## ♦ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.379-008.64-07:616.153.45

*А. В. Древаль[1], Б. П. Ковачев[2], Е. Г. Старостина[1], И. В. Мисникова[1], О. А. Древаль[1]*

# АНАЛИЗ НЕПРЕРЫВНОЙ СУТОЧНОЙ ГЛИКЕМИЧЕСКОЙ КРИВОЙ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА СИММЕТРИЗАЦИИ

[1]Отделение терапевтической эндокринологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского; [2]Университет Службы здравоохранения Вирджинии, Чарлоттесвилл

*В исследование включено 18 больных сахарным диабетом 1-го типа (СД1) (10 женщин, 8 мужчин) с продолжительностью диабета не менее 2 лет, которые получали инсулинотерапию с начала установления диагноза. Средний возраст 32,9 ± 13,0 года; средняя продолжительность диабета 15,1 ± 11,5 года; средняя доза инсулина в сутки 40,1 ± 16,0 Ед; средний уровень гликированного гемоглобина ($HbA_{1c}$) 9,4 ± 2,1% (норма 4,4—6,9%).*

*Метод симметризации кривой гликемии, предложенный для статистического анализа данных самоконтроля гликемии, вполне пригоден и для статистического анализа непрерывной суточной гликемической кривой.*

*Индексы высокой и низкой гликемии, рассчитываемые из симметризованных данных гликемии, хорошо коррелируют с уровнем $HbA_{1c}$, а также с продолжительностью гипогликемии и высокой гипергликемией и следовательно могут использоваться как дополнительные критерии риска развития осложнений СД.*

*Вычисляемые из симметризованных данных гликемии критерии риска развития гипер- и гипогликемии адекватно отражают поведение непрерывной кривой гликемии и могут использоваться в клинической практике как интегральные показатели эффективности сахароснижающей терапии.*

Ключевые слова: *сахарный диабет, гликемическая кривая, CGMS, непрерывная гликемия MiniMed, симметризация.*

*The study included 18 patients (10 females and 8 males) with a not less than 2 year-history of type 1 diabetes (T1D), who had received insulin therapy since its diagnosis was established. The patients' mean age was 32.9±13.0 years; the mean duration of T1D was 15.1±11.5 years; the mean daily dose of insulin was 40.1±16.0 units; the mean level of glycosylated hemoglobin ($HbA_{1c}$) was 9.4±2.1% (the normal value 4.4-4.9%).*

*The glycemic curve symmetrization method proposed for statistical analysis of glycemic self-control is also quite suitable for the statistical monitoring of a continuous daily glycemic curve.*

*The high and low glycemic indices calculated from the symmetrized glycemic data correlate well with the level of $HbA_{1c}$ and with the duration of hypoglycemia and hyperglycemia and hence they may be used as additional criteria for a risk of diabetes complications. The criteria, calculated from the symmetrized data of glycemia for the risk of hyper- and hypoglycemia, adequately reflect the behavior of a continuous glycemic curve and may be used as integral indices of the efficiency of glucose-reducing therapy in clinical practice.*

Key words: *diabetes, glycemic curve, CGMS, MiniMed continuous glycemia, symmetrization.*

Динамика гликемии при сахарном диабете 1-го типа (СД1) часто является предметом статистических исследований, интерес к которым особенно возрос в последнее время, когда был внедрен в клиническую практику метод непрерывного исследования гликемии (CGMS — Continuous Glucose Monitoring System). Однако большинство статистических методов применимы только к данным, которые распределены "нормально", т. е. симметрично относительно некоторого среднего значения или допустимого интервала значений. К сожалению, показатели суточной гликемии при СД1 распределены ненормально: высокая гликемия (> 10,0 ммоль/л) имеет гораздо более широкий диапазон значений, чем пониженная (< 3,9 ммоль/л в плазме крови). В результате допустимый для больного СД1, с клинической точки зрения, диапазон значений гликемии — от 3,9 до 10,0 ммоль/л [1] — не совпадает с центром диапазона гликемии (обычно 1,1—33,3 ммоль/л), наблюдаемого при СД1 [2].

