

УДК 616.379-008.64+616.33-002+616.153.455.04

DOI: 10.22141/2224-0721.13.3.2017.104110

Костіцька І.О.<sup>1</sup>, Маньковський Б.М.<sup>2</sup><sup>1</sup>ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

## Взаємозв'язок між діабетичним гастропарезом і ризиком розвитку гіпоглікемічних станів

For cite: Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13:143-9. doi: 10.22141/2224-0721.13.3.2017.104110

**Резюме.** Мета дослідження — вивчити вплив моторно-евакуаторної функції (М-ЕФ) шлунка на ризик розвитку гіпоглікемічних станів у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. **Матеріали та методи.** Обстежено 112 (62 чоловіки, 50 жінок віком від 35 до 76 років) хворих на ЦД 2-го типу, які залежно від виду цукрознижувальної терапії розподілені на 4 групи: група 1 — похідні сульфонілсечовини (ПСС) + метформін; група 2 — ПСС + метформін + інгібітор дипептидилпептидази-4/аналог глюкагоноподібного пептиду 1/інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу/інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази; група 3 — інсулінотерапія; група 4 — інсулінотерапія + ПСС + метформін/інсулінотерапія + метформін. Для оцінки моторних властивостей шлунка використано анкетування (PAGI-SYM, GCSI) та <sup>13</sup>C-октаноєвий дихальний тест (<sup>13</sup>C-ОДТ). Частоту виникнення й тяжкість симптомів низького вмісту цукру в крові визначено за шкалами опитувальника страху гіпоглікемії (HFS-Total). **Результати.** За результатами анкетування (PAGI-SYM, GCSI) і <sup>13</sup>C-ОДТ серед досліджуваних груп хворих на ЦД 2-го типу виявлено рівномірний розподіл осіб з ознаками уповільнення М-ЕФ шлунка. При порівнянні груп хворих із симптомами брадикастрії і без них у 2,2–3,5 рази частіше фіксували гіпоглікемічні стани в пацієнтів з ознаками діабетичного гастропарезу. Виявлено кореляційну залежність між сумою балів опитувальника HFS-Total і результатами <sup>13</sup>C-ОДТ ( $r = 0,54$ ,  $p = 0,001$ ), тому брадикастрія сприяє виникненню симптомів «шлункової» постпрандіальної гіпоглікемії. **Висновки.** Найвищий ризик розвитку гіпоглікемічних станів виявлено у хворих на діабетичний гастропарез, які для корекції вуглеводного обміну отримували інсулінотерапію. З метою запобігання виникненню постпрандіальних гіпоглікемії хворим на ЦД 2-го типу перед використанням інсулінотерапії слід визначити М-ЕФ шлунка для ранньої діагностики гастропарезу.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу; моторно-евакуаторна функція шлунка; <sup>13</sup>C-октаноєвий дихальний тест; гіпоглікемія

### Вступ

На сьогодні у світі поширеність цукрового діабету (ЦД) досягає масштабів епідемії, щорічна летальність від його ускладнень становить ~4,6 млн осіб працездатного віку. За даними IDF (2015), у світі налічується 415 млн хворих на ЦД, тоді як ще 10 років тому експерти до 2025 р. прогнозували тільки 330 млн. Близько 2 % усього населення України страждає від даної недуги, але реальна кількість хворих значно (у 2–3 рази) вища [11, 20]. Варіабельність показників вуглеводного обміну, стан хронічної гіперглікемії вважають провідними чинниками розвитку й прогресування мікро- і макроваскулярних ускладнень ЦД, а результати великих епідеміологічних досліджень свідчать про потребу інтенсифікації

глікемічного контролю з метою їх профілактики [2, 12, 22]. На жаль, недостатню увагу приділяють лікарі-клініцисти ще одному хронічному ускладненню ЦД — діабетичному гастропарезу (ДГ), що зумовлено тяжкістю ранньої діагностики у зв'язку з його перебігом під масками інших нозологічних одиниць. На сьогодні основними видами моторно-евакуаторної (М-Е) діяльності шлунка у хворих на ЦД 2-го типу, що обговорюються й найчастіше виявляються в клінічній практиці, є уповільнення шлункової евакуації за відсутності механічної перешкоди з багатогранністю клінічних проявів. До них належать: відчуття переповнення, швидко-го насичення після прийому їжі, важкість/дискомфорт в епігастральній ділянці, для важкого перебігу

характерне зригування, блювання фонтаном, що не приносить полегшення, різке схуднення пацієнта, лабільність перебігу (часті гіпоглікемії, що змінюються гіперглікемією) основного захворювання. Відсутні фактичні дані про поширеність гастропарезу серед хворих на ЦД 2-го типу, проте, за даними наукових джерел, ДГ не є рідкісним явищем, оскільки його частота перебуває у межах від 25 до 70 % випадків у популяції [1, 3, 5, 8, 28]. Слід зазначити, що існують суперечливі думки науковців щодо добових коливань глюкози в крові у хворих на ЦД 2-го типу й розвитку ускладнень зі сторони шлунково-кишкового тракту як одного з проявів тяжких автономних порушень. Проте більшість науковців доводять багатокomпонентність патогенетичних механізмів розвитку дисмоторики шлунка у хворих на ЦД, але найбільш вагомим фактором виникнення порушень вважають стан хронічної гіперглікемії [6, 21, 23].

