

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. Древалъ А. В. // Лаб. дело. — 1988. — № 6. — С. 33–38.
2. Древалъ А. В., Баташова М. Г. // Пробл. эндокринол. — 1993. — Т. 39, № 3. — С. 13–18.
3. Касаткина Э. П., Одуд 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. Древалъ, 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 ± 8.92 years; the duration of the disease was 2.50 ± 3.06 years. There were 18 females (mean age 54.11 ± 9.67 years) whose disease duration was 2.71 ± 3.08 years and 7 males (mean age 50.71 ± 6.63 years) with a disease duration of 1.95 ± 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.

In patients with DM-2, metformin exerted a positive effect on fasting glycemia ($p = 0.001$) and postprandial hyperglycemia (absolute and relative areas under the curve in the oral glucose tolerance test (OGTT)). At the same time there were no perceptible changes in the level of glycosylated hemoglobin ($p = 0.533$). Although metformin caused a noticeable decrease from 5.75 ± 4.72 to 3.97 ± 2.71 , it was yet statistically insignificant ($p = 0.181$). In patients with DM-2, metformin therapy enhanced a low-calorie diet-induced body weight loss, most markedly within the first three months of therapy. At the same time, a meta-analysis has shown that this effect of metformin is rather moderate ($p = 0.02$). Metformin treatment for MD-2 during low-calorie diet improves lipid metabolism, by significantly decreasing the levels of total cholesterol and low-density lipoproteins, and lowers systolic blood pressure.

Key words: diabetes mellitus, oral glucose tolerance test, obesity, metformin, postprandial hyperglycemia, cholesterol, insulin, insulin resistance, blood pressure, Hb A_{1c}.

В настоящее время основным сахароснижающим препаратом при сахарном диабете 2-го типа (СД2), сочетающемся с ожирением, является метформин, который оказывает положительное влияние не только на углеводный обмен, но и на гиперлипидемию, инсулинрезистентность, избыточную массу тела, артериальную гипертензию [23]. Кроме того, метформин улучшает периферическую и печеночную чувствительность к инсулину, снижает базальную продукцию глюкозы печенью и повышает инсулинопосредованный захват и утилизацию глюкозы периферическими тканями [22]. Этим объясняется положительное влияние метформина на тощаковую гипергликемию. Вместе с тем влияние метформина на постпрандиальную гликемию изучено еще недостаточно. Целью нашей работы было изучение у больных СД2 с избыточной массой тела или ожирением влияния монотерапии метформином на динамику массы тела, артериальное давление, а также состояние липидного и углеводного обмена. В частности, оценку динамики постпрандиальной гликемии проводили с помощью ранее разработанного нами метода расчета постпрандиальной гипергликемии в пероральном тесте толерантности к глюкозе (ПТТГ) [1].

Материалы и методы

Обследовано 25 больных (средний возраст $53,16 \pm 8,92$ года) со стажем заболевания $2,50 \pm 3,06$ года. Из них было 18 женщин (средний возраст $54,11 \pm 9,67$ года) со стажем СД $2,71 \pm 3,08$ года и 7 мужчин (средний возраст $50,71 \pm 6,63$ года) со стажем заболевания $1,95 \pm 3,17$ года. После 1-го визита из исследования выбыла 1 больная в связи с обострением сопутствующего хронического заболевания (панкреатит), которое не было связано с применением метформина. В дальнейшем из исследования выбыли еще 3 человека в связи с их неявкой на плановые визиты.

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, если уровень гликемии не достигал целевых значений. В соответствии с протоколом исследования доза метформина могла быть повышена до 1000 мг во время 2-го визита (1 мес лечения), если уровень глюкозы крови натощак превышал 8 ммоль/л, и до 1500 мг в сутки на 3-м визите (3 мес лечения), если уровень глюкозы крови превышал 7 ммоль/л.

Лечение метформином проводили на фоне субкалорийной диеты (ограничение до 1200 ккал в сутки), соблюдение которой контролировалось по индивидуальному дневнику режима питания.

