

ВПЛИВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ ГЛІКЕМІЇ НА КОМПЕНСАЦІЮ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ*

Вацеба Т. С., Скрипник Н. В.

*ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,
м. Івано-Франківськ, Україна
tamara.vatseba@gmail.com*

Актуальність пошуку нових шляхів компенсації цукрового діабету (ЦД) обумовлена його поширеністю, хронічним прогресуванням ускладнень, що ведуть до інвалідизації та негативно впливають на якість та тривалість життя людей з цією недугою.

Станом на 2018 рік в світі виявлено 415 млн. хворих на ЦД. Важкі судинні ускладнення — основна причина інвалідизації та смерті цих пацієнтів. Відомо, що діабетичні ретино- і нефропатії розвиваються в 50–70 % хворих [3], нейропатії — практично в кожного пацієнта [1]. В 50% випадків люди з ЦД помирають через серцево-судинні захворювання (ССЗ), а 10–20% — від ниркової недостатності внаслідок діабетичної нефропатії [3, 6, 7].

Порушення процесів синтезу, транспорту, активності інсуліну та хронічна гіперглікемія призводять до зміни фізіологічних

властивостей клітинних мембран та порушення загального клітинного метаболізму. Як наслідок, відбувається активація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), цитокіновий дисбаланс, хронічний запальний стан судинної стінки, ендотеліальна дисфункція з ризиком тромботичних оклюзій і коагулопатій, підвищенням судинної резистентності та артеріальною гіпертензією (АГ) [7, 12, 13]. Доведена роль вказаних патогенетичних чинників і в потенціюванні процесів онкогенезу при ЦД.

Сучасні клінічні протоколи головним критерієм компенсації ЦД визначають рівень HbA1c до 7%. Окрім того, акцентується увага на рівні глікемії натще та після їжі, показниках ліпідного обміну, артеріального тиску та відсутності гіпоглікемій [2].

Негативний вплив гіпоглікемії на розвиток кардіо-васкулярних ускладнень (КВУ) зумовлений компенсаторною реакцією ве-

* Робота включена в тематику комплексної НДР ВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» «Патогенетичні механізми розвитку змін в органах дихальної, ендокринної, нервової систем при змодельованих патологічних станах та їх корекція» (номер держреєстрації 0117U001758).

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 26.12.2018.

гетативної нервової системи та проаритмогенним впливом надміру катехоламінів на серцево-судинну систему через порушення роботи калієвих іонних каналів, затримку інактивації вхідних кальцієвих потоків, збільшення потреби міокарда в кисні, вазоконстрикцію, зміну реологічних властивостей крові та погіршення кровопостачання серцевого м'язу [7, 8].

За статистичними даними, в Україні цільові рівні HbA1c мають 31% дорослих з ЦД 1 типу, 22% хворих з ЦД 2 типу на інсулінотерапії, 6% — на таблетованій ЦЗТ [5]. Ведеться обговорення повноти відображення компенсації ЦД через показники HbA1c та важливість додаткових методів моніторингу глікемії для оцінки ефективності терапії. Показник HbA1c відображає середній рівень глікемії, проте не враховує розмах та частоту її коливань, які мають негативний вплив на судинну стінку.

Враховуючи негативні ефекти коливання глікемії, на даний час розроблена нова концепція варіабельності глікемії (ВГ) при ЦД, яка розглядає ВГ як вагомий фактор судинних пошкоджень [4, 9]. Встановлено, що «піки» гіперглікемії спричиняють пролонгований негативний вплив на ендотелій судин, а транзиторна гіперглікемія активує транскрипційний ядерний фактор NF- κ B в ендотеліоцитах, посилює експресію залежних від нього медіаторів запалення (MCP-1, VCAM-1), активує вільно-радикальні процеси і погіршую вазодилатацію [15].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено БМГ з допомогою приладу iPRO2 у 52 пацієнтів з ЦД (34 хворих з ЦД 1 типу, 18 осіб з ЦД 2 типу) протягом 7-ми діб (хворі ендокринологічного відділення ОКЛ м. Івано-Франківськ). Пацієнти з ЦД 1 типу знаходились на базисно-болюсній інсулінотерапії. Хворі з ЦД 2 типу отримували монотерапію метформіном та похідними сульфанілсечовини, а також комбіновану терапію метформіном з препаратами ЦЗТ інших груп, в тому числі з інсуліном. Кожен пацієнт підписав інформовану згоду на участь в дослідженні. Обов'язковою умовою для пацієнтів було уникнення значних фізичних наванта-

