

27. Park P., Cohen P. // Growth Horm. IGF Res. — 2005. — Vol. 15. — Suppl. A. — P. S13–S20.
28. Raben M. S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1958. — Vol. 18. — P. 901–903.
29. Raben M. S. // N. Engl. J. Med. — 1962. — Vol. 266. — P. 82–86.
30. Ranke M. B., Linberg A., Cowell C. T. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 125–131.
31. Ranke M. B., Lindberg A., Martin D. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 4748–4753.
32. Schonau E., Westermann F., Rauch F. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2001. — Vol. 144. — P. 13–20.
33. Sklar C. A., Mertens A. C., Mitby P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 3136–3141.
34. Swerdlow A. J., Higgins C. D., Adlard P., Preece M. A. // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 273–277.
35. Vance M. L., Mauras N. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 1206–1216.
36. Wit J. M., Rekers-Mombarg L. T., Cutler G. B. et al. // J. Pediatr. — 2005. — Vol. 146. — P. 45–53.
37. Woods K. A., Camacho H., Barter D. et al. // Acta Paediatr. — 1995. — Suppl. 423. — P. 39–45.
38. Woods K. A., Camacho-Hubner C., Savage M. O., Clark A. J. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 1363–1367.
39. World Medical Association Declaration of Helsinki // J. A. M. A. — 1997. — Vol. 277. — P. 925–926.

Поступила 12.11.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.379-008.64-07:616.153.45

А. В. Древал¹, Б. П. Ковачев², И. В. Мисникова¹, Ю. А. Ковалева¹, О. А. Древал¹

ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ В ОЦЕНКЕ КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

¹Отделение терапевтической эндокринологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского, ²Университет Службы Здравоохранения Вирджинии, Чарлоттсвилл

Целью работы являлся комплексный анализ состояния гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) с впервые назначенной сахароснижающей терапией.

Препараты "Глидиаб МВ" и "Диабетон МВ" привели к сопоставимому снижению показателей гликемического контроля: уровня HbA_{1c}, гликемии натощак и среднего уровня гликемии по результатам ее непрерывного исследования (CGMS). Снижение уровня гликемии не сопровождалось повышением массы тела и привело к улучшению показателей липидного спектра. Результаты месячного самоконтроля гликемии были трансформированы в показатель ее отклонения от целевого диапазона (ADRR), с помощью которого оценивается лабильность гликемии, не отражаемая HbA_{1c}, а также индексами гипер- и гипогликемии, вычисляемыми из данных непрерывного исследования гликемии. В связи с этим ADRR может использоваться для оценки эффективности проводимой сахароснижающей терапии, и в обследованных группах он оказался низким, что в целом отражает стабильное течение заболевания у пациентов с впервые выявленным СД2.

Средний уровень гликемии, вычисленный по данным CGMS, практически совпадает со средней гликемией, вычисленной по данным самоконтроля гликемии как в день исследования непрерывной гликемии, так и в ближайший месяц до и после CGMS-исследования. В связи с этим CGMS-исследование оправдано только в случае комплексного анализа непрерывной кривой гликемии.

Комплексный метод анализа непрерывной гликемической кривой включает: симметризацию шкалы непрерывной гликемии, расчет индексов гипер- и гипогликемии, индекс почасового суточного риска гипергликемии и почасовой степени колебаний гликемии (метод Пуанкаре). Использование данной методики позволило в рамках краткосрочного исследования сопоставить сахароснижающий эффект двух препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, система суточного мониторинга глюкозы крови, Глидиаб МВ, Диабетон МВ, ADRR, дисгликемия, самоконтроль, гликированный гемоглобин, индексы гипер- и гипогликемии, метод Пуанкаре.

The purpose of the study was to comprehensively analyze glycemic control in type 2 diabetes (T2D) patients who were first given glucose-reducing therapy.

Glidiab MB and Diabeton MB caused a comparable reduction in glycemic control parameters: the level of HbA_{1c}, fasting glycemia, and mean glycemic levels as shown by the results of its continuous glucose monitoring system (CGMS) study. The lower glycemic level was not accompanied by weight gain and it improved lipid spectrum parameters.

The readings of monthly self-control of glycemia were transformed to its deviation from the goal range (ADRR) that and the hyper- and hypoglycemia indices calculated from the continuous glycemic control were used to evaluate glycemic lability not reflected by HbA_{1c}. In this connection ADRR may be used to evaluate the efficiency of sugar-reducing therapy and in the examined groups it proved to be low, which generally reflects the stable course of the disease in new cases of T2D.

The mean glycemic value calculated from CGMS data virtually coincides with the mean glycemia estimated from glycemic self-control readings both on the day of continuous glucose monitoring and in the month to come before and after CGMS study. In this connection the latter is justified only when the continuous glycemic curve undergoes a complex analysis.

The complex analysis of the continuous glycemic curve includes symmetrization of the continuous glycemia scale; calculation of hyper- and hypoglycemic indices, hourly diurnal hyperglycemic index and hourly glycemic variations (Poincare method). The use of this procedure could compare the glucose-reducing effect of the two drugs within the framework of a short-term study.

