

Взаимосвязь вариабельности гликемии и кислого гастроэзофагеального рефлюкса у подростков, больных сахарным диабетом 1 типа

Алимова И.Л., Костяков С.Е.

ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск
(ректор — проф. И.В. Отвагин)

Цель. Оценить влияние вариабельности гликемии на формирование патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) у подростков, больных сахарным диабетом 1 типа (СД1).

Материалы и методы. Обследовано 33 больных СД1, в возрасте от 12 до 17 лет. Суточный pH-мониторинг пищевода проводился на аппарате «Гастроскан 24» («Исток-Система», Фрязино), суточное мониторирование гликемии — на системе CGMS MMT-7310. VERSIO 3.0.C 128 (Medtronic Minimed, USA) с последующим анализом данных в ночные часы.

Результаты. У пациентов с высокой вариабельностью ночной гликемии (среднее квадратичное отклонение гликемии (σ) > 2,0 ммоль/л) длительность закишения пищевода (17% [2–58]; $p < 0,001$), количество кислых ГЭР длительностью более 5 мин (2 шт. [1–10]; $p < 0,001$), время наиболее длительного кислого ГЭР (63 мин [5–132]; $p < 0,001$), а также частота встречаемости кислого патологического ГЭР (76,4%; $\chi^2 = 17,11$; $p < 0,001$) в ночные часы выше, чем в группе больных, имеющих стабильные показатели ночной гликемии (σ гликемии < 2,0 ммоль/л). При этом увеличение показателя σ гликемии приводило к увеличению частоты и тяжести кислых ГЭР. Проведенное в динамике через 6–8 мес. повторное комплексное обследование подтвердило установленные закономерности.

Заключение. У подростков, больных СД1, вариабельность гликемии является значимым фактором риска развития патологического кислого ГЭР, pH-метрические характеристики которого свидетельствуют о гипомоторной дискинезии пищевода.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, подростки, вариабельность гликемии, гастроэзофагеальный рефлюкс

Correlation between glycemic variability and gastroesophageal reflux in adolescents with type 1 diabetes mellitus

Alimova I.L., Kostyakov S.E.

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russian Federation

Aims. To estimate an impact of glycemic variability on the development of gastroesophageal reflux disease (GERD) in adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM).

Materials and methods. We enrolled 33 patients with T1DM aged from 12 to 17 years. 24-h pH-monitoring was performed with “Gastroskan 24” system (Istok-Sistema, Fryazino); 24-h continuous glucose monitoring utilized CGMS MMT-7310 (Medtronic Minimed, USA) with subsequent night-time analysis.

Results. As compared to stable night-time glycemia controls ($SD < 2.0$ mmol/L), patients with higher night-time glycemic variability ($SD > 2.0$ mmol/L) showed longer period of esophageal acidification (17% [2–58]; $p < 0.001$), higher incidence of acid reflux events with duration above 5 min (2 ev. [1–10]; $p < 0.001$), longer period of most protracted acid reflux event (63 min [5–132]; $p < 0.001$), as well as higher prevalence of pathologic acid GER events (76.4%; $\chi^2 = 17.11$; $p < 0.001$) during night-time. Increase in glycemic instability positively correlated with incidence and severity of acid GER events. 6–8 months follow-up supported these findings.

Conclusion. Glycemic variability in adolescents with T1DM is a significant risk factor for development of GERD with hypomotor dysfunction according to pH-monitoring.

Keywords: diabetes mellitus type 1, adolescents, glycemic variability, gastroesophageal reflux

Актуальность

В настоящее время сахарный диабет 1 типа (СД1) рассматривается как самостоятельный фактор риска развития заболеваний пищевода [1–3]. Немногочисленные исследования показывают, что до 66% взрослых пациентов с СД1 имеют моторную дисфункцию

пищевода разной степени выраженности [4–5]. Так, с помощью внутрипищеводной манометрии и сцинтиграфического исследования удалось установить снижение амплитуды и количества перистальтических сокращений пищевода у больных СД1, что приводило к замедлению скорости транзита пищевого болюса. Наряду с этим для больных СД1 также характерна повышенная частота

спонтанных релаксаций и снижение амплитуды давления нижнего пищеводного сфинктера (НПС) [4, 6].

В настоящее время повышенная частота возникновения спонтанных релаксаций НПС рассматривается как ведущий фактор в генезе патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) [2, 3, 7], который по данным различных авторов встречается у 18,8–29,4% взрослых пациентов с СД1 и имеет в большинстве случаев бессимптомное течение [8, 9]. Обсуждается существование нескольких механизмов, ответственных за возникновение моторной дисфункции НПС при сахарном диабете: автономная и периферическая нейропатия, постпрандильное влияние гормонов и негативное действие гипергликемии [2, 10].