При частих гіпоглікеміях пригнічується фізіологічна реакція наднирників і вегетативної нервової системи та формується феномен «нерозпізнання» гіпоглікемії. «Запізнілий» викид глюкагону та катехоламінів призводить до зменшення вираженості адренергічних і нейроглікопенічних симптомів під час наступного подібного випадку. Відбуваються порушення в системі контррегуляції та ідентифікації гіпоглікемії, що формує «замкнуте коло» ВГ. Через вказані ефекти сама ВГ зумовлює підвищений ризик гіпоглікемії, незалежно від рівня HbA1c [16, 17].

Доведена залежність розвитку діабетичної нейропатії, ретинопатії та нефропатії від ВГ у пацієнтів з ЦД [10, 14, 15]. ВГ впливає на частоту КВУ та загальну смертність пацієнтів з ЦД та визнана незалежним предиктором коронарного атеросклерозу поряд з віком, рівнем HbA1c і СРБ [13]. Виявлений негативний кореляційний зв'язок між ВГ та секрецією інсуліну β -клітинами ППЗ [4].

Таким чином, комплекс негативних дисгормональних та дисметаболических ефектів ВГ, є потужним фактором судинного пошкодження при ЦД, а усунення транзиторних коливань глікемії можливо розглядати як одну з терапевтичних цілей для компенсації ЦД.

Метою нашого дослідження було дослідити ВГ у пацієнтів з ЦД та оцінити її вплив на компенсацію ЦД.

жень під час БМГ для запобігання їх впливу на результат дослідження. Критерій виключення: діабетична нефропатія IV–V ст. Використані наступні методи дослідження:

1. Інструментальні: БМГ за допомогою пристрою iPRO2 REF MMT-7741 (фірми Medtronic minimed, США) впродовж 7-ми днів з використанням сенсорів Enlite (фірми Medtronic minimed, США). Впродовж періоду дослідження пацієнти проводили визначення рівня глікемії власним глюкометром 6 разів впродовж дня та 1-разово вночі. Графічне відображення отриманих результатів здійснювалось через ком-

п'ютерну програму CareLink iPro з автоматичним калібруванням показників глікемії за даними глюкометра та iPRO2. Опрацьована CareLink iPro інформація, окрім графічних даних була представлена визначеними індивідуально для кожного пацієнта показниками: середнє значення глікемії (ммоль/л); час в діапазоні цільових, низьких та високих значень глікемії (% від загального часу моніторингу); стандартне квадратичне відхилення (standard deviation — SD), що характеризує ступінь розкиду (дисперсії) значень глікемії. Застосування даної програми передбачене для користувачів iPRO2 і не потребує отримання додаткових ліцензій для використання.

2. Біохімічні. HbA1c визначали методом іонообмінної хроматографії, з допомо-

гою аналізатора BIO-RAD D-10, реактиви фірми BIO-RAD (США).

