

На правах рукописи

Чепорева Ольга Николаевна

**ВЛИЯНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ
ТЕРАПИИ НА ПОСТПРАНДИАЛЬНУЮ ГЛИКЕМИЮ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

14.01.02 - эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва - 2012

Работа выполнена в ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Московской области

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Древаль Александр Васильевич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук
Майоров Александр Юрьевич
доктор медицинских наук, профессор
Петунина Нина Александровна

Ведущая организация: ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава»

Защита состоится «28» марта 2012 года в 14.00 на заседании диссертационного совета Д 208.126.01 при ФГБУ «Эндокринологический Научный Центр» Министерства здравоохранения и социального развития РФ по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Эндокринологический Научный Центр» Министерства здравоохранения и социального развития РФ

Автореферат разослан «___» _____ 2012 года

**Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор**

Е. А. Трошина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

По данным Международной Федерации Диабета, в настоящее время сахарным диабетом болеют более 366 млн. человек с ежегодным приростом 5–10%. Характер глобальной эпидемии диабету придает сахарный диабет 2 типа (СД2), составляющий более 90% от общего количества больных диабетом. Россия занимает четвертое место по распространенности СД2 в мире [IDF Diabetes Atlas 2011].

Причиной, по которой диабет представляет тяжелое экономико-социальное бремя для общества, является то, что страдающие этим заболеванием больные имеют высокий риск микро- и макрососудистых осложнений, и эти осложнения являются основной причиной инвалидизации и преждевременной смерти [DECODE Study Group 2002; DCCT 1993; UKPDS 33 1998]. Основной причиной смертности у лиц с СД2 являются макроангиопатии [Haffner S.M. et al., 1998; Huxley R. et al., 2006].

Эпидемиологические данные показывают, что именно постпрандиальная гликемия (ППГ), а не гипергликемия натощак оказывает более существенное влияние на развитие атеросклероза, являясь независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от ССЗ [DECODE Study Group 2001; Brindisi M.C. et al., 2006; Node K., Inoue T., 2009]. Кроме того, исследования продемонстрировали, что уровень ППГ является предиктором ССЗ как у больных СД2, так и у здоровой популяции различных этнических групп [Tominaga M. et al., 1999; Saydah S.H. et al., 2001].

До недавнего времени основная цель сахароснижающей терапии заключалась в снижении гликированного гемоглобина (HbA1c) и гликемии натощак (ГН) [Nathan D et al., 2006]. Однако, учитывая важную роль ППГ в развитии макрососудистых осложнений диабета, достижению целевых значений ППГ уделяется все большее внимание.

Как показывают исследования Monnier L., у пациентов с хорошо компенсированным диабетом, ППГ оказывает большее влияние на уровень HbA1c, чем гликемия натощак, тогда как влияние ГН увеличивается по мере ухудшения компенсации диабета [Monnier L. et al., 2003].

Методы расчета ППГ и особенно способы исключения из показателя ППГ гликемии, не связанной с приемом пищи, до сих пор не разработаны [Monnier L. et al., 2003; Древаль А.В. и соавт., 2007]. Возможно, четкое разграничение влияния вклада ГН и ППГ в углеводный обмен при различной степени компенсации СД, позволит осуществить более дифференцированный подход в назначении ПССП, что облегчит достижение целевых значений гликемии.

Цель исследования

Изучить особенности влияния пероральных сахароснижающих препаратов на постпрандиальную гликемию у больных СД₂ в зависимости от степени компенсации углеводного обмена.

Задачи исследования

1. Изучить вклад гликемии натощак и гликемии, вызванной углеводной нагрузкой, в постпрандиальную гликемию в тесте со стандартным завтраком в зависимости от степени компенсации углеводного обмена и их взаимосвязь с HbA_{1c}.

2. Верифицировать вклад гликемии натощак и гликемии, вызванной углеводной нагрузкой, в постпрандиальную гликемию в тесте со стандартным завтраком методом непрерывного мониторинга гликемии.

3. Провести сравнительный анализ влияния гликлазида, глибенкламида, натеглинида и натеглинида в комбинации с метформином на вклад гликемии натощак и постпрандиальной гликемии в HbA_{1c}, в том числе в зависимости от степени компенсации диабета.

4. Изучить влияние гликлазида, глибенкламида, натеглинида, натеглинида в комбинации с метформином на показатели, характеризующие инсулинорезистентность.

Научная новизна работы

Проведено исследование, показывающее возможность разделения ППГ на два компонента: вклад гликемии натощак в ППГ и вклад собственно ППГ. Эти компоненты выражены определенными параметрами – индексами соотношения площадей под гликемической кривой в тесте со стандартным завтраком. Изучена взаимосвязь между рассчитанными площадями гликемии в тесте со стан-

дартным завтраком и HbA1c. Параметры ППГ, рассчитанные в тесте со стандартным завтраком, верифицированы методом НМГ.

Изучены особенности влияния гликлазида, глибенкламида, натеглинида и комбинированной терапии натеглинида с метформином на относительные параметры ППГ в зависимости от степени компенсации диабета.

Практическая значимость работы

Предложены относительные параметры расчета ППГ – $OS_{1/2}$ и $OS_{\Delta/2}$, позволяющие наиболее детально оценить влияние сахароснижающих препаратов на ППГ.

Показано, что для расчета относительных параметров ППГ достаточно исследования двух точек гликемии – натощак и через 120 минут после стандартного завтрака.

Показано, что при любом уровне HbA1c натеглинид эффективнее глибенкламида снижает вклад собственно постпрандиальной гликемии.

Показано, что у больных СД2 при HbA1c $\geq 8\%$, при проведении контроля углеводного обмена более важное значение имеет определение ГН, при снижении HbA1c целесообразно определение и ГН, и ППГ.

Личный вклад соискателя выражался в планировании и реализации всех этапов работы: наборе исследовательского материала, разработке и выполнении плана исследований, назначении и динамическом контроле проводимой терапии, оформлении необходимой документации. Автор лично выполнил работу по систематизации и статистической обработке полученных данных, анализу результатов исследования. Проведенный автором анализ полученных результатов позволил сделать обоснованные выводы и представить практические рекомендации по результатам выполненной работы.

Реализация результатов работы

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику отделения терапевтической эндокринологии ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Полученные результаты научно-исследовательской работы используются в курсе лекций и практических занятий на кафедре эндокринологии ФУВ ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Апробация работы и публикации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на совместной научной конференции отделения терапевтической эндокринологии ГУ МОНИКИ и кафедры эндокринологии ФУВ ГУ МОНИКИ (14.06.2011г.).

Результаты работы представлены в постерном докладе на 6 Европейском эндокринологическом конгрессе (Лион, 26-30 апреля 2003 года).