У світі проводиться постійний пошук нових технологій боротьби із станом хронічної гіперглікемії, тому неупинно зростає кількість нових класів антидіабетичних засобів. Традиційні методи контролю вуглеводного обміну, такі як зміна способу життя, раціональна дієтотерапія, дозоване фізичне навантаження, застосування препаратів із групи похідних сульфонілсечовини (ПСС) і метформіну, за короткий період часу стають малоефективними. На сьогодні сучасна фармакотерапія ЦД 2-го типу повинна бути спрямована не тільки на досягнення цільових рівнів вуглеводного обміну, а й на забезпечення адекватної якості життя пацієнтів і зниження кількості летальних випадків. Одним із провідних чинників лабільного перебігу й поганої компенсації ЦД 2-го типу слід вважати уповільнення М-ЕФ шлунка, що запускає хибне коло: тяжкі порушення антродуоденальної акомодатії сприяють декомпенсації вуглеводного обміну, а гіперглікемія викликає брадикастрію [7, 10, 14]. У свою чергу, навіть безсимптомне уповільнення моторики шлунка може сприяти зміні часу початку, піку дії цукрознижувальних засобів і розвитку «шлункової» постпрандіальної гіпоглікемії. Епізоди гіпоглікемії при ЦД 2-го типу більш небезпечні, ніж у хворих на ЦД 1-го типу, оскільки потужний стресовий фактор (низький цукор крові) провокує розвиток серцево-судинних катастроф, що викликають раптову смерть.

За даними літератури виявлено низку дискусійних питань про можливість використання різних класів антидіабетичних препаратів при дисмоториці шлунка [18, 25, 26], тому що деякі з них за механізмом дії можуть навіть потенціювати виникнення симптомів уповільнення М-ЕФ шлунка. Іноді в пацієнтів, які отримують метформін, інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4), аналоги глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1), виявляють небажані ефекти зі сторони шлунково-кишкового тракту, зокрема нудоту, діарею, блювання, метеоризм і біль у животі, що слід вважати причинами відмови хворих від прийому цих лікарських засобів. Недостатньо вивчені патогенетичні властивості глікемічного контролю в постпрандіальний період, його вплив на

стан М-ЕФ шлунка у хворих на ЦД 2-го типу, але, без сумніву, досягнення компенсації вуглеводного метаболізму сприяє зменшенню клінічних проявів ДГ. На жаль, на основі даних доказової медицини не розроблені принципи корекції вуглеводного метаболізму в цієї групи пацієнтів.

Тому метою дослідження було визначення впливу М-ЕФ шлунка на ризик розвитку гіпоглікемічних станів у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

## Матеріали та методи

Після підписання інформованої згоди на участь у дослідженні пацієнти отримали друковані матеріали з інформацією про методику обстеження та індивідуальний алгоритм лікування. Згідно з даними наукової літератури [4, 16, 19, 29] був розроблений покроковий діагностичний алгоритм. Комплексне обстеження хворих на ЦД 2-го типу включало анкетування, загальноклінічне й лабораторно-інструментальне дослідження. Усім обстеженим до й після лікування за результатами анкетувань (PAGI-SYM — Patient Assessment of Gastrointestinal Disorders Symptom Severity Index, GCSI — Gastroparesis Cardinal Symptom Index) визначено ступінь тяжкості гастроінтестинальних проявів ДГ, а частоту виникнення й тяжкість симптомів низького вмісту цукру крові визначено за шкалами опитувальника страху гіпоглікемії (HFS — Hypoglycemia fear scale). За допомогою глюкозооксидантного методу на автоматичному аналізаторі АГКМ-01 «Кверті-Мед» (Україна) вимірювали глюкозу крові, рівень глікованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ) визначали методом високочутливої іонообмінної рідинної хроматографії. У діагностиці ЦД 2-го типу та оцінці ступеня компенсації вуглеводного обміну керувалися національними стандартами (Накази МОЗ України № 574 від 05.08.2009, № 1118 від 21.12.2012 «Уніфіковані клінічні протоколи первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на цукровий діабет 2 типу»). Визначення М-ЕФ шлунка проводилося за допомогою  $^{13}C$ -октаноевого дихального тесту ( $^{13}C$ -ОДТ). Аналіз дихальних проб виконувався за допомогою інфрачервоної спектроскопічної системи IRIS із визначенням концентрації  $^{13}CO_2$ . Оцінку результатів проведено за часом напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) вмісту шлунка у дванадцятипалу кишку: нормальний показник  $T_{1/2}$  становить 40–75 хвилин, прискорення моторики — якщо  $T_{1/2}$  менше від 40 хвилин, легкий ступінь сповільнення моторики — 75–95 хвилин, уповільнення середнього ступеня — від 96 до 115 хвилин, уповільнення тяжкого ступеня — понад 115 хвилин.

