

Сдана в печать в журнал «Проблемы эндокринологии» в декабре 2005 г

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

Взаимосвязь HbA1c и параметров перорального теста толерантности к глюкозе у больных СД2

(Московский областной научно-исследовательский клинический институт, отделение эндокринологии)

В последние годы установлено, что не только препрандиальная, но и постпрандиальная гликемия оказывает неблагоприятное влияние на развитие сосудистых осложнений диабета [1,2]. В связи с этим был предложен целый ряд лекарственных препаратов, направленных на снижение постпрандиальной гликемии, в частности, акарбоза и метиглиниды [2,3]. Отсюда 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 гипергликемии.

Как известно, для диагностики диабета в ПТТГ достаточно абсолютных значений гликемии натощак и через 2 часа [4]. В случае же 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 ПТТГ, типа гликемических индексов и т.п. [5, 6, 7, 8], с нашей точки зрения, все еще требуют обоснования.

В связи с вышесказанным нами проведен сравнительный анализ ранее предложенных и собственных оригинальных методов анализа степени постпрандиальной гипергликемии в ПТТГ у больных СД2.

Материал и методы

ПТТГ проведен у 42 больных сахарным диабетом 2 типа, получавших диетотерапию (11 мужчин и 31 женщина). 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 $36,61 \pm 5,69$ кг/м² (у мужчин $38,56 \pm 5,75$ кг/м², у женщин $35,90 \pm 5,59$ кг/м²).

Пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) проводился с нагрузкой 75 грамм глюкозы с определением уровней глюкозы крови натощак, а затем через 1 и 2 часа после углеводной нагрузки.

Уровень глюкозы определялся в капиллярной крови из пальца с помощью портативного глюкометра «Глюкотренд» (фирма Ф. Хоффманн-Ля Рош, Швейцария).

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определялся методом ионнообменной хроматографии на микроколонках фирмы Boehringer Mannheim (Австрия) (норма 4,7-6,4%).

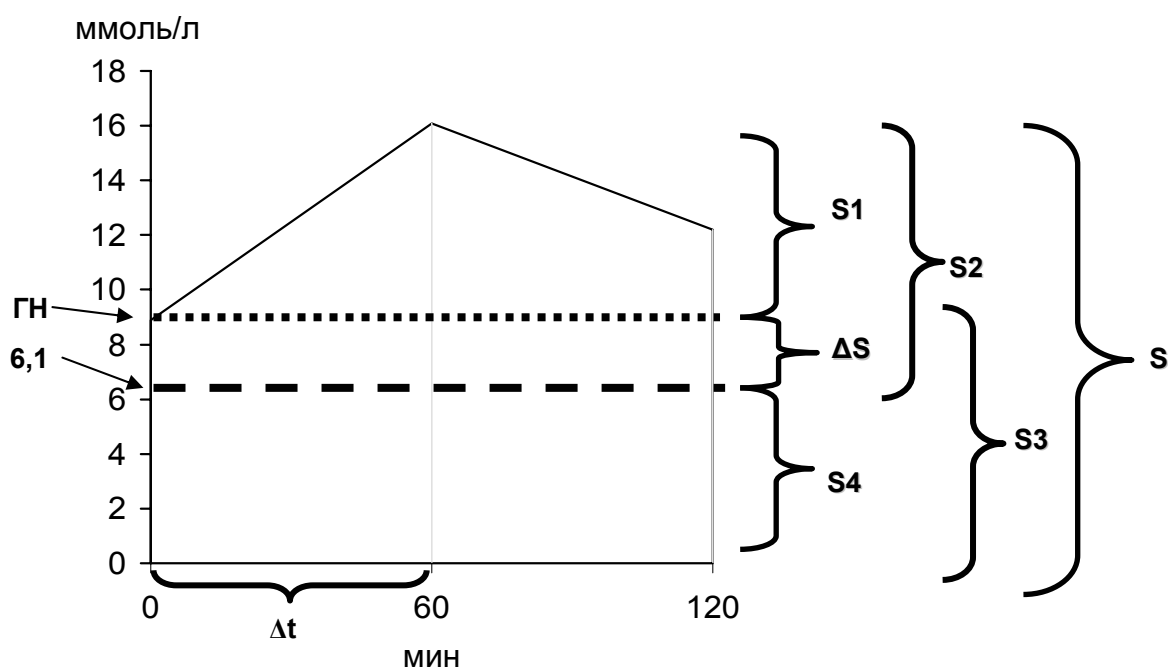


Рис. 1. Схема расчета площадей под гликемической кривой в ПТТГ. ГН – гликемия натощак; S, S1, S2 и ΔS – рассчитываемые площади.

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

$$S = \Delta t \times ((G1 + G2) / 2), \quad (1)$$

где G1 и G2 - уровни глюкозы крови в соседних точках ПТТГ;

Δt – интервал времени между G1 и G2.

С помощью формулы трапеций были рассчитаны:

S - площадь между осью абсцисс и гликемией в тесте;

S1 - площадь над уровнем гликемии натощак;

S2 - площадь над уровнем гликемии 6,1 ммоль/л;

Относительную *постпрандиальную гликемию* (ОППГ) рассчитывали по формуле:

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

где ППГ – уровень глюкозы крови в тесте (через 60 или 120 мин.);

ГН – гликемия натощак.