Key words: type 2 diabetes, blood glucose monitoring system, Glidiab MB, Diabeton MB, ADRR, dysglycemia, self-control, glycosylated hemoglobin, hyper- and hypoglycemic indices, Poincare method.

В последние годы уделяется особое внимание достижению гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) как фактору, определяющему низкий риск макро- и микрососудистых осложнений СД. Вместе с этим имеющиеся

на сегодняшний день методы его оценки (HbA_{1c}, уровень гликемии натощак, пре- и постпрандиальная гликемия) не отражают в полной мере особенности поведения гликемии, в частности на фоне сахароснижающей терапии. В связи с этим нами

предложен комплексный анализ состояния гликемического контроля у больных СД с впервые назначенной таблетированной сахароснижающей терапией. Одной из отличительных особенностей нашего подхода явилось использование в оценке контроля гликемии прибора Continuous Glucose Monitor System (CGMS), который измеряет гликемию каждые 5 мин, т. е. фактически непрерывно. При этом анализ результатов непрерывного исследования гликемии проводился с помощью метода В. Kovatchev и соавт. [1, 3, 6]. Кроме того, в работе использован и новый метод оценки вариабельности гликемии по данным самоконтроля [5].

Материалы и методы

В исследование были включены 20 больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2): 12 (60%) женщин и 8 (40%) мужчин. Средний возраст больных составил $54,3 \pm 7$ лет (от 42 до 68 лет). Диагноз СД установлен в среднем в возрасте $53,6 \pm 6,7$ года. Средняя длительность заболевания составила $8,8 \pm 12,6$ мес. Исходно 2 (10%) больных принимали Диабетон МВ 30 мг, 1 (5%) — Диабетон МВ 60 мг, 17 (85%) пациентов находились на диетотерапии.

У больных измеряли рост, массу тела, артериальное давление (АД) и пульс.

Из лабораторных тестов определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), гликемии натощак, осуществляли общий анализ крови, биохимический анализ, включающий показатели АСТ, АЛТ, щелочную фосфатазу, креатинин, амилазу, билирубин. У 12 случайно отобранных больных оценивали липидный спектр (общий холестерин (ОХС), триглицериды, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)), малоновый диальдегид (МД), общую антиоксидантную активность сыворотки (ОААС).

Непрерывное исследование гликемии. Всем больным до начала и в конце исследования было проведено непрерывное исследование гликемии с использованием прибора CGMS в течение 2—3 сут, с последующим переносом данных с прибора Medtronic в компьютерную программу Excel с помощью специальной программы Minimed Solution Software и статистической обработкой материала.

Для непрерывного исследования гликемии (CGMS) использовался 23-калибровый подкожный катетер, который вводили в подкожно-жировую клетчатку живота на срок до 72 ч. Он соединен проводом с небольшим устройством (Medtronic MiniMed CGMS System Gold (MMT-7102W)), которое функционирует как монитор и накопитель показателей гликемии в процессе исследования. Датчик определяет уровень глюкозы в интерстициальной жидкости каждые 10 с (глюкозооксидажным методом) и выдает средний уровень глюкозы за 5 мин. Датчик автоматически калибруется по результатам определения гликемии глюкометром в капиллярной крови больного, исходя из предположения, что уровни глюкозы в интерстициальной жидкости и крови связаны линейно.

Перед установкой CGMS каждый больной был обучен пользованию прибором и глюкометром. Пациент самостоятельно измерял уровень гликемии глюкометром перед основными приемами пищи и перед сном и вносил в прибор Medtronic информацию о времени приема пищи и уровне гликемии для текущей калибровки сенсора.

Комплексный анализ непрерывной гликемической кривой включал следующие параметры:

1. Симметризацию шкалы непрерывной гликемии.

2. Оценку вероятности риска дисгликемии (гипо- и гипергликемии).

3. Расчет индексов риска гипогликемии (LBGI) и гипергликемии (HBGI).

4. Оценку почасовой динамики риска гипергликемии (hHBGI) в течение суток.

5. Оценку вариабельности гликемии методом Пуанкаре.

Данные CGMS обрабатывали методом, предложенным В. Kovatchev и соавт. [1, 3, 6].

Симметризация шкалы непрерывной гликемии. К шкале измерений гликемии была применена нелинейная трансформация — диапазон от 1,1 до 33,3 ммоль/л был преобразован в симметричный интервал условных значений от -10 до 10 . Точка $6,25$ ммоль/л рассматривается как целевое значение гликемии у больного СД (так называемый клинический центр шкалы гликемии) и потому взята за центр симметризации. Трансформация гликемии (BG) в симметризованный интервал может быть произведена по формуле

$$f(BG) = 1,794 (\ln(BG))^{1,026} - 1,861,$$

где $f(BG)$ — трансформированная гликемия, BG — гликемия в ммоль/л.

Оценка параметров риска возникновения дисгликемии (гипо- и гипергликемии). Риск возникновения дисгликемии определяли из квадратичной функции $r(BG)$:

$$r(BG) = 10 \cdot f(BG)^2.$$

Функция $r(BG)$ меняется от 0 до 100. Минимума она достигает при гликемии $6,25$ ммоль/л, т. е. при целевом значении, а максимума — при предельных значениях гликемии (гипо- или гипергликемических) в выбранном диапазоне значений от 1,1 до 33,3 ммоль/л. Таким образом, значения $r(BG)$ можно интерпретировать как меру риска гипергликемии (правая ветвь параболы) или гипогликемии (левая ветвь).

