовался привычный для больного рацион питания, включающий белки, жиры и углеводы. В нашей работе проводится стандартный ПТТГ с 75 г глюкозы. Этим обстоятельством, вероятно, и можно объяснить наблюдаемые различия. Поскольку углеводная нагрузка в ПТТГ является заведомо более высокой, чем при обычном питании, то, вероятно, полученные нами данные отражают, в определенном смысле экстремальные процессы элиминации глюкозы из крови у больных СД2 в ответ на углеводную пищевую нагрузку. Кроме того, при обычном питании снижают постпрандиальную гликемию, как известно, пищевые жиры, белки, растительные волокна и другие компоненты диеты. С учетом сказанного отсутствие "пересекреста" на рис. 4 в нашем исследовании свидетельствует, вероятно, о срыве адаптации в механизмах утилизации глюкозы в ПТТГ, когда уровень гликемии натощак перед ПТТГ превышает нормогликемию. С практической точки зрения, когда гликемия натощак превышает норму, то удельный вклад постпрандиальной гликемии в ПТТГ остается неизменным, т. е. не зависит от уровня гликемии натощак. В этом отношении требует специального исследования влияние на обнаруженный феномен препаратов, которые целенаправленно снижают постпрандиальную гликемию (репаглинид, метиглинид и т. п.).

В заключение обсудим ключевой, не решенный до сих пор вопрос, который вытекает из идеологической основы использования  $Hb A_{1c}$  для оценки качества контроля гликемии при диабете. Это позволит нам понять, почему в нашем исследовании мы не получили корреляции между уровнем  $Hb A_{1c}$  и относительным повышением гликемии в ПТТГ (ОППГ).

Из результатов исследований *in vitro* установлено, что гемоглобин образует с глюкозой устойчивое соединение, так называемый гликированный гемоглобин, или  $Hb A_{1c}$ . Оказалось, что чем выше концентрация глюкозы в растворе, содержащем гемоглобин, тем выше концентрация  $Hb A_{1c}$  [20], причем  $Hb A_{1c}$  рассматривается как интегральный показатель качества гликемии у больных диабетом за прошедшие 6–8 нед [19, 22]. Получены убедительные клинические данные, свидетельствующие о прямой связи между уровнем  $Hb A_{1c}$  и развитием осложнений диабета [15, 16, 24]. На этом основании был сделан логически вполне законный вывод, что длительная гипергликемия, показателем которой является  $Hb A_{1c}$ , предрасполагает к развитию осложнений сахарного диабета. В связи с этим в перечень критериев качества сахароснижающего лечения диабета стали включать не только уровни гликемии, но и  $Hb A_{1c}$  [4, 8].

Очевидно, что долговременный хороший контроль гликемии, который отражает  $Hb A_{1c}$ , обеспечивается лишь в том случае, если больной диабетом поддерживает в течение суток гликемию на уровне, максимально приближенном к норме. Вместе с тем на сегодня практически невозможно обеспечить постоянный, ежеминутный контроль гликемии в

клинических условиях: больной в состоянии исследовать сахар крови только несколько раз в сутки, а не непрерывно. Именно это обстоятельство и породило проблему соответствия точечного исследования гликемии в клинической практике и уровня  $Hb A_{1c}$ , который отражает непрерывную гликемическую кривую. Ведь гликирование гемоглобина происходит непрерывно в отличие от точечного исследования гликемии.

В специальных исследованиях удалось доказать, что препрандиальный уровень гликемии (перед завтраком, обедом и ужином) положительно коррелирует с уровнем  $Hb A_{1c}$  [10]. Это позволило предложить ввести в клиническую практику контроль у больного диабетом только препрандиального уровня гликемии, что, из очевидных умозаключений, должно обеспечить хороший уровень гликемии в других временных точках и в итоге — приближение уровня  $Hb A_{1c}$  к норме.

Поскольку больной диабетом так же, как и здоровый человек, большую часть суток находится в препрандиальном, а не постпрандиальном состоянии, то обнаруженная высокая корреляция гликемии до основных приемов пищи с  $Hb A_{1c}$  неудивительна.

