

А.В. ПЕТРОВ, У.И. МАЛКИНА, С.Ю. ПАНОВА, Н.А. КУЗНЕЦОВНижегородская государственная медицинская академия,
г. Нижний Новгород**РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИРОВАНИЯ ГЛИКЕМИИ
ПОСЛЕ СТАРТА ИНСУЛИНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

Введение. Старт инсулинотерапии является важным этапом в течении сахарного диабета 2 типа. Изучение показателей углеводного контроля с использованием мониторинга гликемии позволяет дополнительно оценить эффективность лечения. Цель исследования: оценить показатели мониторинга гликемии непосредственно после старта инсулинотерапии и через 3 месяца от ее начала у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. **Материалы и методы.** Обследовано 16 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, проведено мониторинг гликемии в течение 1 недели после выписки из стационара. У 11 пациентов мониторинг также проведено через 3 месяца. Включались пациенты, требующие планового старта инсулинотерапии в связи с недостаточной эффективностью пероральной сахароснижающей терапии, исключались пациенты с острыми заболеваниями и состояниями в течение 3-х месяцев до госпитализации. Данные приведены в формате Me[25;Q75]. **Результаты.** Через 3 месяца уровень HbA1c снизился с 9,1[7,9;9,6]% до 7,1[6,8;7,6]% ($p=0,006$). Также произошло достоверное снижение средней гликемии (9,2[8,0;9,5] ммоль/л vs. 7,9[7,3;9,1] ммоль/л, $p=0,03$) и продолжительности периодов гликемии более 10 ммоль/л по данным мониторинга (29[19;40]% vs. 6[8;29]%, $p=0,04$). Показатели гликемии при первом мониторинге не были достоверно связаны с уровнем HbA1c через 3 месяца, по данным корреляционного анализа. Показатели гликемии при мониторинге через 3 месяца сильно и достоверно коррелировали с HbA1c через 3 месяца ($R=0.89$, $p=0,0005$ для средней гликемии). При этом достоверных связей с показателями вариабельности гликемии не отмечалось. Также не было выявлено достоверных корреляций между аналогичными показателями при первом и втором мониторинге. **Выводы.** Показатели гликемии в раннем периоде после начала инсулинотерапии не отражают средних показателей гликемии в последующие месяцы, тогда как оценка их через несколько месяцев тесно связана со средними уровнями, оцененными по HbA1c. Не выявлено зависимости вариабельности гликемии и ее средних показателей.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, старт инсулинотерапии, мониторинг гликемии, вариабельность

Петров Александр Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней. E-mail: a-v-petrov@yandex.ru

Малкина Ульяна Игоревна – ординатор кафедры эндокринологии и внутренних болезней. E-mail: uliana.malkina@mail.ru

Панова Светлана Юрьевна – аспирант кафедры эндокринологии и внутренних болезней. E-mail: belaya_liliya_2012@mail.ru

Кузнецов Николай Алексеевич – студент 6 курса педиатрического факультета. E-mail: malstrong@mail.ru

A.V.PETROV, U.I. MALKINA, S.Yu. PANOVA, N.A. KUZNECOV

Nizhny Novgorod State Medical Academy

**FINDINGS OF GLYCEMIA MONITORING AFTER THE INSULIN
THERAPY INITIATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES**

Introduction. Initiation of insulin treatment is an important step in type 2 diabetes patients. Evaluation of carbohydrate level together with CGMS provides opportunity to estimate treatment efficacy.

Aim of study is to evaluate CGMS results in type 2 diabetes patients after initiation of insulin treatment and 3 months later.

Methods: CGMS was performed in 16 patients with T2DM within one week after hospital discharge. In 11 patients CGMS was repeated in 3 months. Patients requiring initiation of insulin treatment due to ineffective oral antidiabetic treatment were included. Those suffering from acute illnesses or conditions in previous 3 months were excluded from the study. All data are presented in Me[Q25;Q75] format.

Results: The level of HbA1c decreased from 9,1[7,9;9,6]% to 7,1[6,8;7,6]% ($p=0,006$) months later. Decrease in moderate glycemia (9,2[8,0;9,5] mmol/l vs. 7,9[7,3;9,1] mmol/l, $p=0,03$) and duration of glycemia more than 10 mmol/l (29[19;40]% vs. 16[8;29]%, $p=0,04$) by CGMS were also observed. CGMS results after hospital discharge did not correlate significantly with HbA1c 3 months later while there was strong and statistically significant correlation of CGMS results carried out 3 months later ($R=0.89$ $p=0.0005$ for mean glucose). No significant association was observed between HbA1c and glucose variability. Also there was no significant correlation between corresponding results of first and second CGMS.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, initiation of insulin, CGMS, glucose variability