Расчет индексов риска гипогликемии (LBGI) и гипергликемии (HBGI). Для расчета этих индексов разделим значения $r(BG)$ на 2 массива, а именно:

1) $r(BG)$, рассчитанный из гликемии менее $6,25$ ммоль/л:

$$rl(BG) = r(BG), \text{ если } f(BG) < 0, \text{ иначе } 0;$$

2) $r(BG)$, рассчитанный из гликемии более $6,25$ ммоль/л:

$$rh(BG) = r(BG), \text{ если } f(BG) > 0, \text{ иначе } 0.$$

В результате LBG1 и HBG1 определяются по формулам

$$LBG1 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n rl(x_i),$$

$$HBG1 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n rh(x_i),$$

где $x_1, x_2, \dots, x_n$ — ряд значений BG.

Итак, LBG1 и HBG1 представляют собой положительные числа, сумма которых может находиться в интервале от 0 до 100. При этом чем выше значения LBG1 или HBG1, тем более часты у больного гипо- или гипергликемические состояния соответственно. Для LBG1 значение более 4,5 указывает на высокий риск, а менее 2,5 — на низкий риск развития гипогликемии. Для HBG1 значение более 9,0 указывает на высокий риск, а менее 4,5 — на низкий риск развития гипергликемии. При промежуточных значениях LBG1 и HBG1 риски умеренные.

Как было показано ранее, оба параметра чувствительны к колебаниям гликемии в сторону повышения и понижения (т. е. отклонения от среднего значения гликемии), которые не отражаются на уровне HbA_{1c} [4]. Параметры LBG1 и HBG1 рассчитывали для каждого больного из непрерывного гликемического профиля (288 точек гликемии за 1 сут).

Оценивалась также hHBG1 в течение суток. С этой целью HBG1 рассчитывали по вышеуказанной формуле за каждый час суток, причем у всех больных эти расчеты начинались с 7-часовой утренней точки (рис. 1).

Метод Пуанкаре. Для оценки вариабельности гликемии был использован метод Пуанкаре, который позволяет оценить устойчивость некоторой динамической системы, а в нашем случае — системы регуляции гликемии. Для анализа данных CGMS метод Пуанкаре используется в модификации В. Kovatchev и соавт [6]. Расчеты проводили по данным CGMS за 1 сут начиная с 1 ч ночи. Рассчитывали разность между максимальной и минимальной гликемией в течение 1 ч (часовой "размах" гликемии) у каждого больного. Далее вычисляли среднее значение "размаха" разности гликемии за определенный час суток у группы больных. После этого строили график (рис. 2), ось абсцисс которого представляет среднее значение "размаха" гликемии в момент t , а по оси ординат — в момент $(t-1)$. Если колебания гликемии на фоне проведенного лечения уменьшаются, то точки на этом графике должны располагаться более концентрированно (рис. 2).

Анализ результатов самоконтроля гликемии. В работе использован метод В. Kovatchev и соавт. [5], с помощью которого определяется вариабельность суточной гликемии (ADRR), легко рассчитываемая по данным самоконтроля. Метод был разработан таким образом, чтобы предсказывать как склонность больного к гипогликемиям (снижению гликемии менее 2,2 ммоль/л), так и высокой гипергликемии (более 22,2 ммоль/л). В предсказание также входили представления об умеренной гипогликемии (гликемия ниже 3,9 ммоль/л) и гипергли-

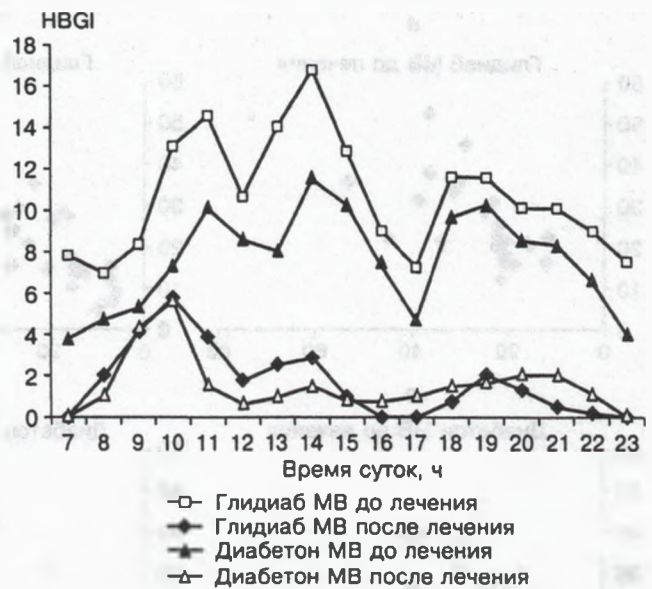


Рис. 1. Почасовая динамика риска гипергликемии у больных в группе Глидиаб МВ и Диабетона МВ до лечения и через 3 мес после его начала.