Критеріями виключення з дослідження були наявність в анамнезі непереносимості чи алергічні реакції на засоби цукрознижувальної терапії; тяжкі захворювання шлунково-кишкового тракту, нирок; хронічні захворювання серцево-судинної системи з розвитком недостатності кровообігу вище від II функціонального класу за класифікацією NYHA; вагітність, лактація; онкологічні захворювання;

системні захворювання сполучної тканини; хронічні захворювання з алергічним компонентом у генезі (бронхіальна астма та ін.); психічні хвороби; гостре запальне та/або загострення хронічного запального захворювання; інші ендокринні захворювання.

На момент скринінгу нами обстежено 112 хворих на ЦД 2-го типу віком від 35 до 76 років, серед них 62 чоловіки і 50 жінок. Пацієнтів розподілили на 4 групи залежно від виду цукрознижувальної терапії: група 1 — похідні сульфонілсечовини (ПСС) + метформін; група 2 — ПСС + метформін + інгібітор ДПП4/аналог ГПП1/інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (НЗКТГ-2)/інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази; група 3 — інсулінотерапія; група 4 — інсулінотерапія + ПСС + метформін/інсулінотерапія + метформін. Протягом усього періоду дослідження за даними щоденника самоконтролю виконувалося титрування дози цукрознижувальних препаратів за індивідуальними схемами, що не перевищували максимальне дозування з урахуванням цільових рівнів  $HbA_{1c}$ . Визначення ризику гіпоглікемії відіграє важливу роль у виборі препаратів цукрознижувальної терапії другої лінії. При використанні інгібіторів ДПП-4,  $\alpha$ -глюкозидази, НЗКТГ-2, аналогів ГПП-1 наявний мінімальний ризик виникнення епізодів низького цукру крові, тоді як при застосуванні інсулінотерапії і/або ПСС частота випадків гіпоглікемії значно зростає, що свідчить про хвилеподібні коливання показників цукру кро-

ві. Для виявлення ефективності терапії визначали глікемічний профіль із 4–6 визначеннями рівня глюкози капілярної крові. Детально результати скринінгового огляду хворих на ЦД 2-го типу відображено в табл. 1.

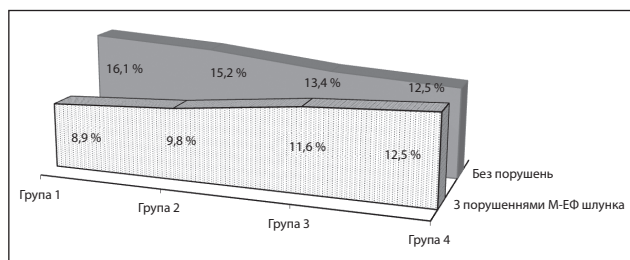
Як видно з табл. 1, між групами за віком, тривалістю ЦД 2-го типу, основними показниками фізикального огляду (ІМТ, ОТ, вегетативний індекс Кердо (ВІК), неврологічний дисфункціональний рахунок (НДР)), хронічними ускладненнями захворювання, показниками вуглеводного ( $HbA_{1c}$ , глюкоза натще, постпрандіальна глікемія) обміну вірогідної різниці не було, тобто групи були порівнянними. А також при ретельному вивченні анамнезу захворювання, супутньої патології за результатами анкетування у всіх групах обстежених виявлено хворих із підозрою на ДГ. На рис. 1 зображено відсотковий розподіл пацієнтів у досліджуваних групах з ознаками уповільнення М-ЕФ шлунка і без них.