Кроме регулярного клинического осмотра, у больных контролировали пульс, артериальное давление, рост, массу тела, окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ).

ОТ измеряли сантиметровой лентой на уровне середины расстояния между нижним краем 12-го ребра и верхним передним краем подвздошной кости.

ОБ измеряли сантиметровой лентой на уровне больших вертелов бедренных костей.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле масса тела (в кг)/рост (в м²).

Динамику показателей массы тела, ИМТ, ОТ, ОБ, соотношения ОТ/ОБ рассчитывали как процентное изменение соответствующих показателей по отношению к таковым на 1-м визите.

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).

Уровень иммунореактивного инсулина — ИРИ (норма 0–17 мкЕД/л) определялся хемилюминесцентным методом на анализаторе "Immulite" (США) в лаборатории кафедры клинической лабораторной диагностики Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО).

Уровни общего холестерина (норма 3,1–5,2 ммоль/л), липидов низкой плотности — ЛПНП (норма 1,5–3,5 ммоль/л), липидов высокой плотности — ЛПВП (норма 0,9–1,9 ммоль/л), триглицеридов (норма 0,5–2,0 ммоль/л) определяли в лаборатории кафедры клинической лабораторной диагностики РМАПО.

Кроме того, для оценки чувствительности к инсулину определялся индекс инсулинрезистентности (ИР) методом НОМА (Homeostasis Model Assessment) по формуле.

ИР-НОМА = глюкоза натощак (в ммоль/л) · инсулин натощак (в мкЕД/мл)/22,5 [21].

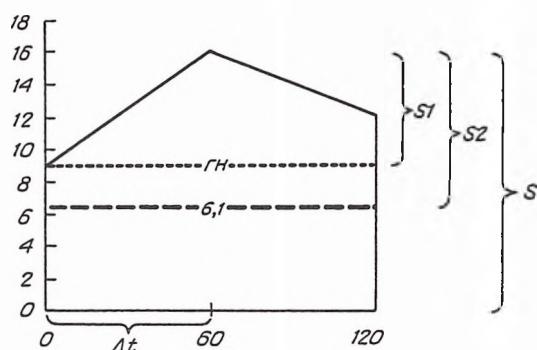


Рис. 1. Схема расчета площадей под гликемической кривой в ПТТГ.

ГН — гликемия натощак; S, S1, S2 — рассчитываемые площади. По оси ординат — уровень глюкозы (в ммоль/л), по оси абсцисс — время (в мин).

Площадь под гликемической кривой в ПТТГ 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; Δt — интервал времени между G_1 и G_2 .

С помощью формулы трапеций были рассчитаны (см. рис. 1):

S — площадь между осью абсцисс и гликемией в тесте;

S1 — площадь над уровнем гликемии натощак;

S2 — площадь над уровнем гликемии 5,6 ммоль/л;

$\Delta S = (S2 - S1)$ — площадь между уровнем гликемии натощак и уровнем гликемии 5,6 ммоль/л;

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

S4 = (S - S2) — площадь под уровнем гликемии 5,6 ммоль/л.

Из всех возможных формул, отражающих повышение гликемии в тесте в относительных показателях, были выбраны только две, которые, как было показано ранее [1], являются наиболее приемлемыми для анализа:

1) вклад постприандиальной гликемии, превышающей гликемию натощак (S1 на рис. 1), в постприандиальную гликемию, превышающую 5,6 ммоль/л (S2 на рис. 1).

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

2) вклад постприандиальной гликемии, превышающей гликемию 5,6 ммоль/л (S2 на рис. 1), в постприандиальную гликемию в ПТТГ (S)

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

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью компьютерной программы SPSS 11.0 for Windows с применением методов дескриптивной, вариационной, непараметрической статистики. Сравнение с другими исследователями проводили по базе данных "The Cochrane Library" [6] с помощью компьютерной программы "Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.2 for Windows. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration", 2003, которая представлена в Интернете по адресу: www.cc-ims.net/RevMan.