кемии (гликемия выше 10 ммоль/л). Для расчета ADRR по нижеприведенной формуле достаточно показателей самоконтроля за 14 дней при 3- и более кратном измерении в день. При этом необязательно проводить самоконтроль 14 дней подряд. Формально алгоритм вычисления описывается следующим образом. Вначале данные гликемии самоконтроля преобразовывались по формуле:

$$f(BG) = 1,794 (\ln(BG))^{1,026} - 1,861.$$

Затем рассчитывались значения $rl(BG)$ и $rh(BG)$:

$$rl(BG) = r(BG), \text{ если } f(BG) < 0, \text{ иначе } 0;$$

$$rh(BG) = r(BG), \text{ если } f(BG) > 0, \text{ иначе } 0.$$

Индекс вариабельности гликемии (ADRR) за каждый месяц наблюдения рассчитывали по формуле

$$ADRR = 1/M \sum_{i=1}^M [LR' + HR'],$$

где $LR' = \max \{rl(x_{1i}), \dots, rl(x_{ni})\}$ и $HR' = \max \{rh(x_{1i}), \dots, rh(x_{ni})\}$ для i -го дня $i = 1, 2, \dots, M$.

Полученные значения ADRR оцениваются по трем категориям: низкий ($ADRR < 20$), средний ($20 \leq ADRR \leq 40$) и высокий ($ADRR > 40$) риск лабильности гликемии.

Дизайн исследования. Все больные, включенные в исследование, до проведения процедур исследования подписали информированное согласие. Они отвечали всем критериям включения: длительность СД2 менее 5 лет, возраст от 40 до 70 лет, ИМТ $< 40 \text{ кг/м}^2$, готовность использовать самоконтроль гликемии. Все больные должны были исходно находиться на монотерапии диетой и/или получать небольшие дозы гликлазида (80–160 мг/сут), гликлазида медленного высвобождения (30–60 мг/сут), гликвидона (30–60 мг/сут), репаглинида (3 мг/сут).

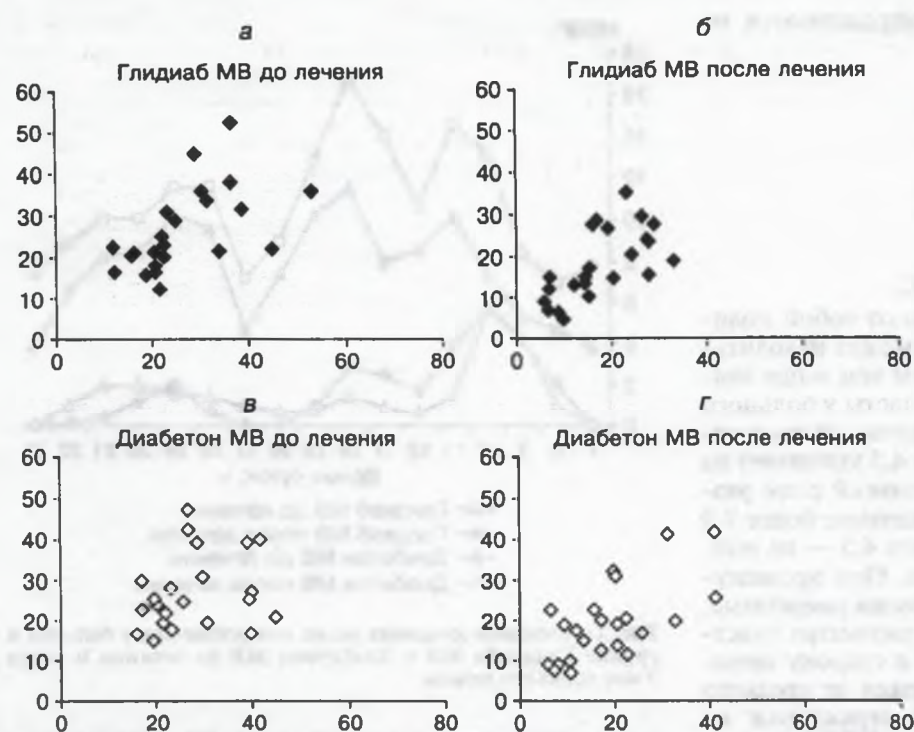


Рис. 2. Почасовая амплитуда колебания уровня глюкозы крови (метод Пуанкаре) у больных в группах Глидиаб МВ и Диабетона МВ до лечения и через 3 мес после его начала.

В исследование не включали больных с нарушениями функции почек (креатинин ≥ 150 ммоль/л (1,7 мг/дл)), а также беременных.

После окончания 1-го суточного мониторинга гликемии методом простой рандомизации сформированы 2 группы, в которых больные были сопоставимы по возрасту, ИМТ, длительности СД уровню HbA_{1c} , гликемии натощак и биохимическим параметрам ($p > 0,05$). Больным одной группы был назначен Глидиаб МВ, другой — диабетон МВ в дозе по 30 мг 1 раз в день перед завтраком. Глидиаб МВ (рег. № ЛС-000002) производится фармацевтической фирмой ОАО "Химико-фармацевтический комбинат "Акрихин" (Россия) и является дженериком оригинального препарата Диабетон МВ (рег. № ПНО11940/01), производимого фирмой "Лаборатории Сервье" (Франция). Титрация дозы обоих препаратов

проводилась на 4–7-м визите, в зависимости от среднего уровня гликемии натощак за последние 3 дня (по дневнику самоконтроля). Целевое значение гликемии натощак 4,4–6,1 ммоль/л. При превышении целевых значений дозу препарата увеличивали на 30 мг. При гликемии ниже целевых значений доза могла быть уменьшена по усмотрению исследователя.