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографии. Работа изложена на 124 страницах машинописного текста, содержит 18 таблиц, 12 рисунков. Библиография содержит 275 литературных источников, из них 24 отечественных и 251 зарубежный.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В проспективное сравнительное исследование, выполненное на базе ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (директор – член корр. РАМН, профессор Оноприенко Г.А.) в отделении терапевтической эндокринологии, были включены 80 больных СД2. Средний возраст больных составил $56,2 \pm 9,9$ лет, из них мужчин – 21 (26,2%), женщин – 59 (73,8%). Средняя длительность диабета – 3,0 [1,0; 5,0] года.

Критериями включения являлись: больные СД2 в фазе декомпенсации ($HbA1c \geq 7,0\%$), находящиеся на диете и/или получающие монотерапию ПССП в дозе менее половины максимальной, наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании, проведение обследования и лечения.

Критерии исключения: больные с сахарным диабетом 1 типа, со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин; с ГН более 15 ммоль/л, кетонурией; больные, на момент начала исследования получавшие инсулин или ПССП в дозе более половины максимальной.

По дизайну исследования было предусмотрено 6 визитов в течение 3 месяцев, представленных в таблице 1.

Таблица 1. Схема обследования больных СД2, включенных в исследование

Показатели	Скрининг	Рандомизация	Наблюдение				
			1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	5 визит
Физикальное обследование	х		х	х	х	х	х
HbA1c	х						х
ГН	х		х	х	х	х	х
Тест со стандартным завтраком	х						х
Биохимия крови	х						х
Инсулин	х						х
НМГ	х						х
Назначение препарата/коррекция дозы		х	х	х	х	х	х
Оценка частоты гипогликемических реакций			х	х	х	х	х

Методом простой рандомизации было сформировано 4 группы больных.

В первую группу вошли 19 больных, получавших монотерапию гликлазидом 2 раза в сутки. Возраст больных – $56,5 \pm 8,9$ года, мужчин – 5 (26,3%), женщин – 14 (73,7%). Средняя длительность заболевания составила 2,5 [0,7; 4,4] года.

Во вторую группу вошли 20 больных, получавших монотерапию глибенкламидом 2 раза в сутки. Возраст больных – $54,7 \pm 10,1$ года, мужчин – 8 (40,0%), женщин – 12 (60,0%). Средняя длительность заболевания составила 4,0 [1,5; 4,8] года.

Больным, включенным в исследование, начальная доза гликлазида и глибенкламида подбиралась в зависимости от предшествующего лечения и степени декомпенсации диабета. Предшествующее лечение отменялось за сутки до

назначения исследуемого препарата. Коррекция дозы препаратов проводилась в зависимости от уровня ГН каждые 2 недели.

Третью группу составил 21 больной, получавший монотерапию натеглинидом. Возраст больных – $56,2 \pm 8,3$ года, мужчин – 5 (23,8%), женщин – 16 (76,2%). Средняя длительность заболевания составила 3,0 [1,0; 4,0] года. Натеглинид назначали в стандартной дозе 120 мг 3 раза в сутки перед завтраком, обедом и ужином.

В четвертую группу вошли 20 больных, получавших комбинированную терапию натеглинидом и метформином. Возраст больных – $57,1 \pm 9,2$ года, мужчин – 5 (25,0%), женщин – 15 (75,0%). Средняя длительность заболевания составила 3,0 [2,0; 4,1] года. Натеглинид назначали в стандартной дозе 120 мг 3 раза в сутки перед завтраком, обедом и ужином, метформин – 500 – 2500 мг/сутки, доза препарата в течение исследования не менялась.

Сравнительный анализ проводили между следующими группами: глибенкламид и гликлазид, глибенкламид и натеглинид, натеглинид и натеглинид в комбинации с метформином.

Методы исследования

Гликемию определяли в плазме венозной крови в начале и в конце исследования натощак и через 120 минут после стандартного завтрака ферментативным колориметрическим методом с помощью набора Новоглюк-К.М, изготовитель ЗАО Вектор-Бест, Россия.

Стандартный завтрак содержал 80 граммов углеводов (сахароза 45 г, лактоза 35 г), 10 грамм белка и 4 грамма жира. Больной получал обычную дозу ПССП.

Уровень HbA1c определяли методом жидкостной хроматографии на приборе DS5 Glycomat фирмы Drew Scientific (Англия) (норма 4,0-6,3%).

Уровень иммунореактивного инсулина определяли в начале и в конце исследования натощак и через 120 минут после стандартного завтрака хемилюминесцентным методом на анализаторе "Immulite" (США) (норма 0-17 мкЕд/л). Индексы инсулинорезистентности определяли следующим образом:

Индекс ИР-НОМА (homeostasis model assessment - insulin resistance) рассчитывался по формуле D.R. Matthews и соавт. [Matthews D.R., 1985]:

$ИР-НОМА = (ИПН * ГПН)/22,5;$

где ИПН - инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл), ГПН - глюкоза плазмы натощак (ммоль/л).

Индекс QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) рассчитывали по формуле [DeFronzo R.A., 1989; Cherrington A.D., 1999]:

$$QUICKI = 1/[(\log(\text{ГПН}) + \log(\text{ИПН}))];$$

где ИПН - инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл); ГПН - глюкоза плазмы натощак (ммоль/л).

Индекс MATSUDA рассчитывали по формуле [Matsuda M., DeFronzo R.A., 1999]: $MATSUDA = 10000/\sqrt{\text{ИПН} \cdot \text{ГПН} \cdot m\text{ИП} \cdot m\text{ГП}}$;

где ИПН - инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл); ГПН - глюкоза плазмы натощак (ммоль/л), mИП и mГП – средние показатели инсулина и глюкозы в стандартном завтраке.

Дизайн анализа площадей под гликемической кривой в тесте со стандартным завтраком

Схема расчета площадей под гликемической кривой со стандартным завтраком представлена на рисунке 1.

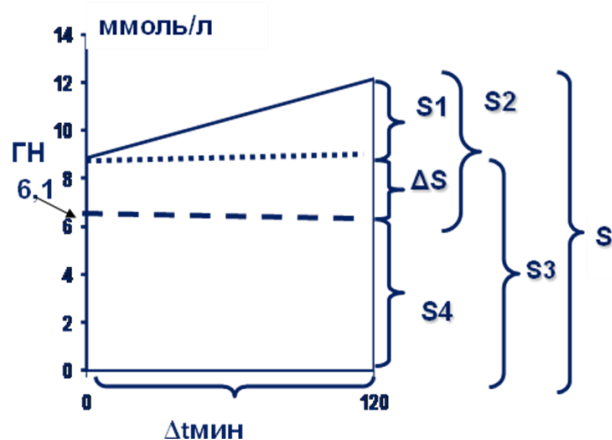


Рисунок 1. Схема расчета площадей под гликемической кривой при стандартном завтраке.

