

Н.Б. Зелінська, Є.В. Глоба, Л.В. Ніфонтова, Н.Л. Погадаєва

ВПЛИВ РІЗНИХ МЕТОДІВ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ НА ВАРІАТИВНІСТЬ ГЛІКЕМІЧНОГО ПРОФІЛЮ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1-го ТИПУ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

ВСТУП

Сьогодні в лікуванні хворих на цукровий діабет (ЦД) 1-го типу використовуються 2 основні методи інтенсивної інсулінотерапії: багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну (БЩІ) і постійна підшкірна інфузія інсуліну за допомогою інсулінових помп – помпова інсулінотерапія (ПІТ). Протягом останнього десятиріччя ПІТ набуває дедалі більшої популярності серед хворих на ЦД в усьому світі, оскільки є найбільш фізіологічним з усіх існуючих нині методів введення інсуліну. Завдяки можливості постійно керувати введенням інсуліну протягом доби, у т.ч. із додатковими його болюсами на приймання їжі, ПІТ дозволяє досить добре імітувати нормальну добову секрецію інсуліну, з більшою гнучкістю і точністю введення інсуліну порівняно з БЩІ. Разом із тим, серед ендокринологів досі тривають суперечки щодо більшого позитивного впливу ПІТ, ніж БЩІ на показники HbA1c, варіативність глікемічного профілю, частоту гострих ускладнень ЦД тощо.

Наразі рівень HbA1c визнано найбільш інформативним маркером ризику виникнення хронічних мікросудинних ускладнень, проте його рівень не завжди відображає реальний стан глікемічного контролю у хворих, надто за наявності значних коливань глікемії протягом доби. Останнім часом все більше прихильників отримує гіпотеза впливу на розвиток ускладнень варіативності глікемії [1]. Ймовірно, поліпшення перебігу хвороби завдяки ПІТ і регрес деяких хронічних ускладнень можна пояснити саме зменшенням діапазону коливань глікемії, а не зниженням (інколи навіть невірогідним) вмісту HbA1c, який є орієнтовним середнім показником глікемії за останні 3 місяці [2]. Саме тому ПІТ надто рекомендують дітям зі значними коливаннями глікемії протягом доби незалежно від рівня у них HbA1c [3].

Для оцінки варіативності глікемічного про-

філю використовують метод безперервного моніторингу вмісту глюкози у крові (БМГК). Цей метод дозволяє оцінити добовий профіль глікемії в умовах реального життя хворого, виявити феномен "ранкової зорі", приховані гіпоглікемії, епізоди тяжких гіпер- або гіпоглікемії, значні коливання глікемії, проаналізувати індивідуальний глікемічний індекс різних харчових продуктів.

Зважаючи на те, що інтенсивна інсулінотерапія з використанням сучасних інсулінів та інсулінових аналогів не завжди дозволяє досягти цільових показників глюкози у крові (ГК) та HbA1c, попередити розвиток і прогресування гострих і хронічних ускладнень діабету, а також з огляду на гіпотезу впливу на розвиток ускладнень значних коливань глікемії протягом доби, ми поставили за мету дослідити особливості варіативності глікемічного профілю у дітей із ЦД залежно від методу інсулінотерапії – БЩІ або ПІТ.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Нами було обстежено 41 дитину, хвору на ЦД 1-го типу, віком від 2 до 17 років. Дітей розподілили на дві групи: до I групи увійшли 21 дитина (43% хлопчиків і 57% дівчинок), які отримували БЩІ, до II групи – 20 дітей (35% хлопчиків і 65% дівчинок), яких було переведено на ПІТ. У дітей на початку дослідження та через 18 міс. вивчали частоту епізодів гіпоглікемії різної тяжкості, рівень HbA1c, варіативність глікемії за даними БМГК, що досліджували за допомогою портативної системи "CGMS Medtronic Minimed" (США). Означений прилад складається з трьох компонентів – монітора, сенсора та кабелю, а також комунікаційної станції для передачі отриманих результатів до комп'ютера – "Com Station TM". БМГК – це безперервне визначення рівня глюкози в інтерстиціальній рідині у діапазоні 2,2-22 ммоль/л. Принцип дії сенсо-

ра приладу засновано на електрохімічній реакції глюкозооксидази на поверхні сенсора з глюкозою інтерстиціальної рідини. Сенсор безупинно посилає ці сигнали по кабелю на монітор. Монітор поновлює дані кожні 10 с і записує середній сигнал кожні 5 хвилин, усього за 24 год. фіксується 288 вимірів ГК. У пам'яті монітора зберігаються дані, отримані протягом 14 днів. Показники ГК передаються до персонального комп'ютера, де відображаються у вигляді графіків і таблиць.