Слід зазначити, що більшу кількість хворих із симптомами брадикастрії, що підтверджені за результатами  $^{13}C$ -ОДТ, виявлено в третій і четвертій групах — 13 (11,6 %) та 14 (12,5 %) пацієнтів відповідно. Хворі цих груп частіше фіксували випадки низького цукру крові, що підтверджено результатами анкет-опитувальників HFS-Total: найвища сума балів —  $22,00 \pm 2,68$  бала у хворих третьої групи і  $21,61 \pm 2,12$  бала у пацієнтів четвертої групи. Зростання ризику виникнення епізодів гіпоглікемії

**Таблиця 1. Характеристика обстежених хворих на ЦД 2-го типу на момент первинного огляду ( $M \pm m$ )**

Показник	Група 1 (n = 28)	Група 2 (n = 28)	Група 3 (n = 28)	Група 4 (n = 28)
Стать (чол./жін.)	15/13	18/10	17/11	12/16
Вік, роки	60,56 $\pm$ 0,93	60,10 $\pm$ 1,85	59,11 $\pm$ 1,41	55,19 $\pm$ 1,94
Тривалість ЦД 2-го типу, роки	9,61 $\pm$ 1,06	9,57 $\pm$ 1,03	9,61 $\pm$ 1,07	10,46 $\pm$ 1,18
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,89 $\pm$ 0,70	32,99 $\pm$ 0,82	33,32 $\pm$ 0,83	31,69 $\pm$ 0,92
ОТ, см	100,64 $\pm$ 3,12	97,82 $\pm$ 3,55	99,00 $\pm$ 3,17	96,54 $\pm$ 3,06
Вегетативний індекс Кердо	-0,90 $\pm$ 0,08	-0,82 $\pm$ 0,09	-0,90 $\pm$ 0,08	-0,92 $\pm$ 0,05
Неврологічний дисфункціональний рахунок, бали	14,54 $\pm$ 0,81	13,46 $\pm$ 0,89	15,71 $\pm$ 0,92	16,39 $\pm$ 0,89
<i>Опитувальники</i>				
Сума балів HFS-Total	17,86 $\pm$ 2,75	15,43 $\pm$ 2,13	22,00 $\pm$ 2,68	21,61 $\pm$ 2,12
Сума балів PADI-SYM	12,79 $\pm$ 2,93	16,82 $\pm$ 3,82	21,07 $\pm$ 4,71	22,14 $\pm$ 4,94
Сума балів GCSI	7,00 $\pm$ 1,59	7,14 $\pm$ 1,62	8,04 $\pm$ 1,82	9,36 $\pm$ 2,10
<i>Вуглеводний обмін</i>				
Глікований гемоглобін ( $HbA_{1c}$ ), %	9,00 $\pm$ 0,26	8,73 $\pm$ 0,26	8,80 $\pm$ 0,25	9,19 $\pm$ 0,33
Глікемія натще, ммоль/л	8,23 $\pm$ 0,27	7,84 $\pm$ 0,27	7,74 $\pm$ 0,23	7,91 $\pm$ 0,28
Постпрандіальна глікемія, ммоль/л	9,74 $\pm$ 0,31	9,59 $\pm$ 0,25	9,94 $\pm$ 0,22	9,55 $\pm$ 0,18
<i>Інструментальні обстеження</i>				
$^{13}C$ -ОДТ, хв	94,44 $\pm$ 7,14	90,33 $\pm$ 8,75	103,00 $\pm$ 9,48	103,57 $\pm$ 14,47
<i>Хронічні ускладнення ЦД 2-го типу</i>				
Периферична полінейропатія, n [%]	26 [92,9]	28 [100,0]	27 [96,4]	28 [100,0]
Синдром діабетичної стопи, n [%]	4 [14,3]	2 [7,1]	3 [10,7]	5 [17,9]
Нефропатія, n [%]	3 [10,7]	6 [21,4]	4 [14,3]	10 [35,7]
Ретинопатія, n [%]	14 [50,0]	18 [64,3]	10 [35,7]	19 [67,9]





**Рисунок 1. Відсотковий розподіл пацієнтів з ознаками уповільнення М-ЕФ шлунка в досліджуваних групах**

спровоковано низкою факторів: безсимптомним перебігом уповільнення М-ЕФ шлунка, тривалістю ЦД 2-го типу понад 10 років, прогресуванням проявів полінейропатії (НДР), а також недотриманням принципів інсулінотерапії.

Наступний етап дослідження — розподіл хворих на ЦД 2-го типу на дві групи: I група ( $n = 64$ ) — пацієнти без ознак дисмоторики шлунка, II група ( $n = 48$ ) — із симптомами ДГ.

Враховуючи результати метааналізу наукових досліджень [13, 28] і дані доказової медицини про відсутність дозозалежного ефекту метформіну на показник  $HbA_{1c}$ , для запобігання розвитку небажаних явищ зі сторони шлунково-кишкового тракту хворим II групи проведено титрування доз препаратів з групи бігуанідів, інгібіторів ДПП4/аналогів ГПП1 з максимального до терапевтично ефективного дозування.

