

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

МУРАД ВАЛЕХ оглы МИРЗАЗАДЕ

**ЗНАЧЕНИЕ СИСТЕМЫ ДЛИТЕЛЬНОГО
МОНИТОРИРОВАНИЯ ГЛЮКОЗЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ
СОСТОЯНИЯ МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

3216.01– Эндокринология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

Баку – 2014

Диссертация выполнена на кафедре внутренних болезней
Азербайджанского Медицинского Университета и в VM Центре
Эндокринологии, Диабетологии и Метаболизма

Научный руководитель:

Заслуженный деятель науки,
доктор медицинских наук,
профессор

Р.М.Мамедгасанов

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук,
профессор

Ф.Х.Саидова

Доктор философии по медицине

Р.К.Джаббаров

Ведущее учреждение: Российская Медицинская Академия Последипломного Образования (РМАПО), кафедра эндокринологии, диабетологии и эндокринной хирургии

Защита состоится «30 ____» 04 _____ 2014 г. в « ____ » часов на заседании диссертационного совета FD 03.012 при Азербайджанском Медицинском Университете.

Адрес: AZ-1022, г.Баку, ул.Бакиханова, 23 (2-01 этаж, актовый зал Научного Совета)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Медицинского Университета.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2014 г.

**Ученый секретарь Диссертационного
Совета FD 03.012 доктор медицинских наук,
профессор**

С.Ш.Гасанов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В настоящее время медико-социальное значение сахарного диабета (СД) не вызывает сомнений, что подтверждается Резолюцией Генеральной Ассамблеей ООН от 20 декабря 2006 года и Политической декларацией Совещания высокого уровня Генеральной Ассамблеи ООН от 19-20 сентября 2011 года. Медико-социальное значение СД обусловлено не только тем, что это заболевание приобрело характер эпидемии, но и тяжелыми осложнениями, приводящими к инвалидизации больных и их гибели.

Классическими исследованиями конца 20 века – DCCT, UKPDS, ADVANCE доказано, что эффективный контроль уровня гликемии позволяет предотвратить развитие осложнений диабета (DCCT Research Group, 1993; UKPDS Group, 1998; ADVANCE Collaborative Group, 2008). Начиная с 2009 года Стандартами АДА по Медицинскому Уходу при Диабете (ADA, 2009-2012) в качестве оптимального метода контроля изменений глюкозы в течение суток рекомендовано длительное мониторирование глюкозы (ДМГ).

Система проводит замеры уровня глюкозы каждые пять минут в течение трех суток позволяет получить данные об истинных колебаниях глюкозы (Mastrototaro J. 1999; Rebrin K. ETAL., 1999). ДМГ применяется в Азербайджане с 2006 г. (Мамедгасанов Р.М., Мирзазаде М.В., 2010). Несмотря на огромный научный и практический интерес к данной системе ее значение как одного из компонентов практического мониторинга состояния больных диабетом еще не вполне ясно. До настоящего времени не использованы возможности данной системы для определения взаимосвязи между гликемией и другими факторами риска осложнений диабета. Методы оценки получаемой в результате применения ДМГ информации нуждаются в оптимизации.

Целью данного исследования явилось исследование возможности применения системы ДМГ для изучения контроля СД в амбулаторных условиях, оптимизация методов оценки получаемых во время ДМГ результатов, анализ взаимосвязи между полученными в условиях ДМГ показателями глюкозы и артериальным давлением у больных СД.

Для достижения цели исследования было необходимо решение следующих **задач**:

1. Изучить с помощью ДМГ индивидуальные особенности регуляции глюкозы у людей с предиабетом и СД;
2. Оценить частоту и значимость гипогликемических состояний, возникающих при лечении сахарного диабета типа 1 (СД1) и типа 2 (СД2);
3. Изучить информативность различных показателей для оценки индивидуальных тестов ДМГ и сравнения между собой результатов групп обследуемых;
4. Разработать показатель, позволяющий оптимизировать оценку результатов ДМГ как для отдельных индивидумов, так и для групп обследуемых;
5. Изучить взаимосвязь между контролем глюкозы и артериального давления у больных СД2.

Научная новизна.

Впервые разработан показатель, названный индексом ΔG , позволяющий оценить межсуточную вариацию величин глюкозы по результатам ДМГ; Впервые с помощью применения ДМГ были получены данные о взаимосвязи между регуляцией глюкозы и величинами АД у больных СД2;

Впервые проведено ДМГ у людей с предиабетом;

Впервые для оценки результатов ДМГ применен индекс Schlichtkrull; Впервые показано, что использование для анализа полного объема информации, получаемого в ходе ДМГ, повышает дифференциальные возможности этого теста;

Впервые показано, что применение ДМГ наряду с другими современными технологиями, позволяет добиться нормального течения и завершения беременности, несмотря на наличие лабильного СД1 и крайне неблагоприятного акушерского анамнеза;

Впервые в Азербайджане применена система ДМГ для оценки состояния больных СД1 и СД2;

Впервые в Азербайджане в результате применения системы ДМГ показана частота встречаемости и клиническая значимость патологически высоких и патологически низких величин глюкозы при СД1 и СД2;

Впервые в Азербайджане показано значение ДМГ как фактора контроля эффективности применения инсулиновых насосов.

Практическая ценность.