В течение периода наблюдения больные 4 раза посетили клинику для проведения физического осмотра, оценки compliance приема исследуемого препарата (по числу принятых таблеток), всех нежелательных явлений и сопутствующей терапии. Также во время визитов проводилась оценка гликемии по дневнику самоконтроля, при необходимости с последующей коррекцией дозы.

Статистика. Статистические параметры оценивали с использованием компьютерной программы SPSS 16.0.

Результаты и их обсуждение

За период наблюдения в обеих группах больных отмечалось существенное улучшение показателей состояния углеводного обмена, выразившееся в статистически значимом снижении уровня HbA_{1c} и гликемии натощак (табл. 1). При этом достоверного различия между двумя группами в снижении уровня HbA_{1c} и гликемии не отмечено ($p > 0,05$).

По данным самоконтроля был рассчитан ADRR, который отражает склонность больных одновременно к гипер- или гипогликемии (дисгликемии). Он оказался низким ($ADRR < 20$) как до лечения, так и через 3 мес после его начала (табл. 2), что отражает достаточно стабильное течение заболевания (отсутствие выраженных гипергликемий или тяжелых гипогликемических состояний). Это

Таблица 1

Динамика основных показателей

Показатель	Группа Глидиаб МВ			Группа Диабетона МВ			p между группами
	до лечения	через 3 мес	p	до лечения	через 3 мес	p	
HbA_{1c} , %	$8,6 \pm 1,9$	$6,5 \pm 1,09$	0,003	$9,1 \pm 2,6$	$6,3 \pm 0,9$	0,013	0,54
Гликемия натощак, ммоль/л	$10,8 \pm 3,5$	$6,9 \pm 1,69$	0,01	$9,5 \pm 4,9$	$6,1 \pm 1,09$	0,03	0,369
ИМТ, кг/м ²	$32,7 \pm 4,3$	$31,9 \pm 4,7$	0,545	$28,9 \pm 6,2$	$27,7 \pm 5,9$	0,519	0,649
ОХС, ммоль/л	$6,84 \pm 0,4$	$5,82 \pm 0,8$	0,01	$5,17 \pm 1,3$	$5,16 \pm 0,9$	0,855	0,082
ЛПНП, ммоль/л	$4,46 \pm 0,5$	$3,82 \pm 0,7$	0,078	$3,35 \pm 0,7$	$3,24 \pm 0,7$	0,584	0,068
ЛПОНП, ммоль/л	$1,22 \pm 0,2$	$0,82 \pm 0,4$	0,128	$0,80 \pm 0,7$	$0,83 \pm 0,5$	0,465	0,273
ЛПВП, ммоль/л	$1,16 \pm 0,2$	$1,21 \pm 0,2$	0,631	$1,05 \pm 0,2$	$1,10 \pm 0,2$	0,465	1,0
МД, мкмоль/л	$3,68 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,7$	0,356	$3,32 \pm 0,8$	$3,27 \pm 0,1$	1,0	0,712
ОААС, ммоль/л	$1,55 \pm 0,1$	$1,59 \pm 0,1$	0,47	$1,54 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,02$	0,462	0,831

Таблица 2

Динамика показателей компенсации углеводного обмена у больных в группах Глидиаб МВ и Диабетона МВ до лечения и через 3 мес после его начала ($M \pm m$)

Препарат	Показатель	До лечения	Через 2 мес	Через 3 мес
Глидиаб МВ	ADRR	$4,34 \pm 4,12$	$4,51 \pm 1,72$	$2,57 \pm 1,74$
	HbA _{1c} , %	$8,59 \pm 0,61$	—	$6,51 \pm 0,35^{**}$
	Средняя гликемия, ммоль/л (CGMS)	$9,62 \pm 1,25$	—	$6,12 \pm 0,39^*$
	HBGI	$9,34 \pm 4,63$	—	$0,98 \pm 0,697^*$
	LBGI	$0,46 \pm 0,42$	—	$1,29 \pm 0,42^*$
Диабетон МВ	ADRR	$3,18 \pm 2,9$	$3,97 \pm 2,25$	$3,83 \pm 1,98$
	HbA _{1c} , %	$9,06 \pm 0,81$	—	$6,32 \pm 0,33^*$
	Средняя гликемия, ммоль/л (CGMS)	$8,51 \pm 0,65$	—	$6,26 \pm 0,37^*$
	HBGI	$5,68 \pm 1,93$	—	$1,29 \pm 0,62^*$
	LBGI	$0,36 \pm 0,36$	—	$1,098 \pm 0,39^*$

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$.

обусловлено тем, что в исследование включались больные с небольшой длительностью заболевания ($8,8 \pm 12,6$ мес), без тяжелых осложнений СД средний уровень HbA_{1c} до исследования составил $8,8 \pm 2,16\%$, средний уровень гликемии натощак — $10,2 \pm 4,23$ ммоль/л.