Для статистичної обробки матеріалу на всіх етапах дослідження використовували створені бази даних у системах Microsoft Excel, статистичний розрахунок результатів описової статистики (відносні величини, їх похибки,  $t$ -тест), порівняння даних між групами виконували за допомогою програми SPSS, версія 23 для Windows. Якісні показники визначені у вигляді абсолютних частот і часток у групі у відсотках. Взаємозв'язок між показниками встановлювали за допомогою коефіцієнта кореляції за методом квадратів (метод Пірсона). Розбіжності між показниками вважали вірогідними при рівні  $p < 0,05$ .

Для всіх пацієнтів дотримано заходів щодо безпеки здоров'я, прав пацієнта, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину та відповідних законів України.

## Результати

Серед хворих на ЦД 2-го типу у 42,9 % діагностовано уповільнення М-ЕФ шлунка, з них у 16 (14,3 %) пацієнтів спостерігалися легкі ознаки ДГ, у 21 (18,8 %) особи наявні прояви середнього ступеня тяжкості дисмоторики шлунка, і тільки в 11 (9,8 %) хворих — тяжкі симптоми брадикастрії.

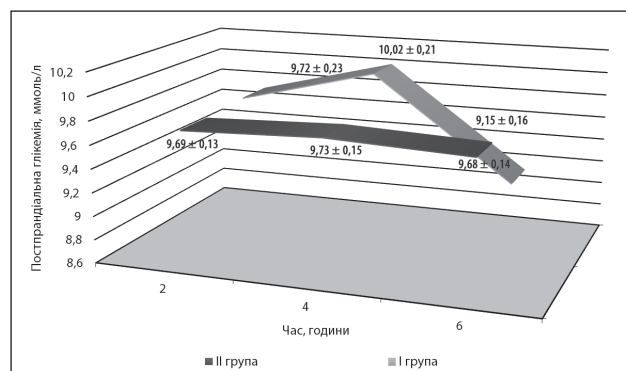
Одним із основних факторів розвитку ДГ слід також вважати ступінь тяжкості НДР, наявний сильний прямий зв'язок ( $r = 0,54$ ,  $p = 0,001$ ) між результатами НДР і ступенем уповільнення М-ЕФ шлунка за висновками  $^{13}C$ -ОДТ. Отже, даний факт свідчить,

що чим тяжчі прояви діабетичної полінейропатії, тим частіше виявляють тяжкі симптоми автономної нейропатії шлунка, що підтверджено в інших наукових працях [9, 14, 15]. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між сумою балів шкал опитувальників PAGA-SYM і GCSI та результатами  $^{13}C$ -ОДТ ( $r = 0,67$  і  $r = 0,63$ ,  $p = 0,001$  відповідно). Виявлено кореляційну залежність між сумою балів опитувальника HFS-Total і результатами  $^{13}C$ -ОДТ ( $r = 0,54$ ,  $p = 0,001$ ). Цей факт свідчить, що уповільнена М-ЕФ шлунка викликає розвиток симптомів «шлункової» постпрандіальної гіпоглікемії. Отже, даний патогенетичний механізм свідчить про безпосередній вплив брадикастрії на виникнення лабільного перебігу ЦД 2-го типу із частою змінною епізодів гіпо-/гіперглікемії.

Слід зазначити, що показники вуглеводного обміну, зокрема рівень  $HbA_{1c}$ , глікемія натще, не впливають на ступінь уповільнення М-ЕФ шлунка у хворих на ЦД 2-го типу, а отримані результати заперечують висновки низки наукових праць [12, 19, 27]. Відомо, що основним показником стану компенсації вуглеводного обміну є рівень  $HbA_{1c}$ , але він не відображає варіабельність глікемії протягом дня, тому найбільшу інформативність при уповільненні М-ЕФ шлунка мають показники глюкози крові в постпрандіальний період, а також частота виникнення й тяжкість симптомів гіпоглікемії.

Під час виконання  $^{13}C$ -ОДТ досліджуваним хворим I і II груп визначали кожні 2 години (2 год, 4 год, 6 год) показники постпрандіальної глікемії, дані відображені на рис. 2.

У досліджуваних II групи спостерігається більш полого крива постпрандіальної глікемії, ніж у пацієнтів I групи, що, ймовірно, пов'язано з більш пізнім надходженням вуглеводів у кишечник внаслідок уповільнення М-ЕФ шлунка. Визначено частоту виникнення епізодів «шлункової» постпрандіальної гіпоглікемії під час виконання  $^{13}C$ -ОДТ: тільки в 4,5 % (5 осіб) хворих на ЦД 2-го типу з ознаками уповільнення М-ЕФ шлунка, які були розподілені до третьої і четвертої груп, діагностовано підтверджені лабораторно симптоми низького цукру крові. Епізоди гіпоглікемії корегували прийомом двох легкозасвоюваних хлібних одиниць, які не впливали на результат дихального тесту.



**Рисунок 2. Динаміка показників постпрандіальної глікемії у хворих на ЦД 2-го типу під час проведення  $^{13}C$ -ОДТ**

## Обговорення

Ще у 1956 р. Stunkard зауважив, що при внутрішньовенному введенні глюкози здоровим особам припиняється «голодна» перистальтика шлунка. Вчені стверджують, що навіть гіперглікемія  $\sim 8$  ммоль/л у хворих на ЦД знижує частоту антральних скорочень, викликає слабкі контракти проксимального відділу шлунка, уповільнює антральні скорочення, що пригнічують активність міграційного рухового комплексу [6, 12]. У наукових працях Р.-Н.Н. Tseng et al. і А.Е. Bharucha et al. обґрунтований патогенетичний зв'язок між функціональною активністю шлунка і станом компенсації вуглеводного обміну, а внаслідок нормалізації метаболізму глюкози зменшується пошкодження нейронів і не прогресують симптоми ДГ [13, 27]. Відомо, що за результатами проспективного дослідження (UK Nuro Group, Великобританія, 2007 р.) із збільшенням тривалості ЦД зростає частота виникнення тяжких гіпоглікемій, які слід вважати провідними чинниками раптової кардіоваскулярної смерті, а також неврологічного й травматологічного ризику. Тому при застосуванні різноманітних схем цукрознижувальної терапії слід враховувати, що, зокрема, препарати ПСС та інсулін порівняно з метформіном спричиняють випадки гіпоглікемії у хворих на ЦД 2-го типу у 4 рази частіше. Це призводить до збільшення на 26 % кількості випадків серцево-судинної смерті в цієї групи пацієнтів [6, 17, 23, 24].

У пацієнтів з ознаками ДГ частіше фіксували випадки низького цукру крові, що підтверджено результатами анкет-опитувальників HFS-Total: найвища сума балів у хворих третьої групи —  $33,33 \pm 2,86$  бала, у пацієнтів четвертої групи —  $31,50 \pm 2,32$  бала, а також в обстежених першої групи —  $31,00 \pm 2,98$  бала. Зростання ризику виникнення епізодів гіпоглікемій спровоковане багатьма факторами: безсимптомним перебігом уповільнення М-ЕФ шлунка, тривалістю ЦД 2-го типу понад 10 років, прогресуванням проявів полінейропатії (НДР), а також недотриманням принципів інсулінотерапії. Вірогідний позитивний результат в цих групах пацієнтів досягнуто тільки через 6 місяців.

Отже, у хворих із лабільним перебігом ЦД 2-го типу для уникнення епізодів гіпоглікемій і для забезпечення ефективного контролю вуглеводного обміну з метою ранньої діагностики безсимптомних проявів гастропарезу слід удосконалити діагностичний алгоритм обстежень: анкетування (PAGI-SYM, GCSI, HFS-Total) і  $^{13}\text{C}$ -ОДТ.

## Висновки

1. Виявлено збільшення частоти «шлункових» постпрандіальних гіпоглікемій (HFS-Total) у хворих на ЦД 2-го типу з ознаками уповільнення М-ЕФ шлунка, які отримують інсулінотерапію.

2. З метою запобігання виникненню постпрандіальних гіпоглікемій хворим на ЦД 2-го типу для ранньої діагностики гастропарезу перед використанням інсулінотерапії слід визначити М-ЕФ шлунка за допомогою анкетування (PAGI-SYM, GCSI) і  $^{13}\text{C}$ -ОДТ.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Akhmadullina GI, Kurnikova IA, Nurullina GM. Systemic disorders, comorbid disease and stomach function in patients with type 2 diabetes. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. 2016;5(47):125-132. (In Russian). doi: 10.18454/IRJ.2016.47.096.
2. Garbuzova MA. Control of glycemia is the key to successful prevention of complications in diabetes mellitus. *Consilium Medicum*. 2014;4:27-30. (In Russian).
3. Zvyagintseva TD, Chernobay AI. Functional gastrointestinal diseases and their combinations in view of the modern concepts: from pathogenesis to treatment. *Suchasna gastroenterologija*. 2015;3(83):61-72. (In Ukrainian).
4. Ismailov SI, Muminova SU. The role of questionnaires in the evaluation of quality of life of patients with diabetes mellitus (literature review). *Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal*. 2016;2(74):152-157. (In Russian). doi: 10.22141/2224-0721.2.74.2016.70963.
5. Kravchyn NA. Diabetic gastroenteropathy. *Zdorov'ja Ukrainy*. 2011;1(15):44 (In Russian).
6. Liashuk PM, Skhodnytskyi IV, Liashuk RP, Stankova NI. Hypoglycemic syndrome (literature review). *Bukovyns'kyi medychnyy visnyk*. 2014;1(69):159-63. (In Ukrainian).
7. Tayupova DS, Valeeva FV, Bareeva LT. Functional diagnosis of gastrointestinal form of diabetic autonomic neuropathy. *Innovacionnye tehnologii v medicine*. 2015;4(89):136-8. (In Russian).
8. Tkach SM. Functional dyspepsia in the light of the ROME IV criteria. *Gastroenterology*. 2016;4(62):65-71. (In Russian). doi: 10.22141/2308-2097.4.62.2016.81097.
9. Fadeenko GD, Chernishov VA. The gastroduodenal injuries in patients with diabetes mellitus: clinical and population prevalence aspects. *Liky Ukraïny*. 2011;7(153):48-50. (In Ukrainian).
10. Fillippov YuI. Gastroenterological disorders in diabetic neuropathy. *Vrach*. 2011;4:96-101. (In Russian).
11. Cukrovij diabet 2 tipu adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazah. — Nakaz Ministerstva ohoroni zdorov'ja Ukraïni № 1118 vid 21.12.2012 [On approval and implementation of medical and technical documents on standardization of medical care in type 2 diabetes. The order of Ministry of Health of Ukraine N 118 dated 21.12.2012. (In Ukrainian).
12. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep*. 2014;14:528-50. doi: 10.1007/s11892-014-0528-7.
13. Bharucha AE, Batey-Schaefer B, Cleary PA, et al. Delayed gastric emptying is associated with early and long-term hyperglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 2015;149(2):330-9. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.007.

