

## Вариабельность уровня глюкозы в крови и окислительный стресс у больных сахарным диабетом 2-го типа на фоне комбинированной сахароснижающей терапии

С.Г. БУТАЕВА, А.С. АМЕТОВ, А.В. БУГРОВ, В.В. ДОЛГОВ

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить влияние интенсификации сахароснижающей терапии на показатели углеводного обмена: гликированный гемоглобин, уровень глюкозы в крови (УГК) натощак (УГК-Н), УГК после приема пищи (УГК-ПП), а также вариабельность УГК у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) на фоне монотерапии метформином в начале и через 3 мес после интенсификации терапии.

**Материалы и методы.** В исследование включили 51 пациента с СД-2 на фоне лечения метформином в дозе 1000 мг 2 раза в сутки, не достигших удовлетворительных показателей гликемического контроля. В ходе рандомизации для интенсификации лечения в 1-й группе ( $n=25$ ) добавлен ситаглиптин в дозе 100 мг/сут, во 2-й группе ( $n=26$ ) — гликлазид МВ в дозе 60 мг/сут. В начале лечения и через 3 мес исследовали показатели углеводного обмена, проводили суточное мониторирование УГК (CGMS), а также исследование антиоксидантного статуса организма путем определения общей антиоксидантной способности плазмы крови (ОАСПК).

**Результаты.** В ходе лечения в течение 3 мес в 1-й группе достоверно снизилась УГК-Н по сравнению с таковой в начале терапии, во 2-й группе данный показатель не претерпел достоверных изменений. УГК-ПП и уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) в обеих группах достоверно снижены. Средняя амплитуда колебаний УГК (MAGE) достоверно снизилась в группе интенсификации ситаглиптином. В обеих группах отмечено достоверное снижение стандартного отклонения (SD) на 26% в 1-й группе и на 38% во 2-й группе. В обеих группах также отмечено достоверное увеличение ОАСПК крови ( $p<0,05$ ).

**Заключение.** Добавление ситаглиптина достоверно повлияло на изменение показателей как стандартного углеводного обмена (УГК-Н, УГК-ПП,  $HbA_{1c}$ ), так и показателей вариабельности УГК (MAGE, SD), тогда как добавление гликлазида МВ привело к изменению некоторых изучаемых параметров. ОАСПК достоверно увеличилась в обеих группах.

*Ключевые слова:* сахарный диабет 2-го типа, вариабельность уровня глюкозы в крови, окислительный стресс.

## Glycemic variability and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus during combined glucose-lowering therapy

S.G. BUTAEVA, A.S. AMETOV, A.V. BUGROV, V.V. DOLGOV

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the impact of intensified glucose-lowering therapy on carbohydrate metabolic indicator, such as glycated hemoglobin, fasting blood glucose level (BGL) (FBGL), postprandial BGL (PBGL), and glycemic variability (GV) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) during metformin monotherapy before and 3 months after therapy intensification.

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 51 patients with T2DM treated with metformin 1000 mg twice daily, who failed to achieve satisfactory glycemic control. During randomization, the treatment was intensified by addition of sitagliptin 100 mg/day in Group 1 ( $n=25$ ) or gliclazide MB 60 mg/day in Group 2 ( $n=26$ ). Before and 3 months after the treatment, carbohydrate metabolic indicators were investigated, 24-hour BGL monitoring (continuous glucose monitoring system (GMS)) was performed, and the body's antioxidant status was examined by determining the total antioxidant capacity of blood plasma (overall sound pressure levels (OASPL)).

**Results.** During 3-month treatment, Group 1 had a significantly reduced FBGL compared to that before the therapy; in Group 2 this index did not change significantly. Both study groups showed a significant decrease in PBGL and glycated hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ). The mean amplitude of glycemic excursion (MAGE) was significantly decreased in the sitagliptin intensification group. In both groups, the standard deviation (SD) reduced significantly by 26% in Group 1 and by 38% in Group 2. Both groups also displayed a significant increase in blood OASPL ( $p<0.05$ ).

**Conclusion.** The addition of sitagliptin significantly affected the change in the indicators of both the standard carbohydrate metabolism (FBGL, PBGL, and  $HbA_{1c}$ ) and GV (MAGE, SD), whereas that of gliclazide MV altered some studied parameters. OASPL significantly increased in both groups.

*Keywords:* type 2 diabetes mellitus, glycemic variability, oxidative stress.

АОС — антиоксидантный статус  
АФК — активные формы кислорода  
ГП — глутатионпероксидаза  
ОАСПК — общая антиоксидантная способность плазмы крови  
ОС — окислительный стресс  
СД — сахарный диабет  
УГК — уровень глюкозы в крови  
УГК-Н — УГК натощак

УГК-ПП — УГК после приема пищи  
 $HbA_{1c}$  — гликированный гемоглобин  
HBG1 — индекс риска развития гипергликемии  
J-index — показатель качества контроля УГК  
LBGI — индекс риска развития гипогликемии  
LI — индекс лабильности  
MAGE — средняя амплитуда колебаний УГК  
SD — стандартное отклонение



Основной задачей диабетологии остается замедление и предотвращение развития поздних осложнений сахарного диабета (СД), которые приводят к снижению качества жизни пациентов, их ранней инвалидизации, а также смерти. В связи с этим возникает вопрос, почему мы остаемся не так успешны в достижении целей лечения больных СД, несмотря на увеличение количества противодиабетических препаратов на рынке фарминдустрии.

С появлением современных систем суточного мониторинга уровня глюкозы в крови (УГК) CGMS (Continuous glucose control monitoring system) пересматривается отношение к стандартным показателям углеводного обмена: уровню гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), УГК натощак (УГК-Н), УГК после приема пищи (УГК-ПП) как к основным факторам, ведущим к ухудшению прогноза СД. Значительное внимание уделяется выраженности колебаний УГК в течение суток, особенно после приема пищи как фактору, приводящему к прогрессированию осложнений СД [1].

Установлено, что выраженная вариабельность УГК может интегрироваться в целевой показатель  $HbA_{1c}$ , приводя к ложной терапевтической инертности. В ряде исследований показано отсутствие корреляций между уровнем  $HbA_{1c}$  и размахами УГК-ПП, при этом  $HbA_{1c}$  составлял менее 7% и был целевым, а УГК-ПП мог повышаться до 9 ммоль/л [2].

На данном этапе установлено, что на прогрессирование осложнений СД влияет не только чрезмерное гликозилирование ввиду хронической и «острой» гипергликемии, но и активация окислительного стресса (ОС), который в большей степени зависит от вариабельности УГК [3].

При СД складываются благоприятные условия, инициирующие ОС, а именно: увеличивается концентрация глюкозы и липидов — основных субстратов окисления, уменьшается активность эндогенных антиоксидантов (супероксиддисмутазы — СОД, глутатиона и др.). Эти процессы запускают механизм повреждения и гибели  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Таким образом замыкается порочный круг, и в итоге происходит неминуемое прогрессирование СД и его осложнений.

Свободные радикалы, образующиеся в ходе ОС, имеют неспаренный электрон на внешней орбите. Большинство из них являются соединениями реактивного кислорода. В процессе присвоения второго электрона от других молекул происходит нарушение их структуры и функции. В ходе окисления глюкозы образуются активные формы кислорода (АФК): супероксид, гидропероксид, а также оксид азота, пероксинитрит и нитроген. В то же время

происходит снижение антиоксидантных способностей организма. В каждой ткани осуществляется образование АФК, однако в каждой ткани также присутствуют ферменты антиоксиданты, нивелирующие действие первых. К основным антиоксидантам относят глутатион, СОД, глутатионпероксидазу (ГП) и каталазу. При гипергликемии инициируется гликозилирование и происходит инактивация антиоксидантов. Сниженная активность СОД и глутатиона демонстрирует наличие хронического ОС [4].

В ряде клинических исследований доказано, что в  $\beta$ -клетках уровень антиоксидантов значительно ниже, чем в других тканях. В островках Лангерганса снижен уровень экспрессии генов-антиоксидантов, и практически отсутствует ГП. При СД и условиях гипергликемии и ОС поджелудочная железа становится менее защищенной, чем другие ткани [5].

Продемонстрировано, что ОС провоцируется расстройствами, связанными с самим СД, и в меньшей степени с его специфическими осложнениями. Развитие осложнений СД сопровождается трендом к усилению выработки АФК и активацией перекисного окисления липидов [6].

В рамках исследования, инициированного Негосударственным (частным) учреждением здравоохранения «Научный клинический центр открытого акционерного общества «Российские железные дороги» и проводимого на кафедре эндокринологии ГБОУ ДПО РМАНПО, поставлена следующая цель: оценить влияние интенсификации сахароснижающей терапии на показатели углеводного обмена, а также вариабельность УГК у пациентов с СД 2-го типа (СД-2) на фоне монотерапии метформином в начале и через 3 мес после интенсификации терапии.

## Материалы и методы

В исследование включили 51 больного СД-2 в возрасте от 35 до 75 лет ( $58,06 \pm 8,33$  года), средняя длительность заболевания составил  $5,56 \pm 4,06$  года. Все пациенты получали сахароснижающую терапию метформином в максимальных дозах (1000 мг 2 раза в сутки), но не достигали целевых параметров гликемического контроля (средний уровень  $HbA_{1c}$  у вошедших в исследование пациентов составил  $7,92 \pm 0,47\%$ ). Пациенты, соответствующие критериям включения (возраст 35–75 лет, наличие подтвержденного диагноза СД-2, стабильная доза метформина 2000 мг/сут в течение не менее 3 мес до визита скрининга, уровень  $HbA_{1c}$  7,5–10%, наличие надежных методов контрацепции, подписание информированного согласия), рандомизированы на 2 группы: 1-я — 25 больных, у которых в качестве интенсификации добавлен ингибитор дипептидилпептидазы 4-го типа ситаглиптин 100 мг/сут; 2-я — 26 больных, у которых терапия интенсифицирована препаратом из группы сульфаниламочевины гликлазидом МВ 60 мг/сут.

В начале и через 3 мес лечения исследовали показатели углеводного обмена, проводили CGMS, а также исследование антиоксидантного статуса (АОС) организма путем определения общей антиоксидантной способности плазмы крови (ОАСПК).

Мониторинг УГК осуществляли с помощью прибора iPro2 («Medtronic», США) с применением оригинального сенсора Enlite в течение 72 ч. Расчет индексов вариабельности УГК осуществляли с помощью калькулятора EasyGV (<https://www.phc>).

### Контактная информация:

Бутова Светлана Гарриевна — аспирант каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; e-mail: svetlana.butueva@gmail

### Сведения об авторах:

Аметов Александр Сергеевич — д.м.н., проф., зав. каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; заслуженный деятель науки РФ

Бугров Алексей Викторович — к.м.н., доцент каф. клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Долгов Владимир Владимирович — проф., д.м.н., зав. каф. клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

## Результаты исследования после интенсификации терапии

Параметр	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=26)		p (при сравнении 2 групп)
	M±SD	p (при сравнении с началом)	M±SD	p (при сравнении с началом)	
Гликемический контроль					
УГК-Н, ммоль/л					
Начало	7,78±2,36		7,80±1,93		
12-я неделя	6,03±0,88	<0,001	6,76±0,85	0,16	0,003
УГК-ПП, ммоль/л					
Начало	9,84±2,39		10,03±1,99		
12-я неделя	7,21±1,00	<0,001	8,03±1,32	<0,001	0,05
HbA <sub>1c</sub> , %					
Начало	7,91±0,44		7,93±0,50		
12-я неделя	6,42±0,69	<0,001	6,54±0,73	<0,001	0,56
Вариабельность УГК					
MAGE, ммоль/л					
Начало	3,05±1,10		3,11±0,68		
12-я неделя	2,26±0,68	0,001	2,83±0,77	0,07	<0,01
SD, ммоль/л					
Начало	1,46±0,68		1,60±0,71		
12-я неделя	1,08±0,41	0,09	1,99±0,92	0,07	<0,001
LI					
Начало	1,33±0,81		1,46±0,78		
12-я неделя	1,05±0,51	0,42	1,85±0,71	<0,001	<0,001
J-index, (ммоль/л) <sup>2</sup> /ч					
Начало	26,55±11,60		27,21±13,67		
12-я неделя	18,10±7,56	<0,001	37,80±12,82	<0,001	<0,001
LBGI					
Начало	0,81±0,86		0,95±0,77		
12-я неделя	1,15±0,79	0,005	2,02±0,97	<0,001	<0,001
HBGI					
Начало	3,22±2,90		3,49±2,50		
12-я неделя	1,76±2,14	0,01	4,54±3,20	0,01	<0,001
MAG, ммоль/л·ч					
Начало	1,09±0,28		1,20±0,45		
12-я неделя	1,06±0,71	0,04	1,38±0,37	0,10	0,02
Оксидантный статус					
ОАСПК, ммоль/л					
Начало	1,87±0,24	<0,001	1,89±0,27		
12-я неделя	2,39±0,63		2,25±0,60	0,03	0,03

ox.ac.uk/research/technology-outputs/easygv). Определяли среднюю амплитуду колебаний УГК (mean amplitude of glycemic excursion — MAGE), стандартное отклонение (SD; характеризует степень разброса УГК), индекс лабильности — LI, LBGI — индекс риска развития гипогликемии, HBGI — индекс риска развития гипергликемии и J-index — показатель качества контроля УГК.

АОС организма оценивали по показателю ОАСПК с использованием реагентов фирмы «Randox» (Великобритания) на биохимическом анализаторе Konelab 20 («Thermo Fisher Scientific», Финляндия). Принцип метода заключается в следующем: АВТСР (2,2'-азидо-ди-[3-этилбензотиазолин сульфат]) инкубируют с пероксидазой (метмиоглобин) и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> с образованием радикала АВТСР+. Полученный раствор имеет относительно стабильный зелено-голубой цвет, который может быть измерен при 600 нм. Антиоксиданты, содержащиеся в тестируемой пробе, подавляют развитие окраски пропорционально их концентрации в образце. Нормальный уровень общих антиоксидантов в плазме составляет 1,5–2,8 ммоль/л.

При сравнении количественных показателей двух групп использовали критерий Манна–Уитни. Полученные данные обрабатывали в программе Statistica 10.

## Результаты

**Показатели углеводного обмена.** В таблице представлены результаты исследования в начале и через 12 нед после интенсификации терапии. При анализе данных об УГК-Н зафиксировано достоверное снижение этого показателя в 1-й группе по сравнению с таковым в начале лечения. Во 2-й группе УГК-Н по сравнению с таковым в начале лечения уменьшился на 13%, однако различие не достигло статистической значимости. Отмечено достоверное снижение УГК-ПП в обеих обследуемых группах в конце исследования по сравнению с таковым в начале лечения, однако в 1-й группе он оказался более близок к физиологическим значениям. Уровень HbA<sub>1c</sub> достоверно снизился в обеих группах.

**Показатели вариабельности УГК.** MAGE в 1-й группе достоверно уменьшилась после добавления ситаглиптина (p<0,001). Во 2-й группе данный показатель имел тенден-



цию к снижению на 0,28 ммоль/л ( $p=0,07$ ). Межгрупповое различие было достоверным, что свидетельствует о положительном влиянии добавления ситаглиптина на изменения вариабельности УГК. В обеих группах зафиксировано достоверное снижение SD на 26% в 1-й группе и на 38% во 2-й группе.

В дополнение к показателям вариабельности рассчитаны индексы рисков развития гипер- и гипогликемии, которые показали ряд тенденций: достоверно увеличился LI во 2-й группе, J-индекс достоверно снизился в группе интенсификации ситаглиптина, достигнув показателя идеального гликемического контроля — 18,10 (ммоль/л)<sup>2</sup>, достоверно увеличился LBG1 в обеих группах. HBG1 достоверно снизился в 1-й группе, при этом во 2-й группе показано достоверное увеличение данного показателя.

По результатам анализа полученных нами данных индексов вариабельности УГК уровни HBG1, LBG1, MAG варьировали в пределах значений у лиц без СД-2 [7].

АОС. В начале исследования уровень ОАСПК был сопоставим в обеих группах. Через 12 нед после коррекции терапии отмечено достоверное увеличение этого показателя в обеих группах ( $p<0,05$ ).

## Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о достижении удовлетворительного гликемического контроля в обеих группах лечения по уровню HbA<sub>1c</sub>. Уровень УГК-Н достиг целевого уровня только в 1-й группе. Однако при рассмотрении параметров вариабельности УГК в 1-й группе (метформин + ситаглиптин) MAGЕ достоверно приближался к уровню данного показателя у здоровых людей. Во 2-й группе (метформин + гликлазид МВ) данный параметр не

претерпел достоверных изменений составив 2,83 ммоль/л. При этом следует отметить, что критерием высокой вариабельности УГК служит уровень  $>3,9$  ммоль/л [8]. Отмечено достоверное увеличение LBG1 в обеих группах, однако, несмотря на это, LBG1 находился на среднем уровне показателей лиц без СД-2 [9]. Уровень общих антиоксидантов в обеих группах претерпел изменения в сторону увеличения ОАСПК. Резко выраженных межгрупповых различий по этому параметру не отмечено, несмотря на то что в ранее проведенных исследованиях при применении гликлазида МВ отмечалось увеличение антиоксидантной активности, и ряд авторов связывали данный факт с наличием в молекуле лекарственного средства кольцевой структуры — аминоазобициклооктановой группы, выполняющей функцию нейтрализатора свободных радикалов [10]. Следовательно, в нашем исследовании можно сделать вывод о более тесной взаимосвязи гликемического контроля и ОАСПК, чем с конкретным препаратом интенсификации. Данная положительная взаимосвязь улучшения гликемического контроля и увеличения способности антиоксидантных сил организма сопоставима с результатами других исследований.

## Заключение

Несмотря на достоверное изменение ОАСПК в обеих группах после интенсификации терапии, можно индивидуализировать подход к терапии СД-2 с учетом имеющихся данных суточного мониторинга УГК для более эффективного лечения и уменьшения прогрессирования осложнений СД.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nathan R Hill, DPhil, Nick S. Oliver, Pratik Choudhary. Normal Reference Range for Mean Tissue Glucose and Glycemic Variability Derived from Continuous Glucose Monitoring for Subjects Without Diabetes in Different Ethnic Groups. *Diabetes technology & therapeutics*. 2011;13(9):921-928. <https://doi.org/10.1089/dia.2010.0247>
2. Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S, Bonfante N, Formentini G, Bonadonna RC, Muggeo M. Plasma glucose levels throughout the day and HbA(1c) interrelationships in type 2 diabetes: implications for treatment and monitoring of metabolic control. *Diabetes Care*. 2001;24(12):2023-2029. doi.org/10.2337/diacare.24.12.2023
3. Standl E, Schnell O, Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and glycemic variability: should we care? *Diabetes Care*. 2011;34(Suppl.2): S120-7. <https://doi.org/10.2337/dc11-s206>.
4. Kashiwagi AL, Asahina T, Nishio Y. Glycation, oxidative stress, and scavenger activity: glucose metabolism and radical scavenger dysfunction in endothelial cells. *Diabetes*. 1996;45(Suppl.3):S84-86. <https://doi.org/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8674901>
5. Tonooka N, Oseid E, Zhou H, Harmon JS, Robertson RP. Glutathione peroxidase protein expression and activity in human islets isolated for transplantation. *Clinical Transplantation*. 2007;21(6):767-772. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2007.00736.x>
6. Панкратова М.А., Пирожков С.В., Балаболкин М.И., Литвицкий П.Ф. Окислительный стресс у больных сахарным диабетом 2-ого типа с различной длительностью заболева-
7. Nomura K, Saitoh T, Kim GU et al. Glycemic Profiles of Healthy Individuals with Low Fasting Plasma Glucose and HbA1c. *ISRN Endocrinology*. Volume 2011 (2011), Article ID 435047, 6 pages <http://dx.doi.org/10.5402/2011/435047>
8. Shi C-H, Wang C, Bai R et al. Associations among glycemic excursions, glycated hemoglobin and high-sensitivity C-reactive protein in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2015;10(5):1937-1942. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2730>
9. Hill N.R, Nick S.O, Choudhary P et al. Normal Reference Range for Mean Tissue Glucose and Glycemic Variability Derived from Continuous Glucose Monitoring for Subjects Without Diabetes in Different Ethnic Groups Diabetes. *Technology & Therapeutics*. 2011;13(9):921-928. <https://doi.org/10.1089/dia.2010.0247>
10. O'Brien RC, Luo M, Balazs N et al. In-vitro and in-vivo antioxidant properties of gliclazide. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2000;14:201-206. [https://doi.org/10.1016/S1056-8727\(00\)00084-2](https://doi.org/10.1016/S1056-8727(00)00084-2)

Получена 24.07.17