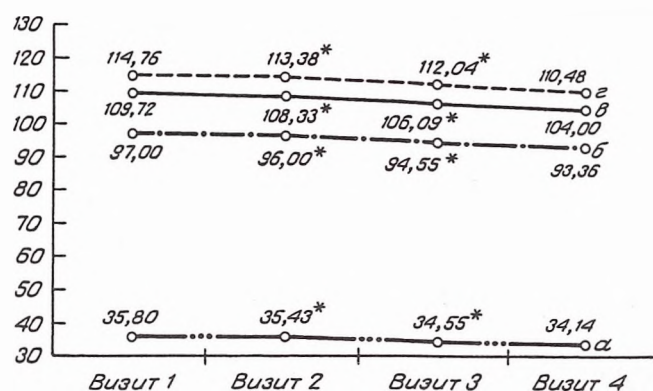


Рис. 2. Динамика показателей ИМТ (а), массы тела (б), ОТ (в), ОБ (г) в ходе исследования.

* $p < 0,05$ (по отношению к предыдущему визиту).

Результаты и их обсуждение

Динамика абсолютных значений антропометрических показателей в ходе исследования по визитам представлена на рис. 2.

Отмечено, что все показатели к 6-му месяцу лечения достоверно улучшились. При этом достоверное различие в абсолютных показателях массы тела, ИМТ, ОТ и ОБ по отношению к предыдущему визиту появляется уже через 1 мес лечения метформином (визит 2) и сохраняется до 3-го месяца терапии ($p < 0,05$). На 4 визите (6-й месяц лечения) достоверная разница в перечисленных выше показателях по отношению к предыдущему визиту отсутствует. Таким образом, на фоне лечения метформином абсолютные показатели массы тела, ИМТ, ОТ и ОБ достоверно снижаются в первые 3 мес терапии. В последующие 3 мес лечения перечисленные выше показатели оставались неизменными.

При анализе относительных показателей динамики массы тела, ИМТ, ОТ, ОБ выявлены аналогичные изменения (рис. 3).

Сопоставив методом метаанализа полученные нами данные по параметрам массы тела с международными, мы выяснили, насколько наши

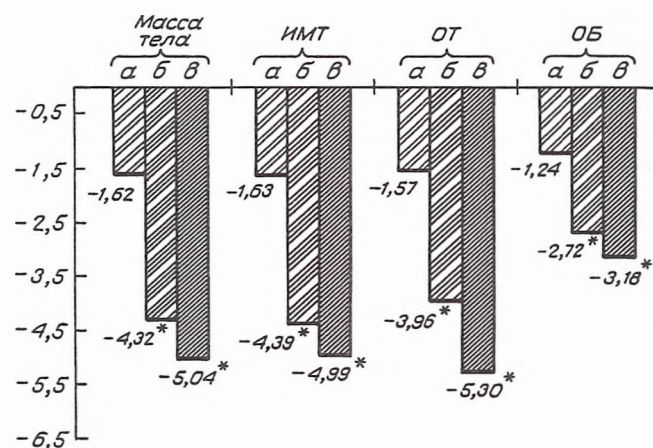


Рис. 3. Динамика показателей массы тела, ИМТ, ОТ, ОБ в ходе исследования в процентах по отношению к визиту 1.

а — визит 2, б — визит 3, в — визит 4. * $p < 0,05$ (по отношению к визиту 1).

данные совпадают с результатами других исследований. Как следует из табл. 1 [2–5, 7–9, 11–16, 19, 20, 24–31], в нашем исследовании лечение метформином сопровождалось более выраженным снижением массы тела и ИМТ, чем в аналогичных исследованиях. Используя предложенный "The Cochrane Collaboration" метод слияния собственных и международных достоверных

данных, мы выявили, что снижение массы тела и ИМТ в нашем исследовании является достоверным, хотя уровень достоверности ($p = 0,02$) невысок. Таким образом, несмотря на то что метформин, несомненно, способствует снижению массы тела, этот его эффект не является основным, что совпадает с результатами других исследований [23].