За допомогою БМГК ми оцінювали варіативність глікемії, а саме: середні, мінімальні та максимальні значення ГК, амплітуди коливань ГК, кількість екскурсій ГК (показники ГК поза межами встановленого цільового діапазону) загалом, а також окремо кількість епізодів гіпер- і гіпоглікемії, тривалість цих екскурсій (тривалість виходу ГК за межі цільового діапазону протягом 24 годин, виражене у відсотках). За цільовий діапазон глікемії було обрано рівень ГК від 3,9 ммоль/л до 10,0 ммоль/л [4]. Гіперглікемією вважали рівень ГК понад 10 ммоль/л, гіпоглікемією – менший від 3,9 ммоль/л. Оцінку препрандіального періоду (сніданок, обід і вечеря) проводили за показниками глікемії за період 60 хвилин перед початком приймання їжі, оцінку постпрандіального періоду – протягом 180 хвилин від початку приймання їжі.

БМГК проводили двічі – на початку (у дітей обох груп) і по завершенні дослідження: через 18,2±5,8 місяця лікування БЩІІ (I група) і через 18,1±5,4 місяця після переведення дитини на ПІТ (II група). БМГК здійснювали у середньому протягом 6 діб із наступним узагальненням отриманих результатів за весь період дослідження у кожного хворого. Усі дані оброблено методом варіаційної статистики. Для кожного кількісного параметра визначали середнє значення (M) і довірчий інтервал (m). Для порівняння середніх величин (M) між двома групами використовували стандартний критерій Стьюдента. Різницю вважали вірогідною за умови $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік хворих у I групі становив 8,15±1,96 року, у II групі – 11,1±1,83 року, тривалість хвороби – 2,53±1,23 і 4,0±1,39 року відповідно. На початку дослідження середній рівень HbA1c у дітей I групи був у межах 8,42±0,86%, у II групі – 10,04±0,87% ($p < 0,05$), що свідчило про вірогідно гірший глікемічний

контроль у дітей II групи. З огляду на негативний вплив незадовільного глікемічного контролю на розвиток гострих і хронічних ускладнень ЦД пацієнтам II групи призначили ПІТ. Надалі ми вивчали динаміку варіативності глікемічного профілю, показників HbA1c в обох групах.

Аналіз отриманих результатів показав, що у хворих II групи по завершенні дослідження відбулося вірогідне зниження показників середньої та максимальної ГК, кількості екскурсій загалом і піків гіперглікемії, тривалості екскурсій, більших за цільовий діапазон, ГК перед і після сніданку, перед вечерею. Також спостерігалась тенденція до зниження мінімального рівня ГК протягом доби, екскурсій нижче від цільового рівня, показників ГК перед і після обіду, а також після вечері (табл. 1).

По завершенні дослідження у дітей I групи відзначено вірогідне скорочення тривалості періоду нормоглікемії; інші показники варіативності глікемічного профілю зазнали невірогідних змін, на відміну від позитивної динаміки у пацієнтів II групи (рис. 1, 2).



Рис. 1. Тривалість екскурсій глікемії (відносно цільових меж) у пацієнтів I групи на початку та по завершенні дослідження.



Рис. 2. Тривалість екскурсій глікемії (відносно цільових меж) у пацієнтів II групи на початку і по завершенні дослідження.

Проте у пацієнтів II групи, незважаючи на поліпшення характеристик варіативності глікемічного профілю, відбулося невірогідне підвищення середнього рівня HbA1c. У пацієнтів I групи також спостерігалось зростання показника HbA1c на 11,04% від попереднього рівня, на від-

**Динаміка варіативності глікемії за даними безперервного моніторингу
вмісту глюкози у крові у дітей, які отримують багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну
або помпову інсулінотерапію**

Показники	I група (БЦІІ)		II група (ПІТ)	
	початок дослідження	завершення дослідження	початок дослідження	завершення дослідження
Середня ГК, ммоль/л	9,63±1,16	10,59±1,16	10,75±1,10	9,38±0,85 ^{1,2}
Мінімальна ГК, ммоль/л	2,76±0,43	2,99±0,53	3,16±0,59	2,84±0,32
Максимальна ГК, ммоль/л	20,19±1,29	19,92±1,49	20,30±1,36	18,41±1,46 ¹
Кількість екскурсій	23,90±7,14	18,10±4,51	20,75±4,45	15,35±3,75 ¹
– вище за цільовий рівень	18,0±5,1	13,86±2,97	15,25±2,78	11,25±3,10 ¹
– нижче від цільового рівня	5,90±2,93	4,24±2,23	5,50±2,62	4,10±1,23
Тривалість екскурсій, %:				
– вище за цільовий рівень	45,43±8,11	52,76±9,76	52,90±11,03	38,40±9,05 ^{1,2}
– нижче від цільового рівня	4,52±1,91	7,43±5,68	4,70±2,75	5,10±2,17
– у цільових межах	50,05±7,21	39,81±6,76 ¹	42,40±9,12	56,50±8,95 ^{1,2}
ГК перед сніданком, ммоль/л	9,82±1,30	9,53±1,30	11,28±1,32	8,86±1,36 ¹
ГК після сніданку, ммоль/л	11,59±1,46	11,98±1,22	12,52±1,44	10,14±1,50 ^{1,2}
ГК перед обідом, ммоль/л	10,03±1,32	10,32±1,91	10,79±1,82	9,34±1,66
ГК після обіду, ммоль/л	10,53±1,29	11,84±1,42	10,85±1,11	10,01±1,20 ²
ГК перед вечерею, ммоль/л	10,25±1,71	10,82±1,53	10,44±1,13	8,94±1,06 ^{1,2}
ГК після вечері, ммоль/л	10,65±1,22	10,79±1,40	11,01±1,29	9,82±1,01

Примітка: ¹ – вірогідна різниця ($p < 0,05$) у межах кожної групи на початку та по завершенні дослідження; ² – вірогідна різниця ($p < 0,05$) між хворими I групи і II групи по завершенні дослідження; різниця показників між хворими I групи і II групи на початку дослідження невірогідна ($p > 0,05$).