Petrov Alexander Vladimirovich – Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Endocrinology and Internal Medicine, Nizhny Novgorod State Medical Academy. E-mail: a-v-petrov@yandex.ru

Malkina Uliana Igorevna – Postgraduate student, Department of Endocrinology and Internal Medicine, Nizhny Novgorod State Medical Academy. E-mail: uliana.malkina@mail.ru

Panova Svetlana Yurievna – Postgraduate student, Department of Endocrinology and Internal Medicine, Nizhny Novgorod State Medical Academy. E-mail: belaya_liliya_2012@mail.ru

Kuznetsov Nikolay Alekseevich – 6th year student of Pediatric Faculty, Nizhny Novgorod State Medical Academy. E-mail: malstrong@mail.ru

Сахарный диабет 2 типа является прогрессирующим заболеванием, характеризующимся потерей массы бета-клеток и снижением продукции инсулина с течением времени. В результате, с увеличением длительности заболевания снижается эффективность пероральных сахароснижающих препаратов и возникает необходимость проведения постоянной инсулинотерапии. В рамках клинических исследований потребность в инсулинотерапии у пациентов с длительностью сахарного диабета 8-10 лет составляла 25-80% в зависимости от выбранных целей лечения, возможности использования у каждого конкретного пациента тех или иных комбинаций пероральных сахароснижающих препаратов [1, 2]. С учетом высокой распространенности сахарного диабета 2 типа это обуславливает большое число пациентов с данным заболеванием, находящихся на постоянной инсулинотерапии, а также пациентов, начинающих инсулинотерапию.

Старт инсулинотерапии для пациентов является важным периодом в течении сахарного диабета 2 типа как в связи с необходимостью освоения новых технических навыков (хранения инсулина, техники инъекций, изменения режима самоконтроля гликемии и др.), так и в результате повышения риска развития гипогликемий, возможного повышения вариабельности гликемии на фоне использования новых лекарственных препаратов [5]. Необходимость подбора эффективной и безопасной инсулинотерапии (выбор препарата, подбор оптимальных доз и схемы инъекций) обуславливают важность оценки показателей углеводного обмена и выявления гипо- и гипергликемий у пациентов. Общепринятым вариантом такой оценки является проведение частого самоконтроля гликемии и изме-

рения уровня HbA1c в соответствии с существующими Алгоритмами оказания медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом. В дополнение к этим методам развивающиеся и становящиеся более доступными технологии мониторинга уровня глюкозы в межклеточной жидкости подкожной клетчатки (CGM – continuous glucose monitoring) позволяют оценить более широкий спектр параметров состояния углеводного обмена, в том числе и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [6].

Проведение мониторинга глюкозы позволяет лучше понять динамику показателей углеводного обмена у пациентов, в том числе после старта инсулинотерапии. В связи с этим актуальным является вопрос о выборе более подходящего времени для проведения мониторинга, а также анализ изменений показателей CGM в различные сроки после начала инсулинотерапии. Настоящая работа анализирует результаты CGM у пациентов непосредственно после старта инсулинотерапии в условиях эндокринологического стационара и через 3 месяца после старта инсулинотерапии.

Цель работы: оценить показатели мониторинга гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после планового старта инсулинотерапии в условиях эндокринологического стационара и через 3 месяца после старта инсулинотерапии, проанализировать взаимосвязь результатов мониторинга с показателями гликированного гемоглобина и регулярного самоконтроля.

Материалы и методы

В исследование были включены 16 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, планово госпитализированные в эндокринологический стационар для начала инсулинотерапии в связи с недостаточ-

ной компенсацией углеводного обмена на фоне максимальной доступной пероральной сахароснижающей терапии. Из исследования были исключены пациенты с любыми острыми заболеваниями или обострениями хронических заболеваний в течение 3 месяцев до начала инсулинотерапии в связи с возможным влиянием данных заболеваний на уровень гликированного гемоглобина и на показатели гликемии. Общая характеристика пациентов приведена в таблице 1.

Таблица 1
Общая характеристика обследованных на момент старта инсулинотерапии

	Медиана	Q25-Q75
Пол, м/ж	3/13	
Возраст, лет	64.5	56.5 – 68
Длительность СД, лет	11.0	6.0 – 18.5
НвА1с, %	9.1	7.9 – 9.6
ИМТ, кг/м ²	31.2	26.6 – 33.9
Стартовая доза инсулина, Ед/сут	38	25-66

Из обследованных пациентов у 31% была диагностирована диабетическая ретинопатия, у 37% – нефропатия. Гипертоническая болезнь присутствовала в 100% случаев, ИБС – в 50%. При выписке из стационара у 6 пациентов была назначена инсулинотерапия с применением базального инсулина, в 3-х случаях – микстинсулин и в 7 случаях – базис-болусная инсулинотерапия.

При поступлении пациентов проводилось общеклиническое обследование, оценка уровня креатинина, микроальбуминурии, НвА1с. Уровень НвА1с также был определен через 3 месяца после госпитализации. Мониторирование гликемии было выполнено у всех пациентов с помощью устройства Medtronic MiniMed CGM System Gold в течение первой недели после выписки пациентов из стационара. У 11 пациентов также было проведено повторное мониторирование через 3 месяца после выписки из стационара. Помимо стандартного протокола мониторирования гликемии проводился расчет дополнительных показателей вариабельности гликемии: среднесуточной амплитуды колебаний гликемии (MAGE) и стандартного отклонения (SD) – за 48 часов. Среднесуточная амплитуда колебаний гликемии MAGE рассчитывалась по методике Service и соавт. [4].

Обработка данных проводилась с помощью программного пакета STATISTICS

7.0 StatSoft Inc с оценкой непараметрических критериев достоверности – U-критерия Манна-Уитни и критерия Вилкоксона для сравнения несвязанных и связанных групп, R-критерия Спирмена для оценки корреляций. Данные приведены в формате Me[Q25;Q75].

Результаты исследования

Через 3 месяца после старта инсулинотерапии произошло достоверное уменьшение уровня НвА1с с 9,1 [7,9;9,6]% до 7,1 [6,8;7,6]% (p=0,006). Доза инсулина через 3 месяца несколько уменьшилась по сравнению с рекомендованной при выписке из стационара – с 38 [25;66] Ед до 27 [18;56] Ед, но различия были недостоверны (p=0,28).

Показатели мониторирования гликемии после старта инсулинотерапии и через 3 месяца приведены в таблице 2.

При мониторировании после старта инсулинотерапии у 4-х пациентов отмечались периоды гликемии менее 4 ммоль/л (длительностью от 1 до 17% времени мониторирования), у 3-х из них показатели гликемии снижались менее 3 ммоль/л. При мониторировании через 3 месяца периоды гликемии менее 4-х ммоль/л были зарегистрированы у 3-х пациентов (2-13% от времени мониторирования), у всех этих пациентов отмечалось снижение гликемии менее 3-х ммоль/л.

Ни один из показателей мониторирования гликемии, проведенного сразу после выписки пациентов, не коррелировал достоверно с уровнем гликированного гемоглобина через 3 месяца инсулинотерапии (таблица 3). Корреляция среднего уровня гликемии и длительности периодов гликемии более 10 ммоль/л приближалась к достоверной с уровнем p=0,06-0,07 и средней силой связи показателей.

При этом НвА1с через 3 месяца достоверно и сильно коррелировал с показателями мониторирования лечения – средней гликемией и длительностью гликемии более 10 ммоль/л (таблица 4).

Также в ходе анализа была оценена взаимосвязь между показателями мониторирования гликемии непосредственно после старта инсулинотерапии и аналогичными показателями через 3 месяца, при этом достоверных корреляций выявлено не было. Не было выявлено и достоверных корреляций динамики показателей вариабельности с исходными показателями мониторирования гликемии.

Обсуждение

Полученные данные доказывают, что показатели гликемии (средняя гликемия, длительность периодов гипергликемии) у пациентов непосредственно после нача-

Таблица 2

Показатели мониторингования гликемии после выписки из стационара и через 3 месяца после старта инсулинотерапии

	Старт	3 мес	p
Средняя гликемия, ммоль/л	9,2[8,0;9,5]	7,9[7,3;9,1]	0,03
Длительность периодов гликемии более 10 ммоль/л, % времени мониторингования	29[19;40]	16[8;29]	0,04
Длительность периодов гликемии 4-10 ммоль/л, % времени мониторингования	64[60;77]	73[69;92]	0,05
SD в течение 48 часов, ммоль/л	2,3[1,7;2,9]	2,1[1,5;2,8]	0,5
MAGE, ммоль/л	5,7[4,3;6,9]	5,6[4,7;7,1]	0,23

Таблица 3

Корреляции показателей мониторингования гликемии на старте инсулинотерапии и уровня HbA1c через 3 месяца

	R	p
Средняя гликемия, ммоль/л	0.54	0.06
Длительность периодов гликемии более 10 ммоль/л, % времени мониторингования	0.51	0.07
Длительность периодов гликемии 4-10 ммоль/л, % времени мониторингования	-0.48	0.09
SD в течение 48 часов, ммоль/л	-0.13	0.7
MAGE, ммоль/л	0.03	0.9

Таблица 4

Корреляции показателей мониторингования гликемии и уровня HbA1c через месяца инсулинотерапии

	R	p
Средняя гликемия, ммоль/л	0.89	0.0005
Длительность периодов гликемии более 10 ммоль/л, % времени мониторингования	0.66	0.04
Длительность периодов гликемии 4-10 ммоль/л, % времени мониторингования	-0.52	0.12
SD в течение 48 часов, ммоль/л	0.23	0.55
MAGE, ммоль/л	0,2	0,6

ла инсулинотерапии слабо связаны с результирующим уровнем HbA1c – основным показателем эффективности проводимой сахароснижающей терапии. Отсутствие взаимосвязи показывает, что в этот период пациенты находятся в процессе динамического изменения состояния углеводного обмена, связанного как с подбором доз инсулина, так и адаптацией образа жизни к новому варианту лечения.

Те же показатели, оцененные через 3 месяца после изменения лечения, демонстрируют сильную и высокодостоверную взаимосвязь с гликированным гемоглобином, то есть достижение определенно-го равновесного состояния у большинства пациентов, когда ежедневные показатели уровня гликемии адекватно отражают обычное состояние углеводного обмена и могут достаточно надежно исполь-

зоваться как предикторы эффективности начатой инсулинотерапии.

При этом показатели вариабельности гликемии (стандартное отклонение гликемии, индекс MAGE) как на старте, так и через 3 месяца не имеют какой-либо связи с HbA1c, средними значениями гликемии. Это подтверждает независимое значение ее оценки для более полного описания эффективности и безопасности терапии и состояния углеводного обмена для пациентов с сахарным диабетом 1 типа [6].

При сопоставлении показателей мониторингования гликемии в ранних и отдаленных сроках после старта инсулинотерапии не выявляется их взаимосвязи – как для показателей средней гликемии, так и для индексов вариабельности. Для пациентов с высокой исходной ва-

риабельностью не отмечено и значимого снижения ее в дальнейшем, что могло бы быть свидетельством влияния самой процедуры на принятие клинических решений. Это может быть расценено как свидетельство преобладающей зависимости variability от меняющихся внешних факторов (терапии, питания, других аспектов образа жизни и поведения) и малой зависимости от индивидуальных биологических особенностей организма пациента, а также повышает оценку значимости коррекции поведения пациента и подбора сахароснижающей терапии.

Выявленные при мониторинговании в 20-30% случаев эпизоды гипогликемии подтверждают высокую их частоту у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, находящихся на инсулинотерапии, необходимость дополнительного обучения пациентов и проведения регулярного, частого самоконтроля для коррекции лечения.

Ограничением исследования является малое число включенных пациентов, в связи с чем необходимо рассматривать результаты анализа и предлагаемые ниже выводы как предположительные, требующие подтверждения в более масштабных выборках пациентов.

Выводы

Показатели мониторингования гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа непосредственно после старта инсулинотерапии и выписки пациента из стационара плохо отражают долгосрочный результат инсулинотерапии и не являются предикторами эффективности лечения.

Данные мониторингования через несколько месяцев от начала инсулинотерапии адекватно отражают состояние

углеводного обмена у большинства пациентов.

Показатели variability гликемии по данным мониторингования не связаны со средними значениями гликемии или HbA1c как сразу после старта инсулинотерапии, так и в дальнейшем, что подтверждает независимую их значимость в описании состояния углеводного обмена.

Показатели variability гликемии по данным мониторингования в большей степени обусловлены внешними факторами лечения и образа жизни в сравнении с индивидуальными биологическими особенностями пациента.

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Dluhy R.G., McMahon G.T. Intensive glyce-mic control in the ACCORD and ADVANCE trials // N. Engl. J. Med. – 2008. – 358. – P. 2630–2633.
2. Home P., Riddle M., Cefalu W.T. et al. Insulin therapy in people with type 2 diabetes: opportunities and challenges? // Diabetes Care. – 2014. – 37. – P. 1499–1508.
3. Sartore G., Chilelli N.C., Burlina S., Di Stefano P., Piarulli F., Fedele D., Mosca A., Lapolla A. The importance of HbA1c and glucose variability in patients with type 1 and type 2 diabetes: outcome of continuous glucose monitoring (CGM) // Acta Diabetol. – 2012 Dec. – 49. – Suppl 1. – P. 153–160.
4. Service F.J., Molnar G.D., Rosevear J.W., Ackerman E., Gatewood L.C., Taylor W.F. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability // Diabetes. – 1970, Sep. – 19(9). – P. 644–655.
5. Sorli C., Heile M.K. Identifying and meeting the challenges of insulin therapy in type 2 diabetes // Journal of Multidisciplinary Healthcare. – 2014. – 7. – P. 267–282.
6. Vigersky R., Shrivastav M. Role of continuous glucose monitoring for type 2 in diabetes management and research // J. Diabetes Complications. – 2017 Jan. – 31(1). – P. 280–287.