Показана возможность и целесообразность применения ДМГ для оценки состояния регуляции глюкозы у больных СД в амбулаторных условиях; Показана высокая частота гипогликемических состояний, в том числе у больных СД2, получающих лечение ПССП;

Показана эффективность ДМГ в выявлении чрезмерных повышений глюкозы, в том числе постпрандиальных, и последующей их коррекции; Показана возможность объективного сравнения между собой, с определением статистической значимости различий, результатов обследования с помощью ДМГ одного и того же больного, проведенных в разное время;

Показана возможность объективного сравнения между собой, с определением статистической значимости различий, результатов обследования с помощью ДМГ разных больных;

Показана возможность нормального зачатия, нормального течения и исхода беременности даже при наличии лабильного СД1 и тяжелого акушерского анамнеза;

Показана эффективность применения инсулиновой помпы для коррекции регуляции глюкозы при СД.

Апробация работы: Результаты работы доложены на:

1-х Международных курсах постдипломного образования Европейской Ассоциации по Изучению Сахарного Диабета. Санкт-Петербург, Российская Федерация, 27-29 апреля 2007 года; 5 –м Международном симпозиуме «Диабет и беременность» Соренто, Италия 26-28 марта 2009 г.; Первой Республиканской конференции по метаболическому синдрому, Баку, Азербайджан 12 мая 2010 г.; 49 Национальном Диабетическом Конгрессе Анталия, Турция 17-21 апреля 2013 г.; Заседаниях Научного Общества Эндокринологов Азербайджанской Республики (НОЭ) от 25 января 2008 года и 30 октября 2009 года (Баку, Азербайджан); Международной конференции “Современные аспекты управления сахарным диабетом типа 2”, Баку, Азербайджан, 18 февраля 2012 г.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования внедрены: в курс обучения студентов АМУ; в работу VM Центра Эндокринологии, Диабета и Метаболизма; в работу клиники Туси.

ПУБЛИКАЦИИ. По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ. Диссертация изложена на 204 страницах машинописного текста, включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 63 рисунками. Библиографический указатель включает 294 источников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты 56 исследований, проведенных в VM центре Эндокринологии, Диабета и Метаболизма в 2006-2010 гг.

Среди обследованных было 2 человека (1 мужчина и 1 женщина) с предиабетом, наличие которого было установлено в соответствии со Стандартами по Медицинскому Уходу при Диабете АДА 2010 года. У 54 (21 мужчина и 33 женщины) обследованных имелся СД. Все больные СД1 получали инсулинотерапию. Из 31 больного СД2, 11 человек получали лечение пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), 4 - комбинированную терапию (ПССП + инсулин) и 16 человек получали инсулинотерапию.

При проведении ДМГ с помощью аппарата CGMS (MedtronicMiniMedInc, USA) использовался подкожный сенсор. В сенсоре, при наличии контакта с глюкозой, на основе глюкозооксидазного метода происходит генерирование электронов, что позволяет вычислить содержание глюкозы в межклеточной жидкости. Исследования производятся каждые 10 секунд, затем определяется средний уровень глюкозы за 5 минут. Таким образом, в

течение суток проводится 288 определений уровня глюкозы. Компьютер регистрирует порядковый номер каждого определения глюкозы, величину уровня глюкозы. С помощью одного сенсора исследование могло проводиться непрерывно в течение 3 суток. Результаты исследования через комстанцию передаются на компьютер.

На основании полученных данных с помощью специальной программы компьютером создается отчет, в котором представляются данные о среднем уровне глюкозы, минимальных и максимальных величинах глюкозы, размахе колебаний глюкозы (разность максимальной и минимальной величин глюкозы), количестве определений глюкозы и т.д.

В ходе исследования у больной С.Н. была применена инсулиновая помпа DANA компании SOIL (Республика Корея).

Статистический анализ проводилось с помощью стандартной компьютерной программы Excel. Определяли также ошибку средней, процент и ошибку процента (Лакин Г.Ф., 1990). В ходе статистического анализа использовались также корреляционный анализ, метод Фишера (Лакин Г.Ф., 1990; Гублер Г.В., 1978). Для оценки состояния регуляции глюкозы применялась формула Schlichtkrull и соавт. (Schlichtkrull et al., 1965).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Был проведен ретроспективный анализа результатов применения CGMS для оценки состояния 54 больных сахарным диабетом (СД) типа 1 (СД1) и типа 2 (СД2). Уровни глюкозы ниже 70 мг/дл имели место у 50% обследованных, причем низкие уровни глюкозы в среднем отмечались в течение 1,1 часа или 66,24 минуты. Столь длительные гипогликемии могут привести к самым тяжелым осложнениям, в частности, со стороны нервной системы (Rosenthal J.M. et al., 2001; Mcaulay V. et al., 2006; Wright A.D. et al., 2006; ADA, 2009). У больных с гипогликемиями отмечены более низкие средние величины глюкозы ($152,7 \pm 41,46$ мг/дл и $187,6 \pm 40,62$ мг/дл; $P < 0,01$); более низкие минимальные уровни глюкозы ($48,3 \pm 10,29$ мг/дл и $98,6 \pm 30,94$ мг/дл; $P < 0,001$) и более высокий диапазон колебаний глюкозы ($260,0 \pm 71,85$ мг/дл и $207,2 \pm 61,52$

мг/дл; $P < 0,01$) по сравнению с больными не имевшими гипогликемий. Наличие более высокого диапазона колебаний уровня глюкозы у больных с гипогликемиями может рассматриваться в качестве дополнительного фактора риска развития хронических осложнений сахарного диабета (Gross T.M. et al., 2000).

Оптимальные (от 70 мг/дл до 179 мг/дл), как и высокие (180 мг/дл и более) уровни глюкозы имели место у 98,1% больных. Высокие уровни глюкозы имели место в течение 8,9 часа (534,24 минуты). Столь длительная гипергликемия является основой для развития хронических осложнений диабета (DCCT ResearchGroup, 1993; UKPDS Group, 1998; ADVANCE CollaborativeGroup, 2008).

На следующей стадии исследования 54 больных СД были разделены на 3 группы: Больные СД2 на пероральных сахароснижающих препаратах (ПССП),- группа 1; Больные СД2 на монотерапии инсулином и комбинированной терапии инсулин + пероральные препараты,- группа 2; Больные СД1 на монотерапии инсулином,- группа 3.

Проведенный анализ показал, что стандартные показатели, автоматически вычисляемые при ДМГ, такие как средние уровни глюкозы, минимальные и максимальные уровни глюкозы, диапазон колебаний глюкозы не позволили выявить сколько-нибудь существенных различий между тремя рассматриваемыми группами больных (лишь диапазон колебаний гликемии был статистически значимо выше в группе 3, чем в группе 1). По нашему представлению подобные результаты были получены потому, что при анализе данных использовался относительно небольшой объем материала: в группе 1 $n=11$, в группе 2 $n=20$, а в группе 3 $n=24$.

В то же самое время метод CGMS позволяет работать с огромным объемом информации. Так, в группе 1 имелись данные 7611 определений глюкозы, в группе 2 – 13877 определений глюкозы, а в группе 3 – 17245 определений глюкозы. Таким образом, возникает противоречие между возможностями метода предоставить статистическую информацию и степенью использования этих возможностей. Искусственное уменьшение объема информации не позволяет выявить имеющиеся статистические тенденции. Так, при использовании полного объема информации, то есть определении

искомых показателей исходя из общего количества анализов, а не из количества обследованных, низкие (менее 70 мг/дл) уровни глюкозы имели место в 90 анализах группы 1, 465 анализах группы 2 и в 1243 анализах группы 3. В группе 1 средний уровень показателей менее 70 мг/дл был равен $58,7 \pm 6,98$ мг/дл, в группе 2 - $52,3 \pm 11,55$ мг/дл, в группе 3 - $53,3 \pm 10,37$ мг/дл. Статистически значимыми ($p < 0,001$) были различия между группой 1 и группой 2, а также между группой 1 и группой 3 ($p < 0,001$). Различия между группами 2 и 3 не достигли необходимой степени статистической значимости ($p > 0,05$). Таким образом, гипогликемии были наименее глубокими в группе 1, наиболее глубокими – в группе 2, то есть при сахарном диабете типа 2 на инсулинотерапии. Гипогликемии в группе 3 были чуть менее глубокими, чем в группе 2, однако различия не были статистически значимы.

Полученные данные позволяют считать, что методика использования полного объема информации ДМГ, представленная в данной работе, при ее использовании наряду со стандартным отчетом аппарата CGMS позволяет оптимизировать анализ групповых данных, повышая их информативность.

Проведенный нами предварительный анализ позволил предположить, что, имеет место тенденция к увеличению межсуточных расхождений в величинах показателей глюкозы по мере ухудшения состояния регуляции контроля глюкозы. То есть различия между величинами глюкозы у одного и того же обследованного в одно и то же время различных суток исследования должны увеличиваться по мере прогрессирования недостаточности островков Лангерганса. Исходя из этого, нами был разработан показатель, который назван индекс ΔG и, который можно было бы применить для оценки стабильности гомеостаза глюкозы. Абсолютным условием для применения данного показателя является использование системы ДМГ.

Целью данного раздела работы является описание предлагаемого индекса ΔG и изучение его качественных характеристик.

Индекс ΔG при проведении CGMS в течение 3 суток и при условии определения величин глюкозы каждые 5 минут вычисляется по следующей формуле:

$$\Delta G = (\Delta G_1 + \Delta G_2) / (n_1 + n_2);$$

где $\Delta G1$ – показатель суммы абсолютных величин разности между величинами глюкозы в соответствующие периоды времени в 1-е и 2-е сутки исследования; $\Delta G2$ - показатель суммы абсолютных величин разности между величинами глюкозы в соответствующие периоды времени в 2-е и 3-и сутки исследования; $n1$ – количество показателей абсолютных величин разности между величинами глюкозы 1-х и 2-х суток; $n2$ - количество показателей абсолютных величин разности между величинами глюкозы 2-х и 3-х суток.

$\Delta G1$ и $\Delta G2$ вычисляются по следующим формулам:

$$\Delta G1 = (\Delta G1_1 + \Delta G1_2 + \Delta G1_3 + \dots \Delta G1_{288});$$

$$\Delta G2 = (\Delta G2_1 + \Delta G2_2 + \Delta G2_3 + \dots \Delta G2_{288});$$

где $\Delta G1_1$ ($\Delta G2_1$) – значение величины абсолютной разности между показателями глюкозы в анализе с порядковым номером 1, ($\Delta G1$ – для 1-х и 2-х суток, а $\Delta G2$ – для 2-х и 3-х суток); $\Delta G1_2$ ($\Delta G2_2$) - значение величины абсолютной разности между показателями глюкозы в анализе с порядковым номером 2 и так далее до $\Delta G1_{288}$ ($\Delta G2_{288}$) - значения величины абсолютной разности между показателями глюкозы в анализе с порядковым номером 288 (максимальное количество определений глюкозы в сутки во время ДМГ).