Комплексные интегральные относительные параметры ПТТГ. Комбинируя абсолютные значения площадей под гликемической кривой S, S1 и S2 (см. выше) можно рассчитать, площади в относительных значениях (рис.1). Вначале представим две формулы расчета площадей, предложенные Monnier и соавт. [8]:

1. Вклад *постпрандиальной* гликемии, превышающей гликемию натощак (S1 на рис. 1) в *постпрандиальную* гликемию, превышающую 6,1 ммоль/л (S2 на рис.1)

$$\text{OS1} = \text{S1}/\text{S2} \times 100 \% \quad (3)$$

2. Вклад *тощаковой* гипергликемии, превышающей 6,1 ммоль/л (ΔS на рис.1), в *постпрандиальную* гликемию, превышающую норму (6,1 ммоль/л) (S2 на рис 1)

$$\text{OS2} = (\text{S2} - \text{S1})/\text{S2} \times 100\% = \Delta\text{S}/\text{S2} \times 100 \% \quad (4)$$

Кроме предложенных Monnier и соавт. [8] комплексных формул расчета площадей в относительных величинах, можно указать и другие, в определенном смысле, более естественные, в которых сопоставляется гликемия в тесте, превышающая сахар натощак с *тощаковой* гликемией. В частности:

3. Вклад *постпрандиальной* гликемии, превышающей гликемию натощак (S1 на рис.1) в *постпрандиальную* гликемию в ПТТГ (S):

$$\text{OS3} = \text{S1}/\text{S} \times 100\% \quad (5)$$

4. Вклад *тощаковой* гликемии, (S3 на рис.1) в *постпрандиальную* гликемию в ПТТГ (S):

$$\text{OS4} = (\text{S} - \text{S1})/\text{S} \times 100\% = \text{S3}/\text{S} \times 100\% \quad (6)$$

И, наконец, формулы, которые, в определенном смысле, являются развитием идей расчета Monnier и соавт. [8]. В их расчетах существенными для оценки *постпрандиальной* гликемии считаются показатели сахара крови, превышающие 6,1 ммоль/л. Сравнивая в расчетах площади S1 и ΔS , Monnier и соавт. [8] неявно полагают, что S1 является

истинной постпрандиальной гипергликемией, а тощаковая гипергликемия ΔS отражает степень базальной (препрандиальной) инсулиновой недостаточности. Но можно высказать и противоположную Monnier и соавт. [8] гипотезу, если предположить, что при оценке постпрандиального ответа нужно учитывать гликемию, превышающую 6,1 ммоль/л (S2 на рис.1), чтобы учесть степень инсулиновой недостаточности в постпрандиальном ответе. Тогда формулы Monnier и соавт. [8] преобразуются к другому виду:

5. Вклад *постпрандиальной* гликемии, превышающей гликемию 6,1 ммоль/л (S2 на рис.1) в постпрандиальную гликемию в ПТТГ (S)

$$OS5 = S2/S \times 100\%. \quad (7)$$

6. Вклад *тощаковой* гликемии, не превышающей 6,1 ммоль/л (S4 на рис.1), в постпрандиальную гликемию (S на рис 1)

$$OS6 = (S-S2)/S \times 100\% = S4/S \times 100\% \quad (8)$$

Статистический анализ данных проведен с помощью компьютерной программы SPSS.

Результаты и обсуждение

Положительная корреляция между уровнем HbA1c и развитием поздних осложнений диабета твердо установлена [9]. В связи с этим HbA1c можно рассматривать на сегодня как «золотой стандарт» для прогноза осложнений диабета. Этим обстоятельством, собственно, и объясняется рекомендация научного диабетологического сообщества использовать HbA1c как один из главных показателей качества лечения диабета [10]. Следовательно, выявление коррелятивной связи между уровнем HbA1c и некоторым параметром ПТТГ указывает на прогностическую значимость этого параметра для поздних осложнений диабета.

Корреляция абсолютных параметров ПТТГ с уровнем HbA1c. Выявлены положительные корреляции между уровнем гликированного гемоглобина, с одной стороны, и глюкозой крови натощак ($r = 0,43$, $p < 0,001$), через 60 мин. ($r = 0,45$, $p < 0,001$) и 120 мин. ($r = 0,32$, $p < 0,01$) после нагрузки, с другой (табл. 1).

Табл. 1. Корреляционная матрица для абсолютных параметров ПТТГ и уровня HbA1c

	HbA1c	ГН	Г60	Г120	S	S1	S2
HbA1c		0,43	0,45	0,32	0,45	0,26	0,45
ГН	***		0,70	0,65	0,79	0,23	0,79
Г60	***	***		0,76	0,96	0,83	0,96
Г120	**	***	***		0,91	0,71	0,91

S	***	***	***	***		0,79	1
S1	*	*	***	***	***		0,79
S2	***	***	***	***	****	***	

Выше диагонали таблицы – значения коэффициента корреляции r , ниже диагонали – достоверность соответствующих коэффициентов корреляции.