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

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

где G1 и G2 - уровни глюкозы крови в соседних точках стандартного завтрака; Δt – интервал времени между G1 и G2 – 120 минут.

С помощью формулы трапеций были рассчитаны:

S - площадь между осью абсцисс и гликемией в тесте;

S1 - площадь над уровнем ГН;

S2 - площадь над верхней границей нормы ГН (для плазмы - 6,1 ммоль/л);

$\Delta S = (S2 - S1)$ – площадь между уровнем ГН и верхней границей нормы ГН;

$S3 = (S - S1)$ – площадь под уровнем ГН;

$S4 = (S - S2)$ – площадь под уровнем верхней границы нормы ГН.

Непрерывное мониторирование гликемии

До начала и в конце исследования 10 больным было проведено НМГ с использованием прибора CGMS в течение стандартного завтрака, с последующим переносом данных с прибора Medtronic MiniMed CGMS System Gold (ММТ – 7102W) в компьютерную программу Excel с помощью специальной программы Minimed Solution Software и статистической обработкой материала. Средний возраст больных составил $53,3 \pm 7,6$ лет, средняя длительность заболевания – 3,0 [1,0; 6,0] года.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных произведена с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc. USA). Вид распределения признаков определяли по критерию Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены в виде арифметической средней (M) \pm стандартное отклонение (SD) для данных с нормальным распределением, для данных с другими типами распределения – медианой и интерквартильным размахом [крайние квартили 25;75]. Для оценки внутригрупповой динамики зависимых групп использовали парный критерий Стьюдента при нормальном распределении данных, непараметрический критерий Вилкоксона (W) при других типах распределения. Для сравнения независимых выборок применяли параметрический метод с применением t-критерия Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Для изучения взаимосвязи количественных признаков применяли метод Пирсона. При графическом отображении зависимостей использовали R^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. Аббревиатура «НЗ» соответствует отсутствию значимой разницы между данными.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Больным, включенным в исследование, были рассчитаны площади S, S1, S2 под гликемической кривой в тесте со стандартным завтраком и проведен корреляционный анализ рассчитанных площадей, ГН и ППГ с HbA1c. Была выявлена сильная прямая корреляционная зависимость как между ГН, ППГ и

HbA1c (соответственно, $r = 0,61$ и $r = 0,70$), так и между S, S1, S2 и HbA1c (соответственно, $r = 0,78$; $r = 0,44$; $r = 0,77$) (табл. 2).

Таблица 2. Корреляционная взаимосвязь ГН, ППГ, абсолютных параметров площадей под гликемической кривой в тесте со стандартным завтраком с HbA1c (n = 80)

Показатели	HbA1c (n = 80)
ГН	$r = 0,61$; $p < 0,001$
ППГ	$r = 0,70$; $p < 0,001$
S	$r = 0,78$; $p < 0,001$
S1	$r = 0,44$; $p < 0,01$
S2	$r = 0,77$; $p < 0,001$

Кроме того, были рассчитаны относительные параметры гликемии в тесте со стандартным завтраком:

1. Собственно постпрандиальная гликемия: $OS_{1/2} = S1/S2 \times 100\%$;

2. Вклад гипергликемии натошак (ΔS на рис. 1) в ППГ (S2 на рис 1):

$OS_{\Delta/2} = (S2 - S1)/S2 \times 100\% = \Delta S/S2 \times 100\%$;

3. Вклад собственно постпрандиальной гликемии (S1 на рис. 1) в общую площадь (S): $OS_{1/S} = S1/S \times 100\%$;

4. Вклад гликемии натошак (S3 на рис. 1) в общую площадь (S):

$OS_{3/S} = (S-S1)/S \times 100\% = S3/S \times 100\%$;

5. Вклад постпрандиальной гликемии, превышающей норму гликемии натошак (S2 на рис. 1) в общую площадь (S на рис. 1): $OS_{2/S} = S2/S \times 100\%$;

6. Вклад гликемии натошак, не превышающей 6,1 ммоль/л (S4 на рис. 1), в общую площадь (S на рис. 1): $OS_{4/S} = (S-S2)/S \times 100\% = S4/S \times 100\%$.

Из рассчитанных параметров для дальнейшего анализа были выбраны два показателя, наиболее объективно отражающие вклад ГН и ППГ в общую площадь гликемии – $OS_{1/2}$ и $OS_{\Delta/2}$.

Между HbA1c и $OS_{\Delta/2}$ отмечалась статистически значимая положительная корреляция, а между HbA1c и $OS_{1/2}$ – отрицательная (табл. 3). Кроме того, была выявлена взаимосвязь между $OS_{1/2}$ и $OS_{\Delta/2}$ ($r = -0,91$; $p < 0,001$).

Таблица 3. Корреляционная взаимосвязь относительных параметров площадей под гликемической кривой в тесте со стандартным завтраком и уровнем HbA1c (n = 80)

Показатели	HbA1c (n = 80)
OS _{1/2}	r = - 0,62; p < 0,001
OS _{Δ/2}	r = 0,69; p < 0,001
OS _{1/S}	r = - 0,40; p < 0,01
OS _{3/S}	r = - 0,08; нз
OS _{2/S}	r = 0,74; p < 0,001
OS _{4/S}	r = - 0,73; p < 0,001

Проведенный анализ между OS_{1/2}, OS_{Δ/2} и HbA1c показал отчетливую обратную зависимость между собственно ППГ (OS_{1/2}) и HbA1c, и прямую зависимость между вкладом гипергликемии натощак в ППГ (OS_{Δ/2}) и HbA1c. Следовательно, чем ниже уровень HbA1c, тем больше вклад ППГ, и тем меньше вклад ГН. По мере увеличения HbA1c вклад ППГ уменьшается, а вклад ГН увеличивается, что соответствует литературным данным [Monnier L. et al., 2002].

При HbA1c 8,0% (8,2 ± 1,3%) вклад ППГ и ГН в HbA1c равнозначный. На рисунке 2 эта область представлена точкой пересечения кривых OS_{1/2} и OS_{Δ/2}.

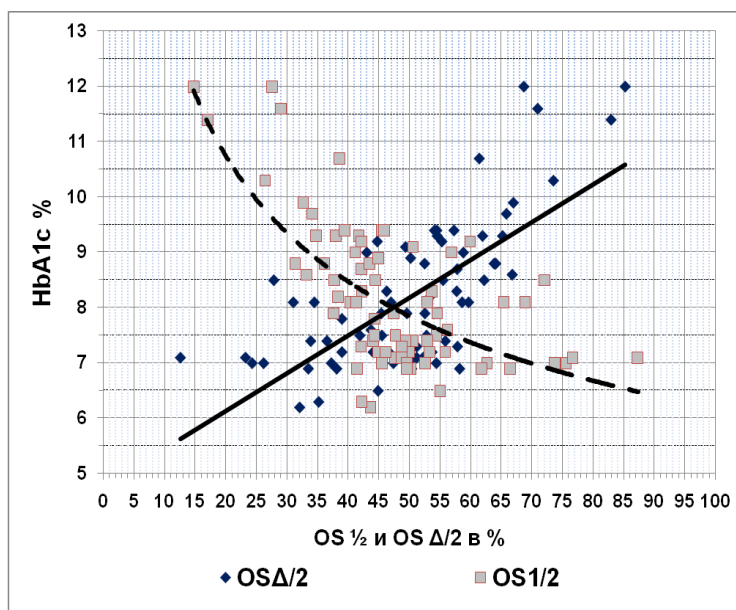


Рисунок 2. Взаимосвязь OS_{1/2} и OS_{Δ/2} и HbA1c у больных СД2 (n = 80).

Корреляция абсолютных и относительных параметров стандартного завтрака при уровне HbA1c < 8,0% и ≥ 8,0%

Параметры OS_{1/2} и OS_{Δ/2} образуют перекрест функций, описывающих зависимости от HbA1c, при уровне HbA1c 8,0%. Учитывая, что вклад ГН и ППГ в HbA1c зависит от степени компенсации углеводного обмена, логично предположить, что при HbA1c < 8,0% должна быть более сильная связь между HbA1c и параметрами ППГ, чем в общей группе, а связь HbA1c и ГН должна ослабевать. И наоборот, если HbA1c ≥ 8,0%, зависимость ГН от HbA1c должна усиливаться, а ППГ – уменьшаться.

Для подтверждения этой связи общую группу разделили на две подгруппы. Больных с HbA1c < 8,0% обозначали как d (down – вниз), с HbA1c ≥ 8,0% – как up (up – вверх). Средний уровень dHbA1c составил 7,2 ± 0,3%; min = 6,2%; max = 7,9%. Средний уровень upHbA1c составил 9,2 ± 1,1%; min = 8,1%; max = 12,0%. Достоверность различий среднего уровня HbA1c в двух подгруппах составила < 0,001.

Полученные результаты представлены в таблицах 4 и 5.

Таблицы 4, 5. Корреляционная взаимосвязь ГН, ППГ, абсолютных параметров площадей под гликемической кривой в тесте со стандартным завтраком в группе с HbA1c < 8,0% (n = 38) и HbA1c ≥ 8,0% (n = 42)

Показатели	dHbA1c (n = 38)
dГН	r = 0,42; p < 0,01
dППГ	r = 0,42; p < 0,05
dS	r = 0,31; нз
dS1	r = 0,36; p < 0,05
dS2	r = 0,32; нз

Показатели	upHbA1c (n = 42)
upГН	r = 0,62; p < 0,01
upППГ	r = 0,44; p < 0,01
upS	r = 0,64; p < 0,001
upS1	r = - 0,11; нз
upS2	r = 0,61; p < 0,001

У больных с HbA1c < 8,0% (табл. 4) по сравнению с общей группой исчезла взаимосвязь между dHbA1c и площадями dS и dS2. Отсутствие взаимосвязи, по-видимому, обусловлено тем, что при HbA1c < 8,0% вклад ГН выше

нормы (6,1 ммоль/л) в уровень HbA1c становится небольшим. Более того, у больных с HbA1c $\geq 8,0\%$ (табл.5) исчезла взаимосвязь между upHbA1c и upS1, что достаточно естественно, так как площадь S1 отражает, в большей степени, ППГ, вклад которой в общую гликемию при выраженной декомпенсации диабета (HbA1c $\geq 8,0\%$) становится незначительным.

В таблице 6 (HbA1c $< 8,0\%$), где отражены взаимосвязи относительных параметров площадей и HbA1c, в отличие от общей группы выявлено отсутствие зависимости между dHbA1c и всеми относительными параметрами площадей, кроме dOS_{2/S} (r = 0,52; p < 0,01). Таким образом, в нашем исследовании у больных с HbA1c $< 8,0\%$ отсутствует зависимость между HbA1c и вкладом ГН и ППГ. Наличие зависимости между dHbA1c и dOS_{2/S} закономерно, так как данная площадь отражает вклад и ГН, и собственно ППГ в постпрандиальную гликемию в тесте со стандартным завтраком.

При анализе корреляций таблицы 7 (HbA1c $\geq 8,0\%$) получены зависимости, характерные для общей группы, то есть, выявлена взаимосвязь между HbA1c и всеми относительными параметрами площадей под гликемической кривой.

Таблицы 6, 7. Корреляционная взаимосвязь относительных параметров площадей под гликемической кривой в тесте со стандартным завтраком в группе с HbA1c $< 8,0\%$ (n = 38) и HbA1c $\geq 8,0\%$ (n = 42)

Показатели	dHbA1c (n = 38)
dOS _{1/2}	r = - 0,15; нз
dOS _{Δ/2}	r = 0,25; нз
dOS _{1/S}	r = - 0,11; нз
dOS _{3/S}	r = - 0,22; нз
dOS _{2/S}	r = 0,52; p < 0,01
dOS _{4/S}	r = - 0,29; нз

Показатели	upHbA1c (n = 42)
upOS _{1/2}	r = - 0,66; p < 0,01
upOS _{Δ/2}	r = 0,68; p < 0,01
upOS _{1/S}	r = - 0,71; p < 0,01
upOS _{3/S}	r = 0,47; p < 0,01
upOS _{2/S}	r = 0,58; p < 0,01
upOS _{4/S}	r = - 0,57; p < 0,01

На рисунке 3 представлена комбинированная диаграмма: зависимость параметров ППГ и HbA1c в тесте со стандартным завтраком.

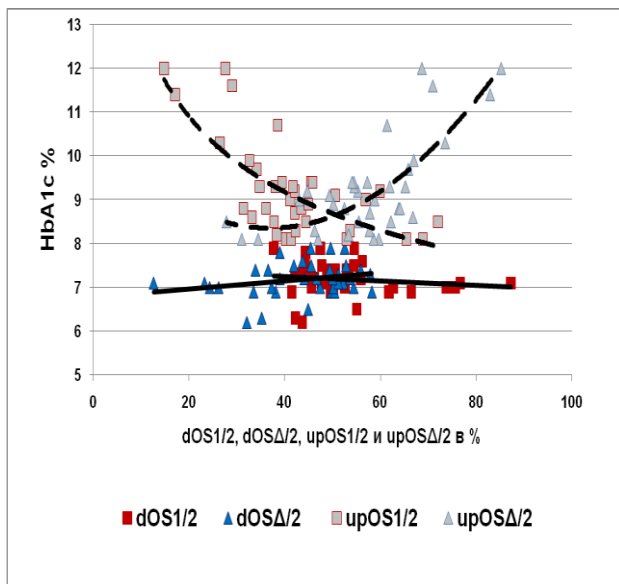


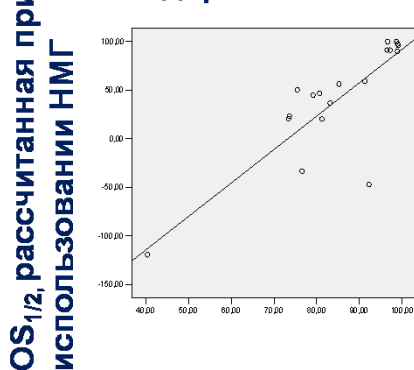
Рисунок 3. Взаимосвязь $OS_{1/2}$ и $OS_{\Delta/2}$ от $HbA1c$ в группе $HbA1c < 8,0\%$ ($dOS_{1/2}$ и $dOS_{\Delta/2}$) и в группе $HbA1c \geq 8,0\%$ ($upOS_{1/2}$ и $upOS_{\Delta/2}$).

Как было отмечено выше, взаимосвязь $HbA1c$ от $OS_{1/2}$ и $OS_{\Delta/2}$ в группе $HbA1c < 8,0\%$ отсутствует. Однако, вклад параметра $dOS_{1/2}$ больше вклада $dOS_{\Delta/2}$, соответственно, $52,9 \pm 11,0\%$ и $43,5 \pm 10,6\%$ ($p < 0,001$), что отражает общую закономерность – при $HbA1c < 8,0\%$ вклад ППГ больше вклада ГН. А в группе больных с $HbA1c \geq 8,0\%$, получены закономерности, характерные для общей группы. Точка перекреста кривых вклада $OS_{1/2}$ и $OS_{\Delta/2}$ соответствует перекресту параметров, полученных Monnier L. – 7,3 – 8,4 % [Monnier L. et al. 2002]. Таким образом, вклад ГН нелинейно увеличивается по мере увеличения $HbA1c$, вклад ППГ также нелинейно уменьшается по мере снижения $HbA1c$ и приближения последнего к уровню 8,0%.

Одной из задач нашей работы было исследование взаимосвязи между параметрами $OS_{1/2}$ и $OS_{\Delta/2}$, рассчитанными стандартным способом, учитывающим значения гликемии в 2 «точках» (натощак и через 120 минут) и при НМГ, учитывающим значения гликемии в 24 «точках» (каждые 5 минут в течение 2 часов), в ходе стандартного завтрака. Была выявлена сильная положительная корреляция ($r = 0,82$; $p < 0,0001$) между параметром $OS_{1/2}$, рассчитанным стандартным способом и при использовании НМГ, а также между $OS_{\Delta/2}$, рассчитанным стандартным способом и при использовании НМГ ($r = 0,82$; $p < 0,0001$). Полу-

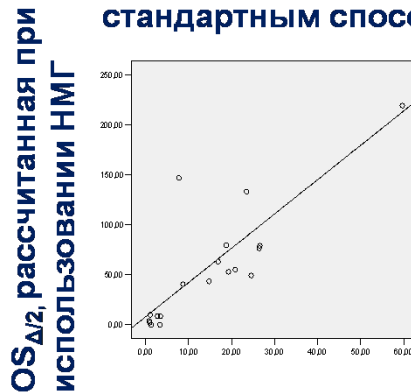
ченный высокий коэффициент корреляции позволяет сопоставлять данные гликемии при «точечном» и непрерывном исследованиях гликемии.

OS_{1/2}, рассчитанная стандартным способом



$r = 0,82; p < 0,0001$

OS_{Δ/2}, рассчитанная стандартным способом



$r = 0,82; p < 0,0001$

Рисунки 4, 5. Взаимосвязь OS_{1/2} и OS_{Δ/2}, рассчитанная стандартным способом и при использовании НМГ.

Одной из задач исследования было проведение сравнительного анализа терапии ПССП на вклад ГН и собственно ППГ в HbA1c, в том числе в зависимости от степени компенсации углеводного обмена.

До лечения анализируемые группы больных были сопоставимы между собой по уровню ГН, ППГ, HbA1c, относительным площадям, а также индексам инсулинорезистентности.

1. Сравнительный анализ терапии гликлазидом и глибенкламидом

Через 3 месяца терапии статистически значимое снижение ГН, ППГ, HbA1c выявлено у больных, принимавших и гликлазид, и глибенкламид (табл. 8). При сравнительном анализе между группами разницы в динамике снижения данных показателей получено не было (табл. 9), что соответствует литературным данным [Nathan D.M. et al., 2006; Virally M. et al., 2007].

При анализе изменений вклада собственно ППГ (OS_{1/2}) выявлено снижение его у больных обеих групп ($p < 0,05$) (табл. 8), кроме того, на фоне лечения различий между группами в снижении OS_{1/2} получено не было (табл. 9). Также

в исследовании выявлено, что при разделении больных в зависимости от степени компенсации диабета, и гликлазид, и глибенкламид статистически значимо снижали $OS_{1/2}$ только при $HbA1c < 8,0\%$ (табл. 8). Полученные результаты вполне закономерны, так как вклад собственно ППГ в $HbA1c$ максимален при невыраженной декомпенсации углеводного обмена.

При $HbA1c < 8,0\%$ оба препарата статистически значимо уменьшали вклад гипергликемии натощак ($OS_{\Delta/2}$), а при $HbA1c \geq 8,0\%$ изменения $OS_{\Delta/2}$ были выявлены только у больных, получавших глибенкламид (табл. 8). При межгрупповом анализе статистически значимое различие с достоверностью $p < 0,01$ получено только для вклада ГН при $HbA1c \geq 8,0\%$ в пользу глибенкламида (табл. 9).

Таблица 9. Сравнительная эффективность гликлазида и глибенкламида на показатели углеводного обмена через 3 месяца терапии

Показатели	Гликлазид	Глибенкламид	p
	изменения до и после лечения (Δ)		
HbA1c, %	1,2 \pm 1,1	1,7 \pm 1,6	НЗ
ГН, ммоль/л	1,8 \pm 2,1	1,6 \pm 2,8	НЗ
ППГ, ммоль/л	2,6 \pm 3,2	2,2 \pm 3,5	НЗ
$OS_{1/2}$, %	9,6 \pm 17,9	4,8 \pm 11,9	НЗ
$OS_{\Delta/2}$, %	7,6 \pm 21,1	14,8 \pm 15,5	НЗ
$OS_{1/2}$ при $HbA1c < 8\%$, %	7,2 [3,2; 21,0]	6,0 [2,0; 13,1]	НЗ
$OS_{1/2}$ при $HbA1c \geq 8\%$, %	1,4 [-1,3; 18,4]	2,0 [-7,5; 10,7]	НЗ
$OS_{\Delta/2}$ при $HbA1c < 8\%$, %	20,7 [15,7; 29,0]	12,2 [5,5; 29,7]	НЗ
$OS_{\Delta/2}$ при $HbA1c \geq 8\%$, %	-5,9 [-14,2; 8,3]	13,0 [5,4; 20,8]	p<0,01
ИР-НОМА	0,2 \pm 1,1	0,01 \pm 2,0	НЗ
QUICKI	0,001 \pm 0,02	0,001 \pm 0,05	НЗ
MATSUDA	0,3 \pm 2,2	0,5 \pm 2,1	НЗ

Несмотря на то, что разницы в снижении $HbA1c$ через 3 месяца терапии между группами получено не было, глибенкламид в нашей работе эффективнее снижал вклад ГН, особенно при выраженной декомпенсации сахарного диабета. По некоторым данным [Holstein A. et al., 2003; Xu H. et al., 2009] более выраженный сахароснижающий эффект глибенкламида объясняется большей степенью сродства к комплексованию с SUR1 рецепторами β -клеток поджелудочной железы.

Таблица 8. Сравнительная динамика показателей на фоне терапии гликлазидом, глибенкламидом, натеглинидом и натеглинида в комбинации с метформином

Показатели	Гликлазид		Глибенкламид		Натеглинид	
	до лечения	через 3 мес. после лечения	до лечения	через 3 мес. после лечения	до лечения	через 3 мес. после лечения
HbA1c, %	8,2 \pm 1,4	7,0 \pm 0,9**	8,7 \pm 1,8	7,0 \pm 0,9***	8,4 \pm 1,5	7,5 \pm 1,1**
ГН, ммоль/л	9,0 \pm 2,3	7,2 \pm 1,4**	9,8 \pm 2,7	8,2 \pm 1,8**	11,4 \pm 2,9	10,3 \pm 2,5 ^{H3}
ППГ, ммоль/л	12,6 \pm 4,6	10,1 \pm 4,1**	13,3 \pm 3,6	11,1 \pm 2,9*	14,0 \pm 4,3	11,2 \pm 3,1***
OS _{1/2} , %	48,9 \pm 14,6	39,2 \pm 10,9*	49,9 \pm 12,3	45,1 \pm 9,1*	50,1 \pm 12,8	31,7 \pm 10,0***
OS Δ /2, %	48,1 \pm 14,1	40,4 \pm 16,8 ^{H3}	48,3 \pm 14,4	33,5 \pm 16,7***	48,7 \pm 11,4	48,1 \pm 11,6 ^{H3}
OS _{1/2} при HbA1c < 8%, %	n=10 49,2 [41,3; 63,7]	n=10 42,7 [40,2; 42,7]*	n=10 57,8 [51,3; 64,7]	n=10 51,1 [45,9; 52,3]*	n=10 59,8 [54,1; 62,2]	n=10 41,9 [34,2; 43,3]***
OS _{1/2} при HbA1c \geq 8%, %	n=9 40,7 [34,8; 55,9]	n=9 40,9 [36,5; 44,2] ^{H3}	n=10 44,5 [37,6; 49,6]	n=10 39,6 [35,8;48,2] ^{H3}	n=11 44,6 [37,0; 47,8]	n=11 25,1 [21,4; 27,3]**
OS Δ /2 при HbA1c < 8%, %	n=10 49,5 [44,6; 53,6]	n=10 24,7 [22,7; 29,2]**	n=10 44,3 [34,0; 50,5]	n=10 19,8 [17,8; 30,1]***	n=10 37,6 [35,5; 43,3]	n=10 41,5 [36,0; 44,1] ^{H3}
OS Δ /2 при HbA1c \geq 8%, %	n=9 48,3 [33,0; 60,8]	n=9 52,5 [48,0; 56,4] ^{H3}	n=10 56,3 [49,9; 60,2]	n=10 38,2 [29,4; 50,6]***	n=11 56,0 [53,3; 58,8]	n=11 52,0 [48,2; 55,1] ^{H3}
ИР-НОМА	3,8 \pm 1,1	3,6 \pm 1,6 ^{H3}	3,6 \pm 1,9	3,6 \pm 2,1 ^{H3}	5,1 \pm 3,5	4,9 \pm 2,7 ^{H3}
QUICKI	0,324 \pm 0,03	0,325 \pm 0,04 ^{H3}	0,340 \pm 0,05	0,341 \pm 0,05 ^{H3}	0,350 \pm 0,09	0,342 \pm 0,06 ^{H3}
MATSUDA	6,8 \pm 2,5	6,5 \pm 0,7 ^{H3}	6,8 \pm 2,5	6,3 \pm 0,7 ^{H3}		

Таблица 8 (продолжение). Сравнительная динамика показателей на фоне терапии гликлазидом, глибенкламидом, натеглинидом и натеглинида в комбинации с метформином

Показатели	Натеглинид + метформин	
	до лечения	через 3 месяца после лечения
HbA1c, %	8,8 ± 1,1	7,0 ± 1,0***
ГН, ммоль/л	11,2 ± 2,6	9,7 ± 2,3**
ППГ, ммоль/л	13,2 ± 2,9	9,4 ± 2,6***
OS _{1/2} , %	49,4 ± 8,9	34,0 ± 8,7***
OS _{Δ/2} , %	49,1 ± 7,8	34,9 ± 10,8***
OS _{1/2} при HbA1c < 8%, %	n=8 57,1 [56,8; 57,4]	n=8 41,2 [40,9; 41,5]***
OS _{1/2} при HbA1c ≥ 8%, %	n=12 48,0 [36,7; 53,2]	n=12 33,9 [27,9; 37,9]*
OS _{Δ/2} при HbA1c < 8%, %	n=8 41,9 [41,4; 43,7]	n=8 30,7 [23,8; 32,1]*
OS _{Δ/2} при HbA1c ≥ 8%, %	n=12 51,3 [46,2; 59,6]	n=12 38,8 [30,2; 47,2]*
ИР-НОМА	5,1 ± 2,5	4,0 ± 1,8*
QUICKI	0,346 ± 0,03	0,276 ± 0,03***

Примечание: * p< 0,05; ** p< 0,01; *** p< 0,001

Учитывая отсутствие статистически значимых изменений индексов инсулинорезистентности (IP-HOMA, QUICKI и MATSUDA) в настоящем исследовании, также наблюдаемое рядом авторов [Brown N., 2006; Ceriello A., 2006], можно сказать об отсутствии влияния исследуемых препаратов на чувствительность периферических тканей к инсулину.

2. Сравнительный анализ терапии глибенкламида и натеглинида.

Несмотря на более выраженное снижение HbA1c в группе больных, получавших глибенкламид (табл. 8), это различие между группами в нашем исследовании является статистически незначимым (табл. 10). Снижение ГН через 3 месяца терапии выявлено только у больных, принимавших глибенкламид (табл. 8), при анализе динамики снижения ГН между группами получены статистически значимые различия (табл. 10). Уровень ППГ снизился у больных обеих групп (табл. 8), при сравнении групп между собой разницы в снижении получено не было (табл. 10).

Через 3 месяца терапии глибенкламидом получено снижение собственно ППГ в группе в целом и при HbA1c < 8%, а натеглинид снижал OS_{1/2} независимо от уровня HbA1c (табл. 8). Более того, при межгрупповом анализе получено статистически значимое различие в снижении OS_{1/2} как в группе в целом, так и при разделении больных в зависимости от степени компенсации углеводного обмена (табл. 10). Таким образом, и натеглинид, и глибенкламид снижают вклад собственно ППГ, однако этот эффект у натеглинида выражен значительно сильнее.

В группе глибенкламида вклад ГН (OS_{Δ/2}) снизился у больных при HbA1c < 8%, и ≥ 8% (p<0,001). В группе натеглинида не получено статистически значимых изменений данного показателя независимо от уровня HbA1c (табл. 8). При межгрупповом анализе различия в снижении OS_{Δ/2} в пользу глибенкламида выявлены у больных в группе в целом (p<0,001), при HbA1c < 8% и ≥ 8% (p<0,01) (табл. 10).

Таблица 10. Сравнительная эффективность глибенкламида и натеглинида на показатели углеводного обмена через 3 месяца терапии

Показатели	Глибенкламид	Натеглинид	p
	изменения до и после лечения (Δ)		
HbA1c, %	1,7 \pm 1,6	0,9 \pm 1,2	НЗ
ГН, ммоль/л	1,6 \pm 2,8	1,1 \pm 1,5	p<0,05
ППГ, ммоль/л	2,2 \pm 3,5	2,8 \pm 3,2	НЗ
OS _{1/2} , %	4,8 \pm 11,9	18,4 \pm 11,3	p<0,001
OS _{Δ/2} , %	14,8 \pm 15,5	0,6 \pm 11,3	p<0,001
OS _{1/2} при HbA1c <8%, %	6,0 [2,0; 13,1]	21,5 [1,3; 25,5]	p<0,01
OS _{1/2} при HbA1c \geq 8%, %	2,0 [-7,5; 10,7]	16,8 [16,0; 23,1]	p<0,01
OS _{Δ/2} при HbA1c < 8%, %	12,2 [5,5; 29,7]	0,9 [-4,2; 1,9]	p<0,01
OS _{Δ/2} при HbA1c \geq 8%, %	13,0 [5,4; 20,8]	1,9 [1,9; 3,0]	p<0,01
ИР-НОМА	0,01 \pm 2,1	0,1 \pm 2,2	НЗ
QUICKI	0,001 \pm 0,05	0,008 \pm 0,09	НЗ

Суммируя вышесказанное, глибенкламид оказывает большее влияние на вклад гликемии натощак, а натеглинид – постпрандиальной гликемии.

Вышеперечисленные различия объясняются особенностями рецепторного взаимодействия, несмотря на схожий механизм действия препаратов. Натеглинид, так же как глибенкламид, связывается с SUR1 рецепторами на β -клетке, но в отличие от последнего, он воздействует и напрямую на Kir6.2 [Hansen A.M. et al., 2005]. Таким образом, натеглинид в мембранно-рецепторном комплексе SUR1/Kir6.2 имеет 2 точки приложения [Virally M. et al., 2007]. Кроме того, натеглинид действует быстро и кратковременно, высвобождаясь из связи с рецепторами через несколько секунд и вызывая выраженную секрецию инсулина в пределах первых 15 минут после приема пищи, благодаря чему сглаживаются постпрандиальные «пики» глюкозы в крови. В последующие 3 часа уровень инсулина возвращается к исходным значениям. С этими особенностями фармакокинетики натеглинида связано отсутствие влияния на ГН. При лечении глибенкламидом сахароснижающий эффект более длительный [Gribble F.M., Reimann F., 2003]. Так как больной большую часть времени в сутках находится в препрандиальном состоянии, то снижение ГН на фоне приема глибенкламида является закономерным.

3. Сравнительный анализ терапии натеглинида и комбинированной терапии натеглинида с метформином

Снижение уровня HbA1c через 3 месяца терапии отмечено у больных обеих групп (табл. 8). Снижение HbA1c на 1,8% на фоне приема комбинированной терапии соответствует литературным данным [Nathan D.M., 2006] и больше, чем в группе больных, получавших только натеглинид ($p < 0,05$). Полученные результаты вполне закономерны, так как метформин в большей степени уменьшает гликемию натощак, а натеглинид – постпрандиальную, и при совместном применении за счет аддитивного действия происходит более выраженное снижение HbA1c [Horton E., Clinkigbeard C. et al., 2000].

Из таблицы 11 видно, что различие в снижении ГН между группами больных, получавших комбинированную терапию и монотерапию, является статистически значимым ($p < 0,05$). В обеих группах через 3 месяца лечения наблюдалась существенная динамика снижения ППГ ($p < 0,001$ в обеих группах) (табл. 8), при сравнительном межгрупповом анализе разницы в динамике снижения ППГ получено не было.

Таблица 11. Сравнительная эффективность натеглинида и натеглинида в комбинации с метформином на показатели углеводного обмена через 3 месяца терапии

Показатели	Натеглинид	Натеглинид + метформин	p
	изменения до и после лечения (Δ)		
HbA1c, %	$0,9 \pm 1,2$	$1,7 \pm 0,9$	$p < 0,05$
ГН, ммоль/л	$1,1 \pm 1,5$	$1,5 \pm 1,1$	$p < 0,05$
ППГ, ммоль/л	$2,8 \pm 3,2$	$3,9 \pm 3,2$	НЗ
OS _{1/2} , %	$18,4 \pm 11,3$	$15,4 \pm 8,1$	НЗ
OS _{Δ2} , %	$0,6 \pm 11,3$	$14,2 \pm 9,8$	$p < 0,001$
OS _{1/2} при HbA1c < 8%, %	21,5 [1,3; 25,5]	15,9 [15,9; 15,9]	НЗ
OS _{1/2} при HbA1c \geq 8%, %	16,8 [16,0; 23,1]	15,0 [10,4; 15,9]	НЗ
OS _{Δ2} при HbA1c < 8%, %	0,9 [-4,2; 1,9]	13,7 [10,0; 18,3]	$p < 0,01$
OS _{Δ2} при HbA1c \geq 8%, %	1,9 [1,9; 3,0]	11,4 [9,8; 21,3]	$p < 0,01$
ИР-НОМА	$0,1 \pm 2,2$	$1,1 \pm 3,3$	$p < 0,05$
QUICKI	$0,008 \pm 0,09$	$0,070 \pm 0,03$	$p < 0,05$

Анализ динамики OS_{1/2} до лечения и через 3 месяца терапии показал снижение его у больных обеих групп ($p < 0,001$) (табл. 8), при этом между группами различия статистически незначимые (табл. 11). При разделении больных

на подгруппы с учетом уровня HbA1c были получены результаты, подтверждающие положительное влияние препаратов (вероятно, в большей степени натеглинида) на динамику OS_{1/2} в процессе лечения. При уровне HbA1c < 8,0% и ≥ 8,0% выявлено снижение OS_{1/2} и в группе натеглинида, и в группе комбинированной терапии, при этом при HbA1c < 8% в обеих группах динамика снижения OS_{1/2} характеризовалась более высокой степенью статистической значимости (p<0,001) (табл. 8).