Представим расчет данного индекса для отрезка гликемического профиля больного С.А. с СД2, получающего лечение ПССП.

В таблице 1 представлен отрезок гликемического профиля указанного выше больного.

В таблице 1 обращает на себя внимание отсутствие данных о величине глюкозы за №5 в третьи сутки исследования. Такие случаи возможны и их появление бывает обусловлено либо окончанием времени мониторинга, либо перерывом в мониторинге, произошедшим по каким-либо техническим причинам. В связи с отсутствием указанной выше информации, графа 5 в колонке 7 не заполняется. Как видно из таблицы 1, (колонки 6 и 7) анализируемые показатели могут быть как положительными, так и отрицательными. Так, например, в измерении №1 различия в величине глюкозы между 1-ми и 2-ми сутками (колонка 6) равны «+26 мг/дл», тогда как различия между 2-ми и 3-ми сутками (колонка 7) составили «-14 мг/дл».

Таблица 1.

Отрезок гликемического профиля больного С.А. с СД2, получавшего лечение ПССП

№ ИГ*	Время	Дата			$G1_n - G2_n$ (мг/дл)	$G2_n - G3_n$ (мг/дл)
		$G1_n^{**}$ (мг/дл)	$G2_n^{**}$ (мг/дл)	$G3_n^{**}$ (мг/дл)		
1	2	3	4	5	6	7
1	21:43	174	200	186	+26	-14
2	21:48	174	209	189	+35	-20
3	21:53	174	217	191	+43	-26
4	21:58	172	219	193	+47	-26
5	22:03	170	226		+56	

** № ИГ – порядковой номер исследования глюкозы; ** $G1_n$ ($G2_n$, $G3_n$) – величины глюкозы в данный момент времени первого (второго, третьего) дней исследования.*

На следующем этапе все величины, представленные в колонках 6 и 7 должны быть преобразованы в абсолютные. Затем абсолютные значения разностей между показателями глюкозы суммируются, что позволяет получить величины $\Delta G1$ и $\Delta G2$.

На рис. 1 представлены данные о средних величинах индекса ΔG в группах предиабета, СД2 на ПССП, СД2 на инсулинотерапии и комбинированной (ПССП+инсулинотерапия), СД1 на монотерапии инсулином.

Как видно из рис.1, наименьшие величины индекса ΔG : $17,8 \pm 0,44$ мг/дл, то есть наибольшая степень стабильности при ежесуточной регуляции глюкозы, имели место в группе 1 – группе предиабета ($n=2$). Группа больных СД2, получающих терапию ПССП – группа 2 ($n=11$), характеризовалась более высокими показателями индекса ΔG : $39,5 \pm 0,49$ мг/дл. Различия между показателями группы 1 и группы 2 были высокозначимы: $p < 0,001$).

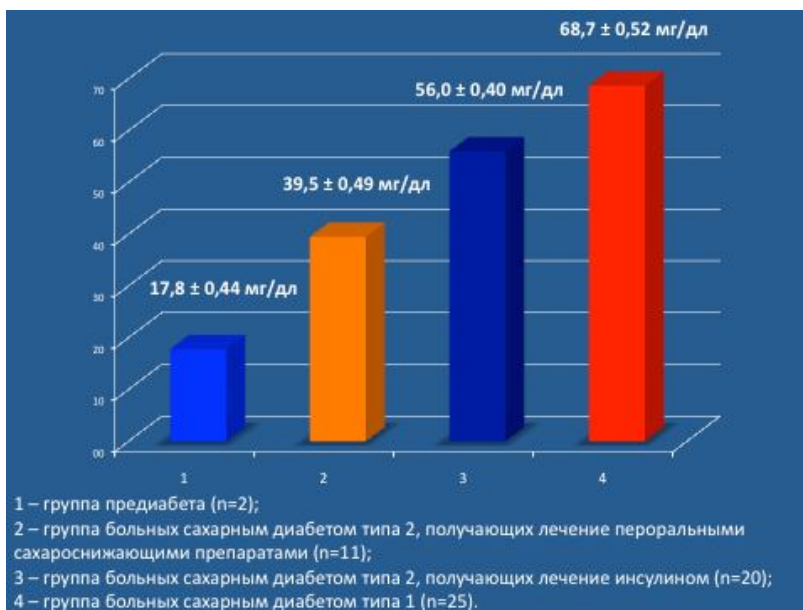


Рис.1. Средние величины индекса ΔG в группе предиабета, группе больных СД 2, получающих лечение ПССП и, группе больных СД 2, получающих лечение инсулином и в группе больных СД 1.

В группе больных СД 2, получающих инсулинотерапию, - в группе 3 (n=20) индекс ΔG был равен $56,0 \pm 0,40$ мг/дл. Различия с показателями группы 1 и группы 2 были статистически высокозначимы (в обоих случаях $p < 0,001$). Наиболее высокими величинами индекса ΔG, то есть наиболее низкой стабильностью межсуточной регуляции глюкозы, характеризовалась группа 4 – группа больных СД 1 (n=25). Средний уровень ΔG в группе 4 был равен $68,7 \pm 0,52$ мг/дл и был статистически значимо выше, чем в группах 1, 2 и 3 (во всех случаях $p < 0,001$). Таким образом, разработанный нами индекс ΔG является показателем степени стабильности контроля глюкозы, может применяться при проведении у больных ДМГ и позволяет четко дифференцировать между собой группы больных с различной степенью поражения системы регуляции глюкозы.

Объективное сравнение между собой результатов обследования различных больных, зачастую, вызывает определенные

сложности. Для того, чтобы продемонстрировать возможность использования индекса ΔG для сравнения между собой показателей различных больных, нами было проведено вычисление величин этого индекса для 11 больных СД2, получающих лечение ПССП.

Величины индексов у обследованных находились в пределах от $21,3 \pm 0,73$ мг/дл до максимума в $70,4 \pm 2,43$ мг/дл. Статистически значимыми не были различия между величинами индекса ΔG у больных №1 и №2; №2 и №3; №6 и №7; №6 и №8; №9 и №10. Во всех остальных случаях различия между величинами индекса ΔG были статистически значимы.

Таким образом, индекс ΔG позволил объективизировать сравнение между собой данных о контроле глюкозы у различных больных.

Как уже отмечалось выше, колебания уровней глюкозы у больных СД больше и менее предсказуемы, чем у людей без диабета. У некоторых больных диабетом эти колебания становятся практически неуправляемы и вызывают резкие нарушения в повседневной жизни. Такие случаи относят к «BrittleDiabetes» («Хрупкий диабет» или «Лабильный диабет»). Особую проблему представляют больные с диабетом и беременностью (Əliyeva E.M., Mirzəzadə V.A., Abdullayeva N.E., 2006).

В VM Центр Эндокринологии, Диабета и Метаболизма обратилась больная N.S. 24 лет с давностью СД1 в 10 лет. Из осложнений СД у больной имелись непролиферативная диабетическая нейропатия обоих глаз, диабетическая катаракта обоих глаз, периферическая диабетическая нейропатия, автономная диабетическая нейропатия. В анамнезе у больной 4 беременности, одна из которых закончилась спонтанным абортom, две – мертворождениями, 1 – рождением ребенка, который умер через три дня после рождения.

Основной целью обращения больной в VM центр было желание родить здорового ребенка. Причем мотивация была чрезвычайно высока. Больная не только сама очень хотела иметь ребенка, но и считала, что в случае неудачных родов возможно расторжение брака, которое для нее было абсолютно неприемлемо в силу ее отношения к супругу и в силу традиций, в которых она была воспитана.

Больная была обследована, обучена самоконтролю в рамках которого проводились ежедневные множественные определения гликемии и ежемесячный контроль HbA1c. Больная была лечению

диабета с помощью инсулиновой помпы (DANA, Sooil, Корея). После нормализации уровня HbA1c, были проведены успешные операции катаракты на обоих глазах и больная была подготовлена к беременности. До начала лечения с помощью инсулиновой помпы и во время беременности было проведено исследование ДМГ с помощью аппарата CGMS (Medtronic, США).

До начала обучения и ежедневного множественного самоконтроля глюкозы уровень HbA1c был равен 9,2%. В начале беременности HbA1c был равен 6,8%, в течение беременности он находился в пределах от 6,0% до 7,1% и в среднем составил $6,5 \pm 0,55\%$.

В динамике разброс величин глюкозы у больной значительно снизился, хотя и не достиг оптимального уровня. Средний уровень глюкозы составил во время первого обследования на CGMS $181,1 \pm 3,25$ мг/дл (n= 730). Во время второго обследования средний уровень глюкозы был равен $111,5 \pm 1,84$ мг/дл (n= 717).

Индекс ΔG во время первого обследования на CGMS составил $96,9 \pm 3,79$ мг/дл, а во время повторного обследования – $51,9 \pm 2,55$ мг/дл. Различия между результатами двух обследований были статистически значимы ($p < 0,001$). Таким образом, полученный результат свидетельствует о целесообразности применения индекса ΔG для контроля состояния регуляции глюкозы при повторных обследованиях одного и того же больного.

Беременность у больной N.S. в результате операции Кесарева сечения завершилась рождением здорового ребенка весом 3,4 кг и ростом 51 см. В настоящее время ребенок нормально развивается. Несколько месяцев назад у нее родился второй ребенок.

СД и артериальная гипертензия являются тесно связанными заболеваниями (Əzizov V.A., Mirzəzadə V.A., Əsgərov M.M., 2006). Патофизиологический базис взаимосвязей между СД и артериальной гипертензией до сих пор не может считаться достаточно изученным. Задачей данного раздела нашего исследования было изучить взаимосвязь между показателями контроля диабета у больных с СД2, определяемыми с помощью ДМГ и АД. Обследование проведено у 18 больных СД 2 (9 мужчин и 9 женщин), из которых у 8 мужчин и 6 женщин с артериальной гипертензией. Систолическое артериальное давление (САД) у обследованных больных находилось в пределах от 120 мм.рт.ст. до 175 мм.рт.ст. и в среднем составило $140,3 \pm 16,84$ мм.рт.ст. Диастолическое артериальное давление (ДАД) находилось в пределах от 80 до 105 мм.рт.ст. и в среднем было равно $87,5 \pm 8,27$

мм.рт.ст. Средний уровень глюкозы в межклеточной жидкости составил $169,9 \pm 40,95$ мг/дл и находился в пределах от 106 мг/дл до 272 мг/дл.

На рис. 2 представлены данные о взаимосвязи между максимальным уровнем глюкозы и САД, а также максимальным уровнем глюкозы и ДАД в анализируемой группе больных.

Как видно из рис.2, максимальный уровень глюкозы положительно и статистически значимо коррелировал с САД ($r = +0,32$; $P < 0,05$). Также имела место положительная и статистически значимая корреляция между максимальным уровнем глюкозы и ДАД ($r = +0,43$; $P < 0,05$).

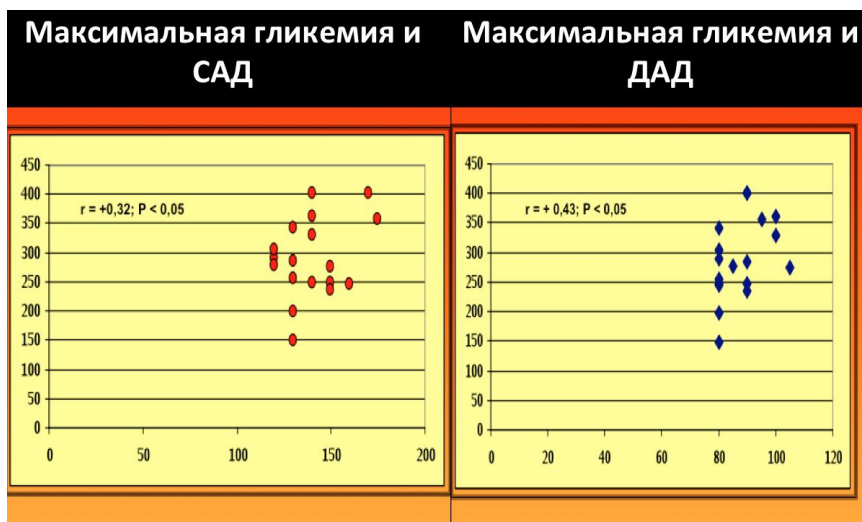


Рис. 2. Взаимосвязь между максимальным уровнем глюкозы в межклеточной жидкости (по данным CGMS) и уровнем САД и ДАД.

С помощью корреляционного анализа была выявлена взаимосвязь между средним уровнем глюкозы и ДАД ($r = +0,50$; $p < 0,05$).

Выявленные корреляции могут рассматриваться как базис для понимания взаимосвязей между СД и артериальной гипертензией.

ВЫВОДЫ

1. Среди 54 обследованных методом ДМГ больных сахарным диабетом типа 1 и типа 2 низкие уровни глюкозы (ниже 70 мг/дл) встречались у 50% обследованных, причем среднее время, в течение которого они имели место составило $4,6 \pm 7,78\%$ от всего времени исследования. Оптимальные уровни глюкозы (от 70 мг/дл до 179 мг/дл) имели место у 98,1% больных и среднее время, в течение которого они имели место, составило 58,3% от всего времени исследования. Высокие уровни глюкозы (более 180 мг/дл) также были отмечены у 98,1%, а среднее время их наличия составило 37,1%.
2. Не было выявлено статистически значимых различий в частоте встречаемости низких уровней глюкозы среди больных сахарным диабетом типа 1 и типа 2 ($55,6 \pm 9,74\%$ и $44,4 \pm 9,74\%$ соответственно; $P > 0,05$). Больные с гипогликемиями при сравнении с больными без гипогликемий отличались более низкими средними величинами глюкозы ($152,7 \pm 41,46$ мг/дл и $187,6 \pm 40,62$ мг/дл; $P < 0,01$); более низкими минимальными уровнями глюкозы ($48,3 \pm 10,29$ мг/дл и $98,6 \pm 30,94$ мг/дл; $P < 0,001$) и более высоким диапазоном колебаний глюкозы ($260,0 \pm 71,85$ мг/дл и $207,2 \pm 61,52$ мг/дл; $P < 0,01$). Таким образом, больные с гипогликемиями имели не только повышенный риск индуцированных гипогликемиями поражений центральной нервной системы, но и повышенный риск обусловленного значительными колебаниями глюкозы, развития хронических осложнений диабета.
3. Такие показатели ДМГ как средний уровень глюкозы, минимальный и максимальный уровни глюкозы, индекс Schlichtkrull имеют определенную информативность, однако не позволяют дифференцировать между собой все группы обследованных;
4. Разработан показатель, названный индекс ΔG , отражающий межсуточную вариабельность регуляции глюкозы. Индекс ΔG может использоваться как для сравнения регуляции глюкозы по результатам CGMS у различных больных, у одного и того же больного при повторных обследованиях, а также для сравнения между собой групп больных. Индекс ΔG единственный из всех анализировавшихся показателей позволил с необходимой степенью статистической значимости дифференцировать между собой все группы обследованных: группу предиабета, группу СД2 на ПССП, группу СД2 на инсулинотерапии и группу СД1;

5. У больных сахарным диабетом типа 2 выявлена положительная взаимосвязь между показателями регуляции глюкозы по данным ДМГ и артериальным давлением ($P < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для контроля регуляции глюкозы у больных сахарным диабетом необходимо проведение ДМГ, позволяющего выявить слабости контроля и оптимизировать лечебную тактику. При этом проведение ДМГ:целесообразно как у больных сахарным диабетом типа 1, так и у больных сахарным диабетом типа 2 (вне зависимости от того получают ли они лечение пероральными сахароснижающими препаратами или лечение инсулином) для выявления скрытых гипогликемий;абсолютно показано у больных с нормогликемией или субнормальными показателями гликемии перед сном и гипергликемией натощак, так как является методом который позволяет абсолютно точно дифференцировать между собой синдром Самонджи и «феномен зари»; эффективно у больных с нормогликемией натощак (или близкими к нормальным показателями гликемии натощак) и повышенным уровнем HbA1c, так как оно будет способствовать выявлению периодов повышенногоуровня глюкозы;
2. Для оценки результатов ДМГ целесообразно анализировать следующие показатели: средний уровень глюкозы в течение суток, максимальные и минимальные уровни глюкозы, диапазон вариации глюкозы % показателей ниже нормы, % показателей в пределах нормы и % показателей выше нормы,- то есть те стандартные показатели, которые предлагаются протоколом CGMS и могут быть автоматически получены при распечатке результатов исследования, а также индекса Schlichtkrull и разработанного нами индекса ΔG ;
3. Применение индекса ΔG позволит эффективно сравнивать между собой как результаты, полученные в группах больных, так и результаты отдельных обследованных, а также результаты одного и того же больного, полученные в разное время.
4. При проведении научных исследований и сравнении между собой средних величин глюкозы во время ДМГ в группах больных, целесообразно рассматривать имеющиеся средние величины глюкозы за сутки у 1 больного не как результата одного обследованного ($n=1$), а как результат множественных 288 (или меньше) исследований глюкозы в сутки ($n=288$ или менее);

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Mirzazada M.V. Correlations between some parametrs of glucose control and blood pressure studied by continious glucose monitoring system / First International EASD Postgraduate Course in Clinical Diabetes. Russia, St.Petersburg, 27-29 April 2007, Programme& AbstractsBook, p.21.
2. Мирзазаде М.В. Применение системы длительного мониторингирования глюкозы для оценки ее регуляции у больных сахарным диабетом // Вестник Эндокринологии (Казахстан), 2009, т.3, №15, с.3-5.
3. Mirzazada M.V., Melikova S.M. Insulin pump therapy in case of brittle diabetes and pregnancy. Poster presentation. 5th International symposium on Diabetes and Pregnancy. Sorrento, Italy, March 26-28, 2009. <http://www.kenes.com/diabetes-pregnancy>
4. Мамедгасанов Р.М., Мирзазаде М.В. Влияние гипогликемических состояний на результаты длительного мониторингирования содержания глюкозы в крови // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2010, N1, с.99-104.
5. Мирзазаде М.В. Применение аппарата CGMS для оценки состояния контроля глюкозы у больных с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом и без такового / Metabolik sindrom üzrə birincirespublikakonfransı Bakı 2010, 12 may, s. 25-28.
6. Мирзазаде М.В. Оптимизация оценки результатов длительного мониторингирования глюкозы для групп больных // Ліки України 2011, №6, с.90-92.
7. Мирзазаде М.В. Сахарный диабет: медицинские, социальные, психологические, экономические аспекты // Биомедицина, 2011, №1, с.12-17.
8. Мирзазаде М.В. Межсуточная вариация глюкозы при предиабете и диабете: данные длительного мониторингирования глюкозы. // Azərbaycan Metabolizm jurnalı, 2011, cild 12, №4, 22-30.
9. Мирзазаде М.В. Анализ эффективности применения некоторых статистических показателей для оценки результатов длительного мониторингирования глюкозы. // Sağlamlıq, №3, 2012, 102-104.
10. Мирзазаде М.В. Определение глюкозы в моче и его значение для клинической и профилактической диабетологии. // Azərbaycan Metabolizm jurnalı, 2011, cild 13, №1, 10-16.
11. Mirzazada V.A., Mammadhasanov R.M., Mirzazada M.V. Evaluation of day glucose control: new approach to analysing of CGMS rezalts. Oral presentation. 49th National Diabetes Congress, 17-21 April 2013, Antalya, Turkey, Abstract book p.148

**ŞƏKƏRLİ DİABETLƏ XƏSTƏLƏRİN METABOLİZMİNİN
VƏZİYYƏTİNİN QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİNDƏ QLÜKOZANIN
DAVAMIYYƏTLİ MONİTORİNG SİSTEMİN ƏHƏMİYYƏTİ**

XÜLASƏ

Tədqiqatın məqsədi qlükozanın davamiyyətli monitorinqin (QDM) tədbiqinin üsulu ilə ambulator şəraitdə ŞD-in kontrolun öyrənilməsi, QDM zamanı alınan nəticələrin qiymətləndirilmə metodların optimizasiyası, ŞD xəstələrdə QDM nəticəsində əldə edilən qlükemiyanın göstəricilərin və arterial təzyiqin arasında qarşılıqlı əlaqənin öyrənilməsidir.

Xəstələrin arasında 2 nəfərdə (1 kişi və 1 qadın) prediabet var idi (diaqnoz 2010-2013 ADA-nın Diabetə Tibbi Nəzarət Standartlarına uyğun təsdiq edilib). 54 nəfərdə (21 kişi və 33 qadın) ŞD mövcud idi. ŞD tip 1 düşər olanlar insulinterapiya alırdılar. ŞD tip 2 ilə olan 31 xəstələrdən 11 nəfər şəkəridüşürdən peroral preparatlar (ŞDPP) ilə müalicə alırdılar, 4 nəfər kombinə olunmuş terapiya (ŞDPP + insulin) və 16 nəfər insulinterapiya alırdı.

Qlükozanın davamiyyətli monitorinqi CGMS (Medtronic Mini Med Inc, USA) aparatın üsulu ilə aparılırdı.

ŞD xəstələrin 50%-də qlükozanın normadan aşağı səviyyələri (70 mq/dl-dən aşağı) rast gəlinirdi. Hipoqlikemiya ilə olan xəstələrdə digər xəstələrlə müqaisədə qlükozanın minimal göstəriciləri daha aşağı idi ($48,3 \pm 10,29$ mq/dl və $98,6 \pm 30,94$ mq/dl, $P 0,001$), qlükozanın səviyyə dəyişgənliyinin amplitudası isə daha böyük idi ($260,0 \pm 71,85$ mq/dl və $207,2 \pm 61,52$ mq/dl, $P 0,01$).

Buna əsasən belə nəticəyə gəlmək olar ki, hipoqlikemiya düşür olan xəstələrdə nəinki hipoqlikemiya ilə induksiya olunmuş MSS-in zədələnmə riski yüksəkdir, xətta qlükemiya səviyyəsinin çox əhəmiyyətli dəyişgənliyi nəticəsində diabetin xroniki fəsadların əmələ gəlmə riski də yüksəkdir.

ΔG indeks adlandırılan yeni göstərici yaradılıb. Bu göstərici qlükozanın sutkaarası requlyasiyasının variabilliyini əks edir. ΔG indeksin göstəriciləri müxtəlif xəstələrdə CGMS üsulu ilə qlükozanın requlyasiyası ilə müqaisə edilə bilər, həm müxtəlif xəstələr qruplarının müqaisəsində, həm də eyni xəstədə təkrar müayinələrin müqaisələrində. Bütün istifadə edilən göstəricilərdən ΔG indeksi eynənə göstəricidir hansı ki, lazımı statistik əhəmiyyətlə bütün xəstələr qrupları biri-biri ilə differensiya etməsini imkan

verdi: prediabet qrupu, ŞDPP-la müalicə alan ŞD2 xəstələr qrupu, insulinterapiya alan ŞD2 qrupu və ŞD1 xəstələr qrupu.

ŞD2 xəstələrdə QDM üsulu ilə əldə edilən məlumat göstərdi ki, qlükozanın requlyasiyası göstəricilərin və arterial təzyiqin arasında müsbət korrelyasiya var.

MURAD VALEH MİRZAZADA

THE IMPORTANCE OF CONTINEOUS GLUCOSE MONITORIRNG FOR THE ASSESMENT OF METABOLISM AT PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

SUMMARY

The purpose of the research was to examine the possibility to apply the system of glucose long-term monitoring (GLM) to control the DM in the condition of ambulance, to optimize the assessment methods of the data received by means of GLM, and to analyze the correlation of glycemia data, obtained by means of GLM and arterial pressure in diabetes patients.

Among the patients 2 persons (one male and one female) had prediabetes diagnosis, which was established in accordance with the Standards of Medical Care for Diabetes of ADA 2010-2013. In 54 patients examined (21 male and 33 female) was revealed the diabetes mellitus. All the patients with DM type 1 received insulin therapy. Out of 31 patients with DM type 2 the 11 patients received the treatment by means of peroral glucose decreasing agents (OGDA), 4 patients received combined therapy (OGDA + insulin), and 16 patients received insulin therapy.

Glucose long-term monitoring was carried out by means of CGMS apparatus (Medtronic Mini Med, USA).

Low levels of glucose in blood (less than 70 mg/dl) were revealed in 50% of all patients. In the patients who had hypoglycemia the minimal levels of glucose in blood were significantly lower than in patients without hypoglycemia ($48,3 \pm 10,29$ mg/dl and $98,6 \pm 30,94$ mg/dl appropriately, $P 0,001$). These patients also had more wide diapazone of glucose level shifting ($260,0 \pm 71,85$ mg/dl and $207,2 \pm 661,52$ mg/dl appropriately, $P 0,01$).

Thus, the patients who had hypoglicaemias had not only high risk of CNS disorders induced by hypoglicaemias but also hightened risk of diabetes chronic complications caused by significant fluctuation of glucose level.

There üas created special exponent which was named ΔG index. It reflects daily variability of glucose regulation. ΔG indeks can be used both for comparison of glucose regulation by means of CGMS in different patients, in the same patient for comparison of the results of repeated examinations, and for comparison of different groups of patients. ΔG indeks was single out of all analyzed exponents which allowed exactly differentiate (i.e. with statistical significanse) all groups of patients: prediabet group, patients with DM2 who

receive OGDA treatment, DM2 patients who receive insulin, and DM1 patient group.

There was revealed positive correlation between glucose regulation data obtained during GLM and arterial pressure in patients with DM2.

Kağız formatı 60x84 $\frac{1}{16}$.
Sifariş 492 Tiraj 100.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI
SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

MURAD VALEH oğlu MİRZƏZADƏ

**ŞƏKƏRLİ DİABETLİ XƏSTƏLƏRDƏ METABOLİZMİN
VƏZİYYƏTİNİN QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ ÜÇÜN
QLÜKOZANIN UZUNMÜDDƏTLİ MONİTORİNG
SİSTEMİNİN ƏHƏMİYYƏTİ**

3116.01 – Endokrinologiya

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru alimlik dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

Bakı – 2014