3. Математичні: визначення коефіцієнта варіації (CV) $CV = (SD \text{ (стандартне квадратичне відхилення)} \times 100\%) / \text{середній рівень глікемії}$. Оцінка ВГ проводилась за критеріями: CV < 10% — низька ВГ; CV 11–25% — середня ВГ; CV > 25% — висока ВГ.
4. Статистичні методи. Для представлення даних використали середню арифметичну величину M та стандартну похибку m, число варіанта n, достовірність різниці двох середніх арифметичних визначали за t-критерієм Стюдента. Кореляційний аналіз проводили за коефіцієнтом Пірсона (r_{xy}).
5. Аналіз медичних карт пацієнтів для вивчення поширеності КВУ.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За отриманими даними в 27 пацієнтів (52%) з ЦД виявлено ВГ високого ступеню (CV > 25%), з них 18 — хворі на ЦД 1 типу, 9 — з ЦД 2 типу. ВГ середнього ступеню (CV=11–25%) виявлено в 25 осіб (48%), з них 16 — з ЦД 1 типу, 9 — з ЦД 2 типу. ВГ низького ступеню в обстежених пацієнтів виявлено не було. Середній рівень HbA1c в хворих з ЦД 1 і 2 типу відповідав стадії декомпенсації (> 7,5%) і статистично не відрізнявся ($p > 0,05$) і (табл. 1).

В процесі дослідження було вивчено відображення ВГ через рівні HbA1c. За отриманими результатами достовірного кореляційного зв'язку між CV та HbA1c не виявлено ($r = -0,02$; $p < 0,05$). Проте, статистичний аналіз підтвердив наявність достовірного сильного прямого кореляційного зв'язку між CV та часом перебування пацієнтів в стані гіпоглікемії впродовж періоду БМГ ($r = 0,70$; $p < 0,05$), що доводить переконливий вплив гіпоглікемічних станів на ВГ.

Таблиця 1.

Варіабельність глікемії у пацієнтів з ЦД 1 і 2 типу

Показники	ЦД 1 типу, (n = 34)	ЦД 2 типу, (n = 18)
Вік	29,12±4,03	46,06 ± 6,21*
Стать, чол.	16	11
жін.	18	7
Стаж ЦД	12,53 ± 4,31	10,72 ± 2,34
HbA1c	10,05 ± 2,51	9,97 ± 2,41
CV > 25%.	18 (52,9%)**	9 (50,0%)**
CV 11–25%	16 (47,1%)**	9 (50,0%)**
CV < 10%	0 (0%)**	0 (0%)**

Примітки:

* різниця достовірна в порівнянні з показниками хворих з ЦД 1 типу;

** відсоток від кількості пацієнтів з відповідним типом ЦД.

Частота важких кардіоваскулярних ускладнень в осіб з ЦД

Ступінь варіабельності	Висока ВГ (n = 27)		Середня ВГ (n = 25)	
	ЦД 1 тип	ЦД 2 тип	ЦД 1 тип	ЦД 2 тип
К-ть пацієнтів з важкими КВУ	5 (33,3 %)**	10 (66,7 %)**	2 (50,0 %)**	2 (50,0 %)**
Всього	15 (55,6 %)*		4 (16,0 %)*	

Примітки:

* % від всіх пацієнтів з високим та середнім ступенем ВГ;

** % від кількості пацієнтів з важкими серцево-судинними ускладненнями в групах високої та середньої ВГ.

Виявлено, що в хворих на ЦД 1 типу, які отримують лікування аналогами інсуліну, ВГ є достовірно нижчою ($17,7 \pm 1,29\%$), аніж в обстежених, які отримують біосинтетичні людські інсуліни ($26,9 \pm 1,06\%$), ($p < 0,05$). У пацієнтів з ЦД 2 типу кореляційний аналіз не підтвердив залежності ВГ від виду ЦЗТ через недостатню кількість даних для порівняння.

В процесі дослідження проведено аналіз медичних карт пацієнтів для вивчення поширеності в них КВУ, які виникли на фоні ЦД. Виявлено, що в 15 хворих (55,6%) з високим ступенем ВГ в анамнезі є важкі КВУ: інфаркт міокарду (ІМ), ішемічний інсульт, АГ III ст. В переважній більшості вказані захворювання мали пацієнти з ЦД 2 типу — 10 осіб (66,7%).