Современные публикации, посвященные изучению данной проблемы, малочисленны и описывают кинетическую дисфункцию пищевода как одно из проявлений диабетической нейропатии у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов [11, 12]. Наряду с этим высказываются предположения о доминирующем влиянии гипергликемии на нейромышечные расстройства пищевода у данной категории больных [6, 13]. В доступной литературе работ по исследованию роли гипергликемии в патогенезе кинетической дисфункции пищевода при СД1 у детей и подростков мы не встретили, что и определило цель настоящей публикации.

Цель: оценить влияние вариабельности гликемии на формирование патологического кислого ГЭР у подростков, больных СД1.

Материалы и методы

Обследовано в условиях стационара 33 больных СД1 в возрасте 12–17 лет. После подписания информированного согласия проводился суточный рН-мониторинг пищевода на аппарате «Гастроскан 24» («Исток-Система», Фрязино). Кислые ГЭР определялись как любые эпизоды закисления рН пищевода ниже 4,0. Для исключения влияния внешних факторов на кинетическую функцию пищевода анализировались показатели только за ночной период мониторирования (22:00–08:00). Кислый ГЭР считался патологическим, если длительность всех кислых рефлюксов в ночные часы превышала 3,5% времени мониторинга рН пищевода или регистрировался хотя бы один рефлюкс длительностью более 5 мин. При легкой степени длительность ГЭР составляла 3,5–4,0% времени мониторинга, при средней степени 4,0–4,5%, при тяжелой — более 4,5% [1, 14].

Параллельно проводилось суточное мониторирование гликемии на системе CGMS MMT-7310. VERSIO 3.0.C 128 (Medtronic Minimed, USA) с последующим анализом данных в ночные часы. В зависимости от показателя среднего квадратичного отклонения гликемии (σ), который рассматривается в качестве основного индикатора вариабельности гликемии [15, 16], все пациенты были распределены на 2 группы. Первая группа — 17 больных с показателем σ гликемии $>2,0$ ммоль/л (высокая вариабельность гликемии), 2-я группа — 16 больных с показателем σ гликемии $<2,0$ ммоль/л

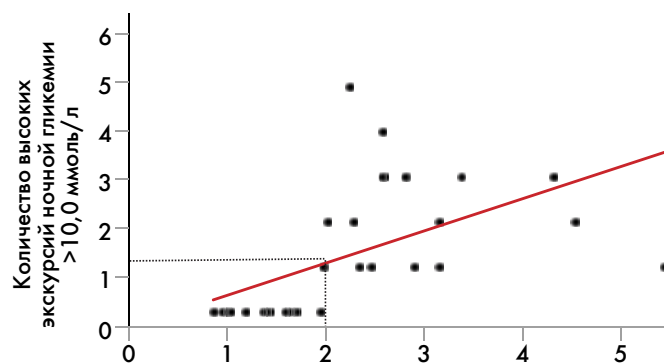


Рис. 1. Зависимость между средним квадратичным отклонением гликемии и количеством высоких экскурсий гликемии $>10,0$ ммоль/л в ночной период по данным CGMS.

(нормальная вариабельность гликемии). Выбор значения сигмы гликемии $2,0$ ммоль/л в качестве порогового обоснован данными CGMS, согласно которым превышение $\sigma >2,0$ ммоль/л всегда сопровождалось возникновением как минимум одного эпизода высокой экскурсии гликемии $>10,0$ ммоль/л (рис. 1).

Пациенты сравниваемых групп по возрасту, длительности сахарного диабета, уровню HbA_{1c} и наличию осложнений между собой статистически значимо не различались (табл. 1).

Статистическая обработка результатов включала непараметрический анализ сравнения двух несвязанных величин методом Манна-Уитни, связанных — методом Вилкоксона, анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 Пирсона с поправкой Yates), корреляционный анализ Спирмена. Критический уровень значимости (p) принимали меньше 0,05. Результаты представлены в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентилей [25–75].

Все пациенты в добровольном порядке подписывали информированное согласие на участие в данном исследовании.

