

Дисгликемия: палитра мнений или единство взглядов?

д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии им. В. Г. Вогралика ПИМУ,
зав. эндокринологическим отделением ГБУЗ НО НОКБ им. Н. А. Семашко,
гл.внештатный специалист-эндокринолог МЗ НО О. В. Занозина

11 октября 2018

Диагностические критерии
СД и других нарушений гликемии (ВОЗ 1999-2013)
Российские Клинические рекомендации, 2018

Время определения	Глюкоза цельной капиллярной крови, ммоль/л	Глюкоза венозной плазмы, ммоль/л
	норма	
Натощак и через 2 часа после ПГТТ	<5,6 <7,8	<6,1 <7,8
	СД	
натощак** Или через 2 часа после ПГТТ Или случайное определение	≥6,1 ≥11,1 ≥11,1	≥7,0 ≥11,1 ≥11,1
	Нарушенная толерантность к глюкозе	
Натощак (если определяется) и через 2 часа после ПГТТ	<6,1 ≥7,8 и <11,1	<7,0 ≥7,8 и <11,1
	Нарушенная гликемия натощак	
Натощак и через 2 часа после ПГТТ(если определяется)	≥5,6 и <6,1 <7,8	≥6,1 и <7,0 <7,8

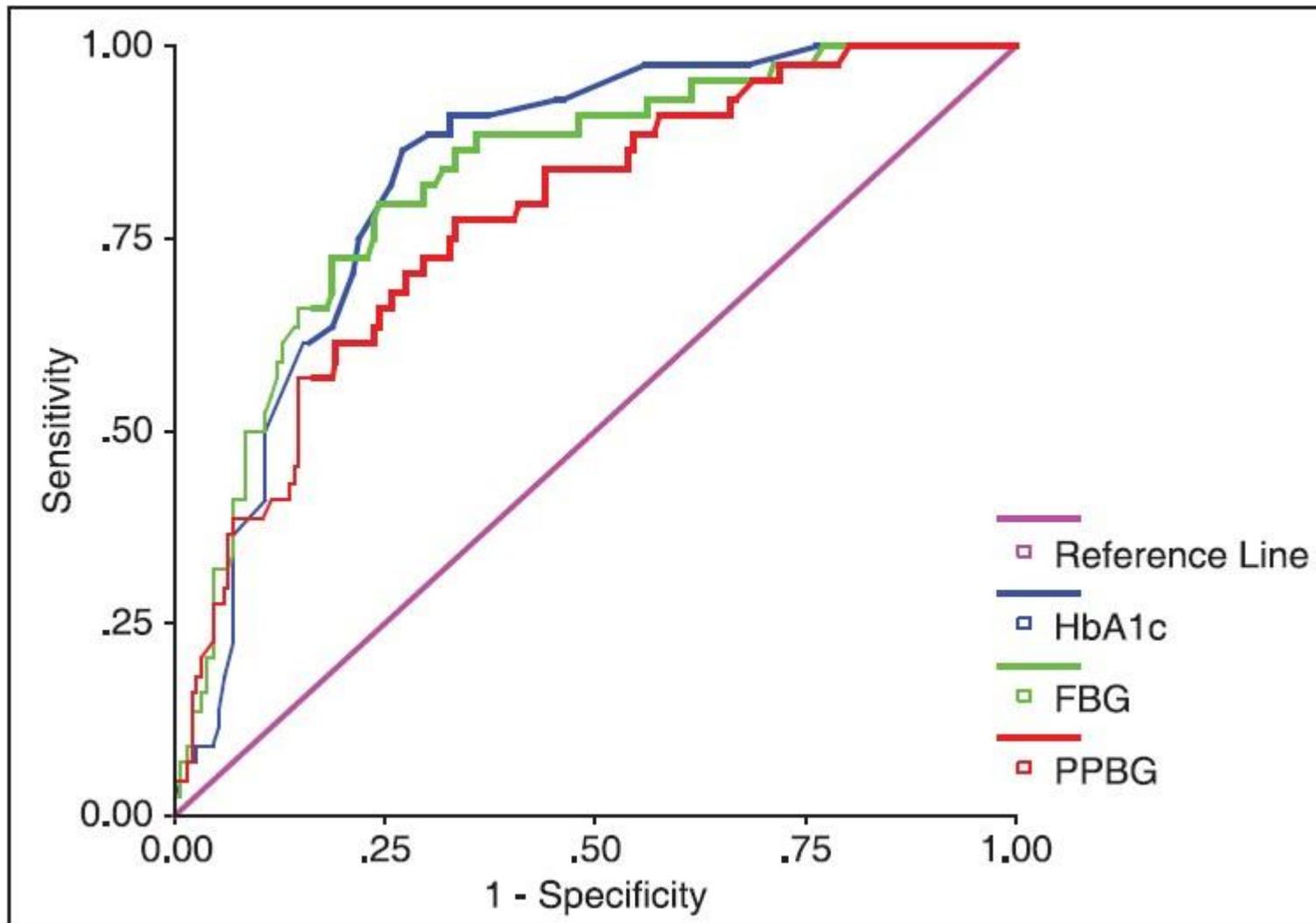
Диагностические критерии
 СД и других нарушений гликемии (ВОЗ 1999-2013)
 Российские Клинические рекомендации, 2018

Время определения	Глюкоза цельной капиллярной крови, ммоль/л	Глюкоза венозной плазмы, ммоль/л
	Норма у беременных	
Натошак и через 1 час после ПГТТ и через 2 час после ПГТТ		$<5,1$ $<10,0$ $<8,5$
	ГСД	
Натошак и через 1 час после ПГТТ и через 2 час после ПГТТ		$\geq 5,1$ и $<7,0$ $\geq 10,0$ $\geq 8,5$ и $<11,1$

ПОНЯТИЕ «ДИСГЛИКЕМИЯ»

включает в себя нарушения

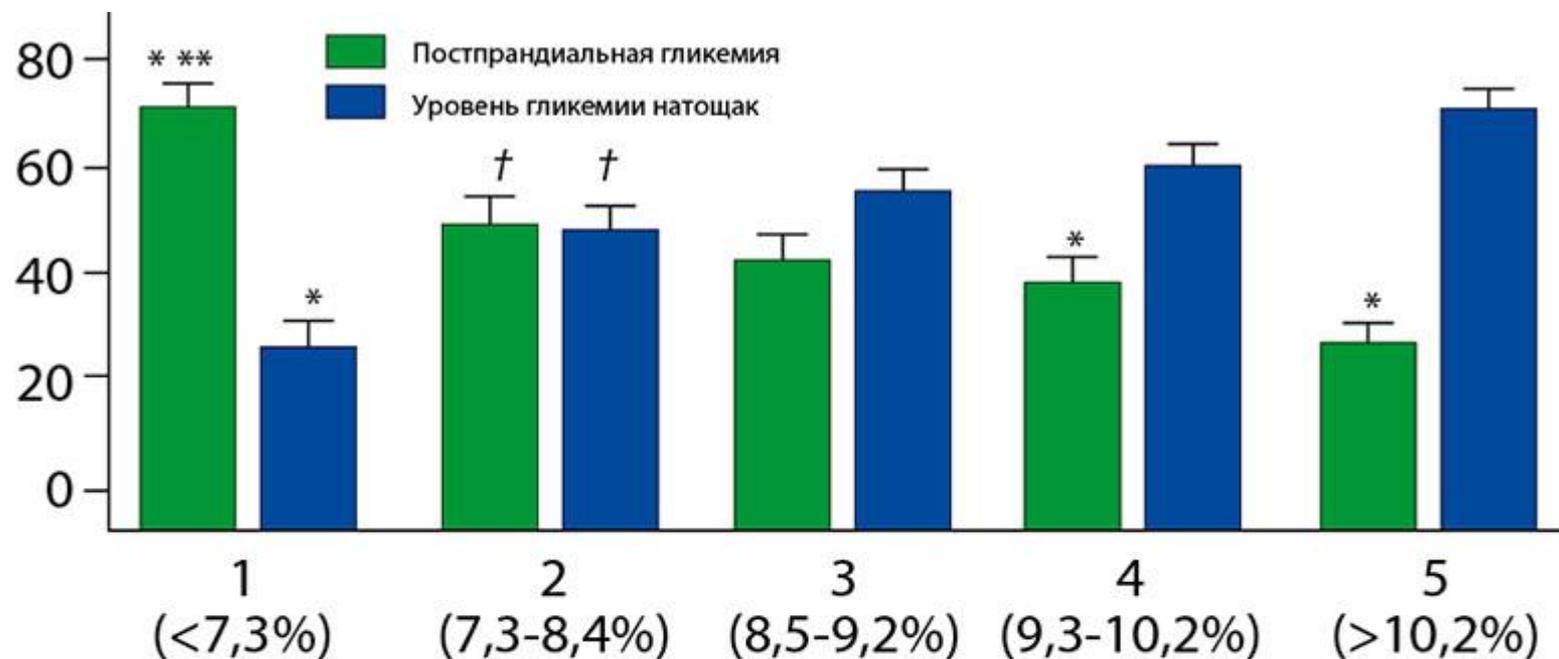
- гликированного гемоглобина (HbA1c),
- гликемии натощак,
- постпрандиальной гликемии
- вариабельность гликемии,
- гипогликемию