В хворих з середнім рівнем ВГ дані ускладнення були виявлені в 4-х осіб (16%), однаково часто при обох типах діабету (таб. 2).

Результати дослідження доводять, що пацієнтам з ЦД притаманна виражена ВГ. Жоден із обстежених не мав легкого ступеню ВГ. Відсутній кореляційний зв'язок між HbA1c та CV доводить, що рівень HbA1c, який на даний час визначений головним критерієм компенсації ЦД, характеризує ефективність ЦЗТ лише частково, не враховуючи частоти та важкості гіпоглікемічних станів. Подібні висновки співпадають з результатами дослідження Кіпатрік Е. С. про те, що у пацієнтів з ЦД 2 типу, які мали хороший глікемічний контроль, рівень HbA1c не корелював з параметрами ВГ, розрахованими за даними БМГ [17]. Також в дослідженні Когнерт К. та співав-

торів доведено, що на HbA1c впливає середній рівень глікемії, а не її варіабельність [11]. Позитивний кореляційний зв'язок між CV та часом в стані гіпоглікемії вказує на взаємозалежність цих величин. Подібні висновки підтверджує дослідження, проведене в Вірджинії, в якому доведено, що підвищений ризик гіпоглікемії пов'язаний з ВГ і не залежить від рівня HbA1c [16].

Відсутність гіпоглікемій є надважливою умовою успішного та безпечного лікування хворих, оскільки передбачає запобігання та зменшення негативних ефектів компенсаторної активації симпатичної нервової системи та гіперпродукції гормонів наднирникових залоз. «Нерозпізнана» гіпоглікемія та постгіпоглікемічна гіперглікемія внаслідок такої нейрогуморальної відповіді часто призводить до помилкових дій пацієнтів, до збільшення дозування інсуліну замість необхідного його зменшення, що дестабілізує схему терапії, негативно впливаючи на її ефективність. БМГ допомагає хворому проаналізувати власні причини виявлених змін з метою їх корекції. Наочна демонстрація глікемічного профілю за результатами БМГ (288 вимірювань глюкози за добу) — додатковий спосіб зрозуміти свій діабет та навчитись ним «управляти» для кожного хворого індивідуально.

Новизна отриманих результатів полягає в можливості визначити частоту гіпоглікемічних станів, зокрема прихованих чи «нерозпізнаних» у пацієнтів з ЦД за даними БМГ, що дозволить більш глибоко і об'єктивно оцінити компенсацію ЦД. Особливо актуальним проведення БМГ

є для пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями. Зменшення ВГ слід розгляда-

ти як одну з терапевтичних цілей для досягнення компенсації ЦД.