Но вскоре была выдвинута новая, казалось бы, естественная концепция: на уровень  $Hb A_{1c}$  влияет не только гликемия до еды, но повышение сахара после приема пищи. В недостаточно корректно проведенных исследованиях такая корреляция была продемонстрирована [9, 10, 23]. Однако методическая ошибка этих исследований заключалась в том, что исследовали корреляцию с уровнем  $Hb A_{1c}$  абсолютных показателей постпрандиальной гликемии. Но очевидно, что уровень постпрандиальной гликемии зависит от двух показателей: уровня препрандиальной гликемии и уровня гликемии, который вызывает углеводная пищевая нагрузка. Если не исключить из анализа препрандиальный уровень гликемии, то выявленную корреляцию может обеспечить известная связь между  $Hb A_{1c}$  и препрандиальной гликемией.

Когда в нашем исследовании мы исключили из постпрандиальной гликемии уровень препрандиальной (параметр ОППГ), то корреляция между  $Hb A_{1c}$  и постпрандиальной гликемией тут же исчезла. Из этого наблюдения можно сделать вывод, что быстрое и непродолжительное повышение гликемии, даже до высоких степеней, вероятно, не оказывает такого существенного влияния на гликирование гемоглобина, как пусть и не очень высокая, но продолжительная гипергликемия.

Вместе с тем в нашем исследовании так же, как и в других работах [17, 18], связь между  $Hb A_{1c}$  и постпрандиальной гликемией обнаруживается, когда анализируются не точечные значения в ПТТГ, а площадь под гликемической кривой, даже за вычетом той, которая обусловлена значением гликемии натощак. Это можно объяснить тем, что когда мы переходим к анализу площадей под гликемической кривой в ПТТГ, то фактически учитывается уровень гликемии за 2 ч проведенного теста, а не в одной точке теста. Естественно ожидать, что площадь под гликемической кривой в тесте коррели-

рует с повышением гликемии после еды в любое другое время суток и, следовательно, она отражает степень постпрандиальной гликемии у обследуемого. Расчетом площадей под гликемической кривой в тесте мы фактически осуществляем переход от точечного анализа гликемии к показателю гликемии за достаточно существенный промежуток времени — 2 ч в нашем случае. Тем самым мы приближаемся к принципу косвенной оценки гипергликемии с помощью исследования  $Hb A_{1c}$ , который тоже отражает не точечный уровень гликемии, а показатель за длительный промежуток времени. И это ведет к появлению коррелятивных связей между  $Hb A_{1c}$  и относительными площадями под гликемической кривой.

С учетом приведенных клинических данных можно полагать, что наиболее методически обоснованным анализом результатов ПТТГ является расчет относительных площадей под гликемической кривой, а не определение точечных значений гликемии в тесте, когда целью исследования является обнаружение коррелятивных связей между нарушением углеводного обмена в тесте и уровнем  $Hb A_{1c}$ .

При анализе абсолютных и относительных показателей ПТТГ нами была выделена группа параметров, которые достоверно коррелируют с  $Hb A_{1c}$ :  $S$ ,  $S_1$ ,  $S_2$ ,  $OS_{1/2}$ ,  $OS_{\Delta/2}$ ,  $OS_{2/S}$ ,  $OS_{4/S}$ . Однако при анализе корреляционных отношений этих показателей между собой получен коэффициент корреляции, равный 1, между показателями  $S$  и  $S_2$ ,  $OS_{1/2}$  и  $OS_{\Delta/2}$ ,  $OS_{2/S}$  и  $OS_{4/S}$ , указывающий на тождественность этих показателей. В связи с этим для анализа результатов ПТТГ достаточно использовать не 7, а 4 показателя (например,  $S$  и  $S_1$ ,  $OS_{1/2}$  и  $OS_{2/S}$ ).

## Выводы

1. Уровень  $Hb A_{1c}$  коррелируется с уровнем тощаковой гликемии и абсолютными уровнями гликемии в ПТТГ через 1 и 2 ч. Однако исключение тощаковой гликемии из уровня гликемии через 1 и 2 ч в ПТТГ приводит к исчезновению корреляции  $Hb A_{1c}$  с этими показателями теста. Таким образом, обычно обнаруживаемая коррелятивная связь при СД2 уровня  $Hb A_{1c}$  с абсолютным уровнем постпрандиальной гликемии (гликемический "спайк", в частности) обусловлена прежде всего неявным включением в нее гликемии натощак.

2. Только 7 из 8 предлагаемых на сегодня параметров вычисления площадей под гликемической кривой в ПТТГ коррелируют с уровнем  $Hb A_{1c}$ . При этом 5 из этих 7 параметров эквивалентны ( $r = 1$ ,  $p < 0,05$ ). Следовательно, если целью научного анализа является изучение зависимости осложнений сахарного диабета от параметров ПТТГ, которые коррелируются с  $Hb A_{1c}$ , то достаточно использовать комплекс из 4 неэквивалентных параметров ПТТГ.

3. Недавно предложенные 2 параметра расчета площади под гликемической кривой в ПТТГ, одним из которых является постоянная 6,1 (верхняя граница нормы гликемии натощак), оказались эквивалентными ( $r = 1$ ,  $p < 0,05$ ), поэтому достаточно использовать в научном анализе один из них.

4. Корреляция с  $Hb A_{1c}$  сохраняется, если в расчет площади вместо постоянной 6,1 ввести любую другую постоянную в интервале от 5 до 11 ммоль/л. Чем выше значение  $G$ , тем выше отрицательная корреляция между  $OS_{1/2}(G)$  и  $Hb A_{1c}$ , которая достигает максимума при  $G = 9$  ммоль/л. Следовательно можно предположить, что верхняя граница нормы тощаковой гликемии не может быть ниже 5 ммоль/л, когда целью исследования является изучение взаимосвязи постпрандиальной гликемии и  $Hb A_{1c}$ .

## ЛИТЕРАТУРА

1. Древаль А. В. // Лаб. дело. — 1988. — № 6. — С. 33–38.
2. Древаль А. В., Баташова М. Г. // Пробл. эндокринол. — 1993. — Т. 39, № 3. — С. 13–18.
3. Касаткина Э. П., Оудуд Е. А. // Пробл. эндокринол. — 1993. — № 4. — С. 15.
4. American College of Endocrinology // Endocr. Pract. — 2002. — Vol. 8. — Suppl. 1. — P. 5–11.
5. American Diabetes Association // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 5–10.
6. American Diabetes Association // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28. — P. 37–42.
7. American Diabetes Association // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 25–27.
8. American Diabetes Association Position Statement // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — Suppl. 1. — P. 91–93.
9. Avignon A., Radauceanu A., Monnier L. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 1822–1826.
10. Bonora E., Calcaterra F., Lombardi S. et al. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 12. — P. 2023–2029.
11. Breuer H. W. // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 41, N 10. — P. 421–440.
12. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance. — Geneva, 1999.
13. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // Diabetes. — 1995. — Vol. 44. — P. 968–983.
14. Gabir M. M., Hanson R. L., Dabelea D. et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23. — P. 1108–1112.
15. Kannel W. B., McGee D. L. // J. A. M. A. — 1979. — Vol. 241. — P. 2035–2038.
16. Laakso M. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48. — P. 937–942.
17. Monnier L., Colette C., Rabasa-Lhoret R. et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 737–741.
18. Monnier L., Lapinski H., Colette C. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 881–885.
19. Mortensen H. B., Volund A. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1988. — Vol. 48. — P. 595–602.
20. Nakashima K., Nishizaki O., Andoh Y. et al. // Clin. Chem. — 1989. — Vol. 35. — P. 958–962.
21. Paolisso G., Rizzo M. R., Barbieri M. et al. // Diabet. Metab. — 2003. — Vol. 29. — P. 335–340.
22. Phillips P. J., Phillipov G. // Aust. Fam. Physician. — 2005. — Vol. 34, N 8. — P. 663–667.
23. Soonthornpun S., Rattarasarn C., Leelawattana R., Setasuban W. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 1999. — Vol. 46. — P. 23–27.
24. Stratton I. M., Adler A. I., Neil H. A. W. et al. // Br. Med. J. — 2000. — Vol. 321. — P. 405–412.
25. Temelkova-Kurktschiev T. S., Koehler C., Henkel E. et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, N 12. — P. 1830–1834.

Поступила 19.05.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 615.252.349.03:616.379-008.64-06:616-056.52].036.8.015.4

А. В. Древаль, Ю. А. Редькин, В. В. Богомолов

## ДИНАМИКА ПОСТПРАНДИАЛЬНОЙ ГЛИКЕМИИ, МАССЫ ТЕЛА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА ФОНЕ МОНОТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

Обследовано 25 больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) с умеренной исходной декомпенсацией диабета ( $8,83 \pm 1,85\%$ ). Средний возраст обследованных —  $53,16 \pm 8,92$  года, стаж заболевания —  $2,50 \pm 3,06$  года. Было 18 женщин (средний возраст  $54,11 \pm 9,67$  года) со стажем заболевания  $2,71 \pm 3,08$  года и 7 мужчин (средний возраст  $50,71 \pm 6,63$  года) со стажем диабета  $1,95 \pm 3,17$  года. До назначения метформина все больные находились на диетотерапии, но без специального контроля за соблюдением калорийности диеты. Всем больным был назначен метформин в начальной дозе 500 мг в сутки. В дальнейшем доза метформина повышалась до 1000–1500 мг в сутки. Лечение метформином проводили на фоне субкалорийной диеты (ограничение до 1200 ккал в сутки), соблюдение которой контролировалось по индивидуальному дневнику режима питания.

У больных СД2 метформин оказывает положительное влияние на гликемию натощак ( $p = 0,001$ ) и параметры постпрандиальной гипергликемии (абсолютные и относительные площади под кривой в ПТТГ). В то же время отсутствовала заметная динамика уровня гликированного гемоглобина ( $p = 0,533$ ). Хотя метформин и вызвал заметное снижение индекса инсулинорезистентности с  $5,75 \pm 4,72$  до  $3,97 \pm 2,71$ , но оно оказалось статистически незначимым ( $p = 0,181$ ). У больных СД2 лечение метформином усиливает вызываемое гипокалорийной диетой снижение массы тела, причем наиболее заметно в первые 3 мес лечения. Вместе с тем метаанализ показал, что этот эффект метформина является довольно умеренным ( $p = 0,02$ ). Лечение больных СД2 метформином на фоне гипокалорийной диеты сопровождается улучшением липидного обмена (достоверно снижаются уровни общего холестерина и липопротеидов низкой плотности) и снижением систолического артериального давления.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, пероральный тест толерантности к глюкозе, ожирение, метформин, постпрандиальная гипергликемия, холестерин, инсулин, инсулинорезистентность, артериальное давление,  $Hb A_{1c}$ .

Twenty-five patients with type 2 diabetes (DM-2) and its moderate initial decompensation ( $8.83 \pm 1.85\%$ ) were examined. The mean age of the examinees was  $53.16 \pm 8.92$  years; the duration of the disease was  $2.50 \pm 3.06$  years. There were 18 females (mean age  $54.11 \pm 9.67$  years) whose disease duration was  $2.71 \pm 3.08$  years and 7 males (mean age  $50.71 \pm 6.63$  years) with a disease duration of  $1.95 \pm 3.17$  years. Before prescribing metformin, all the patients received diet therapy, but without making a special monitoring of the calorie content of a diet. All the patients were given metformin in an initial daily dose of 500 mg. Later on the daily dose of metformin was increased up to 1000–1500 mg. Metformin treatment was performed during low-calorie diet (as high as 1200 kcal daily); compliance was monitored by an individual dietary diary.