Итак, при СД1 клинически допустимые значения гликемии, а фактически безопасные для здоровья, не совпадают с часто наблюдаемым диапазоном колебаний гликемии, центр которого составляет около 17 ммоль/л, т. е. находится на уровне очень высокой гипергликемии.

Рассмотрим пример, поясняющий эту точку зрения. Предположим вначале, что в результате многократного определения гликемии в течение суток получены ее среднесуточное значение и стандартное отклонение. Эти статистические показатели адекватно отражают динамику гликемии только в том случае, если ее значения симметрично расположены вокруг среднего. Но поскольку распределение показателей гликемии асимметрично, то часто используемые статистические расчеты среднего значения гликемии неверны.

Допустим теперь, что необходимо сравнить средние значения гликемии у больных А и Б, например, для оценки эффективности сахароснижающей терапии. В этом случае больные, у которых совпадают не только средние значения, но и уровни гликированного гемоглобина ($HbA_{1c}$) могут иметь разный риск развития гипогликемии. Это объясняется тем, что из-за асимметричности распределения гликемии вокруг среднего исключено сопоставление стандартных отклонений.

И наконец, предположим, что поставлена задача оценки эффективности сахароснижающей терапии, в частности, поддержание гликемии в заданном диапазоне. В этом случае необходимо рассчитать параметр, который был бы в равной степени

чувствителен и для низких, и для высоких значений гликемии. Поскольку улучшение в диапазоне низких значений гликемии (недопущение падения гликемии ниже 3,9 ммоль/л) — совсем не то же, что улучшение в области высоких показателей (поддержание гликемии не выше определенных значений), то возникает проблема одновременного статистического анализа неравноценных участков гликемической кривой.

Решение проблемы статистической обработки асимметричных данных гликемии было предложено B. Kovachev и соавт. [2] на примере анализа данных самоконтроля гликемии. B. Kovachev и соавт. [2] подвергали данные гликемии логарифмической трансформации, что позволило: 1) шкалу гликемии расположить симметрично вокруг так называемого нулевого значения. В "нулевом значении" совпадают, с одной стороны, середина числового интервала значений гликемии, а с другой — точка гликемии 6,25 ммоль/л — желательное, по мнению B. Kovachev и соавт. [2], среднее значение гликемии при СД1; 2) разработать индексы риска развития гипо- и гипергликемии и прогнозировать значения $HbA_{1c}$ и вероятность развития тяжелой гипогликемии.

Целью нашего исследования была оценка возможности применения метода B. Kovachev и соавт. [2] для анализа непрерывной кривой гликемии, который позволяет исключить проблемы анализа результатов определения гликемии, вызванных ненормальным распределением уровня глюкозы крови у больных СД.

## Материалы и методы

Больные. В исследование включено 18 больных СД1 (10 женщин, 8 мужчин) с продолжительностью диабета не менее 2 лет. Средний возраст больных 32,9 ± 3,06 года; средняя продолжительность диабета 15,1 ± 2,8 года; средняя доза инсулина в сутки 40,1 ± 3,77 Ед; средний уровень $HbA_{1c}$ 9,4 ± 0,59% (норма 4,4—6,9%).

Непрерывное исследование гликемии. Для непрерывного исследования гликемии методом CGMS используют 23-калибровый подкожный катетер, который вводят в подкожножировую клетчатку живота, где он находится до 72 ч. Он соединен проводом с небольшим (размером с пейджер) устройством (Medtronic MiniMed CGMS System Gold (MMT-7102W)), которое функционирует как монитор и накопитель показателей гликемии в процессе исследования. Датчик определяет уровень глюкозы в интерстициальной жидкости каждые 10 с (глюкозооксидазным методом) и выдает средний уровень глюкозы за 5 мин. Только эти усредненные за каждые 5 мин результаты доступны исследователю. Датчик автоматически калибруется по результатам определения глюкометром гликемии в капиллярной крови больного, исходя из предположения, что уровни глюкозы в интерстициальной жидкости и крови связаны линейно.