В группе комбинированной терапии OS_{Δ/2} уменьшался у больных при HbA1c < 8%, и ≥ 8% (p<0,05), а натеглинид не влиял на OS_{Δ/2} независимо от уровня HbA1c (табл. 8). При сравнительном анализе между группами различия в динамике снижения OS_{Δ/2} выявлены у больных в группе в целом (p<0,001), при HbA1c < 8%, и ≥ 8% (p<0,05) в пользу комбинированной терапии (табл. 11). Таким образом, комбинированная терапия натеглинида с метформинном позволяет эффективно снижать оба вклада – и OS_{1/2}, и OS_{Δ/2}. Натеглинид восстанавливает раннюю фазу секреции инсулина, нивелируя постпрандиальные гликемические «пики», а метформин, уменьшая печеночную инсулинорезистентность, снижает вклад ГН, поэтому данная комбинация является рациональной.

У больных, принимавших натеглинид, динамики в индексах инсулинорезистентности выявлено не было, в случае комбинированной терапии получено снижение и ИР-НОМА (p<0,05), и QUIСКИ (p<0,001) (табл. 8). При сравнительном анализе между группами выявлено большее снижение индексов при применении комбинированной терапии (p<0,05) (табл. 11). Уменьшение инсулинорезистентности обусловлено эффектами метформина, повышающего чувствительность к инсулину печеночной и периферической тканями.

ВЫВОДЫ

1. При выраженной декомпенсации углеводного обмена большее влияние на уровень HbA1c оказывает гликемия натощак. При улучшении компенсации диабета влияние на HbA1c гликемии натощак уменьшается, постпрандиальной – увеличивается. Равнозначное влияние постпрандиальная гликемия и гликемия натощак на гликированный гемоглобин оказывают при его уровне ~ 8%.
2. Параметры постпрандиальной гликемии ($OS_{1/2}$ и $OS_{\Delta/2}$), рассчитанные в ходе стандартного завтрака методом непрерывного мониторинга гликемии (24 измерения), и определение только гликемии натощак и постпрандиальной в сильной степени коррелируют друг с другом, что говорит о тождественности этих методов исследования.
3. Гликлазид и глибенкламид влияют на оба параметра постпрандиальной гликемии ($OS_{1/2}$ и $OS_{\Delta/2}$), натеглинид – только на вклад собственно постпрандиальной гликемии ($OS_{1/2}$).
4. Натеглинид по сравнению с глибенкламидом эффективнее снижает вклад собственно постпрандиальной гликемии ($OS_{1/2}$) как в группе в целом, так и при HbA1c < 8,0% и \geq 8,0%. При назначении натеглинида в комбинации с метформином снижение гликемии натощак происходит за счет эффектов метформина.
5. Гликлазид, глибенкламид и натеглинид не влияют на основной патогенетический механизм развития СД2 – инсулинорезистентность.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки влияния сахароснижающих препаратов на постпрандиальную гликемию предложены относительные параметры ее расчета – $OS_{1/2}$ и $OS_{\Delta/2}$.
2. Для расчета относительных параметров постпрандиальной гликемии достаточно проведения двух измерений гликемии – натощак и через 120 минут после стандартного завтрака.

3. Применение натеглинида у больных с СД2 целесообразно при постпрандиальной гипергликемии, при сочетании с гипергликемией натощак показана его комбинация с метформином.
4. У больных СД2 при $HbA1c \geq 8\%$ для контроля углеводного обмена определение гликемии через 2 часа после еды нецелесообразно, так как декомпенсация диабета зависит в большей степени от гипергликемии натощак. При субкомпенсации СД2, контроль должен быть направлен на определение не только гликемии натощак, но и постпрандиальной гликемии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. А.В. Древаль, Л.А. Марченкова, О.Н. Чепорева, Е.Ю. Полякова. Старликс – препарат выбора в лечении сахарного диабета 2 типа // Хронические заболевания: проблемы профилактики, реабилитации и качества жизни. Научная конференция: Тезисы докладов. – М., 2001. – С. 12–13.
2. А.В. Древаль, Л.А. Марченкова, Е.Ю. Полякова, О.Н. Чепорева. Натеглинид и гликлазид – сравнительная эффективность препаратов, влияющих на постпрандиальную гипергликемию // Сахарный диабет. – 2003. – № 3. – С. 36–40.
3. А.В. Древаль, И.В. Мисникова, О.Н. Чепорева. Глидиаб и диабетон в лечении СД2 – сравнительный клинический и фармакоэкономический анализ // Экономический вестник фармации. – 2003. – №3(61). – С. 49–52.
4. Древаль А.В., Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Чепорева О.Н. Таблетированные сахароснижающие препараты в лечении сахарного диабета 2 типа // Заместитель главного врача. – 2007. – №3(10). – С.105–112.
5. Древаль А.В., Чепорева О.Н., Мисникова И.В. Оценка эффективности глибенкламида по площади под гликемической кривой в стандартном завтраке. // IV Всероссийский диабетологический конгресс: Тезисы докладов. – М., 19–22 мая 2008. – С.100.
6. Древаль А.В., Чепорева О.Н., Мисникова И.В. Оценка эффективности гликлазида по данным стандартного завтрака // V Всероссийский диабетологический конгресс: Тезисы докладов. – М., 23–26 мая 2010. – С.149.
7. Древаль А.В., Чепорева О.Н., Редькин Ю.А. Мисникова И.В. Корреляция уровня $HbA1c$ и постпрандиальной гликемии в ходе стандартного завтрака у больных сахарным диабетом 2 типа, получающих глибенкламид // Терапевтический архив. – 2010. – №8(82). – С. 41–44.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГН	гликемия натощак
НЗ	незначимая статистическая разница
НМГ	непрерывное мониторирование гликемии
ППГ	постприандиальная гликемия
ПССП	пероральные сахароснижающие препараты
СД2	сахарный диабет 2 типа
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
HbA1c	гликированный гемоглобин
S, S1, S2	абсолютные параметры площадей под гликемической кривой в тесте со стандартным завтраком
OS_{1/2}, OS_{Δ/2},	относительные параметры площадей под гликемической кривой в тесте со стандартным завтраком
OS_{1/S}, OS_{3/S},	
OS_{2/S}, OS_{4/S}	
r	коэффициент корреляции Пирсона
SUR1	белковая субъединица сульфонилмочевины 1 типа