Обозначения:

- * $p < 0,05$;
- ** $p < 0,01$;
- *** $p < 0,001$;
- **** $r = 1$

ГН – тощаковая гликемия;

Г60 – гликемия через 60 минут в ПТТГ;

Г120 – гликемия через 120 минут в ПТТГ;

S, S1; S2 – расчетные площади в ПТТГ.

Выявлена положительная корреляция между HbA1c и рассчитанными площадями:

а) под гликемической кривой, т.е. с S ($r = 0,45$, $p < 0,001$); б) над гликемией натощак, т.е. с S1 ($r = 0,26$, $p < 0,05$); и в) над уровнем 6,1 ммоль/л, т.е. с S2 ($r = 0,45$, $p < 0,001$) (табл.1).

Эти результаты совпадают с общеизвестными: уровень гликемии натощак и в ПТТГ коррелирует с HbA1c и отсюда полагают, что повышенный их уровень является предиктором развития осложнений сахарного диабета [1]. Также очевидно, что если каждая из точек гликемии коррелирует с HbA1c, то неизбежно должны коррелировать с HbA1c и площади S, S1 и S2 (табл. 1).

Следует обратить внимание, что коэффициент корреляции, равный 1 для S2 и S (табл.1), указывает на то, что, фактически, один из этих параметров, является лишним: изменению одного из них, будет соответствовать точно такое же изменение другого. То есть, если в анализе результатов ПТТГ используется площадь под кривой гликемии (S), то результаты будут теми же, что и при использовании площади под гликемической кривой, превышающей значение гликемии натощак 6,1 ммоль/л (S2). Таким образом, неважно какую нижнюю точку ПТТГ брать для расчета площади в ПТТГ, равную нулю или 6,1 ммоль/л – результат будет одним и тем же. Следовательно, расчеты S и S2 эквивалентны и достаточно для анализа использовать любой из них. Поскольку введение Monnier и соавт. (2002) в расчет параметра 6,1 является заведомо искусственным, мы полагаем, что вполне достаточно пользоваться только расчетом абсолютного показателя S.

Выявленные корреляции абсолютных параметров теста с HbA1c не отвечают, однако, на один из актуальных на сегодня 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 часа после еды?

Из выше представленных данных нельзя получить ответ на этот вопрос, по крайней мере, из следующих соображений. Рассмотрим пример. Пусть в ПТТГ у одного больного уровень глюкозы натощак составляет 9,1 ммоль/л, а в 120 мин точке теста - 15,6 ммоль/л. У другого больного – тощаковая гликемия 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 из величины относительного прироста (процента) гликемии очевидно, что во втором случае сахар крови повысился в большей степени (на 14%), чем в первом. Следовательно, амплитуда изменения гликемии в ПТТГ у второго больного выражена больше. А это означает, из очевидных физиологических соображений, что у второго больного гликемия регулируется хуже. Причем 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 вышесказанного, его применение для анализа результатов ПТТГ весьма спорно, но, вместе с тем, он широко используется в современной диабетологии [1].

Итак, выводы относительно степени нарушения углеводного обмена в ПТТГ, полученные только из анализа абсолютных значений гликемии, могут привести к грубым логическим ошибкам, особенно, когда у обследуемых больных существенно различаются уровни гликемии натощак. Следовательно, изменение гликемии в ПТТГ необходимо анализировать не только в абсолютных, но и относительных величинах (в процентах, например). В связи с этим расчет и анализ предлагаемых относительных показателей ПТТГ представлен ниже.

Корреляция между относительным повышением гликемии в ПТТГ и уровнем HbA1c. Относительное к сахару натощак повышение гликемии в ПТТГ (ОППГ) рассчитывали по формуле (2) для 60 и 120 мин теста. Не выявлено статистически значимой корреляции между уровнем HbA1c, 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 HbA1c и ОППГ указывает, фактически, на отсутствие банальной связи между уровнем гликемии, превышающей тощачковые значения, и уровнем HbA1c. На эту проблему обратили внимание и другие исследователи. В частности, исследовательская группа «Diabetes Control and Complications Trial» на основании полученных данных высказала предположение, что средний уровень HbA1c не в полной мере отражает уровень гликемии [10]. Проанализируем возможные причины этого явления.

Корреляция комплексных интегральных относительных параметров ПТТГ с уровнем HbA1c. Выявлены положительные достоверные корреляции между уровнем HbA1c и показателями OS2 ($r = 0,36$, $p < 0,01$), OS5 ($r = 0,45$, $p < 0,01$), OS6 ($r = 0,36$, $p < 0,01$) и отрицательная достоверная корреляция между уровнем HbA1c и OS1 ($r = -0,36$, $p < 0,01$) (табл. 2).

Табл. 2. Корреляционная матрица для относительных параметров ПТТГ и уровня HbA1c

	HbA1C	OS1	OS2	OS3	OS4	OS5	OS6
HbA1C		-0,36	0,36	-0,01	0,01	0,45	0,36
OS1	**		-1	0,66	-0,66	-0,53	-1,00
OS2	**	****		-0,66	0,66	0,53	1,00
OS3	нд	***	***		-1	0,20	-0,65
OS4	нд	***	***	***		-0,20	0,65
OS5	***	***	***	нд	нд		0,56
OS6	**	***	***	***	***	***	

нд – статистически недостоверное различие ($p > 0,05$)

OS1, OS2, OS3, OS4, OS5, OS6 – комплексные интегральные относительные параметры ПТТГ

Остальные обозначения те же, что и в табл. 1.