ВИСНОВКИ

1. За даними БМГ у пацієнтів з ЦД виявлена ВГ середнього та високого ступеню, яка не відображається через показники HbA_{1c}.
2. ВГ відображає «нерозпізнані» та приховані гіпоглікемічні стани, які впливають на показники компенсації ЦД.
3. Оцінка ВГ може слугувати додатковим критерієм компенсації ЦД.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Vlasenko MV. *Mizhnar Endokrynol Zhurn* 2011; 7 (39): 44-48.
2. Gul'chij M, Zamolotova K, Sokolova L. *Diabet Ozhyrin-nja Metabolichnyj syndrom* 2014; 4: 91-98.
3. Kravchun NO, Dorosh OG, Romanova IP, et al. *Mizhnar Endokrynol Zhurn* 2015; 5 (69): 156-166.
4. Klimontov VV, Mjakina NE. *Saharnyj Diabet* 2014; 2: 76-82.
5. Klimontov VV, Mjakina NE. *Saharnyj Diabet* 2018; 2 (VII): 29-32.
6. Myhal'chuk LM, Jefimov AS. *Mizhnar Endokrynol Zhurn* 2009; 3 (21): 75-81.
7. Perceva NO, Moshenec' KI. *Endokrynologija* 2017; 22 (1): 18-24.
8. Sivolap VD, Kapshitar' NI. *Medychni Nauky* 2016; 1/3 (18): 53-57.
9. Smith-Palmer J, Brandle M, Trevisan R, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105: 273-284.
10. Jin SM, Kim TH, Oh S, et al. *Diabet Med* 2015; 32: 274-279.
11. Kohnert K, Augstein P, Heinke P, et al. *Diab Res Clin Pract* 2007; 7 (3): 420-426.
12. Soupal J, Skrha J Jr, Fajmon M, et al. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16:198- 203.
13. Wang X, Zhao X, Dorje T, et al. *Int J Cardiol* 2014; 172: 498-500.
14. Hsu CR, Chen YT, Sheu WH. *J Diabetes Complications* 2015; 29: 302-306.
15. Jung HS. *Endocrinol Metab* 2015; 30 (2): 167-174.
16. Pitsillides AN, Anderson SM, Kovatchev B. *Diab Technol Ther* 2011; 13 (1): 11-17.
17. Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. *Diabetologia* 2007; 50 (12): 2553-2561.

ВПЛИВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ ГЛІКЕМІЇ НА КОМПЕНСАЦІЮ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Вацеба Т. С., Скрипник Н. В.

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,
м. Івано-Франківськ, Україна
tamara.vatseba@gmail.com

В сучасній клінічній ендокринології ведеться наукова дискусія щодо повноти відображення компенсації цукрового діабету (ЦД) через показники HbA1c. Залишається недооціненим негативний вплив варіабельності глікемії (ВГ) на розвиток та прогресування хронічних ускладнень. Досліджено ВГ у пацієнтів з ЦД шляхом розрахунку коефіцієнта варіабельності (CV), використовуючи прилад безперервного моніторингу глюкози (БМГ) iPRO2. Визначені асоціативні зв'язки між CV, HbA1c і частотою гіпоглікемічних станів. Обстежені з ЦД 1 типу ($n = 34$) знаходились на базисно-болюсній інсулінотерапії, хворі з ЦД 2 типу ($n = 18$) — на різних схемах цукрознижуючої терапії (ЦЗТ). Вивчено частоту кардіоваскулярних ускладнень (КВУ) у пацієнтів з ЦД.

В хворих з ЦД виявлена ВГ середнього та високого ступеню, яка не відображається через показники HbA1c, оскільки між CV та HbA1c відсутній достовірний кореляційний зв'язок ($r = -0,02$; $p < 0,05$). Позитивний прямий кореляційний зв'язок виявлений між CV і часом гіпоглікемії ($r = 0,70$; $p < 0,05$) підтверджує відображення «нерозпізнаних» та прихованих гіпоглікемічних станів через показники ВГ. 55,7 % пацієнтів з високою ВГ мають важкі КВУ. В хворих з ЦД 1 типу, які отримували лікування аналогами інсуліну, виявлено достовірно нижчу ВГ в порівнянні з показниками пацієнтів на біосинтетичних інсулінах ($p < 0,05$). В обстежених з ЦД 2 типу не виявлено залежності ВГ від виду ЦЗТ через недостатню кількість даних для порівняння.

Показники ВГ, визначені за допомогою БМГ, відображають «нерозпізнані» та приховані гіпоглікемічні стани, що дозволяє більш глибоко і об'єктивно оцінити компенсацію ЦД. Низька ВГ може слугувати додатковим критерієм компенсації ЦД.

Ключові слова: цукровий діабет, варіабельність глікемії, гіпоглікемія.

ВЛИЯНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛИКЕМИИ НА КОМПЕНСАЦИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Вацеба Т. С., Скрипник Н. В.