Исследование CGMS проводили в стационаре, когда больные получали лечение. Непрерывное определение гликемии осуществлялось в течение 24, 48 или 72 ч, в зависимости от клинических обстоятельств, хотя главной целью было исследование гликемии в течение полных 72 ч. Одновременно в этот период больные продолжали самоконтроль гликемии с помощью глюкометра. Пациенты регулярно вводили в прибор Medtronic данные глюкометра, которые используются в нем для текущей калибровки сенсора. Больные также регистрировали приемы пищи и инъекции инсулина, информацию о которых вводили в прибор Medtronic и в протокол. После завершения исследования данные с прибора Medtronic с помощью специальной программы Minimed Solution Software загружались в компьютер и статистически обрабатывались.

Симметризация шкалы гликемии по B. Kovachev и соавт. [2]. Допускается, что у больного СД1 диапазон изменения гликемии составляет 1,1—33,3 ммоль/л и при этом цель лечения — поддержание гликемии в интервале 3,9—10,9 ммоль/л. Чтобы симметризовать шкалу гликемии, нужно диапазон гипогликемических значений "растянуть", а гипергликемических — "сжать" и при этом разместить диапазон целевых значений гликемии в центре симметризованной шкалы вокруг нулевого значения. В этом случае будут выполняться следующие условия: трансформированные показатели гликемии симметрично располагаются вокруг нулевого значения (условие 1) и диапазон трансформированных целевых значений гликемии симметризован вокруг нуля (условие 2). Соблюдение условий 1 и 2 обеспечивает трансформация гликемии, которая выполняется по предложенной B. Kovachev и соавт. [2] формуле

$$f(BG) = 1{,}794\ (\ln(BG))^{1{,}026} - 1{,}861), \qquad (1)$$

где f(BG) — трансформированная гликемия, BG — гликемия (в ммоль/л).

## Результаты

Трансформация шкалы гликемии. На рис. 1 представлена гистограмма гликемии за 2 дня, определяемая прибором Minimed каждые 5 мин у одного из обследованных больных СД1 (576 точек гликемии). По сравнению с нормальным распределением, пик гистограммы смещен влево, что наглядно демонстрируют асимметричность распределения значений гликемии и, соответственно, неприемлемость использования расчета средних значений гликемии и стандартного ее отклонения (M ± SD).

На рис. 2 представлена гистограмма данных гликемии после преобразования по формуле (1). По тесту Колмогорова—Смирнова распределение является нормальным ($p$ = 0,99). Среднее значение трансформированной гликемии составляет 0,315 ± 1,146 ммоль/л, т. е. располагается вокруг нулевого значения. Соответственно, если провести обратную трансформацию, то симметризованная гликемия находится в интервале от 2,2 до 25 ммоль/л, и все значения гликемии покрываются интервалом симметризации.

Индексы высокой и низкой гликемии. Эти индексы были рассчитаны B. Kovachev и соавт. [2, 3]

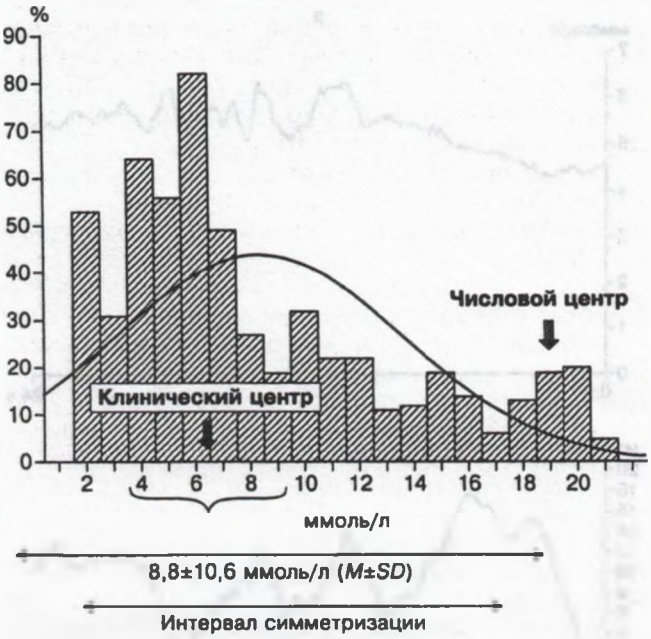


Рис. 1. Характерная частота распределения (гистограмма) гликемии в течение 1 сут у больного СД1.

по данным непрерывного мониторирования гликемии у больных СД1. Для этого они ввели квадратичную функцию

$$r(BG) = 10\ f(BG)^2. \quad (2)$$

Интервал значений r(BG) составляет от 0 до 100 при минимальном значении 6,25 ммоль/л и максимальном значении на концах шкалы гликемии (рис. 3). Таким образом, r(BG) можно интерпретировать как показатель риска, ассоциированный с определенными значениями гликемии. Левая часть ветви этой параболы отражает риск гипогликемии, а правая — риск гипергликемии. На этом основании B. Kovachev и соавт. рассчитали индексы гипо- и гипергликемии. Индексы высокой и низкой гликемии определяются следующим образом. Положим, $x_1, x_2, ..., x_n$ — показатели гликемии у больного, и пусть

$$rl\ (BG) = r\ (BG), \text{ если } f\ (BG) < 0 \text{ или } 0, \text{ в противном случае}$$
$$rh(BG) = r\ (BG), \text{ если } f(BG) > 0, \text{ или } 0.$$

Отсюда индексы низкой гликемии (LBGI) и высокой (HBGI) вычисляются по формулам:

$$LBGI = 1/n\Sigma rl(x_i),$$
$$HBGI = 1/n\Sigma rl(x_i).$$

Связь индексов высокой и низкой гликемии с уровнем $HbA_{1c}$. Исследовали связь разности индексов высокой и низкой гликемии и уровня $HbA_{1c}$. Индексы рассчитаны у 10 больных СД1 за 2 дня непрерывного исследования гликемии (2888 определений гликемии). Как показано на рис. 4, корре-

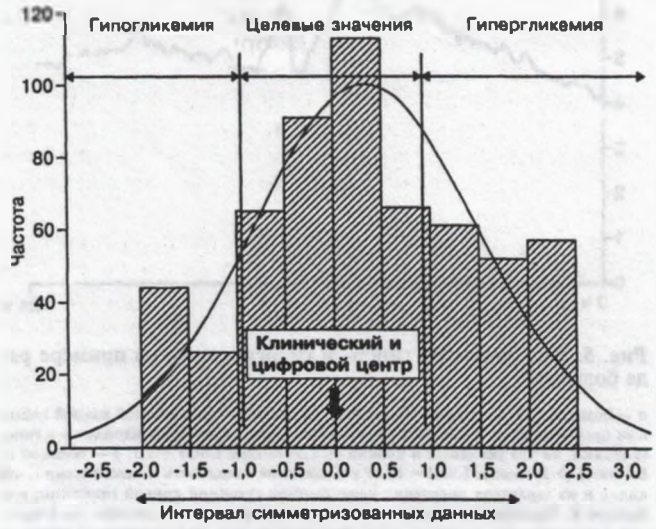


Рис. 2. Частота распределения (гистограмма) симметризованной гликемии в течение 1 сут у больного СД1.

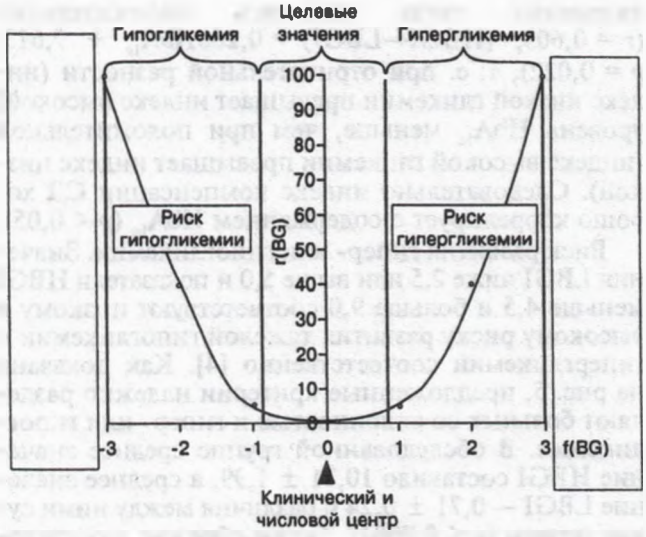


Рис. 3. Функции риска гипер- и гипогликемии r(BG).

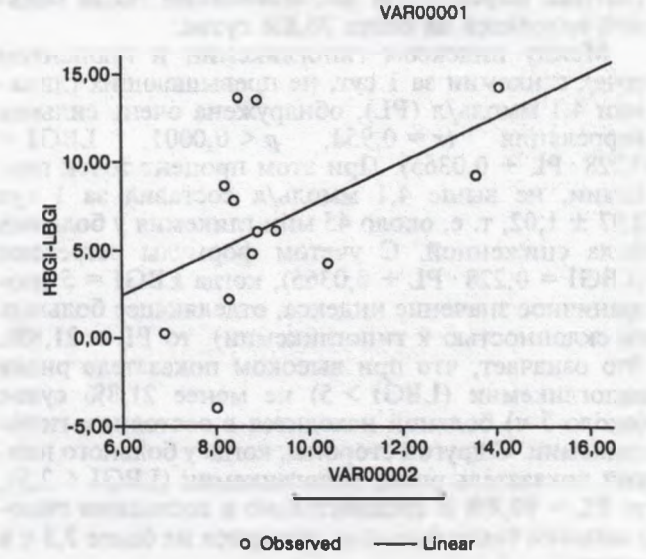


Рис. 4. Корреляция между $HbA_{1c}$ с индексами риска гипо- и гипергликемии (разностью HBGI-LBGI).

$r = 0,497$, $p < 0,08$, (HBGI-LBGI) = 1,262 $HbA_{1c}$ − 5,154.

ляционная связь оказалась положительной ($r = 0,605$; (HBGI—LBGI) = $0,266HbA_{1c} + 7,613$; $p = 0,022$), т. е. при отрицательной разности (индекс низкой гликемии превышает индекс высокой) уровень $HbA_{1c}$ меньше, чем при положительной (индекс высокой гликемии превышает индекс низкой). Следовательно индекс компенсации СД хорошо коррелирует с содержанием $HbA_{1c}$ ($p < 0,05$).

Риск развития гипер- или гипогликемии. Значения LBGI ниже 2,5 или выше 5,0 и показатели HBGI меньше 4,5 и больше 9,0 соответствуют низкому и высокому риску развития тяжелой гипогликемии и гипергликемии соответственно [4]. Как показано на рис. 5, предложенные критерии надежно разделяют больных со склонностью к гипер- или гипогликемии. В обследованной группе среднее значение HBGI составило 10,71 ± 1,99, а среднее значение LBGI — 0,71 ± 0,24 и различия между ними существенны ($p < 0,0001$). Таким образом, в обследованной группе СД был преимущественно декомпенсирован (HBGI > 9), и риск развития гипогликемии у больных был низким (LBGI < 2,5).