Таблица 1

Эффективность применения метформина по данным различных исследований

Исследование	<i>n</i>	До лечения	После лечения	Стандартизированное среднее отклонение [95% доверительный интервал]
<i>M ± m</i>				
<i>Масса тела, кг</i>				
Собственные данные	21	97,00 ± 20,52	93,36 ± 20,23	-0,18 [-0,17; 0,00]
UKPDS, 1998	342	85,20 ± 14,70	87,40 ± 15,40	0,15 [0,00; 0,30]
Dornan [11]	30	84,60 ± 14,80	84,60 ± 14,20	0,00 [-0,51; 0,51]
DeFronzo [8]	210	91,40 ± 15,10	90,70 ± 16,20	-0,04 [-0,24; 0,15]
Noury [25]	30	80,40 ± 14,40	79,50 ± 14,50	-0,06 [-0,51; 0,44]
Hoffmann [16]	31	79,00 ± 8,80	78,50 ± 8,40	-0,06 [-0,56; 0,44]
Amador-Licona [2]	28	70,70 ± 14,80	69,60 ± 14,30	-0,07 [-0,60; 0,45]
Campbell [3]	24	78,20 ± 15,70	76,00 ± 12,27	-0,15 [-0,72; 0,41]
Pavo [26]	100	88,90 ± 15,90	86,50 ± 0,40	-0,21 [-0,49; 0,07]
Goldstein [13]	76	93,80 ± 17,00	91,10 ± 2,61	-0,22 [-0,54; 0,10]
Tamez [27]	29	90,00 ± 4,00	89,00 ± 5,00	-0,22 [-0,73; 0,30]
Teupe [29]	50	87,70 ± 11,90	85,10 ± 10,00	-0,23 [-0,63; 0,16]
Hallsten [14]	13	88,80 ± 3,00	86,80 ± 10,45	-0,25 [-1,02; 0,52]
DeFronzo [8]	143	92,60 ± 13,11	88,90 ± 13,10	-0,28 [-0,51; -0,05]
Lee [19]	24	112,00 ± 33,80	103,50 ± 26,40	-0,28 [-0,84; 0,29]
Hermann [15]	38	79,10 ± 9,20	76,50 ± 7,30	-0,31 [-0,76; 0,14]
Tessier [28]	18	84,90 ± 11,10	82,30 ± 1,60	-0,32 [-0,98; 0,34]
Всего...	1207			-0,09 [-0,17; 0,00]
Тест гетерогенности: ChiI = 16,63; <i>df</i> = 16 ($p = 0,41$); II = 3,8%				
Тест для всех эффектов: <i>Z</i> = 2,07 ($p = 0,04$)				
<i>Индекс массы тела, кг/м²</i>				
Собственные данные	21	35,80 ± 6,19	34,14 ± 6,11	-0,26 [-0,87; 0,34]
Mather [20]	29	32,10 ± 6,90	32,10 ± 6,63	0,00 [-0,51; 0,51]
Del Prato [9]	284	29,70 ± 4,20	29,50 ± 4,30	-0,05 [-0,21; 0,12]
Uehara [31]	11	29,20 ± 2,10	29,00 ± 2,50	-0,08 [-0,92; 0,75]
Chiasson [5]	81	30,70 ± 5,10	29,91 ± 2,97	-0,19 [-0,50; 0,12]
Moses [24]	27	31,80 ± 6,00	30,94 ± 2,33	-0,19 [-0,72; 0,35]
Charpentier [4]	75	29,20 ± 2,58	28,46 ± 2,58	-0,29 [-0,61; 0,04]
Damsbo [7]	9	31,70 ± 3,60	29,60 ± 3,30	-0,58 [-1,53; 0,37]
Fanghanel [12]	30	27,50 ± 1,20	26,40 ± 1,80	-0,71 [-1,23; -0,19]
Всего...	567			-0,15 [-0,27; -0,04]
Тест гетерогенности: ChiI = 7,94; <i>df</i> = 8 ($p = 0,44$); II = 0%				
Тест для всех эффектов: <i>Z</i> = 2,56 ($p = 0,01$)				
<i>Глюкоза крови натощак, ммоль/л</i>				
Собственные данные	21	8,62 ± 1,77	7,35 ± 1,77	-0,70 [-1,33; -0,08]
Noury [25]	30	9,74 ± 3,08	8,40 ± 3,25	-0,42 [-0,93; 0,09]
Mather [20]	29	7,00 ± 1,21	6,50 ± 1,02	-0,44 [-0,96; 0,08]
Horton [17]	178	11,00 ± 2,60	9,42 ± 2,40	-0,63 [-0,84; -0,42]
Uehara [31]	11	8,54 ± 1,71	7,54 ± 1,33	-0,63 [-1,49; 0,23]
Inzucchi [18]	15	16,07 ± 4,70	12,82 ± 3,45	-0,77 [-1,51; -0,02]
Hallsten [14]	13	8,00 ± 1,80	6,80 ± 1,08	-0,78 [-1,59; 0,02]
UKPDSa, 1998	342	8,90 ± 2,10	7,40 ± 1,44	-0,83 [-0,99; -0,68]
DeFronzo [8]	143	14,22 ± 3,18	11,32 ± 3,58	-0,85 [-1,10; -0,61]
Всего...	782			-0,75 [-0,85; -0,65]
Тест гетерогенности: ChiI = 6,08; <i>df</i> = 8 ($p = 0,64$); II = 0%				
Тест для сех эффектов: <i>Z</i> = 14,29 ($p < 0,00001$)				

Исследование	n	До лечения	После лечения	Стандартизированное среднее отклонение [95% доверительный интервал]
<i>Hb A_{1c} %</i>				
Собственные данные	21	8,83 ± 1,85	8,66 ± 1,77	-0,09 [-0,70; 0,51]
DeFronzo [8]	210	8,40 ± 1,19	8,00 ± 1,44	-0,30 [-0,49; -0,11]
Goldstein [13]	76	8,70 ± 1,20	8,40 ± 0,70	-0,30 [-0,62; 0,02]
Moses [24]	27	8,60 ± 1,10	8,27 ± 1,10	-0,30 [-0,83; 0,24]
Inzucchi [18]	15	9,80 ± 1,70	9,30 ± 1,32	-0,32 [-1,04; 0,40]
Noury [25]	30	9,70 ± 3,70	8,46 ± 3,74	-0,33 [-0,84; 0,18]
UKPDS, 1998	342	7,30 ± 1,40	6,70 ± 1,44	-0,42 [-0,57; -0,27]
Del Prato [9]	284	7,43 ± 1,48	6,77 ± 1,34	-0,47 [-0,63; -0,30]
Hermann [15]	38	7,90 ± 1,60	7,00 ± 1,23	-0,62 [-1,09; -0,16]
Teupe [29]	50	9,00 ± 1,30	8,10 ± 1,44	-0,65 [-1,05; -0,25]
Horton [17]	178	8,40 ± 1,20	7,60 ± 1,13	-0,68 [-0,90; -0,47]
Amador-Licona [2]	28	8,50 ± 1,50	7,60 ± 0,80	-0,74 [-1,28; -0,20]
Всего...	1299			-0,45 [-0,54; -0,36]

Тест гетерогенности: ChiI = 12,47; df = 11 (p = 0,33); II = 11,8%

Тест для всех эффектов: Z = 10,01 (p < 0,00001)

В конце лечения выявлено достоверное снижение уровня глюкозы крови натощак с $8,62 \pm 1,77$ до $7,35 \pm 1,77$ ммоль/л ($p = 0,001$). Вместе с тем уровень $Hb A_{1c}$ хотя и снизился, но незначительно (с $8,83 \pm 1,85$ до $8,66 \pm 1,77\%$; $p = 0,533$). Вероятно, это связано с тем, что исходно гипергликемия у этих больных была умеренной и ее динамика составила чуть более 1 ммоль/л. При анализе динамики уровня глюкозы крови натощак по визитам отмечается, что достоверное улучшение происходит лишь к 3-му месяцу лечения. Уровень глюкозы в крови на визите 3 составил $7,04 \pm 1,14$ ммоль/л ($p < 0,05$) по отношению к визиту 2 — $8,18 \pm 1,64$ ммоль/л).

При сопоставлении полученных данных с результатами аналогичных исследований из базы данных "The Cochrane Library" (см. табл. 1) [2, 8, 9, 13–15, 17, 18, 20, 24, 25, 29–31] выявлено, что снижение уровня $Hb A_{1c}$ в нашем исследовании менее значимо, а снижение уровня глюкозы крови натощак — сопоставимо. Таким образом, наблюдаемое снижение тощаковой гипергликемии, очевидно, объясняется известным действием метформина — подавлением ночной гиперпродукции глюкозы печенью. Так как в нашем исследовании суточная гипергликемия исходно была достаточно умеренной ($8,62 \pm 1,77$ ммоль/л), так же как и коррелируемый с ней уровень $Hb A_{1c}$ ($8,83 \pm 1,85\%$), улучшение компенсации диабета не отразилось существенно на динамике $Hb A_{1c}$. Этот феномен отмечен и в других исследованиях [10].

Что касается абсолютных показателей ПТТГ, то в конце исследования отмечено достоверное снижение уровня глюкозы крови натощак, через 1 и 2 ч после нагрузки ($p < 0,05$). Таким образом, в ходе лечения метформином уровень гликемии в ПТТГ достоверно улучшился.

Выявлено и достоверное снижение общей площади S под кривой гликемии (с $1717,44 \pm 385,15$ до $1566,71 \pm 341,38$; $p < 0,05$). Таким образом, метформин положительно влияет на динамику гликемии, как тощаковой, так и постпрандиальной, но не ока-

зывает влияния на $Hb A_{1c}$. На неполное соответствие динамики гликемии и гликированного гемоглобина указывается и в других исследованиях [10].

Что касается площади под гликемической кривой в тесте, то результат получился неоднозначным. Несмотря на достоверное снижение общей площади под кривой гликемии S, отсутствовала достоверная динамика площади S1 (с $683,04 \pm 236,43$ до $685,00 \pm 220,88$; $p = 0,48$), т. е. гликемии, превышающей тощаковые значения в тесте. В то же время выявлено достоверное повышение $OS_{1/2}$ (с $66,75 \pm 16,40$ до $80,67 \pm 18,74$; $p = 0,002$), т. е. вклада постпрандиальной гликемии, превышающей гликемию натощак, в постпрандиальную гликемию, превышающую 5,6 ммоль/л. Достоверно понизился и $OS_{2/5}$ (с $58,89 \pm 9,51$ до $55,13 \pm 9,82$; $p < 0,001$), т. е. вклад постпрандиальной гликемии, превышающей гликемию 5,6 ммоль/л, в постпрандиальную гликемию в ПТТГ.

Таким образом, анализ площади в относительных величинах ($OS_{1/2}$ и $OS_{2/5}$) устраняет неоднозначность результатов, полученных при анализе площади в абсолютных цифрах (S и S1). Как было показано нами ранее [1], это обусловлено устранением методических ошибок, возникающих при работе с абсолютными показателями гликемии в тесте. Итак, можно сделать вывод, что лечение метформином достоверно и положительно влияет на постпрандиальную гликемию.

Достоверной динамики уровня ИРИ в ходе ПТТГ на фоне лечения метформином выявлено не было (табл. 2), что в какой-то мере закономерно, так как метформин не оказывает прямого влияния на секрецию инсулина.