Результаты и обсуждение

При сравнении показателей CGMS установлено, что среднее квадратичное отклонение гликемии и количество высоких экскурсий гликемии (эпизодов гипергликемии выше $10,0$ ммоль/л) у пациентов 1-й группы превышали показатели пациентов 2-й группы (табл. 2).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных СД1					
Показатель	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=16)		p
	Me	[25–75]	Me	[25–75]	
Пол, м/ж, абс.	8/9		7/9		0,84
Возраст, лет	15,0	[14,0–16,0]	15,0	[14,0–16,0]	0,44
Длительность СД, лет	4,0	[4,0–10,0]	5,0	[3,0–8,0]	0,84
HbA _{1c} %	11,7	[10,8–13,4]	10,9	[9,5–12,2]	0,12
Периферическая нейропатия, n	5		6		0,56
Нефропатия, n	1		2		0,95
Ретинопатия, n	2		1		0,97

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей CGMS у больных СД1					
Показатели CGMS	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=16)		p
	Me	[25–75]	Me	[25–75]	
Средняя гликемия, ммоль/л	9,4	[7,7–12,9]	9,6	[6,1–11,7]	0,40
σ гликемии, ммоль/л	2,5	[2,2–3,1]	1,4	[1,0–1,9]	<0,001
Минимальная гликемия, ммоль/л	4,4	[3,4–7,3]	6,2	[4,3–8,7]	0,33
Максимальная гликемия, ммоль/л	14,0	[14,4–18,9]	13,6	[8,7–15,4]	0,14
Количество высоких экскурсий, n	3,0	[1,0–3,0]	0	[0–1,0]	<0,001
Количество низких экскурсий, n	0	[0–1,0]	0	[0–1,0]	0,40
Время гликемии (%) >10,0 ммоль/л	46,5	[24,1–89,6]	31,0	[0–72,4]	0,29
Время гликемии <4,0 ммоль/л, %	0,1	[0–8,6]	0	[0–0]	0,48

При этом среднее квадратичное отклонение гликемии имело прямую взаимосвязь с количеством высоких экскурсий гликемии ($r=+0,75$; $p<0,001$, см. рис. 1).

Проведенный анализ характеристик суточной рН-метрии в зависимости от показателя среднего квадратичного отклонения гликемии показал, что у пациентов 1-й группы значения рН-мониторинга пищевода превышали показатели пациентов 2-й группы и свидетельствовали о наличии патологического кислого ГЭР, при этом длительность за кислнения пищевода (17%) соответствовала тяжелой степени ГЭР (табл. 3). При индивидуальном анализе частота встречаемости патологического кислого ГЭР у пациентов 1-й группы составила 76,4% (у 13 из 17), и у 12 из них характеристики ГЭР указывали на тяжелую степень.

Следует обратить внимание, что увеличение по отношению к норме количества кислых ГЭР длительностью более 5 минут (5 шт.) и продолжительность наиболее длительного кислого ГЭР (63 мин) косвенно указывают на повышение частоты спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера и сниженную способность пищевода к самоочищению (пищеводный клиренс) от агрессивного содержимого гастроэзофагеального рефлюктата [14, 17].

У больных 2-й группы значения показателей рН-мониторинга пищевода имели физиологический характер (см. табл. 3), не превышали норму, при этом ни у одного пациента не выявлен патологический кислый ГЭР ($\chi^2=17,11$; $p<0,001$ по сравнению с 1-й группой).

При проведении корреляционного анализа среди всех обследованных подростков, больных СД1, установлена статистически значимая взаимосвязь вариабельности гликемии и показателей рН-мониторинга пищевода (табл. 4).

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей рН-метрии пищевода у больных СД1					
Параметры рН-метрии	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=16)		p
	Me	[25–75]	Me	[25–75]	
Длительность рН пищевода <4,0, %	17,0	[2,0–58,0]	0	[0–1,0]	<0,001
Общее количество кислых ГЭР, n	5,0	[2,0–36,0]	2,0	[1,0–3,0]	0,03
Количество кислых ГЭР >5 мин, n	2,0	[1,0–10,0]	0	[0–0]	<0,001
Время наиболее длительного кислого ГЭР, мин	63,0	[5,0–132,0]	1,0	[0,6–2,4]	<0,001
Среднее рН пищевода	5,4	[3,8–6,6]	6,4	[6,2–6,6]	<0,001
Минимальное значение рН пищевода	1,4	[0,7–2,0]	2,3	[2,0–2,8]	<0,001
Максимальное значение рН пищевода	8,1	[7,7–8,3]	8,1	[7,7–8,3]	0,89
σ рН пищевода	1,6	[0,8–1,9]	0,5	[0,4–0,6]	<0,001
Длительность рН пищевода 4,0–7,0, %	56,0	[40,0–66,0]	94,0	[77,0–98,0]	<0,001

Наиболее сильная корреляция среднего квадратичного отклонения гликемии получена с количеством кислых ГЭР длительностью более 5 мин и продолжительностью наиболее длительного кислого ГЭР. То есть по мере увеличения вариабельности гликемии увеличивается частота и тяжесть кислых ГЭР.