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»,
г. Ивано-Франковск, Украина
tamara.vatseba@gmail.com

В современной клинической эндокринологии ведется научная дискуссия относительно полноты отражения компенсации сахарного диабета (СД) через показатели HbA1c. Остается недооцененным негативное влияние вариабельности гликемии (ВГ) на развитие и прогрессирование хронических осложнений. Исследована ВГ у пациентов с СД путем расчета коэффициента вариабельности (CV), используя прибор непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) iPRO2. Определены ассоциативные связи между CV, HbA1c и частотой гипогликемических состояний. Пациенты с СД 1 типа ($n = 34$) находились на базисно-болюсной инсулинотерапии, больные с СД 2 типа ($n = 18$) — на разных схемах сахароснижающей терапии (ССТ). Изучена частота кардиоваскулярных осложнений (КВО) у пациентов с СД.

У больных с СД выявлена ВГ средней и высокой степени, которая не отражается через показатели HbA1c, поскольку между CV и HbA1c отсутствует достоверная корреляционная связь ($r = -0,02$; $p < 0,05$). Положительная прямая корреляционная связь обнаружена между CV и временем гипогликемии ($r = 0,70$; $p < 0,05$) подтверждает отражение «нераспознанных» и скрытых гипогликемических состояний через показатели ВГ. 55,7% пациентов с высокой ВГ имеют тяжелые КВО. У больных СД 1 типа, получавших лечение аналогами инсулина, выявлено достоверно более низкую ВГ в сравнении с показателями пациентов на биосинтетических инсулинах ($p < 0,05$). В обследованных с СД 2 типа не выявлено зависимости ВГ от вида ССТ ввиду недостаточного количества данных для сравнения.

Показатели ВГ, определенные с помощью НМГ, отражают «нераспознанные» и скрытые гипогликемические состояния, что позволяет более глубоко и объективно оценить компенсацию СД. Низкая ВГ может служить дополнительным критерием компенсации СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, вариабельность гликемии, гипогликемия.

INFLUENCE OF GLYCEMIC VARIABILITY ON THE COMPENSATION OF DIABETES MELLITUS

T. S. Vatsaba, N. V. Skrypnyk

*HSEE «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk, Ukraine
tamara.vatsaba@gmail.com*

There is a scientific discussion about the completeness of the reflection of compensation of diabetes mellitus (DM) through the HbA1c indices in modern clinical endocrinology today. The negative influence of the glycemic variability (GV) on the development and progression of chronic complications remains undervalued. The GV in patients with DM has been studied by calculating the coefficient of variability (CV) using a continuous glucose monitoring (CGM) device iPRO2. Associative relations between CV, HbA1c and the frequency of hypoglycemic states have been determined. Patients with type 1 DM (n=34) were treated using bolus-basal insulin therapy, patients with type 2 DM (n=18) – using different kinds of hypoglycemic therapy (HGT). The frequency of cardiovascular complications (CVC) in patients with DM was determined.

Patients with DM have a high and moderate degree of GV which are not reflected through the HbA1c indexes, because correlation between CV and HbA1c is not reliable ($r=-0.02$; $p<0.05$). A positive direct correlation between the CV and the time of hypoglycemia ($r=0.70$; $p<0.05$) confirms the reflection of «unrecognized» and concealed hypoglycemic states through the parameters of GV. 55,7 % of patients with high GV have severe CVC. Significantly lower GV was found in patients with type 1 DM that took insulin analogues, compared with patients, that take biosynthetic insulins ($p<0.05$). The dependence of GV from HGT in patients with type 2 DM was not detected due to the insufficient amount of data for comparison.

GV parameters, determined using of CGM reflect «unrecognized» and latent hypoglycemic states, that allows to estimate more deeply and objectively the compensation of DM. Low degree of GV can be used as an additional criterion of compensation of DM.

Key words: diabetes mellitus, variability of glycemia, hypoglycemia.