A comparative study of fasting, postprandial blood glucose and glycated hemoglobin for diagnosing diabetes mellitus in staff members of MMIMSR, Mullana, Ambala [Qazi Najeeb¹](#), [Jasbir Singh²](#), [Rajesh Pandey²](#), [Ruhi Mahajan²](#) Year : 2015 | Volume : 8 | Issue : 2 | Page : 158-164

Parameters	FBG	PPBG	HbA1c
FBG			
Pearson correlation coefficient	—	0.811**	0.725**
PPBG			
Pearson correlation coefficient	0.811**	—	0.723**
IDRS			
Pearson correlation coefficient	0.373**	0.452**	0.444**

**Correlation is significant at the 0.01 level (two-tailed), FBG: Fasting blood glucose, PPBG: Postprandial blood glucose, IDRS: Indian Diabetes Risk Score



(Monnier L. с соавт. Diabetes Care. 2003; 26 (3): 881-885)

Примечания: * Достоверное различие между гликемией натощак и постпрандиальной гликемией (парный t-тест).

** Достоверное различие, по сравнению со всеми остальными квинтилями (ANOVA).

† Достоверное различие, по сравнению с квинтелем 5 (дисперсионный анализ ANOVA).

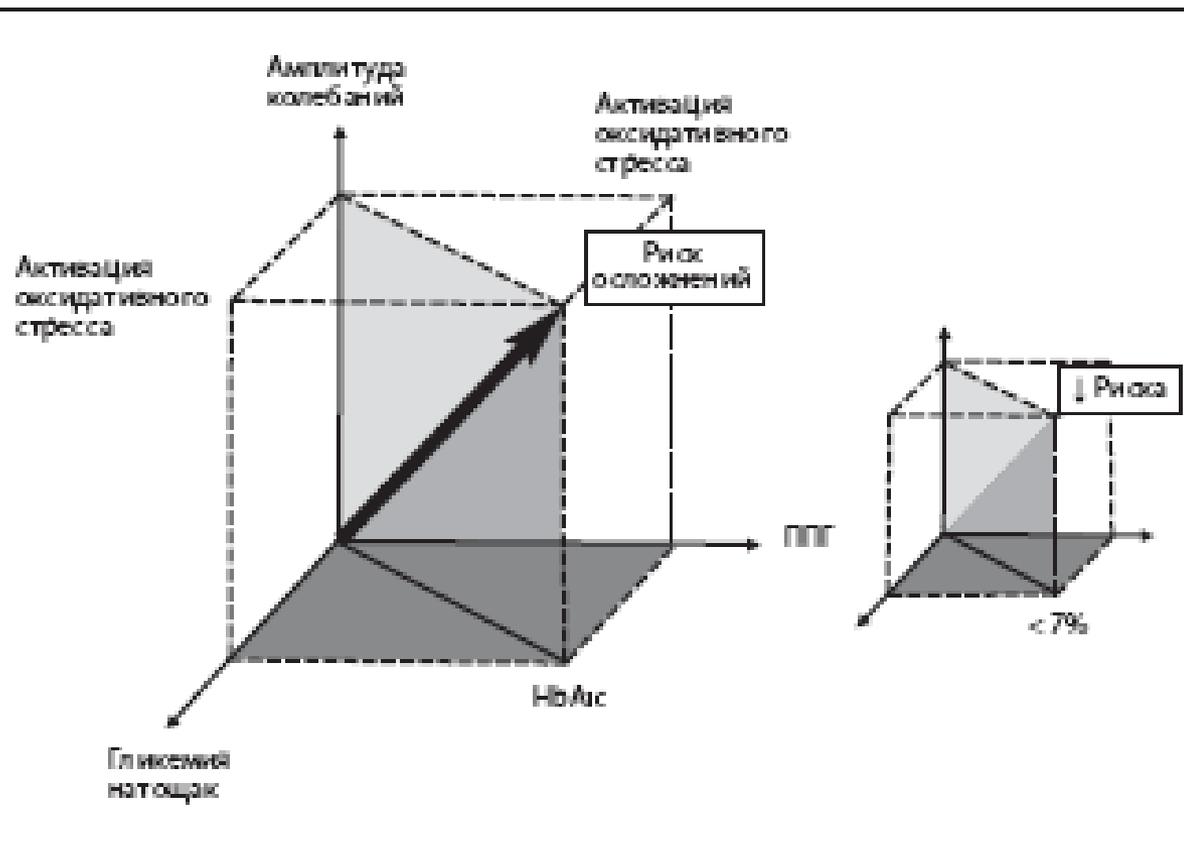
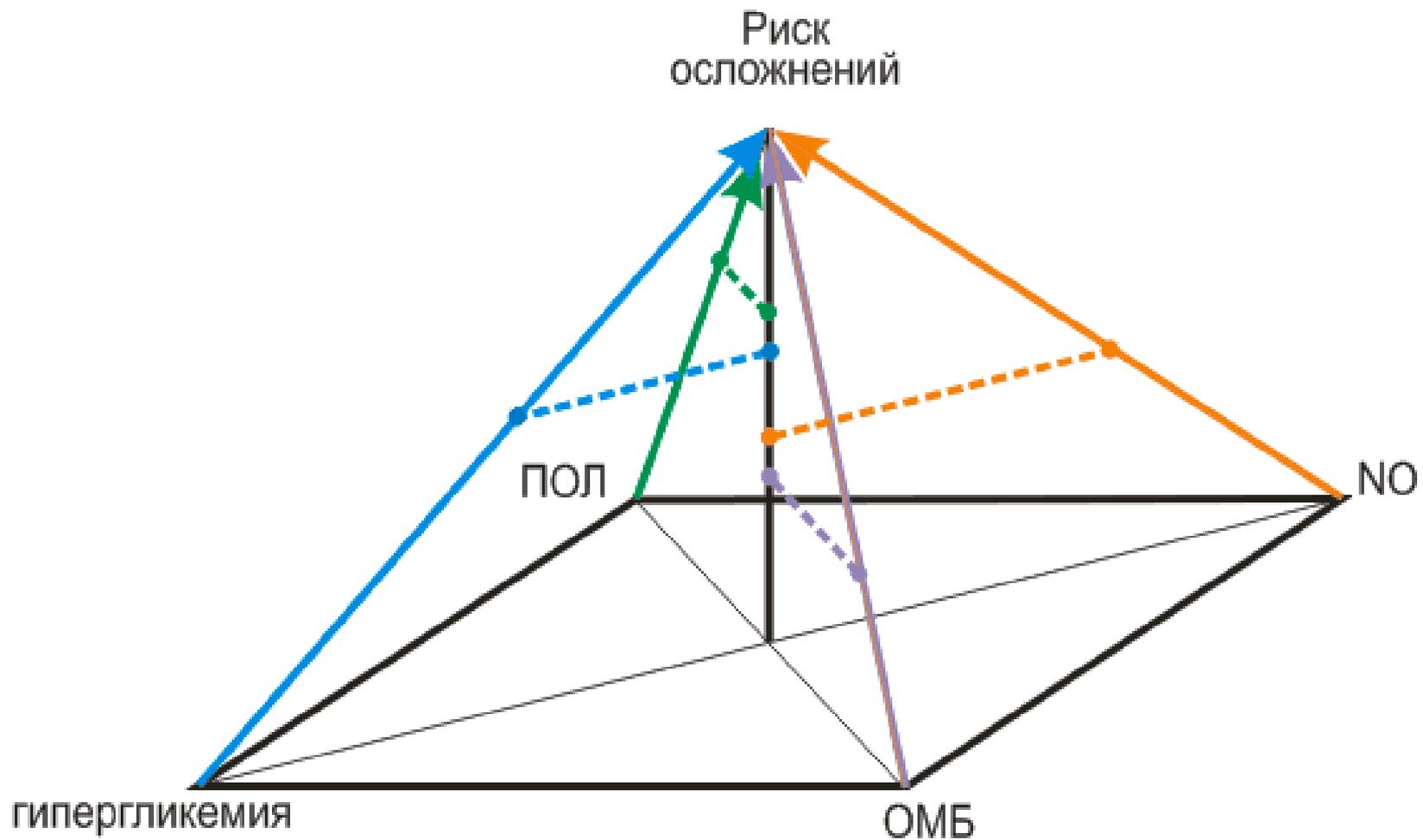