В ходе выполнения данной работы было проведено динамическое (через 6–8 месяцев) обследование (CGMS и суточная рН-метрия пищевода) 10 пациентов, у которых при первичном исследовании были выявлены σ гликемии >2,0 ммоль/л и патологический кислый ГЭР. За этот период времени все пациенты прошли повторное обучение в «Школе диабета», была проведена тщательная коррекция питания и инсулинотерапии, в том числе и с помощью помпы. Медикаментозное лечение выявленных моторных нарушений пищевода пациенты

Таблица 4

Значения коэффициента корреляции среднего квадратичного отклонения гликемии и рН-метрических показателей пищевода у больных СД1		
Параметры рН-метрии	σ гликемии, ммоль/л	
	Spearman R	p
Длительность рН пищевода <4,0	+0,75	<0,001
Общее количество кислых ГЭР	+0,47	0,026
Количество кислых ГЭР >5 мин	+0,80	<0,001
Время наиболее длительного кислого ГЭР	+0,77	<0,001
Среднее рН пищевода	+0,58	<0,001
Минимальное значение рН пищевода	+0,75	<0,001
Максимальное значение рН пищевода	–0,16	0,458
σ рН пищевода	+0,70	<0,001
Длительность рН пищевода 4,0–7,0	–0,61	<0,001

Таблица 5

Сравнительный анализ показателей рН-мониторинга пищевода в динамике у больных СД1

Параметры рН-метрии	Исходно		В динамике		p
	Me	[25–75]	Me	[25–75]	
Длительность рН пищевода <4,0, %	5,0	[4,0–49,0]	1,0	[0–3,5]	0,007
Общее количество кислых ГЭР, n	4,0	[2,0–17,0]	3,0	[0–5,0]	0,374
Количество кислых ГЭР >5 мин, n	1,0	[1,0–8,0]	0	[0–0]	0,007
Время наиболее длительного кислого ГЭР, мин	28,0	[12,0–186,0]	1,3	[0–2,4]	0,007

не получали. Установлено, что достижение в динамике стабильной гликемии (σ 1,6 ммоль/л [0,8–1,9], $p=0,019$ по сравнению с исходными данными) приводило к нормализации показателей рН-мониторинга пищевода (табл. 5). При этом патологический кислый ГЭР регистрировался у 22,2% (2 из 9) обследованных больных ($\chi^2=8,42$; $p=0,037$ по сравнению с исходными данными).

Таким образом, полученные данные о взаимосвязи вариабельности гликемии и кинетической дисфункции пищевода у подростков, больных СД1, согласуются с результатами исследований на здоровых взрослых добровольцах, у которых с помощью гликемического клэмп-метода индуцировали острую патологическую ($\approx 15,0$ ммоль/л) и физиологическую гипергликемию ($\approx 8,0$ ммоль/л) на фоне проведения манометрии пищевода. Показано, что патологическая гипергликемия сопровождается статистически достоверным увеличением количества спонтанных релаксаций НПС по сравнению с физиологической гипергликемией [18–20]. Патогенетические механизмы

реализации наблюдаемого эффекта в настоящее время до конца не установлены. По современным представлениям моторный тонус НПС находится под влиянием большого числа нервных и гуморальных факторов. Например, в экспериментальных исследованиях показано, что нейроны, расположенные в солитарном тракте ствола головного мозга крысы, в состав которых входят эфферентные волокна блуждающего нерва, способны реагировать на изменения концентрации глюкозы и тем самым модулировать эфферентную активность блуждающего нерва [21]. Не исключается также возможность повреждения пейсмекера гладкомышечных клеток НПС продуктами окислительного стресса, индуцируемого высокой вариабельностью гликемии [22]. Безусловно, важная роль в формировании моторной дисфункции пищевода, как и других отделов желудочно-кишечного тракта, отводится диабетической автономной нейропатии [10]. Следует заметить, что в данную статью мы осознанно не включили результаты проведенного анализа показателей суточной рН-метрии пищевода у пациентов с диабетической полинейропатией, хотя исследования в этом направлении имеют определенное практическое значение и будут представлены в дальнейших публикациях.

Выводы

1. Высокая вариабельность гликемии является фактором риска формирования патологического кислого ГЭР у подростков, больных СД1.
2. рН-метрические характеристики патологического кислого ГЭР свидетельствуют о гипомоторной дискинезии пищевода у подростков, больных СД1.