Поскольку у больных с нормальной препрандиальной гликемией уровень HbA_{1c} не всегда отражает высокую постпрандиальную гликемию, ADRR служит еще одним показателем эффективности устранения у них постпрандиальной гликемии [2]. Это подтверждается отсутствием корреляционной связи между значениями HbA_{1c} и ADRR ($r = 0,1$, $p = 0,174$).

В работе В. Kovatchev и соавт. [5] выделяются следующие преимущества исследования ADRR (дисгликемии):

1) поскольку данный метод базируется на нормализованной шкале гликемии, ADRR является индексом прогнозирования как гипо-, так и гипергликемии (дисгликемии). Причем этот индекс отражает удельную величину нормогликемии в диапазоне возможных значений гликемии у больного независимо от типа СД;

2) предложенный показатель риска ADRR имеет преимущества перед целевыми значениями гликемии, поскольку характеризует колебания гликемии в заданном диапазоне значений — чем выше значение ADRR, тем больше отклонение от этого диапазона. С клинической точки зрения, это означает, что желательно, чтобы колебания гликемии не выходили за пределы приемлемого диапазона;

3) чем больше гликемия отклоняется от нормальных значений, тем выше ADRR, что, с клинической точки зрения, отражает неблагоприятное влияние как высокой, так и низкой гликемии (дисгликемии). В этом существенное отличие ADRR от традиционно и отдельно вычисляемых индексов риска гипергликемии и гипогликемии, которые не дают интегральной характеристики отклонений от нормы в любую сторону;

4) ADRR не является относительной величиной, и следовательно можно выделить однозначно определяемые критерии риска, которые и представлены в данной статье;

5) при подсчете ADRR используются обычные данные суточного мониторингирования уровня гликемии, и его вычисление не более сложно, чем расчет индекса лабильности гликемии или среднесуточного колебания гликемии [7]. Следовательно, показатель ADRR может быть введен в электронные таблицы (например, Excel), программное обеспечение для больных СД, карманные персональные компьютеры (коммуникаторы) или непосредственно в глюкометры, имеющие возможность обработки данных.

По данным непрерывного исследования гликемии вычислены средние значения гликемии в начале и в конце исследования: они также снизились в конце исследования на фоне приема обоих препаратов (см. табл. 2).

Таким образом, традиционный анализ показателей углеводного обмена (тощаковая, среднесуточная гликемии и уровень HbA_{1c}) указывает на положительный эффект назначенной сахароснижающей терапии. Вместе с тем возникает естественный вопрос, не является ли непрерывное исследование гликемии избыточным для такого анализа, в частности, для вычисления среднесуточной гликемии? Для того чтобы ответить на этот вопрос, была рассчитана корреляция между данными CGMS и самоконтроля гликемии в день непрерывного исследования гликемии. Выявлена очень высокая корреляция между этими показателями ($r = 0,951$, $p < 0,005$, $y = 1,048 \cdot x - 0,246$), что не удивительно, так как подкожный сенсор глюкозы титруется по данным самоконтроля. Однако отмечается и высокая корреляция между показаниями CGMS в начале исследования и результатами самоконтроля за 1-й месяц исследования, с одной стороны ($r = 0,737$ $p < 0,05$, $y = 0,396 \cdot x + 0,396$), и данными CGMS в конце исследования и результатами самоконтроля в последний месяц исследования — с другой ($r = 0,648$ $p = 0,005$, $y = 0,408 \cdot x + 3,284$).

Более того, средний уровень гликемии, вычисленный по показаниям CGMS, практически совпадает со средним уровнем гликемии, вычисленным по данным самоконтроля за ближайший месяц к CGMS-исследованию ($p > 0,05$). Следовательно, если больной контролирует гликемию как минимум 3 раза в день и не менее 14 дней в месяц, то средний уровень гликемии, вычисленный по ре-

зультатам самоконтроля, не отличается от среднего уровня гликемии по данным CGMS.

Итак, если целью CGMS-исследования является только оценка среднего уровня гликемии, то его вполне может заменить тщательный самоконтроль гликемии. Отсюда возникает естественная задача получения по данным непрерывного исследования гликемии таких результатов, которые невозможно извлечь из самоконтроля гликемии, чему и посвящена нижеследующая часть нашей работы.

До лечения (см. табл. 2) в группе, принимавшей Глидиаб МВ, HbG1 был несколько выше, чем в группе, принимавшей Диабетон МВ ($9,34 \pm 4,63$ и $5,68 \pm 1,93$ соответственно), статистически значимых различий при этом не отмечалось ($p = 0,57$). LBG1 практически не различался в обеих группах ($0,46 \pm 0,42$ и $0,36 \pm 0,36$ соответственно $p = 0,51$). Средняя гликемия по данным CGMS и уровень HbA_{1c} у больных в обеих группах также были сопоставимы: средний уровень гликемии составил в группе Глидиаб МВ $9,62 \pm 1,25$ ммоль/л, в группе Диабетона МВ — $8,51 \pm 0,65$ ммоль/л ($p = 0,624$), уровень HbA_{1c} $8,59 \pm 0,61$ и $9,06 \pm 0,81\%$ соответственно ($p = 0,88$), т. е. до назначения лечения группы были вполне сопоставимы по показателям нарушения углеводного обмена.