Обнаружена сильная корреляция (критерий Пирсона) между индексом гипергликемии и процентом точек гликемии за 1 сут, превышающих 10 ммоль/л (PH; $r = 0,842$, $p < 0,0001$, HBGI = 0,289 · PH −3,258). При этом процент точек гликемии за 1 сут, превышающих 10 ммоль/л, составил 47,6 ± 5,51, т. е. примерно до 1/2 сут больные СД находились в состоянии выраженной декомпенсации. С учетом формулы регрессии (HBGI = 0,289 · PH − 3,258), когда HBGI = 9 (пограничное значение индекса, отделяющее больных со склонностью к гипергликемии), то PH = 42,4%. Это означает, что при высоком показателе риска гипергликемии (HBGI > 9), не менее 42,4% времени больной находится в состоянии выраженной декомпенсации диабета. С другой стороны, когда у пациента низкий показатель риска гипергликемии (HBGI < 4,5), то PH = 26,8% и следовательно в состоянии выраженной декомпенсации такой больной находится не более 26,8% суток.

Между индексом гипогликемии и процентом точек гликемии за 1 сут, не превышающих гликемии 4,1 ммоль/л (PL), обнаружена очень сильная корреляция ($r = 0,958$, $p < 0,0001$, LBGI = 0,228 · PL + 0,0365). При этом процент точек гликемии, не выше 4,1 ммоль/л составил за 1 сут 2,97 ± 1,02, т. е. около 45 мин гликемия у больных была сниженной. С учетом формулы регрессии (LBGI = 0,228 · PL + 0,0365), когда LBGI = 5 (пограничное значение индекса, отделяющее больных со склонностью к гипогликемии), то PL = 21,8%. Это означает, что при высоком показателе риска гипогликемии (LBGI > 5) не менее 21,8% суток (около 5 ч) больной находится в состоянии гипогликемии. С другой стороны, когда у больного низкий показатель риска гипогликемии (LBGI < 2,5), то PL = 10,8% и следовательно в состоянии гипогликемии такие больные находятся не более 2,5 ч в сутки.

Индексы гипер- и гипогликемии в зависимости от дозы инсулина. Больные были разделены на 2 группы — получающие не более 40 Ед инсулина в

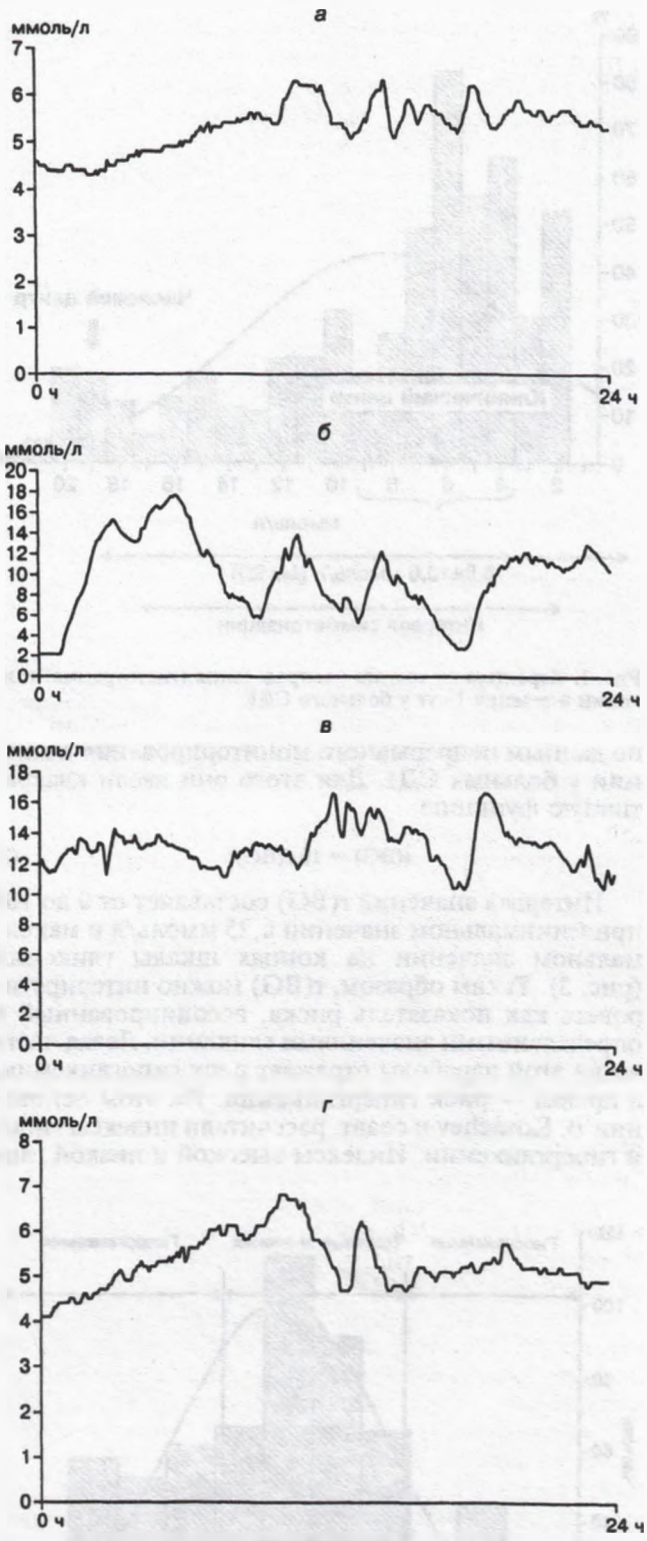


Рис. 5. Риск развития гипер- и гипогликемии на примере ряда больных.

*а* — больная Е. Несмотря на то что уровень непрерывной суточной кривой гликемии практически не превышает норму, у женщины отсутствует склонность к гипогликемии, на что указывает и низкий (< 2,5) индекс LBGI = 1,3; *б* — больной А. Высокий (> 5) индекс LBGI = 18,07 указывает на склонность к гипогликемии, что видно и из характера поведения непрерывной суточной кривой гликемии; *в* — больная Е. Высокий (> 9,0) индекс LBGI = 19,65 указывает на склонность к высокой гипергликемии, что видно и по характеру поведения непрерывной суточной кривой гликемии; *г* — больная Р. Низкий (< 4,5) индекс LBGI = 0,12 указывает на отсутствие склонности к высокой гипергликемии, уровень непрерывной суточной кривой гликемии практически не превышает нормы.

сутки (1-я группа, 8 больных) и более 40 ед в сутки (2-я группа, 10 больных). Хотя в 1-й группе индекс гипергликемии был несколько ниже, чем во 2-й (7,49 ± 4,58 и 12,90 ± 9,53 соответственно), а индекс гипогликемии — выше, чем во 2-й (1,04 ± 1,32 и 0,50 ± 0,71 соответственно), статистически значимых различий при этом не выявлено ($p > 0,05$). При этом доля лиц с высокой гипергликемией (HBGI > 9) в обеих группах совпала и составила 50%. Но если выделить лиц без склонности к высокой гипергликемии (HBGI < 9), то индекс HBGI у больных, получавших инсулин в суточной дозе менее 40 Ед, оказался существенно ниже, чем у больных, получавших более 40 Ед инсулина в сутки (3,58 ± 1,08 и 7,10 ± 0,33 соответственно, $p < 0,02$). Следовательно оказалось, что у лиц, у которых диабет компенсирован лучше, суточная доза инсулина была меньше. Это можно объяснить тем что недостаточная компенсация диабета провоцирует врача к повышению дозы инсулина. Несмотря на это, доза, как правило, не достигает значения эффективной — процент лиц с выраженной декомпенсцией (HBGI > 9) остается высоким, несмотря на высокую дозу инсулина. Декомпенсация СД за счет феномена Сомоджи исключается в нашем исследовании, так как в группе лиц, получавших инсулин более 40 Ед/сут, не было ни одного больного с гипогликемическим индексом LBGI > 5.

Чтобы определить зависимость индексов высокой и низкой гликемии от дозы короткого инсулина больных также разделили на 2 группы: 8 пациентов (1-я группа) получали менее 25 Ед/сут, а 7 больных (2-я группа) — более 25 Ед/сут короткого инсулина. В результате в 1-й группе индексы высокой и низкой гликемии составили 12,35 ± 3,89 и 0,42 ± 1,5, а во 2-й — 10,77 ± 1,45 и 0,5 ± 0,75 соответственно, и при этом достоверных различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Те же индексы были рассчитаны в зависимости от дозы пролонгированного инсулина — менее 20 Ед/сут (1-я группа, 9 больных) и 20 Ед/сут (2-я группа, 9 больных). В 1-й группе индексы высокой и низкой гликемии составили 11,41 ± 3,70 и 0,84 ± 0,44, а во 2-й — 9,57 ± 1,14 и 0,67 ± 0,3 соответственно. Статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Следовательно индексы высокой и низкой гликемии практически совпадают у больных, получающих высокие и низкие суточные дозы как короткого, так и пролонгированного инсулина. Таким образом можно сделать вывод, что риски развития высокой и низкой гликемии не непосредственно не связаны с дозой инсулинов короткого или пролонгированного действия.

На сегодня для клинической практики разработаны простые алгоритмы оценки гликемии, полученной в результате ее самоконтроля. В частности, указаны целевые, снижающие риск развития осложнений СД, предельные значения гликемии натощак, до основных приемов пищи в течение дня и через 2 ч после еды. Этими критериями и руководствуются как эндокринолог, так и больной СД при оптимизации сахароснижающей терапии. Но когда врач или больной получают вместо 4—8 точек гликемии непрерывную гликемическую кривую, то, кроме указанных выше критериев, казалось бы, появляются новые возможности оценки качества лечения. Однако проблема в том, что до сих не разработаны для клинической практики методы математической обработки непрерывной гликемической кривой, которые сводили бы все 288 значений суточной гликемии, полученные методом CGMS, к 1—2 цифрам, характеризующим качество компенсации СД. И в этом отношении метод B. Kovatchev и соавт. [2] привлекает особое внимание, так как предлагает именно такое решение проблемы. В частности, предложены количественные критерии оценки склонности больного к гипо- или гипергликемии и, что особенно важно, статистически надежные, исключающие ненормальное распределение данных суточной гликемии. Пока еще обременительный метод обработки непрерывной гликемической кривой можно достаточно широко, с нашей точки зрения, использовать в научных исследованиях, но нет никаких особых препятствий для автоматизации расчетов и внедрения его в клиническую практику в ближайшее время.

## Выводы

1. Метод симметризации кривой гликемии, предложенный для статистического анализа данных самоконтроля гликемии, вполне пригоден и для статистического анализа непрерывной суточной гликемической кривой.

2. Индексы высокой и низкой гликемии, рассчитываемые из симметризованных данных гликемии, хорошо коррелируются с уровнем $HbA_{1c}$, а также продолжительностью гипогликемии и высокой гипергликемией, что указывает на потенциальную возможность использования этих параметров как дополнительных критериев риска развития осложнений СД.

3. Вычисляемые из симметризованных данных гликемии критерии риска развития гипер- и гипогликемии адекватно отражают поведение непрерывной кривой гликемии и могут использоваться в клинической практике как интегральные показатели эффективности сахароснижающей терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. The Diabetes Control and Complications Trial Study Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in IDDM/ N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 977—986.
2. *Kovatchev B. P., Cox D., Gonder-Frederick L. A., Clark W.* // Diabetes. Care. — 1977. — Vol. 20, N 11. — P. 1655—1658.
3. *Kovatchev B. P., Straume M., Cox D., Farhy L. S.* // J. Theor. Med. — 2000. — Vol. 3. — P. 1—10.
4. *McCall A. L., Cox D. J., Crean J.* et al. // Diabet. Techn. Ther. — 2006. — Vol. 8, N 6. — P. 644—653.

Поступила 27.02.08