Следовательно, в отличие от ОППГ, комплексные показатели, как правило, коррелируют с HbA1c, хотя и разнонаправлено. Таким образом, комплексные интегральные относительные показатели, вероятно, являются более надежным прогностическим критерием возможного развития осложнений диабета, чем ОППГ.

Хотя на первый взгляд, формулы (3) и (4), введенные Monnier и соавт. [8], различаются, вместе с тем, коэффициент корреляции для OS1 и OS2 оказался равным единице. Следовательно, формулы (3) и (4) являются эквивалентными и для анализа достаточно использовать одну из них. В наших исследованиях мы предпочитаем пользоваться формулой (3), как более простой и естественной.

Если положительная корреляция между величинами относительной площади в ПТТГ OS2, OS5, OS6, с одной стороны, и уровнем HbA1c, с другой, кажется естественной, то отрицательную связь между OS1 и уровнем HbA1c необходимо дополнительно интерпретировать. Прежде всего, следует обратить внимание на взаимоотношение входящих в формулу расчета OS1 членов (площадей S1, S2 и ΔS), которое станет очень наглядным, если сделать некоторые преобразования формулы (3):

$$OS1 = S1/S2 \times 100 = (S2 - \Delta S)/S2 \times 100 = (1 - \Delta S/S2) \times 100 \quad (9)$$

Отсюда видно, что OS1 уменьшается, когда отношение $\Delta S/S2$ увеличивается от нуля до 1. Или другими словами, чем меньше значение OS1, тем больше вклад в постпрандиальную гликемию S2 тощачовой гипергликемии ΔS . И наоборот. При этом если OS1 равняется нулю, это означает, что в тесте сахар крови находился на уровне гликемии натощак, то есть не повышался. И, с другой стороны, если OS1 равен 100%, то в тесте гликемия натощак была равной 6,1 ммоль/л, так как при этом $\Delta S=0$.

Если вышеуказанные свойства OS1 интерпретировать с клинической точки, то OS1 отражает качество препрандиального контроля гликемии по сравнению с постпрандиальным: чем OS1 меньше, тем компенсация диабета натощак хуже, чем постпрандиальная. Отсюда, отрицательная корреляция между OS1 и HbA1c отражает тесную связь между «тощачовой» декомпенсацией диабета и уровнем HbA1c.

Отрицательную корреляцию между OS1 и HbA1c можно интерпретировать и по-другому. Для этого формулу (3) представим в другом, но эквивалентном формуле (9) виде:

$$OS1 = S1/S2 \times 100 = S1/(S1+\Delta S) = 1/(1+ \Delta S/S1) \quad (10)$$

Из формулы (10) очевидно, что OS1 уменьшается, когда отношение $\Delta S/S1$ увеличивается. При этом $\Delta S/S1$ 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 тощачовой гипергликемией, превышающей уровень 6,1 ммоль/л (ΔS) (рис.1). Или, другими словами, чем меньше значение OS1, тем в большей степени гипергликемия натощак превышает 6,1 ммоль/л, с одной стороны, и в меньшей степени повышается гликемия после приема глюкозы. С одной стороны, мы снова получили, что отрицательная корреляция между OS1 и HbA1c отражает связь между «тощачовой» декомпенсацией диабета и уровнем HbA1c (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 OS1 и HbA1c отражает и качество постпрандиальной регуляции гликемии: чем OS1 меньше, тем постпрандиальная компенсация диабета лучше, по сравнению с тощачовой.

Достоверной корреляции между уровнем HbA1c и показателями OS3 и OS4 выявлено не было.

Вообще говоря, параметр 6,1 ммоль/л, введенный Monnier и соавт. [8] в расчет относительной площади (формула (3)), с нашей точки зрения, является недостаточно обоснованным, несмотря на то, что он соответствует современной верхней границе нормы гликемии. Ее кстати, рекомендует снизить до 5,6 ммоль/л Американская Диабетическая Ассоциация [11]. В связи с этим выясним, какие значения, кроме 6,1 или 5,6 ммоль/л,

целесообразно включать в формулу (3), то есть обобщим подход Monnier и соавт. [8], отказавшись от фиксированных значений тощаковой нормы, которые, кстати, менялись в диабетологии несколько раз. Для этого проведем специальные расчеты.

Принцип таких расчетов достаточно очевиден. Вместо 6,1 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 (рис. 2):

$$OS1(G) = S1/S2(G) = S1/[dS(G)+S1] \quad (11)$$

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

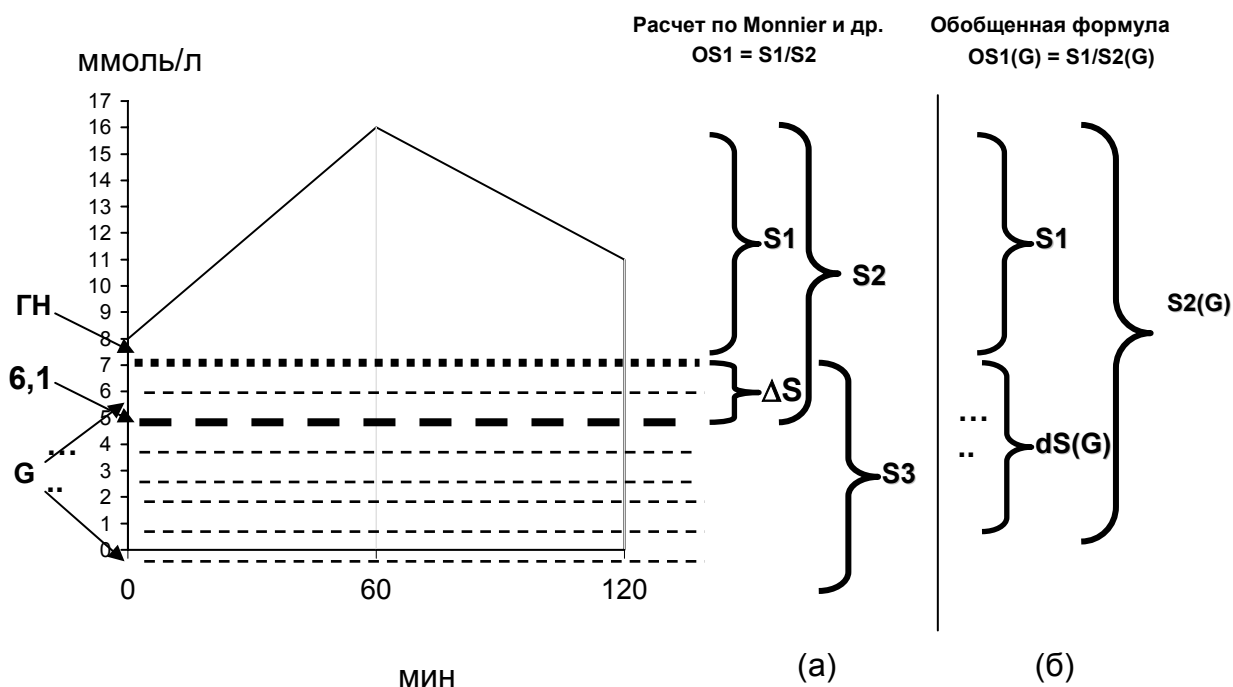


Рис. 2. Схемы расчета относительных площадей под кривой гликемии в ПТТГ по обобщенной формуле: (а) соотношения площадей $S1$ и $S2$ или соотношения ΔS и $S2$, (б) соотношения постоянной площади $S1$ и меняющейся, в зависимости от выбранного порогового значения G , площади $S2(G)$ или соотношения меняющихся площадей $dS(G)$ и $S2(G)$. ГН – гликемия натощак.

Отсюда, формула (3) и эквивалентная ей формула (9), с помощью которых вычисляется $OS1$, представляют собой частный случай формулы (11), когда $G = 6,1$:

$$S2(G) = S2(6,1) = S2$$

$$dS(G) = dS(6,1) = \Delta S = (ГН - 6,1) \times 120$$

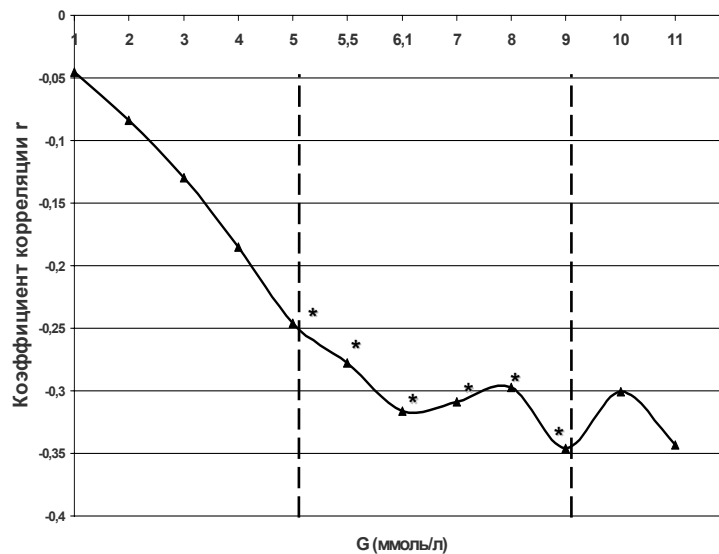
Более того, формула (11) превращается в формулу (5), когда $G = 0$, так как при этом:

$$S2(G) = S2(0) = S$$

$$dS(G) = dS(0) = S3,$$

$$\text{и } OS1(0) = S1/S2(0) = S1/[S3+S1] = S1/S$$

Теперь рассчитаем по формуле (11) значения $OS1(G)$, 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 обследования 12 ммоль/л, то предельной точкой для G был взят уровень 11 ммоль/л. В результате для каждого ПТТГ получаем набор из 12 значений $OS1(G)$. Для уточнения взаимосвязи между уровнем $HbA1c$ и показателем $OS1(G)$ нами проведен регрессионный анализ этих показателей.



**Рис.3. Корреляция между $HbA1c$ и $OS1(G)$, когда G меняется от нуля до 11 ммоль/л
* - $p < 0,05$**

Как видно из рис. 3, чем выше значение G , тем выше становится отрицательная корреляция между $OS1(G)$ и $HbA1c$. При этом она становится достоверной при $G \geq 5$, достигая наивысших значений в точках 6,1 и 9. Отсюда можно сделать предположение, что верхняя граница нормы тощаковой гликемии не может быть ниже 5 ммоль/л, когда целью исследования является изучение взаимосвязи поспрандиальной гликемии и $HbA1c$. Рекомендуемая Американской Диабетической Ассоциацией норма гликемии натощак 5,6 ммоль/л практически достигла этого предела [11]. Интересно 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 возрастал, когда тощаковая гликемия превышала 5,6 ммоль/л [12]. Хотя следует

заметить, что в этих исследованиях гликемия выражалась не в ммоль/л, а в мг% и потому исследователи выбрали удобное («округленное») для практических целей пороговое значение 100 мг% ($100 * 0,0555 = 5,6$ ммоль/л). Не исключено, что если бы это исследование проводили не американские, а европейские исследователи, то нормой могло оказаться «округленное» значение 5 ммоль/л ($5 * 18 = 90$ мг%), поскольку в отличие от США в Европе гликемия выражается в ммоль/л.

Теперь проанализируем, почему растет отрицательная величина коэффициента корреляции OS1(G) и HbA1c при возрастании параметра G вплоть до значения 9? 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 (стандартная отклонение $\sigma = 1,53$ или $3\sigma = 4,59$). Следовательно, можно предположить, что параметр OS1(G) отражает тем лучше связь постпрандиальной гликемии с HbA1c, чем уровень G ближе реальному в обследуемой группе значению тощаковой гликемии, который в нашем исследовании в среднем составил около 9 ммоль/л. С этой точки зрения, наблюдаемый рост корреляции до значения 9 (рис.3) на нашей выборке вполне объясним.

Объясним теперь, почему достоверная связь между OS1(G) и HbA1c начинает проявляться с уровня G равного 5 и выше? Самое естественное объяснение – статистическое. Поскольку для средней величины тощаковой гликемии (8,8 ммоль) $3\sigma = 4,59$, то нижняя граница для 3σ составит:

$$8,8 - 4,59 = 4,21 \text{ ммоль/л}$$

Следовательно, при $G \geq 5$, расчет площади OS1(G) ведется в диапазоне 3σ распределения тощаковой гликемии в обследованной группе, то есть в диапазоне реального, неслучайного разброса тощаковой гликемии вокруг среднего значения. И поэтому с уровня $G > 4,21$ начинают проявляться статистические закономерности, отраженные на рис. 3.

Интересно отметить, что первого наивысшего значения коэффициент корреляции достигает при значении $G = 6,1$ ммоль/л, т. е. принятой на сегодня европейской норме гликемии натощак. Отсюда можно сделать вывод, что параметр расчета, в который включена константа 6,1 [8], всегда будет давать наилучшие значения корреляции с уровнем HbA1c, по сравнению со значениями, которые ниже него. Но если в расчет вместо 6,1 ввести значения 5,6, то в исследовании будет выявлено большее число больных, у которых гликемия в тесте коррелирует с HbA1c. Следовательно, норма тощаковой гликемии 5,6 ммоль/л, предлагаемая Американской Диабетической

Ассоциацией, минимизирует число больных, у которых потенциально могут развиваться осложнения диабета, коррелируемые с уровнем HbA1c. В то время как европейская норма 6,1 ммоль/л – «оптимизирует» число таких больных, так как позволяет достаточно большому числу больных диабетом избежать осложнений, при меньших усилиях, по сравнению с тем, что пришлось бы затратить, достигая тощаковой гликемии 5,6 ммоль/л.

В обследованной нами группе не оказалось достаточно для надежного статистического анализа числа больных с тощаковой гликемией, превышающей среднее значение более 3σ . В связи с этим, фактически, на рис.3 изображена лишь левая часть полного графика корреляционной зависимости OS1(G) и HbA1c. Можно лишь предположить, что полный график должен выглядеть в виде параболы.

И в заключении, обсудим ключевой и не решенный до сих пор вопрос, который вытекает из идеологической основы использования HbA1c для оценки качества контроля гликемии при диабете. Это позволит нам понять, почему в нашем исследовании мы не получили корреляции между уровнем HbA1c 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 HbA1c. Причем оказалось, что чем выше концентрация глюкозы в растворе, содержащем гемоглобин, тем выше концентрация HbA1c [13]. С учетом особенностей метаболизма HbA1c в организме, его концентрация может рассматриваться как интегральный показатель качества контроля гликемии у больных диабетом за прошедшие 6-8 недель [14, 15]. Далее были получены убедительные клинические данные, свидетельствующие о прямой связи между уровнем HbA1c и развитием осложнений диабета [16, 17, 18]. На этом основании был сделан логически вполне законный вывод, что длительная гипергликемия, которую отражает высокий уровень HbA1c, предрасполагает к развитию осложнений сахарного диабета. Это позволило международной ассоциации диабетологов рекомендовать диабетологам использовать уровень HbA1c в качестве ведущего параметра качества сахароснижающей терапии диабета [19, 20].

Однако очевидно, что долговременный хороший контроль гликемии, который отражает HbA1c, 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 HbA1c, который отражает, вообще говоря, 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 HbA1c [21]. Это позволило предложить для клинической практики контролировать у больного диабетом только препрандиальный уровень гликемии, что, из очевидных предположений, должно обеспечить и хороший уровень гликемии в других временных точках. И, в конечном счете, приближение уровня HbA1c к норме.

Поскольку больной диабетом, точно также как и здоровый человек, большую часть суток находится в препрандиальном, а не постпрандиальном состоянии, то обнаруженная высокая корреляция гликемии до приема основных приемов пищи с HbA1c не удивительна.

Но вскоре была выдвинута новая и, казалось бы, естественная концепция: на уровень HbA1c влияет не только гликемия до еды, но повышение сахара после приема пищи. В недостаточно корректно проведенных исследованиях такая корреляция была продемонстрирована [21, 22, 23]. Однако методическая ошибка этих исследований заключалась в том, что исследовали корреляцию с уровнем HbA1c абсолютных показателей постпрандиальной гликемии. Но совершенно очевидно, что уровень постпрандиальной гликемии зависит от двух показателей: 1) уровня препрандиальной гликемии; 2) уровня гликемии, который вызывает углеводная пищевая нагрузка. И если не исключить из анализа препрандиальный уровень гликемии, то обнаруживая корреляция уровня постпрандиальной гликемии и HbA1c может быть связана с неявным включением препрандиальной гликемии в постпрандиальную гликемию.

Когда в нашем исследовании мы исключили из постпрандиальной гликемии уровень препрандиальной (параметр ОППГ), то корреляция между HbA1c 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, точно также как и в других работах [8, 24], связь между HbA1c и постпрандиальной гликемией тут же 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 переходят к анализу площадей под гликемической кривой в ПТТГ, то

фактически, учитывается уровень гликемии за 2 часа проведенного теста, а не в одной точке теста. Естественно ожидать, что площадь под гликемической кривой в тесте коррелирует 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 фактически осуществляется переход от точечного анализа гликемии к показателю гликемии за достаточно существенный промежуток времени – 2 часа в нашем случае. Тем самым расчет приближается к принципу косвенной оценки гипергликемии с помощью исследования HbA1c, который тоже отражает не точечный уровень гликемии, а за длительный промежуток времени. И это ведет к появлению коррелятивных связей между HbA1c и относительными площадями под гликемической кривой.

В результате, с учетом представленных клинических данных, можно полагать, что наиболее методически обоснованным анализом результатов ПТТГ является расчет относительных площадей под гликемической кривой, а не точечных значений гликемии в тесте, когда целью исследования является обнаружение коррелятивных связей между нарушением углеводного обмена в тесте и уровнем HbA1c.

При анализе абсолютных и относительных показателей ПТТГ нами была выделена группа параметров, которые достоверно коррелируют с HbA1c: S, S1, S2, OS1, OS2, OS5, OS6. Однако, при анализе корреляционных отношений этих показателей между собой, получен коэффициент парной корреляции равный 1 между следующими показателями: S и S2; OS1, OS2 и OS6. Эти данные указывают на тождественность пары параметров S и S2, точно также как и трех параметров OS1, OS2 и OS6. В связи с этим, вместо указанных 5 показателей, достаточно использовались, например, следующие два: S и OS1. Заметим, что параметры S1 и OS5 не зависят от других параметров – коэффициент корреляции менее 1. Итак, если целью научного анализа является изучение зависимости осложнений сахарного диабета от параметров ПТТГ, которые коррелируют с HbA1c, тогда достаточно использовать комплекс из четырех независимых параметров ПТТГ, например: S, S1, OS1 и OS5.

Выводы

1. Уровень HbA1c коррелирует с уровнем тощачковой гликемии и абсолютными уровнями гликемии в ПТТГ через 1 и 2 часа. Однако исключение тощачковой гликемии из уровня гликемии через 1 и 2 часа в ПТТГ приводит к исчезновению корреляции HbA1c с этими показателями теста. Таким образом, обычно обнаруживаемая коррелятивная связь при СД2 уровня HbA1c с абсолютным уровнем постпрандиальной гликемии (гликемический «спайк», в частности) обусловлена, прежде всего, неявным включением в нее гликемии натощак.
2. Только семь из 8 предлагаемых на сегодня параметров вычисления площадей под гликемической кривой в ПТТГ коррелируют с уровнем HbA1c. 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 коррелируют с HbA1c, то достаточно использовать комплекс из четырех неэквивалентных параметров ПТТГ.
3. Два, недавно предложенных, параметра расчета площади под гликемической кривой в ПТТГ, в которые входит постоянная 6,1 (современная верхняя граница нормы гликемии натощак) оказались эквивалентными ($r=1$, $p<0,05$) и поэтому достаточно использовать в научном анализе один из них.
4. Корреляция с HbA1c сохраняется, если в расчет площади вместо постоянной 6,1 ввести любую другую, но в интервале от 5 до 11 ммоль/л. Вместе с тем, максимума коэффициент корреляции с HbA1c достигает при значении именно 6,1. В результате норма тощачковой гликемии 5,6 ммоль/л, минимизирует, а норма 6,1 «оптимизирует» число больных, у которых потенциально могут развиваться осложнения диабета, коррелируемые с уровнем HbA1c.

Литература

1. Temelkova-Kurktschiev T.S., Koehler C., Henkel E., et all. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. //Diabetes Care 23(12):1830-1834, 2000.
2. Paolisso G, Rizzo MR, Barbieri M et all. Cardiovascular risk in type 2 diabetics and pharmacological regulation of mealtime glucose excursions. //Diabetes Metab. 2003 Sep 29 p. 335-340
3. Breuer H.W. Review of acarbose therapeutic strategies in the long-term treatment and in the prevention of type 2 diabetes. //Int J Clin Pharmacol Ther 41 (10): 421-440 2003.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus //Diabetes Care 28:S37-S42, 2005
5. Древаль А.В. Анализ результатов перорального теста толерантности к глюкозе с помощью математической модели. // Лабораторное дело 1985, №12, стр.737-741
6. Древаль А.В., Баташова М.Г. Математические методы расчета гликемического индекса углеводной пищевой нагрузки у больного ИЗСД. //Проблемы эндокринологии, 1993, т.39, N3, стр 13-18
7. Касаткина Э.П., Одуд Е.А. Оптимизация диетотерапии у детей ИЗСД. //Проблемы эндокринологии 1993, т. 33, №4, стр. 15-19
8. Monnier L, Colette C, Rabasa-Lhoret R et all. Morning Hyperglycemic Excursions. //Diabetes Care 25:737-741, 2002
9. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. //Diabetes 44:968–983, 1995
10. American Diabetes Association Implications of the Diabetes Control and Complications Trial //Diabetes Care 26:S25-S27, 2003
11. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. //Diabetes Care 27:S5-S10, 2004
12. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D et all: The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. //Diabetes Care 23:1108–1112, 2000
13. Nakashima K, Nishizaki O, Andoh Y, et all. Glycated haemoglobin in fractionated erythrocytes. //Clin Chem 1989;35:958 –62.

14. Mortensen HB, Volund A. Application of a biokinetic model for prediction and assessment of glycated haemoglobins in diabetic patients. //Scand J Clin Lab Invest 1988;48:595 –602.
15. Phillips P. J, Phillipov G. A1C – frequently asked questions. //Australian Family Physician Vol.34, No.8, August 2005, p 663-667
16. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular diseases: the Framingham Study. //JAMA 241:2035-2038,1979
17. Laakso M: Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. //Diabetes 48:937-942,1999
18. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et all. The UK Prospective Diabetes Study Group: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. //BMJ 321:405-412,2000
19. American College of Endocrinology. Consensus statement on guidelines for glycaemic control. //Endocr Pract 2002;8(Suppl 1):5 –11.
20. American Diabetes Association Position Statement. Tests of glycaemia in diabetes. //Diabetes Care 2004;27(Suppl 1):S91 –3.
21. Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S, et all. Plasma glucose levels throughout the day and HbA(1c) interrelationships in type 2 diabetes: implications for treatment and monitoring of metabolic control. //Diabetes Care. 2001 Dec;24(12):2023-9.
22. Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. //Diabetes Care 20:1822–1826, 1997
23. Soonthornpun S, Rattarasarn C, Leelawattana R, Setasuban W. Postprandial plasma glucose: a good index of glycemic control in type 2 diabetic patients having near-normal fasting glucose levels. //Diabetes Res Clin Pract 46:23–27, 1999
24. Monnier L., Lapinski H., Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetes patients // Diabetes Care. – 2003. – 26. – P. 881 -885.

Реферат

Ряд предложенных на сегодня методов анализа постпрандиальной гликемии в ПТТГ, все еще требуют обоснования. Стандартный ПТТГ с 75 г глюкозы проведен у 42 больных сахарным диабетом 2 типа, получавших диетотерапию. Установлено, что уровень HbA1c коррелирует с абсолютными уровнями гликемии в ПТТГ через 1 и 2 часа. Однако исключение тощаковой гликемии из уровня гликемии через 1 и 2 часа в ПТТГ приводит к исчезновению корреляции HbA1c с этими показателями теста. Только семь из 8 предлагаемых на сегодня параметров вычисления площадей под гликемической кривой в ПТТГ коррелируют с уровнем HbA1c. При этом 5 из этих 7 параметров эквивалентны ($r=1$, $p<0,05$). Недавно предложенные два новых параметра расчета площади под гликемической кривой в ПТТГ, в которые входит постоянная 6,1 оказались эквивалентными ($r=1$, $p<0,05$) и, фактически, сводятся к одному. Корреляция с HbA1c 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 HbA1c достигался при значении константы равном 6,1. В Обычно обнаруживаемая коррелятивная связь при СД2 уровня HbA1c 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 HbA1c, достаточно использовать комплекс из четырех неэквивалентных параметров ПТТГ. Константы 5,6 и 6,1 отражают разные аспекты развития осложнений при диабете, когда включаются в расчет площади в ПТТГ.