Через 3 мес лечения (см. табл. 2) в обеих группах отмечалось выраженное, статистически значимое снижение HbG1 ($0,98 \pm 0,697$ и $1,29 \pm 0,62$ соответственно) ($p < 0,05$). При этом выявлено и статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение LBG1 ($1,29 \pm 0,42$ и $1,098 \pm 0,39$ соответственно). Также отмечалось снижение среднего уровня гликемии ($6,12 \pm 0,39$ и $6,26 \pm 0,37$ ммоль/л соответственно), уровня HbA_{1c} ($6,51 \pm 0,35\%$ $p < 0,005$ и $6,32 \pm 0,33\%$ $p < 0,05$). Вместе с тем между группами статистического различия в изменении вышеуказанных показателей не выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, оба препарата дают сопоставимый сахароснижающий эффект.

Как было указано выше, разработанные В. Kovatchev и соавт. [3, 6] индексы гипо- и гипергликемии отражают склонность больных к гипогликемии и гипергликемии соответственно. Оказалось, что через 3 мес после начала лечения высокий индекс риска гипергликемии исчез у больных обеих групп (см. табл. 2). Но при этом увеличился процент пациентов со средним индексом риска гипогликемии, что отражает улучшение компенсации углеводного обмена после назначения терапии. Следует отметить, что уменьшение высокого индекса риска гипергликемии через 3 мес после начала лечения не сопровождалось увеличением высокого индекса риска гипогликемии, что свидетельствовало бы о передозировке сахароснижающих препаратов.

Таким образом, оба препарата одинаково эффективно снижают риск возникновения гипергликемии, при этом только у 11% больных увеличивается риск гипогликемии лишь до умеренной степени.

Анализ hHbG1, представленный на рис. 1 в виде кривых, свидетельствует, что риск гипергликемии существенно снизился на фоне приема обоих препаратов, причем в равной степени. Вместе с тем исходные и конечные кривые обеих групп практиче-

ски совпадают, что указывает на равноценный сахароснижающий эффект обоих препаратов. Среднесуточные значения hHbG1 достоверно снизились ($p < 0,005$): $10,6 \pm 13,16$ до $1,67 \pm 5,25$ в группе Глидиаб МВ и с $7,54 \pm 8,52$ до $1,49 \pm 3,8$ в группе Диабетона МВ. При этом различий в среднем между группами не было ($p > 0,05$).

Анализ результатов CGMS методом Пуанкаре показывает, что колебания гликемии существенно уменьшились на фоне проведенного лечения обоими препаратами, на что указывает существенное снижение среднего значения размаха гликемии — с $26,1 \pm 2,08$ до $17,64 \pm 1,66$ ($p < 0,005$) для Глидиаб МВ и с $27,13 \pm 1,92$ до $19,17 \pm 1,98$ ($p < 0,005$) для диабетона МВ, что получило свое отражение на графиках, где показатели после лечения стали располагаться более концентрированно (см. рис. 2).

При оценке связи HbA_{1c} и разности индексов высокой и низкой гликемии (HbG1-LBG1) выявлена положительная корреляция ($r = 0,392$, $p < 0,005$, HbA_{1c} = $0,159$ (HbG1-LBG1) + $6,997$). Таким образом, индекс компенсации СД хорошо коррелирует с HbA_{1c} ($p < 0,005$).

Существенного изменения ИМТ у больных в обеих группах не наблюдалось (см. табл. 1). Более того, несмотря на то что назначение препаратов сульфанилмочевины способствует повышению массы тела, в данном случае произошло даже некоторое ее снижение, что, вероятно, связано с более высокой комплаентностью больных, участвующих в исследовании.

Показатели биохимии (уровень печеночных трансаминаз, креатинина, щелочной фосфатазы, билирубина и амилазы) практически не изменялись на протяжении всего периода исследования ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии токсического влияния препаратов.

При анализе показателей липидного профиля отмечается снижение уровня ОХС в группе больных, получающих Глидиаб МВ, изменения статистически значимы ($p < 0,05$). В группе, получающей Диабетон МВ, данный показатель практически не изменился (см. табл. 1). Препараты, влияющие на липидный обмен, в ходе исследования не назначались. Снижение уровня ОХС, возможно, связано с тем, что за время наблюдения больные строго выполняли рекомендации по диете. Различия между группами, вероятно, обусловлены маленькой выборкой больных, которым проводилось исследование липидограммы. Изменения уровня остальных показателей липидограммы (ЛПНП, липопропротеиды очень низкой плотности, ЛПВП, ОА-АС) в обеих группах являются статистически незначимыми.

Таким образом, использование данного метода позволило в рамках краткосрочного исследования сопоставить сахароснижающую эффективность двух препаратов.

Выводы

1. Глидиаб МВ и Диабетон МВ привели к сопоставимому снижению показателей гликемического контроля: уровня HbA_{1c}, гликемии натощак и

среднего уровня гликемии по результатам непрерывного исследования гликемии (CGMS). Снижение уровня гликемии не сопровождалось повышением массы тела и привело к улучшению показателей липидного спектра.