При проведении данного исследования и написании статьи отсутствовала двойственность (конфликт) интересов.

Список литературы

1. Маев ИВ, Вьючнова ЕС, Лебедева ЕГ, Дичева ДТ, Антоненкова ОМ, Щербаков ИМ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Москва; 2000.
2. Smout AJPM, Akkermans LMA. Normal and disturbed motility of the gastrointestinal tract. Wrightson biomedical publishing LTD. UK-Petersfield; 1992.
3. Шаробаро ВИ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Смоленск: СГМА; 2008.
4. Gustafsson RJ, Littorin B, Berntorp K, Frid A, Thorsson O, Olsson R, Ekberg O, Ohlsson B. Esophageal dysmotility is more common than gastroparesis in diabetes mellitus and is associated with retinopathy. Rev Diabet Stud. 2011 Summer; 8(2): 268–275. DOI: 10.1900/RDS.2011.8.268
5. Holloway RH, Tippet MD, Horowitz M, Maddox AF, Moten J, Russo A. Relationship between esophageal motility and transit in patients with type I diabetes mellitus. Am J Gastroenterol. 1999 Nov; 94(11):3150–3157.
6. Zh Zhao J, Frøkjær JB, Drewes AM, Ejlskjær N. Upper gastrointestinal sensory-motor dysfunction in diabetes mellitus. World J Gastroenterol. 2006 May 14; 12(18):2846–2857.
7. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Москва; 2010. 19 с.
8. Корнеева НВ. Сравнительная характеристика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов. Дисс. ... канд. мед. наук. ГОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития РФ; 2011.
9. Федорченко ЮЛ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при сахарном диабете и при его сочетании с язвенной болезнью. Pacific Medical Journal. 2005; (1): 20–23.
10. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. Москва: МИА; 2011.
11. Jorgensen F, Boesen F, Andersen EB, Hesse B. Esophageal transit in patients with autonomic dysfunction. The effect of treatment with fludrocortisone. Clin Physiol. 1991 Jan; 11(1):83–92.
12. Keshavarzian A, Iber FL, Nasrallah S. Radionuclide esophageal emptying and manometric studies in diabetes mellitus. Am J Gastroenterol. 1987 Jul; 82(7):625–631.
13. Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. Diabetes Care. 2001 Feb; 24(2):371–381.

14. Рапопорт СИ, Лакшин АА, Ракитин БВ, Трифонов ММ. рН-метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта. М: Медпрактика-М; 2005.
15. Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther.* 2011 Sep;13(9):921–928. DOI: 10.1089/dia.2010.0247.
16. Whitelaw BC, Choudhary P, Hopkins D. Evaluating rate of change as an index of glycemic variability, using continuous glucose monitoring data. *Diabetes Technol Ther.* 2011 Jun;13(6):631–636. DOI: 10.1089/dia.2010.0215.
17. Белоусов СС, Муратов СВ, Ахмад АМ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и дуоденогастральный рефлюкс. Нижний Новгород: НГМА; 2005.
18. Zhang Q, Horowitz M, Rigda R, Rayner C, Worynski A, Holloway RH. Effect of hyperglycemia on triggering of transient lower esophageal sphincter relaxations. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004 May;286(5):G797–803.
19. De Boer SY, Masclee AA, Lam WF, Lamers CB. Effect of acute hyperglycemia on esophageal motility and lower esophageal sphincter pressure in humans. *Gastroenterology.* 1992 Sep;103(3):775–780.
20. Boeckstaens GE, Horowitz M, Bermingham H, Holloway RH. Physiological variations in blood glucose concentration affect oesophageal motility and sensation in normal subjects. *Neurogastroenterol Motil.* 1997 Dec;9(4):239–246.
21. Mizuno Y, Oomura Y. Glucose responding neurons in the nucleus tractus solitarius of the rat: in vitro study. *Brain Res.* 1984 Jul 30;307(1–2):109–116.
22. Chang CM, Hsieh CJ, Huang JC, Huang IC. Acute and chronic fluctuations in blood glucose levels can increase oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2012 Dec;49 Suppl 1:S171–177. DOI: 10.1007/s00592-012-0398-x.

Алимова Ирина Леонидовна

д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС, главный детский специалист-эксперт эндокринолог Департамента Смоленской области по здравоохранению, ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск
E-mail: iri-alimova@yandex.ru

Костяков Сергей Евгеньевич

аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС, эндокринолог-диабетолог, ОГБУЗ Смоленская областная детская клиническая больница, ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск