

УДК 616.379-008.64+616-003.96  
КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КОМПЕНСАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 1  
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ДЛИТЕЛЬНОГО МОНИТОРИНГА ГЛИКЕМИИ

*Е. С. Махлина<sup>1</sup>, М. П. Каплиева<sup>1</sup>, Я. Л. Навменова<sup>2</sup>, И. Г. Савастеева<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет  
<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

**Цель:** провести комплексную оценку компенсации сахарного диабета типа 1 (СД 1) с использованием системы суточного мониторинга гликемии.

**Материалы и методы.** В исследование включены 162 пациента с СД 1, которым проведено комплексное обследование: анкетирование, клинико-анамнестический анализ, лабораторное исследование уровня гликированного гемоглобина, а также длительный мониторинг гликемии с использованием системы CGMS.

**Результаты.** Проведенный анализ данных показал, что адекватный контроль СД 1 выявлен только у 23 % обследованных пациентов. Качество контроля СД 1 не зависело от возраста пациентов, длительности СД 1 и индекса массы тела. Наибольшая вариабельность гликемии зависела от суммарной суточной дозы вводимого инсулина короткого действия. Выявлен высокий риск развития гипогликемических эпизодов независимо от адекватности контроля СД 1.

**Заключение.** Для правильного лечения пациентов с СД 1 кроме основных целевых критериев компенсации очень важно определение индекса риска гипо- и гипергликемии, а также наличие клинических гипогликемических реакций для оценки компенсации СД 1.

**Ключевые слова:** сахарный диабет типа 1, гликированный гемоглобин, индекс риска гипогликемии и гипергликемии, вариабельность гликемии, система суточного мониторинга гликемии.

COMPLEX ASSESSMENT OF COMPENSATION IN DIABETES MELLITUS TYPE 1  
ACCORDING TO THE RESULTS OF CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING

*E. S. Makhlina<sup>1</sup>, M. P. Kapliyeva<sup>1</sup>, Ya. L. Navmenova<sup>2</sup>, I. G. Savasteyeva<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Republican Scientific Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

**Objective:** to give complex assessment of compensation in diabetes mellitus type 1 (DM 1) using the continuous glucose monitoring system.

**Material and methods.** The study included 162 patients with DM 1 who were examined using the complex of methods: questionnaire survey, clinical and anamnestic analysis, laboratory investigation of glycohemoglobin level, and continuous glucose monitoring using a CGMS system.

**Results.** The data analysis has showed that only 23% examined patients have adequate control of DM 1. The quality of DM 1 control did not depend on age, DM 1 duration and body mass index (BMI). The highest glycemia variability depended on the total daily dose of injected short action insulin. We have found a high risk for development of hypoglycemia episodes independently of DM 1 quality control.

**Conclusion.** In order to prescribe correct treatment for patients with DM 1, besides the main target criteria of compensation, it is very important to determine the hypoglycemia and hyperglycemia risk indices as well as clinical hypoglycemic reactions for the assessment of DM 1 compensation.

**Key words:** DM 1, glycohemoglobin, hypoglycemia and hyperglycemia risk indices, glycemia variability, continuous glucose monitoring system.

**Введение**

Адекватность терапии сахарного диабета типа 1 (СД 1) остается актуальным вопросом, поскольку установлено, что гипергликемия является пусковым моментом многих патогенетических механизмов, способствующих развитию сосудистых осложнений. Исследование DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) показало, что частота сосудистых осложнений диабета и время их манифестации четко коррелируют со степенью компенсации СД 1 [1–4]. Строгой компенсацией СД 1, то есть поддержанием нормальной (или близкой к нормальной) вариабельности гликемии в течение

длительного времени удается отсрочить время появления поздних осложнений СД 1 [5].

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1C) является стандартным критерием для оценки компенсации СД 1 [6, 7], однако он не отражает степень вариабельности гликемии, так как является интегральным показателем средней гликемии за 3 месяца. На концентрацию HbA1C влияют различные предрасположенности к процессу гликирования, ускоренное обращение эритроцитов (при гемолизе), гипохромные состояния (анемия) [8].

«Ложное повышение HbA1C» может быть обусловлено высокой концентрацией феталь-

ного гемоглобина (HbFM), персистенцией эритроцитов при анемии. «Ложно пониженные значения HbA1c» наблюдаются при уремии, острых и хронических геморрагиях, а также при состояниях, связанных с уменьшением жизни эритроцитов вследствие гемолиза [8].

Наиболее значимым фактором, оказывающим влияние на компенсацию углеводного гомеостаза, является вариабельность гликемии. Так, постпрандиальная гипергликемия стимулирует продукцию иммунных медиаторов и вызывает интерлейкин-зависимые клеточные нарушения, что реципрочно сопровождается замедлением провоспалительного ответа в островках Лангерганса и усугубляет нарушения остаточной секреции инсулина в бета-клетках [9].

По данным DCCT, основным барьером для достижения строгого гликемического контроля является трехкратно повышенный риск тяжелой гипогликемии [10]. При этом предиктором тяжести гипогликемии служит частота гипогликемических состояний и «синдром нераспознавания» гипогликемии. Данный синдром определяется при повышении порога возникновения автономных симптомов гипогликемии при индуцировании гипогликемии методом гипогликемического клэмпса [11].

Сегодня известно, что патофизиология осложнений СД рассматривается как результат двух основных метаболических нарушений: избыточного гликирования и активации оксидативного стресса. Эти нарушения инициируются тремя основными гликемическими феноменами: тощаковой и постпрандиальной гипергликемией, а также высокой амплитудой вариабельности гликемии [12–16].

Постоянный мониторинг гликемии наряду с определением среднего уровня глюкозы и величины вариабельности гликемии позволяет новыми способами регистрировать динамику изменений гликемии. Метод непрерывного мониторинга гликемии точно оценивает изменения соотношений отрезков времени, в течение которых пациент находился в состоянии нормо-, гипо- и гипергликемии. Это более достоверно, чем интегральные показатели, такие как уровень HbA1C или фруктозамина. Увеличение длительности периода нормогликемии значительно снижает риск развития осложнений СД 1, в отличие от чередующихся состояний гипо- и гипергликемии, которые не отображаются при определении маркеров компенсации (фруктозамин и HbA1C) [17].

Приведенные данные свидетельствуют, что уровень HbA1C не является единственным абсолютно достоверным оценочным критерием компенсации СД 1. Оценка состояния гомеостаза глюкозы при СД 1 в зависимости от влияния различных факторов представляет ин-

терес именно с позиций оценки вариабельности гликемии.

#### **Цель исследования**

Провести комплексную оценку компенсации СД 1 с использованием системы суточного мониторинга гликемии.

#### **Материалы и методы**

Комплексное обследование пациентов состояло из анкетирования, клинико-анамнестического, функционально-диагностического и лабораторного исследования. Лабораторное исследование включало определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1C) с помощью биохимического анализатора «ARCHITECT c8000», Abbot, США (нормальные значения 4–6 %). Функционально-диагностический метод исследования включал систему длительного мониторинга уровня глюкозы в интерстициальной жидкости (ИСЖ) (система CGMS System Gold™ MMT-7102W, компания Medtronic MiniMed, США). Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы «Statistica», 6.0 for Windows на предварительно подготовленных массивах данных, сведенных в таблицы. Используются параметрические и непараметрические статистические критерии. Данные представлены в виде Me [25; 75], где Me — медиана, 25–25-й перцентиль и 75–75-й перцентиль. Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и доли (%) от общего числа пациентов по выборке в целом или в соответствующей группе. Статистически значимой считалась 95 % вероятность различий.

В комплексном анализе непрерывной гликемической кривой применена методика с проведением симметризации шкалы непрерывной гликемии и оценкой вероятности риска дисгликемии (гипо- и гипергликемии), а также расчет индексов риска (ИнР) гипо- и гипергликемии за период исследования [18]. Значение ИнР гипогликемии более 4,5 указывает на высокий риск, менее 2,5 — на низкий риск развития гипогликемии. Значение ИнР гипергликемии более 9,0 указывает на высокий риск, а менее 4,5 — на низкий риск развития гипергликемии. При промежуточных значениях риски гипо- и гипергликемии умеренные. ИнР дисгликемии — разность ИнР гипер- и гипогликемии.

В исследование включены 162 пациента с СД 1, находившиеся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении ГУ «РНПЦРМ и ЭЧ». Для анализа все обследованные были разделены на две группы: группа с адекватным контролем СД 1, HbA1C  $\leq$  7,5 % (n = 38) и группа с неадекватным контролем, HbA1C > 7,5 % (n = 124).

#### **Результаты и обсуждение**

Согласно рекомендациям Европейской группы по политике СД 1 (1998), одним из критериев

риев адекватного контроля СД 1 для взрослых пациентов является уровень  $\text{HbA}_{1\text{C}}$  6,2–7,5 %, что считается диабетом контролируемым. Адекватный контроль СД 1 был только у 38 (23 %) обследованных пациентов, у остальных 77 %

( $p < 0,05$ ) отмечалась декомпенсация СД 1, то есть диабет неконтролируемый (с  $\text{HbA}_{1\text{C}} > 7,5$  %).

Клиническая характеристика пациентов обследованных групп и медианы показателей приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая и лабораторная характеристика пациентов обследованных групп

Показатель	Группа		p
	СД контролируемый (n = 38)	СД неконтролируемый (n = 124)	
Возраст, лет	29,81 [25,84; 35,26]	28,73 [21,94; 36,04]	0,388
Длительность СД 1, лет	7,71 [2,98; 13,53]	8,52 [3,89; 14,22]	0,289
$\text{HbA}_{1\text{C}}$ , %	6,75 [6,40; 7,25]	9,40 [8,30; 11,10]	0,001
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	23,64 [21,46; 26,00]	23,73 [21,96; 26,14]	0,541
Масса, кг	68,50 [57,50; 77,00]	65,00 [58,00; 76,00]	0,273
Количество ХЕ в сутки	16,00 [13,00; 19,00]	17,00 [14,00; 19,00]	0,313
Суточная доза инсулина, МЕ/сут.	39,50 [32,00; 48,00]	50,00 [40,50; 58,50]	0,001
Суточная доза ИКД, МЕ/сут.	22,00 [16,00; 26,00]	28,00 [22,00; 34,00]	0,001
Суточная доза ИПД, МЕ/сут.	16,00 [10,00; 24,00]	22,00 [16,00; 26,00]	0,009

По результатам анализа данных между группами достоверных отличий по возрастному составу, длительности СД 1, ИМТ не отмечено. Суточная доза инсулина в группе с неконтролируемым диабетом достоверно выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ) за счет инсулина короткого действия, при отсутствии различий по количеству употребляемых углеводов в хлебных единицах (ХЕ) в сутки.

При сравнении групп с учетом адекватности контроля СД 1 по наличию случаев гипогликемических

реакций в анамнезе отмечено, что в группе с адекватным контролем у 82 % пациентов зарегистрированы гипогликемические эпизоды ( $p < 0,001$ ). В группе с неконтролируемым СД у 55 % пациентов отмечены гипогликемические реакции ( $p > 0,05$ ). Таким образом, при сопоставлении данных частота случаев гипогликемических реакций (82 %) составила основную часть в группе с адекватным контролем СД 1 в сравнении с аналогичным показателем (55 %) в группе с неадекватным контролем ( $p < 0,05$ ) (рисунок 1).

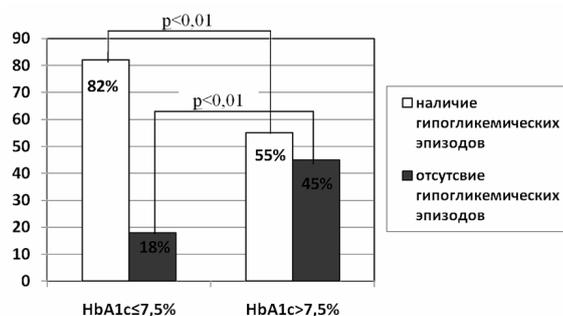


Рисунок 1 — Распределение случаев гипогликемических эпизодов с учетом адекватности контроля СД 1

Поскольку колебания гликемии зависят от влияния различных факторов, среди которых важнейшее место занимает прием пищи, нами была проведена оценка показателей глюкозы в ИСЖ в течение суток в зависимости от времени измерения и приема пищи. Медианы анализируемых показателей представлены в таблице 2.

Как видно из данных, приведенных в таблице 2, выявлены достоверные различия по всем показателям глюкозы в ИСЖ с учетом приема пищи в течение суток в обеих обследуемых группах.

Минимальные значения отмечались в обеих группах в ночное время (в группе с контролируемым СД — 7,25 [5,15; 9,60] ммоль/л, в группе сравнения — 9,60 [7,10; 12,60] ммоль/л). Максимальный показатель в обеих группах выявлен в постпрандиальное время (через 3 ч после завтрака в группе с контролируемым СД — 11,05 [8,05; 13,00] ммоль/л, в группе сравнения — 13,00 [10,60; 15,70] ммоль/л). При анализе показателей внутри групп отмечено, что уровень глюкозы в ИСЖ натощак выше, чем в ночное время в группе с контролируемым СД ( $p <$

0,001) и в группе сравнения ( $p < 0,01$ ), а глюкозы в ИСЖ перед сном достоверно ниже, чем в ранние утренние часы ( $p < 0,005$  vs  $p < 0,05$  соответственно).

Таким образом, при оценке показателей глюкозы в ИСЖ в течение суток с учетом приема пищи отмечено, что в группе с неадекватным контролем показатели глюкозы в ИСЖ выше, чем в группе с адекватным контролем

независимо от приема пищи, тогда как в обеих группах независимо от адекватности контроля самый низкий показатель установлен в ночное время, а самый высокий — через 3 ч после завтрака. Уровень глюкозы в ИСЖ натошак превышает ночные показатели.

Далее нами проведена оценка ИнР гипо- и гипергликемии в группах в зависимости от адекватности контроля СД 1 (таблица 3).

Таблица 2 — Показатели глюкозы в ИСЖ в течение суток с учетом приема пищи, ммоль/л

Время контроля	СД контролируемый (n = 38)	СД неконтролируемый (n = 124)	p
За 1 час до завтрака	10,45 [7,90; 12,65]	12,90 [10,25; 15,75]	< 0,001
За 1 час до обеда	8,80 [7,30; 11,00]	10,60 [7,50; 14,00]	0,034
За 1 час до ужина	7,40 [5,30; 9,30]	9,55 [7,10; 12,50]	< 0,001
Через 3 часа после завтрака	11,05 [8,05; 13,00]	13,00 [10,60; 15,70]	0,002
Через 3 часа после обеда	8,10 [6,60; 9,50]	10,00 [7,80; 12,90]	< 0,001
Через 3 часа после ужина	7,60 [5,50; 9,40]	9,50 [7,70; 12,05]	< 0,001
С 23:00 до 03:00	7,25 [5,15; 9,60]	9,60 [7,10; 12,60]	0,003
С 03:00 до 06:00	7,95 [5,70; 9,55]	10,05 [7,10; 12,60]	0,001
С 06:00 до 09:00	10,30 [7,85; 11,50]	12,10 [9,50; 13,90]	0,001

Таблица 3 — Показатели ИнР гипо- и гипергликемии с учетом адекватности контроля СД 1

Показатель	Группа		p
	СД контролируемый (n = 38)	СД неконтролируемый (n = 124)	
ИнР гипогликемии	5,60 [3,00; 10,50]	5,00 [1,60; 9,20]	0,406
ИнР гипергликемии	8,25 [4,80; 14,70]	16,24 [10,45; 20,60]	0,001
ИнР дисгликемии	2,40 [-3,00; 8,20]	9,85 [2,80; 18,55]	0,001