2. Результаты месячного самоконтроля гликемии были трансформированы в показатель отклонения гликемии от целевого диапазона (ADRR), с помощью которого оценивается лабильность гликемии, не отражаемая HbA_{1c}, а также индексами гипер- и гипогликемии, вычисляемыми из данных непрерывного исследования гликемии. В связи с этим ADRR может использоваться для оценки эффективности проводимой сахароснижающей терапии и в обследованных группах он оказался низким, что в целом отражает стабильное течение заболевания у больных СД2 типа с впервые назначенной сахароснижающей терапией.

3. Средний уровень гликемии, вычисленный по данным CGMS, практически совпадает со средней гликемией, вычисленной по данным самоконтроля гликемии, как в день исследования непрерывной гликемии, так и в ближайший месяц до и после CGMS-исследования. В связи с этим CGMS-исследование оправдано только в

случае комплексного анализа непрерывной кривой гликемии.

4. Комплексный метод анализа непрерывной гликемической кривой включает: симметризацию шкалы непрерывной гликемии, расчет индексов гипер- и гипогликемии, индекс почасового суточного риска гипергликемии и почасовой степени колебаний гликемии (метод Пуанкаре). Использование данной методики позволило в рамках краткосрочного исследования сопоставить сахароснижающий эффект двух препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Древал А. В., Ковачев Б. П., Старостина Е. Г. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2009. — Т. 55, № 1. — С. 3—7.
2. Hirsch I. B., Brownlee M. // J. Diabet. Complications. — 2005. — Vol. 19. — P. 178—181.
3. Kovatchev B. P., Cox D., Gonder-Frederick L. A., Clark W. // Diabetes Care. — 1977. — Vol. 20. — P. 1655—1658.
4. Kovatchev B. P., Cox D. J., Gonder-Frederick L., Clarke W. L. // Diabet. Tech. Ther. — 2002. — Vol. 4. — P. 295—303.
5. Kovatchev B. P., Cox D., Otto E. et al. // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29. — P. 2433—2438.
6. McCall A. L., Cox D. J., Crean J. et al. // Diabetes Tech. Ther. — 2006. — Vol. 8. — P. 644—653.
7. Ryan E. A., Shandro T., Greer K. et al. // Diabetes. — 2004. — Vol. 53. — P. 955—962.

Поступила 04.11.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 615.273.4.03:616.1-02:616.379-008.64].036.8

И. А. Бондарь¹, О. Ю. Шабельникова², А. Р. Алина¹

АНТИОКСИДАНТ ДИБИКОР В ЛЕЧЕНИИ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

¹Кафедра эндокринологии Новосибирского государственного медицинского университета, ²Областной диабетологический центр Новосибирской областной клинической больницы

В исследованиях, в которых было включено 20 больных с сахарным диабетом 2-го типа с длительностью заболевания от 1 года до 9 лет, со средней массой тела $93,8 \pm 16$ кг, изучали эффекты препарата "Дибикор" (таурин) на фоне сопутствующей терапии (монотерапию препаратами сульфонилмочевины получали 7 больных, метформином — 4, новонормом — 1, терапию препаратами сульфонилмочевины с метформином — 7, 1 человек находился на диетотерапии). Добавление дибикора к терапии через 3 мес приводило к статистически значимому снижению тощаковой и постприандальной гликемии (с 7,9 до 6,3 ммоль/л и с 7,9 до 6,9 ммоль/л соответственно). Уровень гликированного гемоглобина снизился с 7,8 до 7,05% ($p = 0,062$). После 3-месячного курса лечения улучшились показатели липидного обмена. Было обнаружено также статистически значимое падение микроальбуминурии с 0,082 до 0,054 г/сут ($p = 0,042$).

Назначение дибикора больным позволяет значительно улучшить компенсацию сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: антиоксидант, сахарный диабет 2-го типа, таурин, дибикор.

The effects of Dibicor (taurine) were studied in 20 patients with type 2 diabetes (T2D) with a disease duration of 1 to 9 years and a mean body weight of 93.8 ± 16 kg who received concomitant therapy (monotherapy with sulfonylurea ($n = 7$), novonorm ($n = 1$), sulfonylurea with metformin ($n = 7$); one patient was on diet therapy). Addition of Dibicor to the therapy following 3 months caused a statistically significant reduction in fasting and postprandial glycemia (from 7.9 to 6.3 mmol/l and from 7.9 to 6.9 mmol/l, respectively). Glycated hemoglobin decreased from 7.8 to 7.05% ($p = 0.062$). Lipid metabolic parameters improved after 3-month course of therapy. There was also a statistically significant fall in microalbuminuria from 0.082 to 0.054 g/day ($p = 0.042$).

The administration of Dibicor can significantly improve T2D compensation.

Key words: antioxidant, type 2 diabetes, taurine, Dibicor.

В настоящее время сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных заболеваний. По данным международной статистики, им болеют около 5% населения Земли и число больных с каждым годом увеличивается. Подавляющее большинство (85—90%) составляют больные СД 2-го типа [1]. Прирост заболеваемости СД 2-го ти-

па происходит за счет увеличения количества больных в старших возрастных группах населения (65—80 лет). Основную проблему диабетологии, как медицинскую, так и социальную, представляют поздние сосудистые осложнения СД. Именно микро- и макроангиопатии, нейропатия с развитием инфарктов миокарда, острых нарушений мозгового