Таблица 2

Динамика уровня ИРИ (в мк ЕД/л) в ходе ПТТГ

Визит	Натощак	Через 1 ч после нагрузки	Через 2 ч после нагрузки
1	15,34 ± 12,35	46,22 ± 35,45	47,66 ± 35,97
4	12,84 ± 8,54	47,45 ± 29,58	45,32 ± 42,93
P_{1-4}	0,664	0,837	0,566

Таблица 3

Лабораторные показатели липидного обмена (в ммоль/л) в ходе исследования

Визит	Общий холестерин	Триглицериды	ЛПНП	ЛПВП
1	6,51 ± 1,28	2,06 ± 1,25	4,65 ± 1,12	1,09 ± 0,34
2	5,67 ± 0,99*	1,89 ± 0,74	3,82 ± 0,90*	0,97 ± 0,32
3	5,91 ± 0,89	2,00 ± 1,01	4,07 ± 0,75	0,99 ± 0,33
4	5,42 ± 0,95*	1,86 ± 0,52	3,56 ± 0,85*	1,11 ± 0,60
p ₁₋₄	0,002	0,794	0,002	0,159

Примечание. * — $p < 0,05$ по отношению к предшествующему визиту.

На фоне лечения метформином выявлена тенденция к снижению ИР-НОМА с $5,75 \pm 4,72$ до $3,97 \pm 2,71$, хотя и недостаточному ($p = 0,181$). Отсутствие достоверных изменений ИР-НОМА связано с большим стандартным отклонением, что отражает нерегулярный эффект метформина на проявление инсулинрезистентности в обследованной нами группе больных. Выявление причин этого явления требует дополнительных исследований.

На фоне лечения метформином выявлено достоверное ($p = 0,002$) снижение уровня общего холестерина и ЛПНП. Отмечено достоверное снижение этих показателей на 1-м месяце лечения (визит 2). К 3-му месяцу лечения произошло некоторое повышение уровня общего холестерина и ЛПНП ($p > 0,05$). К концу исследования (6-й месяц) вновь отмечено достоверное снижение этих показателей ($p < 0,05$). Достоверных изменений уровней триглицеридов и ЛПВП не получено (табл. 3).

К концу исследования произошло достоверное снижение уровня систолического артериального давления с $137,60 \pm 20,26$ до $127,62 \pm 11,36$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Снижение диастолического артериального давления было недостоверным (с $82,00 \pm 11,27$ до $78,57 \pm 8,08$ мм рт. ст.; $p > 0,05$).

Таким образом, назначение больным СД2 метформина на фоне субкалорийной диеты с целью долгосрочного поддержания (по крайней мере 6 мес) оптимального для больного уровня гликемии оказывает положительный эффект на динамику не только углеводного, но и липидного обмена, а также на динамику массы тела и артериального давления.

Выводы

1. У больных СД2 с умеренной исходной декомпенсацией заболевания ($HbA_{1c} 8,83 \pm 1,85\%$) метформин оказывает положительное влияние на гликемию натощак ($p = 0,001$) и параметры постпрандиальной гипергликемии (абсолютные и относительные площади под кривой в ПТТГ). Вместе тем отсутствовала заметная динамика уровня HbA_{1c} ($p = 0,533$). Метформин не вызвал достоверного снижения ИР-НОМА ($5,75 \pm 4,72$ против $3,97 \pm 2,71$; $p = 0,181$).

3. У больных СД2 лечение метформином усиливает вызываемое гипокалорийной диетой снижение массы тела, причем наиболее заметное в пер-

вые 3 мес лечения. Вместе с тем метаанализ показал, что этот эффект метформина является довольно умеренным ($p = 0,02$).