По результатам анализа данных между группами достоверные отличия были отмечены по ИнР гипер- и дисгликемии ( $p < 0,001$ ). В обеих группах ИнР гипогликемии превышал 4,5 (группа с контролируемым СД — 5,60 [3,00; 10,50], группа с неконтролируемым СД — 5,00 [1,60; 9,20]), что указывает на высокий риск развития гипогликемических реакций независимо от адекватности контроля СД 1. В группе с неконтролируемым СД отмечается декомпенсация СД 1 за счет феномена постгипогликемической гипергликемии (ИнР гипогликемии — 5,00 [1,60; 9,20]).

Оценивая ИнР гипо- и гипергликемии в группах с учетом степени их выраженности, мы отметили, что в группе с неконтролируемым СД ( $HbA1C > 7,5\%$ ) число случаев с высоким ИнР гипергликемии (85%) составило большую часть в сравнении с группой с адекватным контролем (48%) ( $p < 0,001$ ). По частоте случаев с высоким ИнР гипогликемии в зависимости от адекватности контроля достоверных отличий не выявлено. Процент случаев с низким ИнР гипергликемии в группе с  $HbA1C > 7,5\%$  (2%) достоверно ниже, чем в группе с адекватным контролем (23%) ( $p < 0,001$ ) (рисунок 2).

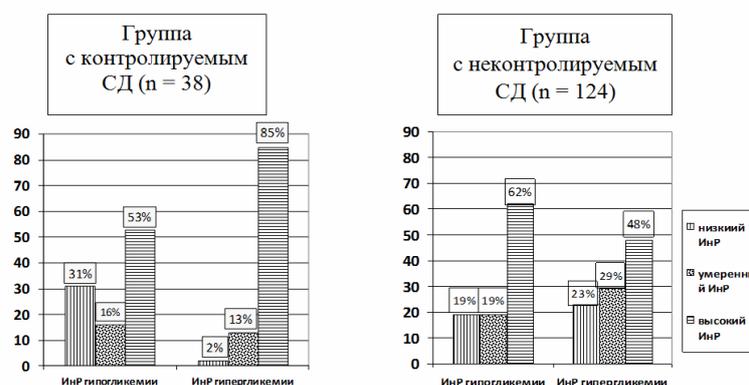


Рисунок 2 — Оценка степени выраженности ИнР гипо- и гипергликемии с учетом адекватности контроля СД 1

Основной вклад в инициацию и прогрессирование осложнений СД 1 вносит хроническая гипергликемия или отсутствие компенсации, что подтверждено масштабным исследованием СД 1 [19]. По последним рекомендациям ADA (2010), критерии адекватного контроля СД 1 включают как показатель HbA1C в пределах 6,0–7,0 %, так и уровни глюкозы в капиллярной крови: натощак — 3,9–7,2 ммоль/л, через 1–2 ч после еды — менее 10 ммоль/л [6]. Однако данные параметры, как показало наше исследование, не отражают в полной мере особенности динамики гликемии при инсулинотерапии, что обусловлено регистрацией «ложнонормальных» значений HbA1C при гипогликемических реакциях различной степени выраженности.

По результатам анализа данных нами отмечено, что адекватный контроль СД 1 имели только 23 % обследованных, у 77 % пациентов отмечалась декомпенсация СД 1. Адекватность контроля СД 1 не зависела от возрастного состава пациентов, длительности СД 1, ИМТ, но достоверно зависела от дозы вводимого инсулина короткого действия. В группе с адекватным контролем СД 1 у 82 % пациентов зарегистрированы гипогликемические эпизоды и только у 18 % гипогликемических реакций не было.