міну від II групи, де таке збільшення склало лише 2,39% (рис. 3).

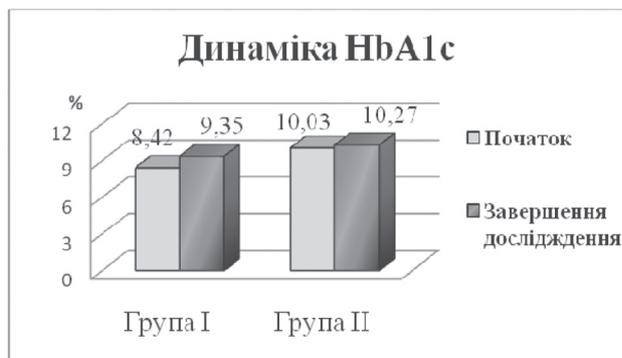


Рис. 3. Динаміка рівня HbA1c (%) в обстежених.

Отже, за даними БМГК, у дітей ПІТ забезпечувала більшу, ніж БЦІІ, стабільність глікемії протягом доби та суттєве поліпшення більшості показників глікемічного профілю, насамперед – вірогідне зменшення варіативності глікемії, вірогідне подовження періоду "плато нормоглікемії". Такі позитивні зміни можуть бути підґрунтям зниження ризику ускладнень ЦД і поліпшення якості життя пацієнтів.

ВИСНОВКИ

1. У дітей, які отримують БЦІІ, зберігається несприятлива варіативність глікемічного профілю з вірогідним скороченням тривалості періоду нормоглікемії та більшим зростанням показників HbA1c порівняно з дітьми, які отримують ПІТ.

2. ПІТ забезпечує більшу стабільність глікемії протягом доби та вірогідне поліпшення більшості показників глікемічного профілю.

3. Застосування БМГК у хворих на ЦД дозволяє проводити комплексний аналіз глікемічного профілю, виявляти асимптомні гіпоглікемії, адекватно оцінювати пре- і постпрандіальні показники глікемії, тривалість періодів нормо-, гіпер- і гіпоглікемії у добовому глікемічному профілі та сприяє ефективнішій корекції лікування на підставі цих даних.

ЛІТЕРАТУРА

1. Hirsch I.B. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? / [Hirsch I.B., Brownlee M.] // J. Diabetes Complications. – 2005. – №19. – P. 178-181.
2. Pogadayeva N. Influence of insulin pump-therapy on diabetes complications at child with DM 1 (cli-

- nical case) // N. Pogadayeva, N. Zelinska, L. Nifontova / Abstract for the 35th Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), 2-5 September 2009, Ljubljana, Slovenia. – Pediatric Diabetes. – 2009. – Vol.10 (11). – P. 103.
3. *Glycemic patterns detected by continuous subcutaneous glucose sensing in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus treated by multiple daily injections vs continuous subcutaneous insulin infusion* / [Weintrob N., Schechter A., Benzaquen H. et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2004. – №158. – P. 677-684.
4. *Medtronic Minimed CGMS System Gold, MMT-7102W. Руководство пользователя.* – 82 с.

РЕЗЮМЕ

Влияние разных методов инсулинотерапии на вариабельность гликемического профиля у детей, больных сахарным диабетом 1-го типа
Н.Б. Зелинская, Е.В. Глоба, Л.В. Нифонтова, Н.Л. Погадаева

В статье приведен положительный клинический опыт применения помповой инсулинотерапии у детей, больных сахарным диабетом 1-го типа, относи-

тельно гликемического профиля. Использование постоянного глюкозного мониторинга может быть рекомендовано всем детям с сахарным диабетом 1-го типа для комплексной оценки гликемического профиля и эффективной коррекции лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет, помповая инсулинотерапия, глюкозный мониторинг, вариабельность гликемического профиля.

SUMMARY

Influence of different schemes of insulin therapy on glycemic variability in pediatric patients with diabetes mellitus type 1

N. Zelinska, Y. Globa, N. Nifontova, N. Pogadaeva

In the article the clinical case of positive clinical experience of continuous subcutaneous insulin infusion effect on glycemic variability in patients with diabetes mellitus type 1 was described. The using of continuous glucose monitoring system may be recommended to all children with diabetes mellitus type 1 for the integrated assessment of glycemic profile and effective correction of treatment.

Key words: diabetes mellitus, continuous subcutaneous insulin infusion, continuous glucose monitoring system, glycemic variability.

Дата надходження до редакції 12.05.2011 р.