4. Лечение больных СД2 метформином на фоне гипокалорийной диеты сопровождается улучшением липидного обмена (достоверно снижаются уровни общего холестерина и ЛПНП) и снижением систолического артериального давления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Древал А. В., Редькин Ю. А., Богомолов В. В. // Пробл. эндокринол. — 2007. — № 1. — С. 10—18.
2. Amador-Licona N., Guizar-Mendoza J., Vargas E. et al. // Arch. Med. Res. — 2000. — Vol. 31, N 6. — P. 571—575.
3. Campbell I. W., Menzies D. G., Chalmers J. et al. // Diabete et Metab. — 1994. — Vol. 20. — P. 394—400.
4. Charpentier G., Fleury F., Kabir M. et al. // Diabet. Med. — 2001. — Vol. 18, N 10. — P. 828—834.
5. Chiasson J. L., Nadeau L. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 6. — P. 989—994.
6. The Cochrane Library 2006, Issue 1, <http://www.thecochranelibrary.com>
7. Damsbo P., Hermann L. S., Vaag A. et al. // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21, N 9. — P. 1489—1494.
8. DeFronzo R. A., Goodman A. M. // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333, N 9. — P. 541—549.
9. Del Prato S., Erkelens D. W., Leutenegger M. // Acta Diabetol. — 2003. — Vol. 40, N 1. — P. 20—27.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // Diabetes. — 1995. — Vol. 44. — P. 968—983.
11. Dornan T. L., Heller S. R., Peck G. M., Tattersall R. B. // Diabetes Care. — 1991. — Vol. 14, N 4. — P. 342—344.
12. Fanghanel G., Sanchez-Reyes L., Trujillo C. et al. // Diabetes Care. — 1996. — Vol. 19, N 11. — P. 1185—1189.
13. Goldstein B. J., Pans M., Rubin C. J. // Clin. Ther. — 2003. — Vol. 25, N 3. — P. 890—903.
14. Hallsten K., Virtanen K. A., Lonnqvist F. et al. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51, N 12. — P. 3479—3485.
15. Hermann L. F., Schersten B., Bitzen P. O. et al. // Diabetes Care. — 1994. — Vol. 17, N 10. — P. 1100—1109.
16. Hoffmann J., Spengler M. // Am. J. Med. — 1997. — Vol. 103, N 6. — P. 483—490.
17. Horton E. S., Clinkingbeard C., Gallin M. et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, N 11. — P. 1660—1665.
18. Inzucchi S. E., Maggs D. G., Spollett G. R. et al. // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338, N 13. — P. 867—872.
19. Lee A., Morley J. E. // Obes. Res. — 1998. — Vol. 6, N 1. — P. 47—53.
20. Mather K. J., Verma S., Anderson T. J. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2001. — Vol. 37, N 5. — P. 1344—1350.
21. Matthews D. R., Hosker J. P. et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412—419.
22. Metformin Hydrochloride. American Hospital Formulary Service Drug Information. — Bethesda, 1999. — P. 2755—2763.
23. Metformin Monotherapy for Type 2 Diabetes Mellitus (Review). The Cochrane Collaboration. — 2005.
24. Moses R., Slobodniuk R., Boyages S. et al. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22, N 1. — P. 119—124.
25. Noury J., Nandeuil A. // Diabete et Metab. — 1991. — Vol. 17, N 1, Pt 2. — P. 209—212.
26. Pavo I., Jermendy G., Varkonyi T. T. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 4. — P. 1637—1645.
27. Tamez Perez H. E., de Gomez Ossio M. D., Ibarra Martinez I. B. // Med. Interna de Mexico. — 1997. — Vol. 13, N 6. — P. 272—275.
28. Tessier D., Maheux P., Khalil A., Fulop T. // Metabolism. — 1999. — Vol. 48, N 7. — P. 897—903.
29. Teupe B., Bergis K. // Diabete et Metab. — 1991. — Vol. 17. — P. 213—217.
30. Turner R. C., Holman R. R., Stratton I. M. et al. // Lancet. — 1998. — Vol. 352, N 9131. — P. 854—865.
31. Uehara M. H., Kohlmann N. E. B., Zanella M. T., Ferreira S. R. G. // Diabet. Obes. Metab. — 2001. — Vol. 3, N 5. — P. 319—325.

Получено 19.05.06