14. Boulton AJ, Kempler P, Ametov A, Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev.* 2013;29(5):327-33. doi: 10.1002/dmrr.2397.
15. Dholakia S, Sharples EJ, Friend PJ. Impact of Pancreas Transplant on Diabetic Complications: Retinopathy, Gastroparesis and Automatic Dysregulation. *Curr Transpl Rep.* 2016;3:167-73. doi: 10.1007/s40472-016-0101-1.
16. Friedenberg FK, Kowalczyk M, Parkman HP. The influence of race on symptom severity and quality of life in gastroparesis. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47:757-61. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182819aae.
17. Gonder-Frederick LA, Schmidt KM, Vajda KA, et al. Psychometric Properties of the Hypoglycemia Fear Survey-II for Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(2):801-6. doi: 10.2337/dc10-1343.
18. Halland M, Bharucha AE. Relationship Between Control of Glycemia and Gastric Emptying Disturbances in Diabetes Mellitus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(7):929-36. doi: 10.1016/j.cgh.2015.11.021.
19. Hasler WL, Belt P, Wilson L, et al. Correlation of Fermentable Carbohydrate Consumption With Symptoms and Quality of Life in Patients With Diabetic and Idiopathic Gastroparesis. *Gastroenterology.* 2014 May;146(5):610. doi: 10.1016/S0016-5085(14)62207-1.
20. International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes Atlas*. 7<sup>th</sup> ed. Vancouver, Canada; 2015.
21. Janssen P, Harris MS, Jones M, et al. The relation between symptom improvement and gastric emptying in the treatment of diabetic and idiopathic gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1382-91. doi: 10.1038/ajg.2013.118.
22. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care.* 2014;37:31-8. doi: 10.2337/dc13-2114.
23. Olausson EA, Storsrud S, Grundin H, Isaksson M, Attvall S, Simren M. A small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2014 May;109(3):375-85. doi: 10.1038/ajg.2013.453.
24. Sadiya A. Nutritional therapy for the management of diabetic gastroparesis: clinical review. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity.* 2012;5:329-35. doi: 10.2147/DMSO.S31962.
25. Tack J, Vanormelingen C. Management of gastroparesis: beyond basics. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2014;12(4):468-77. doi: 10.1007/s11938-014-0034-7.
26. Törnblom H. Treatment of gastrointestinal autonomic neuropathy. *Diabetologia.* 2016;59:409-413. doi: 10.1007/s00125-015-3828-9.
27. Tseng P-HH, Lee Y-CC, Chiu, H-MM, et al. Association of diabetes and HbA1c levels with gastrointestinal manifestations. *Diabetes Care.* 2012;35:1053-1060. doi: 10.2337/dc11-1596.
28. William TC, Ratner RE. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: The "Gift" That Keeps on Giving! *Diabetes Care.* 2014;37(1):5-7. doi: 10.2337/dc13-2369.
29. Zilliox LA, Ruby SK, Singh S, Zhan M, Russell JW. Clinical neuropathy scales in neuropathy associated with impaired glucose tolerance. *J Diabetes Complications.* 2015;29(2):372-7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.01.011.

Отримано 19.05.2017 ■

Костицкая И.А.<sup>1</sup>, Маньковский Б.Н.<sup>2</sup><sup>1</sup>ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», г. Ивано-Франковск, Украина<sup>2</sup>Национальная медицинская академия последилового образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

### Взаимосвязь между диабетическим гастропарезом и риском развития гипогликемических состояний

**Резюме.** Цель исследования — определить влияние моторно-эвакуаторной функции (М-ЭФ) желудка на риск развития гипогликемических состояний у больных с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. **Материалы и методы.** Обследованы 112 (62 мужчины, 50 женщин в возрасте от 35 до 76 лет) больных с СД 2-го типа. Пациентов распределили на 4 группы в зависимости от вида сахароснижающей терапии: группа 1 — производные сульфонилмочевины (ПСМ) + метформин; группа 2 — ПСМ + метформин + ингибитор дипептидилпептидазы 4/аналог глюкозоподобного пептида 1/ингибитор натрийзависимого глюкозного котранспортера 2-го типа/ингибиторы α-глюкозидазы; группа 3 — инсулинотерапия; группа 4 — инсулинотерапия + ПСМ + метформин/инсулинотерапия + метформин. Оценку моторных свойств желудка производили с помощью анкетирования (PAGI-SYM, GCSI) и <sup>13</sup>C-октанового дыхательного теста (<sup>13</sup>C-ОДТ). **Результаты.** Среди исследуемых групп больных выявлено равномерное распределение лиц с признаками замедления М-ЭФ желудка по результа-

там анкетирования (PAGI-SYM, GCSI) и <sup>13</sup>C-ОДТ. При сравнении групп больных с признаками брадикастрии и при их отсутствии у пациентов с диабетическим гастропарезом в 2,2–3,5 раза чаще подтверждены гипогликемические состояния. Выявлена корреляционная связь между суммой баллов опросника HFS-Total и результатами <sup>13</sup>C-ОДТ ( $r = 0,54$ ,  $p = 0,001$ ), обнаружена закономерность, что брадикастрия способствует возникновению симптомов «желудочной» постпрандиальной гипогликемии. **Выводы.** Высокий риск развития гипогликемических состояний присутствует у больных диабетическим гастропарезом, которые для коррекции углеводного обмена использовали инсулинотерапию. Перед назначением инсулинотерапии больным с СД 2-го типа с целью предупреждения возникновения постпрандиальных гипогликемий следует определять М-ЭФ желудка для ранней диагностики гастропареза.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа; моторно-эвакуаторная функция желудка; <sup>13</sup>C-октановый дыхательный тест; гипогликемия

I.O. Kostitska<sup>1</sup>, B.M. Mankovsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Higher State Education Institution "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ivano-Frankivsk, Ukraine

<sup>2</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

### Relationships between diabetic gastroparesis and risk of developing hypoglycemic conditions

**Abstract. Background.** The purpose of the research was to study the motor-evacuation function of the stomach in order to determine the risk of developing hypoglycemic conditions in patients with type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods.** The study included 112 (62 males and 50 females) patients at the age of 35–76 years with type 2 diabetes mellitus. Depending on anti-hyperglycemic therapy, there were 4 groups: group I — sulfonylureas + metformin; group II — sulfonylureas + metformin + dipeptidyl peptidase 4 inhibitor/glucagon-like peptide-1 analogue/sodium-glucose linked transporter-2 inhibitor/alpha-glucosidase inhibitors; group III — insulin therapy; group IV — insulin therapy + sulfonylureas + metformin/insulin therapy + metformin. To evaluate the motor function of the stomach, the PGI-SYM (The Patient Assessment of Gastrointestinal Disorders Symptom Severity Index) and GCSI (Gastroparesis Cardinal Symptom Index) questionnaires as well as the <sup>13</sup>C-octanoate breath test were used. The incidence and the severity of low blood sugar symptoms were assessed using the scales of the Hypoglycemia Fear Survey. **Results.** The results of the PGI-SYM and

GCSI questionnaires as well as the <sup>13</sup>C-octanoate breath test indicated a uniform distribution of patients with slowing down of the motor-evacuation function of the stomach. When comparing patients with symptoms of bradygastria and those without them, hypoglycemic conditions were observed by 2.2–3.5 times more often in patients with the signs of diabetic gastroparesis. There was a correlation between the total score of the Hypoglycemia Fear Survey and the results of the <sup>13</sup>C-octanoate breath test ( $r = 0.54$ ,  $p = 0.001$ ); thus, bradygastria contributes to the development of symptoms of "gastric" postprandial hypoglycemia. **Conclusions.** The highest risk of developing hypoglycemic conditions was found in patients with diabetic gastroparesis who underwent insulin therapy for the correction of carbohydrate metabolism. The determination of the motor-evacuation function of the stomach is recommended for patients with type 2 diabetes mellitus for both the prevention of postprandial hypoglycemia and early diagnosis of gastroparesis.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; motor-evacuation function of the stomach; <sup>13</sup>C-octanoate breath test; hypoglycemia