Независимо от адекватности контроля СД 1 ИнР гипогликемии превышал 4,5, что указывало на высокий риск развития гипогликемических состояний. В группе с неконтролируемым СД 1 декомпенсация была обусловлена постгипогликемической гипергликемией, как следствием возможной нерациональной схемы инсулинотерапии. Для оценки компенсации СД 1 кроме ее основных целевых характеристик важное значение имеет оценка наличия гипогликемических реакций как одной из причин декомпенсации СД 1.

#### Выводы

1. Отсутствие достижения целевых значений компенсации СД 1 у 77 % обследованных пациентов было подтверждено повышенным уровнем HbA1C, показателями глюкозы в ИСЖ натощак и после еды, а также ИнР гипо- и гипергликемии.

2. Адекватность контроля СД 1 не зависела от возрастного состава пациентов, длительности СД 1, ИМТ, но зависела от дозы вводимого инсулина короткого действия.

3. Независимо от адекватности контроля СД 1 отмечен высокий риск гипогликемических реакций, что подтверждалось ИнР гипогликемии и частотой случаев гипогликемических эпизодов. Декомпенсация СД 1 была обусловлена постгипогликемической гипергликемией.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 977–986.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Sustained effect on intensive treatment of type 1 diabetes Mellitus on development and progression of diabetic nephropathy // *JAMA.* — 2003. — Vol. 290. — P. 2159–2167.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 354. — P. 2643–2653.
4. DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion / C. L. Martin [et al.] // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29. — P. 340–344.
5. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial / N. P. White [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 126. — P. 1707–1715.
6. ADA Standards of Medical Care in Diabetes-2010 // *Diabetes care.* — 2010. — Vol. 33. — P. 11–61.
7. Возможно ли поддержание строгого контроля углеводного обмена у больных сахарным диабетом на протяжении длительного времени? / М. И. Балаболкин [и др.] // *Леч. врач.* — 2008. — № 3. — С. 6–10.
8. Вельков, В. В. Память о сахаре в крови: гликозилированный гемоглобин. Новые возможности для диагностики, терапии и оценки рисков / В. В. Вельков. — Пушкино: ОНТИ ПНЦ РАН, 2006. — 42 с.
9. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе осложнений сахарного диабета / N. Ahmed [и др.] // *Рус. мед. журн.* — 2009. — № 9. — С. 642–650.
10. The DCCT/EDIC Study Research Group. Long-Term Effect of Diabetes and Its Treatment on Cognitive Function // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356, № 18. — P. 1842–1852.
11. Streja, D. Can Continuous Glucose Monitoring Provide Objective Documentation of Hypoglycemia Unawareness? / D. Streja // *Endocr. Pract.* — 2005. — Vol. 11. — P. 83–90.
12. Are Oxidative Stress-Activated Signaling Pathways Mediators of Insulin Resistance and Beta-Cell Dysfunction? / J. Evans [et al.] // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52, № 1. — P. 1–8.
13. Association of Oxidative Stress, Insulin Resistance, and Diabetes Risk Phenotypes. The Framingham Offspring Study / J. Meigs [et al.] // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30. — P. 2529–2535.
14. No Relevant Relationship between Glucose Variability and Oxidative Stress in Well-Regulated Type 2 Diabetes Patients / S. E. Siegelar [et al.] // *J. Diabetes Sci. Technol.* — 2011. — Vol. 5, № 1. — P. 86–92.
15. Baynes, J. W. The role of oxidative stress in diabetic complications / J. W. Baynes, S. R. Thorpe // *Diabetes.* — 1999. — Vol. 48. — P. 1–9.
16. Brownlee, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications / M. Brownlee // *Nature.* — 2001. — Vol. 414. — P. 813–820.
17. Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use / T. M. Gross [et al.] // *Diabetes Technol. Ther.* — 2000. — Vol. 2, № 1. — P. 49–56.
18. Symmetrization of the blood glucose measurement scale and its applications / B. P. Kovatchev [et al.] // *Diabetes Care.* — 1997. — Vol. 20, № 11. — P. 1655–1658.
19. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of longterm complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial // *Diabetes.* — 1996. — Vol. 45, № 10. — P. 1289–1298.

Поступила 26.05.2016