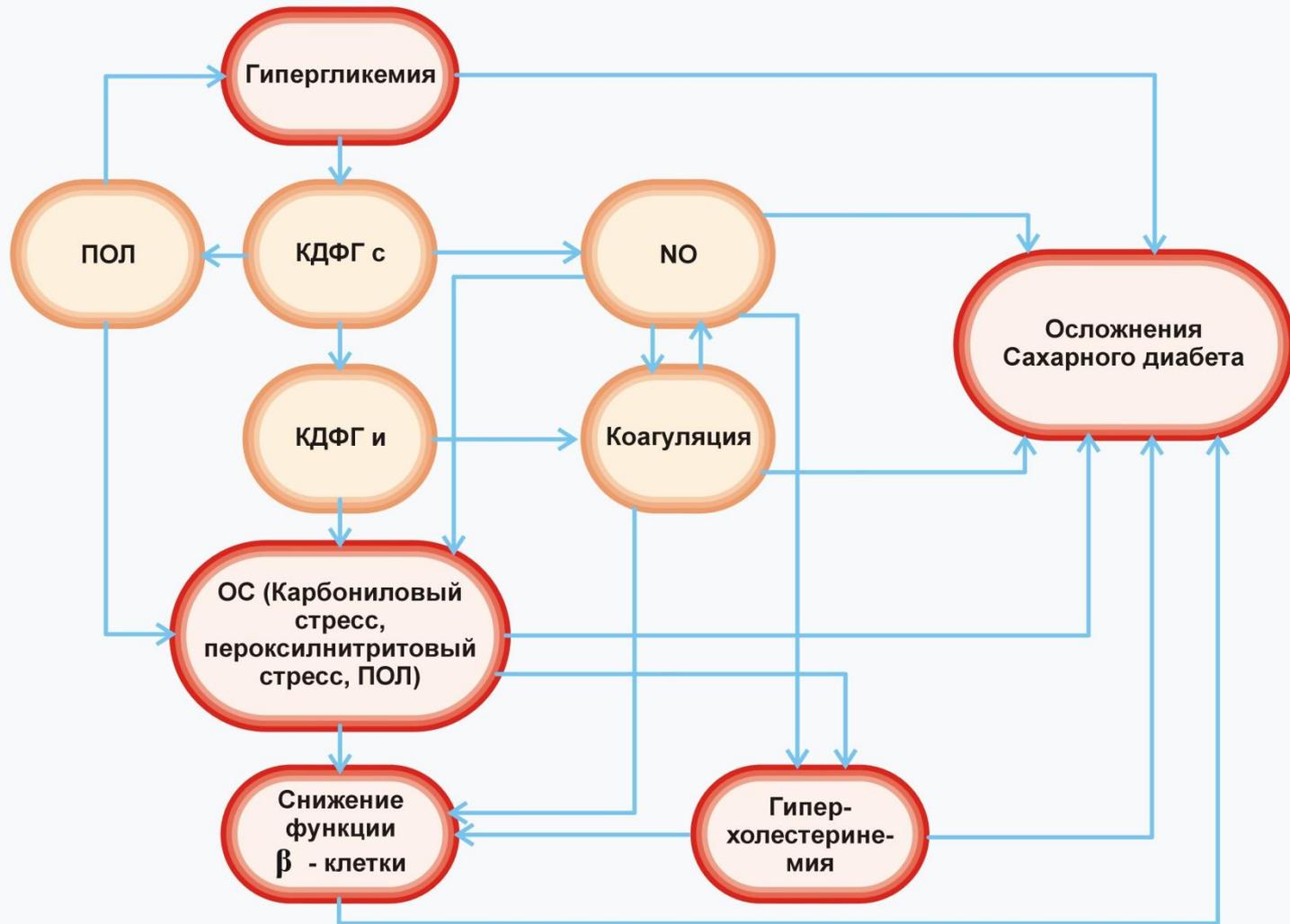
Рис. 8. Модель, предложенная для иллюстрации патофизиологического влияния избыточного гликозилирования белков и активации окислительного стресса на риск развития осложнений диабета (жирная диагональная стрелка)

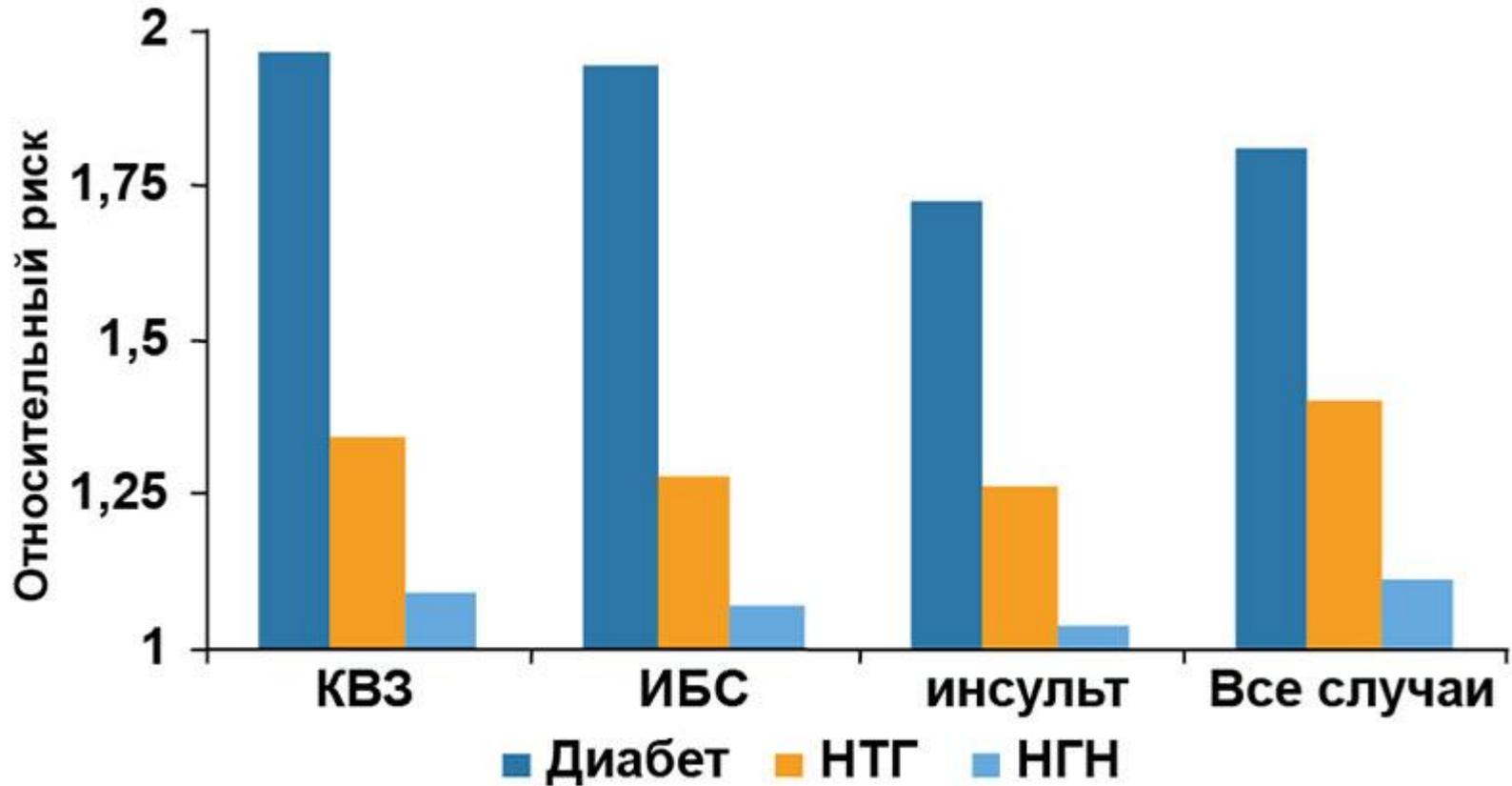
Вклад трех компонентов нарушения гликемии: гипергликемии натощак (уровень глюкозы в плазме натощак), гипергликемии в постпрандиальном периоде (постпрандиальный уровень глюкозы – ППГ) и острых колебаний уровня глюкозы (амплитуда колебаний, измеряемая при помощи непрерывного длительного мониторинга гликемии), указаны по осям x, y, и z соответственно



Занозина О. В., Боровков Н.Н., Балаболкин М. И., 2008

Потенциальную взаимосвязь ПОЛ, ОМБ, метаболических и гемостазиологических нарушений у больных СД 2 типа





Adapted from: DECODE study group: Arch Intern Med 161: 397- 404, 2001.

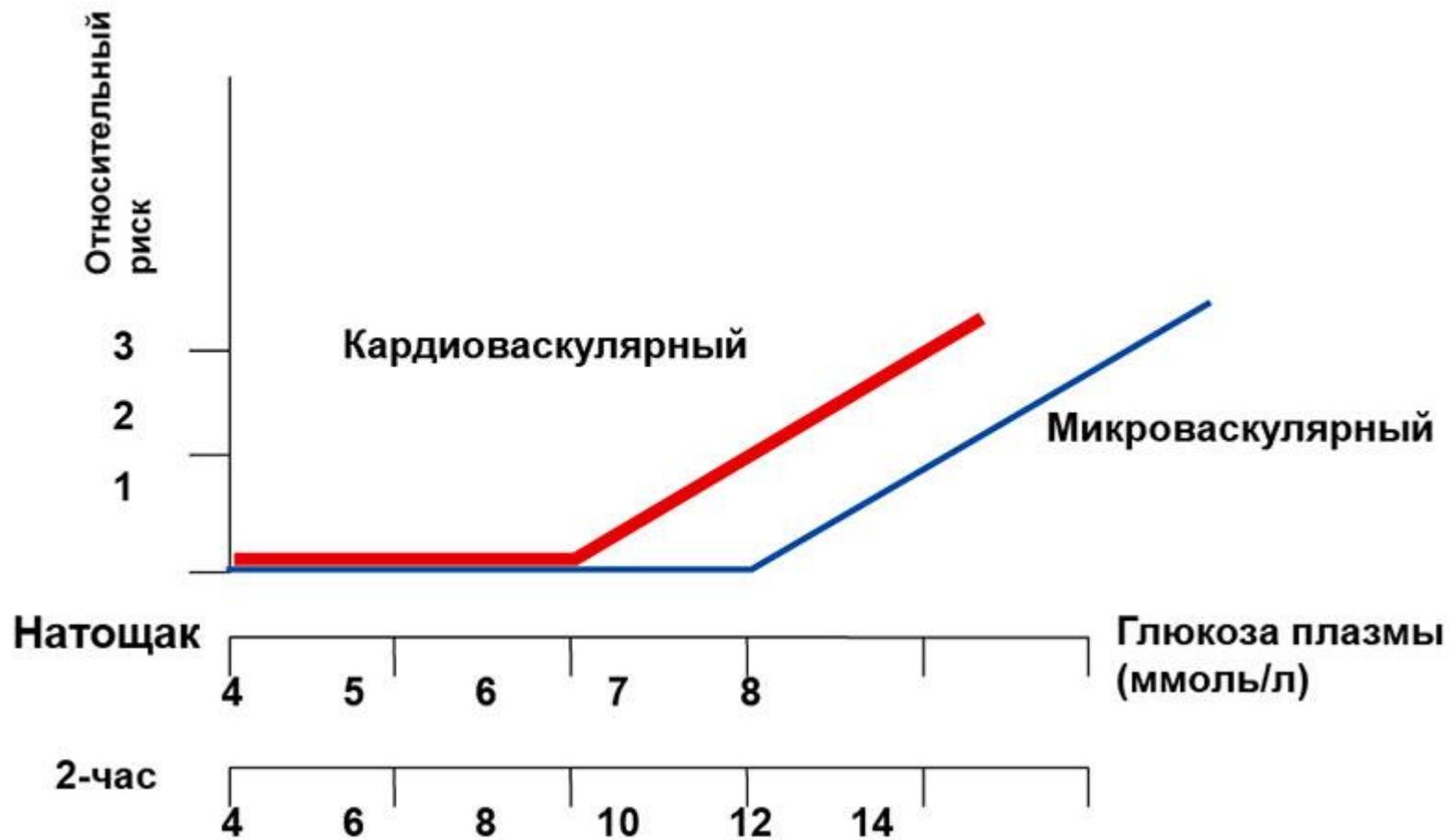
Роль гипергликемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета типа 2. А.М. Мкртумян
 МГМСУ, Москва. "ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Эндокринология" №4 | 2010

	Fasting glucose mmol/l (mg/dl)	Relative risk of death
Diabetic	≥ 7.8 (≥ 140)	1.9 (1.5-2.5)
Diabetic	7.0-7.7 (126-139)	1.7 (1.3-2.1)
Impaired fasting glucose	6.1-6.9 (110-125)	1.2 (1.04-1.4)
Normal	< 6.1 (< 110)	1

	2-hour glucose mmol/l (mg/dl)	Relative risk of death
Diabetic	≥ 11.1 (≥ 200)	2.1 (1.8-2.5)
Impaired glucose tolerant	7.8-11.0 (140-199)	1.5 (1.3-1.7)
Normal	< 7.8 (< 140)	1

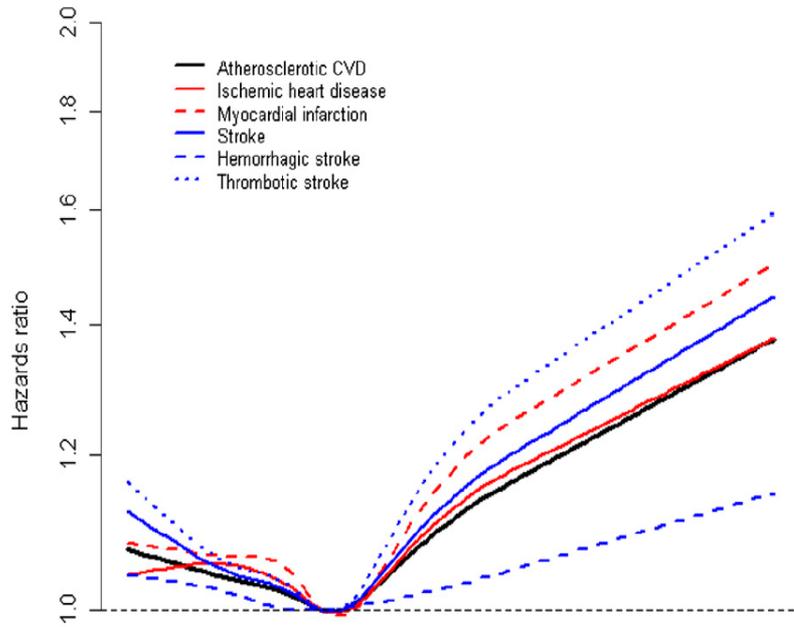


Рис. 2 Ежегодная конверсия НТГ в СД-2 (1,5–7,3%).

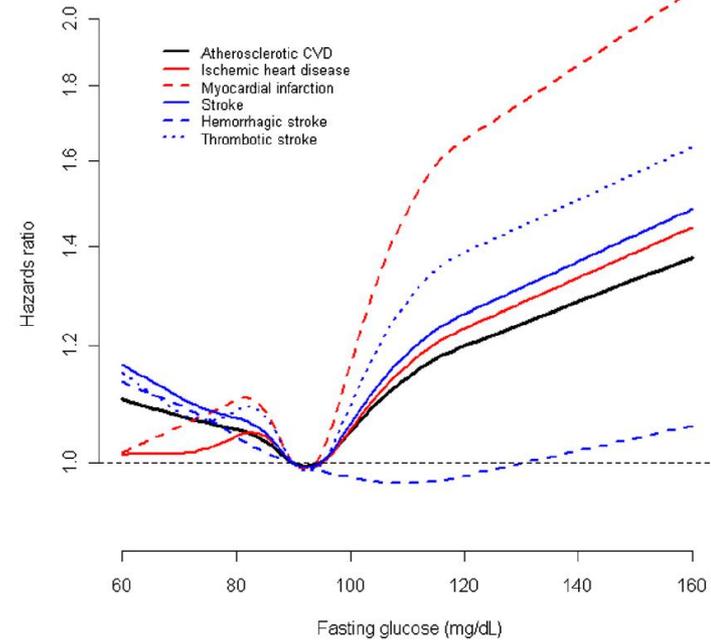


Роль гипергликемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета типа 2. А.М. Мкртумян МГМСУ, Москва. "ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Эндокринология" №4 | 2010

Men



Women



Fasting Glucose Level and the Risk of Incident Atherosclerotic Cardiovascular Diseases

care.diabetesjournals.org

DIABETES CARE

Diabetes Care Publish Ahead of Print, published online February 12, 2013

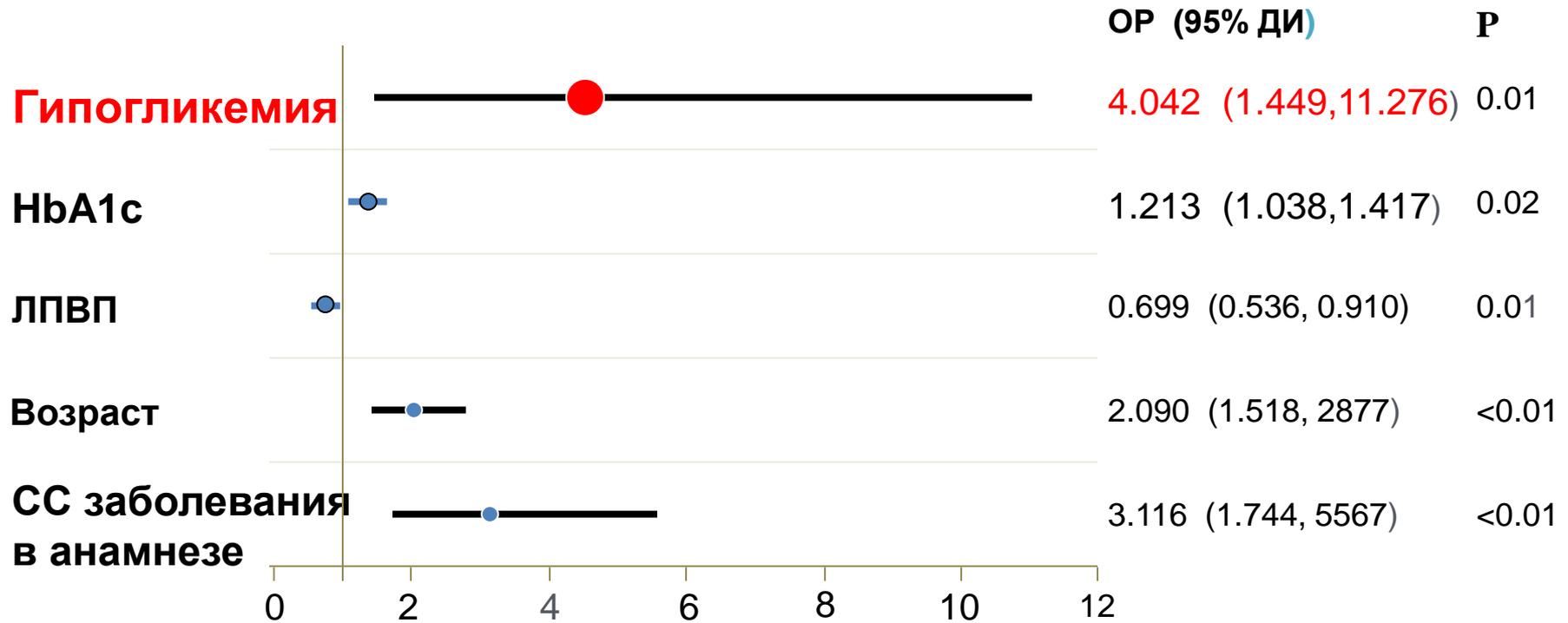
CHANSIN PARK, MD¹
ELISEO GUALLAR, MD^{2,3}
JOHN A. LINTON, MD^{1,4}
DUK-CHUL LEE, MD⁴
YANGSOO JANG, MD⁵
DONG KOOG SON, PHD⁶

EUN-JEONG HAN, MS⁹
SOO JIN BAEK, MS⁶
YOUNG DUK YUN, MD⁶
SUN HA JEE, PHD^{7,8}
JONATHAN M. SAMET, MD⁹

Значение постпрандиальной гликемии

- Доказана значимая связь **ППГ** с кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью независимо от ГПН [*Bonora E. Postprandial peaks as a risk factor for cardiovascular disease: epidemiological perspectives. J Clin Pract Suppl. 2002 Jul;129:5–11.*].
- **DECODE (Diabetic Epidemiology Collaborative Analysis Of Diagnostic Criteria in Europe)** проанализированы результаты 10 исследований, включавших 22 514 человек: снижение постпрандиальной гликемии **на 2 ммоль/л** потенциально может снизить смертность при СД на 20—30%
- **International Prandial Glucose Regulation Study Group** представила данные о линейной зависимости между риском ССС и двухчасовой ОГТТ-гликемией; при этом коррекция ППГ может уменьшить частоту новых ССС (*Ceriello A, Davidson J, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Owens D et al. Postprandial hyperglycaemia and cardiovascular complications of diabetes: an update. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2006 Oct;16 (7):453–6.*)

Гипогликемия – значимый фактор риска смерти пациента с СД от СС заболеваний



Duckworth W. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009;360:129-39.

Verona Diabetes Study

566 пациентов СД2

Оценивалась тощаковая гликемия 3 года и смертность в течение 5 лет

Выводы:

- Именно вариабельность (не уровень) тощаковой гликемии определяет сердечно-сосудистую смертность больных СД 2 типа
- Риск смерти от СС событий в 2,4 раза выше с максимальными значениями вариабельности

*Mygge M et al. Circulation
1997.96(6)1750-4.*

DCCT

Более 1400 б-х СД 1 Типа (1441)

Оценка прогрессирования осложнений через 9 лет

Выводы:

Вариабельность HbA1c – предиктор
прогрессирования

Ретинопатии (HR=2,26)

Нефропатии (HR=1,8)

FinDiane Study

Более 2000 б-х СД 1 Типа (2107)

Оценка прогрессирования осложнений через 5,7 лет

Выводы:

Средний уровень HbA1c – не является предиктором прогрессирования осложнений

Вариабельность HbA1c – предиктор прогрессирования

Сердечно-сосудистых осложнений (HR=1,98)

Нефропатии (HR=1,92)

Вариабельность гликемии: показатели

- **стандартное отклонение** (standard deviation — **SD**: *представляет собой степень разброса данных гликемии, и долю его от среднего уровня глюкозы определяет CV*
- **средняя амплитуда колебаний гликемии** (mean amplitude of glycemic excursions — **MAGE**. *Норма -0-2,8 ммоль/л, при расчете не учитываются колебания с амплитудой менее чем одно SD*
- **различие суточных средних** (mean of daily differences — **MODD** - *средняя разница между значениями глюкозы в одно и то же время в два последующих дня),*
- **непрерывное частично перекрывающееся изменение гликемии** (continuous overlapping net glycemic action — **CONGA** - *абсолютная разница значений глюкозы в конкретный момент времени и n часов назад*
- **коэффициент вариации** (coefficient of variation — **CV**),
- **средняя постпрандиальная изменчивость гликемии** (mean post prandial glucose excursion — **MPPGE** *усредненная разница значений глюкозы после еды и перед приемом пищи*

Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений.

Новые показатели

Климонтон В.В., Мякина Н.Е. Сахарный диабет , 2014, 2.76-82

-Индекс лабильности гликемии (lability index: LI) — показатель, специально созданный для оценки риска тяжелых гипогликемий. разница между значениями гликемии определяется по каждым трем последовательным точкам (т.е. двум последовательным отрезкам). Вычисления за нужный период времени складываются и делятся на количество часов.

Благова В.Н. Аметов А.С

- Симметризация шкалы непрерывной гликемии.
- Оценка вероятности риска гипо- и гипергликемии.
- Расчет интегрального индекса гликемии (**HBGL-LBGL**).
- Оценка индекса дисгликемии (**ADRR**).
- Расчет средней амплитуды колебаний гликемии (**MAGE**).

ADRR,

где $LR_i = \max [rl(x_{li}), \dots, rl(x_{ni})]$ и $HR_i = \max [rh(x_{li}), \dots, rh(x_{ni})]$ для i -го дня $i = 1, 2, \dots, M$.

Полученные значения ADRR оцениваются по трем основным категориям: низкий ($ADRR < 20$), средний ($20 < ADRR < 40$) и высокий ($ADRR > 40$) **риск лабильности гликемии.**

- Также определялись индексы риска высокой (HBGI) и низкой гликемии (LBGI) по методу предложенному Kovatchev В.Р.
- Для этого была произведена трансформация гликемии в симметризованные интервалы по формуле:

$$f(BG) = 1,794 (\log(BG)_{1,026} - 1,861),$$

где $\log(BG)$ – натуральный логарифм гликемии (ммоль/л). Риск возникновения гипогликемии или гипергликемии определялся квадратичной функцией $r(BG) = 10 f(BG)_2$.

Функция $r(BG)$ достигает минимума при гликемии 6,25 ммоль/л, максимума – при гипергликемии или гипогликемии. Отдельно высчитывался $r(BG)$ для гликемии менее и более 6,25 ммоль/л. Расчет индексов гипогликемии и гипергликемии осуществлялся по формулам:

$$LBGI = 1/n \sum r_l(x_i), HBGI = 1/n \sum r_h(x_i),$$

- где x_i – значения BG. Чем выше значения LBGI или HBGI, тем чаще у пациента регистрируются гипогликемии или гипергликемии. По данным литературы, значение LBGI более 4,5 говорит о высоком риске гипогликемии, менее 2,5 – о низком. Значение HBGI более 9 показывает высокий риск гипергликемии, менее 4,5 – низкий риск.
- По результатам подсчета индексов гипогликемии и гипергликемии определялся интегративный индекс гликемии – разница между индексом гипергликемии и гипогликемии.

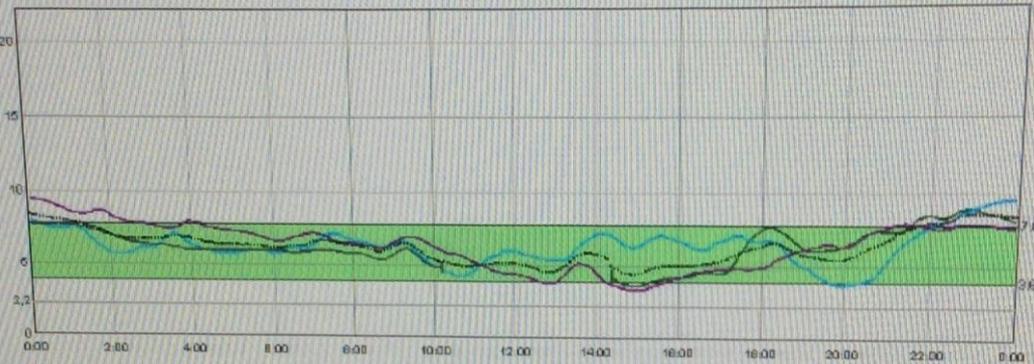
Нормальные значения показателей variability гликемии у лиц без СД.

Климонтов В. В., Мякина Н. Е., Сахарный диабет, 2014(2).76-82

показатель	Нижняя границы нормы	Верхняя границы нормы
SD, ммоль/л	0,0	3,0
CONGA, ммоль/л	3,6	5,5
LI, (ммоль/л) ₂ /час	0,0	4,7
J-Index, (ммоль/л) ₂	4,7	23,6
LBGI	0,0	6,9
HBGI	0,0	7,7
GRADE	0,0	4,6
MODD, ммоль/л	0,0	3,5
MAGE, ммоль/л	0,0	2,8
ADRR	0,0	8,7

Данные сенсора (ммоль/л)

Пн 04.04 Вт 05.04 Ср 06.04 Чт 07.04 Среднее



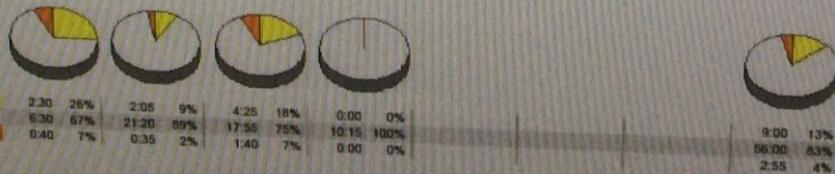
	Пн 04.04	Вт 05.04	Ср 06.04	Чт 07.04	В среднем / всего
# значений сенсора	116	288	288	123	815
Наибольший	8,9	9,5	9,5	7,8	9,5
Наименьший	3,7	3,7	3,3	4,8	3,3
Среднее	6,4	6,3	6,4	6,3	6,3
Стандартное отклонение	1,7	1,2	1,6	0,7	1,4
MAD %	18,2	20,0	7,5	7,0	15,2
Корреляция	0,84	НИИ	НИИ	НИИ	0,72
# действительных калибровок	5	8	6	1	20
Назначение		X		X	

X: используйте клиническую оценку S: без данных сенсора C: без калибровки ГК

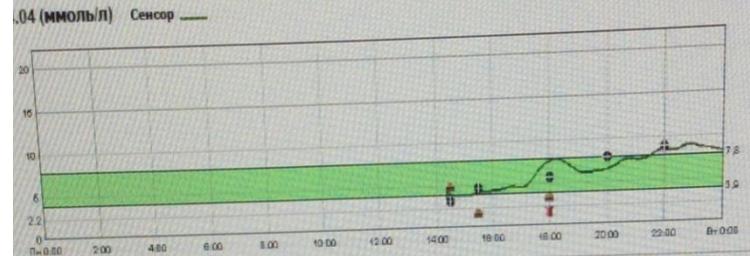
Сводка по отклонениям (ммоль/л/день)

	Пн 04.04	Вт 05.04	Ср 06.04	Чт 07.04	В среднем / всего
# Отклонений	2	2	5	0	9
# Отклонений выше цели	1	1	3	0	5
# Отклонений ниже цели	1	1	2	0	4
ППК выше предела	0,18	0,09	0,10	0,00	0,09
ППК ниже предела	0,01	0,00	0,02	0,00	0,01

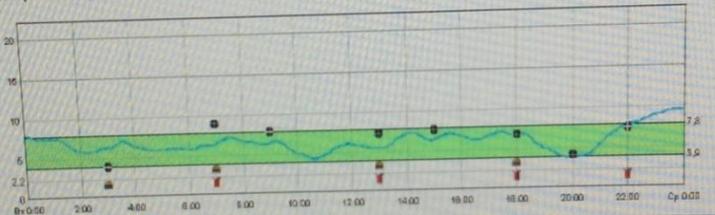
Распределение по длительности (чч:мм)



Калибровочное значение ГК Глюкометр Приём пищи Физическая активность
Лекарственные препараты Другой Диапазон целевых значений



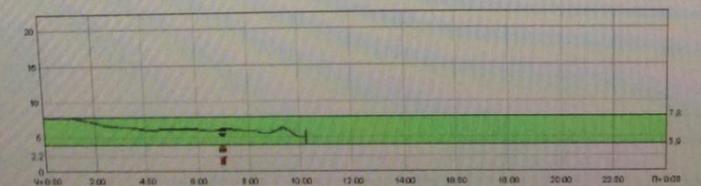
05.04 (ммоль/л) Сенсор Используйте клиническую оценку

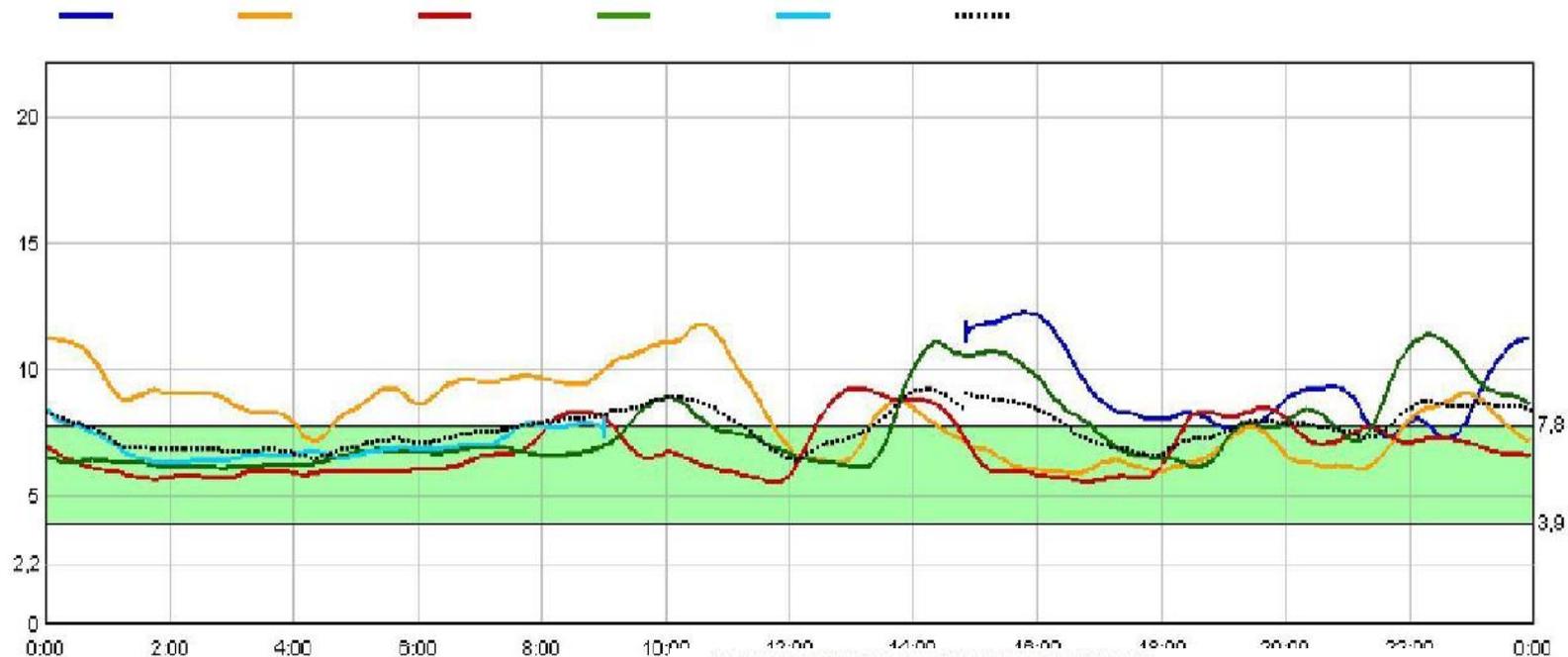


Ср 06.04 (ммоль/л) Сенсор

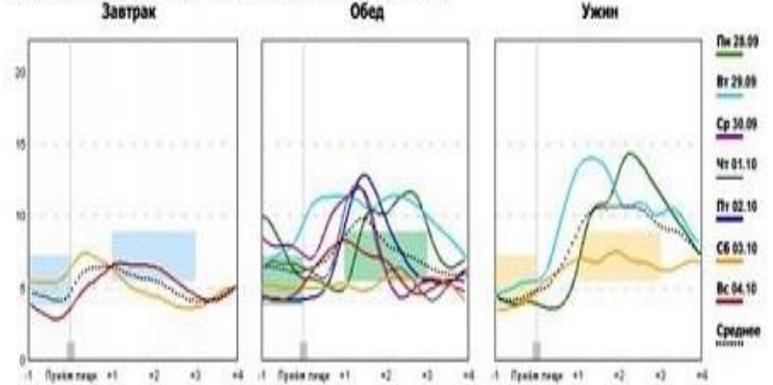


Чт 07.04 (ммоль/л) Сенсор Используйте клиническую оценку



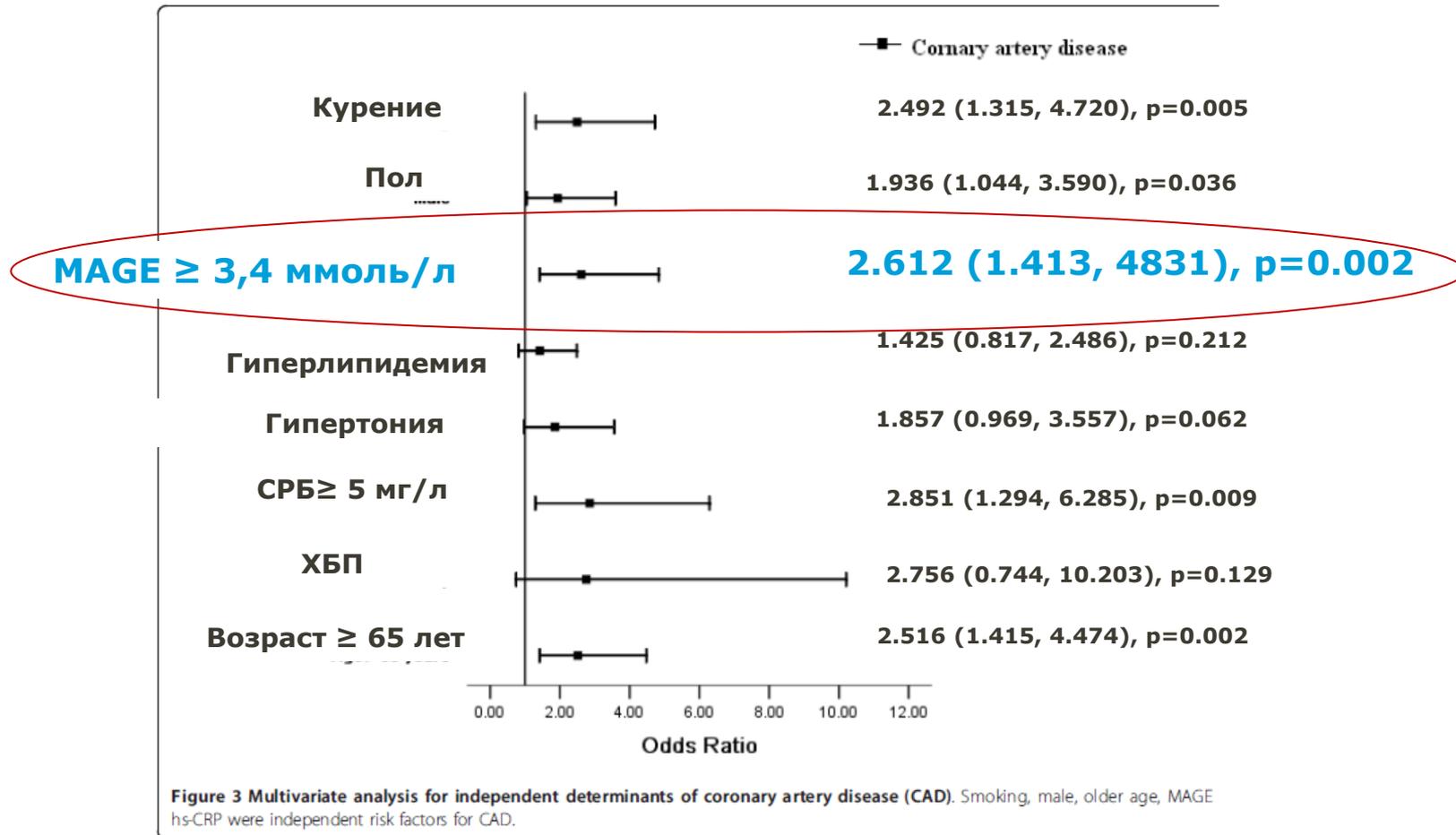


Совмещенно графиков во время события приема пищи (ммоль/л)



	Сон 2.00 - 6.00	Перед завтраком	После завтрака	Перед обедом	После обеда	Перед ужином	После ужина	Вечер 23.00 - 3.00	Все периоды времени
Диапазон	5,6 - 6,3	3,9 - 7,2	5,6 - 8,9	3,9 - 7,2	5,6 - 8,9	3,9 - 7,2	5,6 - 8,9	5,6 - 6,3	
Наибольшее	8,4	6,0	8,7	10,0	12,9	5,4	14,3	8,8	14,3
Наименьшее	2,5	2,8	3,6	4,1	4,3	3,4	6,3	2,2	2,2
Среднее	5,0	4,3	5,3	6,3	8,2	4,3	10,3	5,2	6,1
Стандартное отклонение	1,3	1,2	1,1	1,7	2,7	0,6	2,7	1,3	2,4
В измерений	216	24	48	84	108	36	72	336	984

Вариабельность гликемии при СД 2 типа ассоциирована с сердечно-сосудистыми осложнениями



Ермакова Екатерина Александровна ,
Александр Сергеевич Аметов, 2017

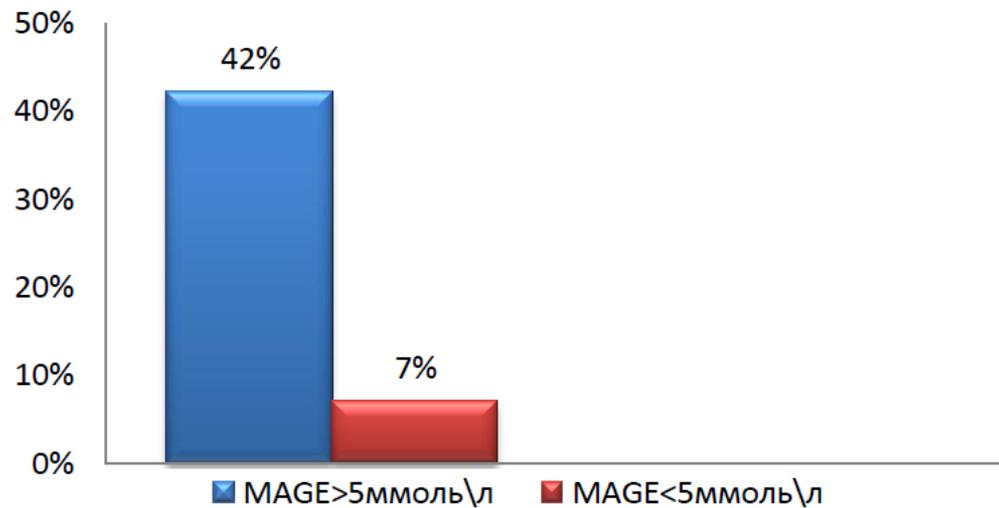


Рисунок 4 – Связь MAGe с желудочковыми нарушениями ритма

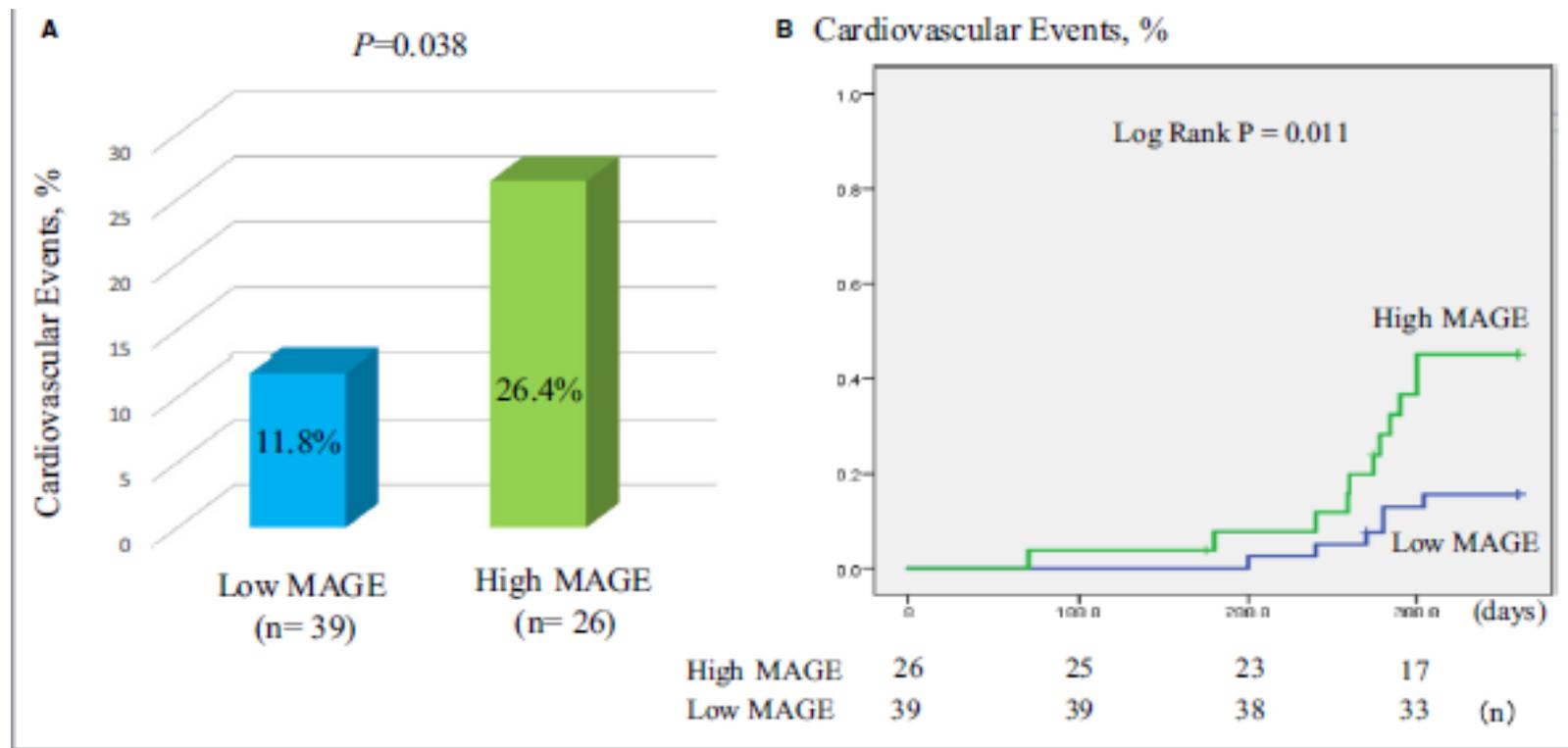


Figure 3. Comparison between the high mean amplitude of glycemic excursion (MAGE) group and the low MAGE group for cardiovascular events. A, There was a significantly higher incidence of cardiovascular events in the high MAGE group than the low MAGE group. B, Kaplan-Meier analysis for cardiovascular events in high-risk patients based on a MAGE value of 65 mg/dL.

Effects of the Mean Amplitude of Glycemic Excursions and Vascular Endothelial Dysfunction on Cardiovascular Events in Nondiabetic Patients With Coronary Artery Disease

Tomonori Akasaka, MD; Daisuke Sueta, MD, PhD; Noriaki Tabata, MD; Seiji Takashio, MD, PhD; Eiichiro Yamamoto, MD, PhD; Yasuhiro Izumiya, MD, PhD; Kenichi Tsujita, MD, PhD; Sunao Kojima, MD, PhD; Koichi Kaikita, MD, PhD; Kunihiko Matsui, MD, PhD; Seiji Hokimoto, MD, PhD

Роль вариабельности гликемии (ВГ) в процессах клеточного и сосудистого старения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

*Дудинская Е. Н.1, Браилова Н. В.1, Ткачева О. Н.1,2, Стражеско И. Д.2, Шарашикина Н. В.1, Исайкина О. Ю.2, Озерова И. Н.2, Скворцов Д. А.4, Василькова Д. П.4, Бойцов С. А.5, Шестакова М. В. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(3): 39–45
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-39-45>*

ВГ связана с **субклиническим атеросклерозом (ТКИМ)** и более **“короткой” ДТ** у пациентов с СД-2, что может быть обусловлено активацией окислительного стресса в условиях колебаний гликемии.

Взаимосвязь показателей состояния сосудистой стенки с показателями ВГ
в группе лиц с СД-2. Значение коэффициента корреляции Спирмена

Показатель	MAGE	SD	CONGA	MODD	MPPGE
СРПВ	0,15 (p=0,37)	0,19 (p=0,25)	0,17 (p=0,30)	0,18 (p=0,26)	0,30 (p=0,09)
ТКИМ	0,42 (p=0,007)	0,41 (p=0,009)	0,27 (p=0,093)	0,06 (p=0,71)	0,37 (p=0,036)
АСБ	0,28 (p=0,08)	0,28 (p=0,08)	0,25 (p=0,11)	-0,16 (p=0,32)	0,28 (p=0,11)
ЭЗВД	-0,03 (p=0,84)	-0,07 (p=0,96)	-0,14 (p=0,40)	0,13 (p=0,43)	-0,17 (p=0,35)

Взаимосвязь показателей ВГ с биологией теломер у больных СД-2.
Значение коэффициента корреляции Спирмена

Показатель	MAGE	SD	CONGA	MODD	MPPGE
ДТ	-0,22 (p=0,17)	-0,24 (p=0,14)	-0,31 (p=0,054)	-0,11 (p=0,53)	-0,29 (p=0,10)
ДТ<9,75	0,29 (p=0,076)	0,31 (p=0,055)	0,27 (p=0,097)	0,11 (p=0,50)	0,33 (p=0,063)
QIV ДТ	-0,39 (p=0,015)	-0,43 (p=0,007)	-0,42 (p=0,008)	-0,24 (p=0,14)	-0,45 (p=0,010)
АТ	-0,21 (p=0,27)	-0,20 (p=0,28)	-0,02 (p=0,92)	-0,20 (p=0,28)	-0,15 (p=0,47)

Примечание: при ДТ >10,00 усл. ед., что соответствовало IV квантили распределения длины теломер (QIV ДТ), теломеры считались “самыми длинными”.

Дудинская Е. Н.1, Браилова Н. В.1, Ткачева О. Н.1,2, Стражеско И. Д.2, Шарашикина Н. В.1, Исайкина О. Ю.2, Озерова И. Н.2, Скворцов Д. А.4, Василькова Д. П.4, Бойцов С. А.5, Шестакова М. В. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(3): 39–45 <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-39-45>

Взаимосвязь показателей хронического воспаления и окислительного стресса с ВГ при СД-2. Значение коэффициента корреляции Спирмена

Показатель	MAGE	SD	CONGA	MODD	MPPGE
СРБ	-0,27 (p=0,10)	-0,29 (p=0,069)	-0,13 (p=0,43)	-0,18 (p=0,28)	-0,11 (p=0,43)
Фибриноген	-0,12 (p=0,48)	-0,16 (p=0,34)	-0,05 (p=0,78)	-0,21 (p=0,21)	-0,22 (p=0,21)
ИЛ-6	-0,15 (p=0,37)	-0,12 (p=0,45)	-0,07 (p=0,67)	-0,20 (p=0,23)	-0,37 (p=0,036)
МДА	0,15 (p=0,35)	0,14 (p=0,39)	0,33 (p=0,043)	0,24 (p=0,15)	0,12 (p=0,51)

Дудинская Е. Н.1, Браилова Н. В.1, Ткачева О. Н.1,2, Стражеско И. Д.2, Шарашикина Н. В.1, Исайкина О. Ю.2, Озерова И. Н.2, Скворцов Д. А.4, Василькова Д. П.4, Бойцов С. А.5, Шестакова М. В. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(3): 39–45 <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-39-45>

Заключение

- «Вариабельность гликемии» - рассматривают как показатель качества гликемического контроля *(Климонтов В. В., Мякина Н. Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений. Сахарный диабет. 2014;2:76–82)*

Применение математических методов анализа ВГ у пациентов с СД является перспективным инструментом для индивидуализированной оценки гликемического контроля, риска сосудистых осложнений и гипогликемий.

- Вероятно, уменьшение ВГ можно рассматривать как одну из терапевтических целей при лечении СД *(Климонтов В. В., Мякина Н. Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений. Сахарный диабет. 2014;2:76–82)*