

В поисках феномена Сомоджи

Патракеева Е.М.¹, Соловьева К.А.¹, Новоселова Н.С.², Залевская А.Г.¹

¹ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

²ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург

Феномен Сомоджи, или рикошетная гипергликемия, описывается в классической литературе как контррегуляторный ответ на асимптоматическую ночную гипогликемию, проявляющуюся гипергликемией натощак и в последующее утро [1]. Однако опубликованные результаты большинства клинических исследований не подтверждают данную теорию, и лишь немногие экспериментальные данные говорят в пользу существования патофизиологической связи между указанными явлениями [5]. Возможно, несоответствие результатов научных исследований связано с эволюцией методов мониторинга уровня глюкозы. С другой стороны, нельзя исключить, что результаты работ Майкла Сомоджи были неправильно поняты. **Ключевые слова:** феномен Сомоджи; сахарный диабет; контринсулярный ответ; гипергликемия натощак

In search of the Somogyi effect

Patrakeeva E.¹, Solovyova K.¹, Novoselova N.², Zalevskaya A.¹

¹First Saint Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, St.-Petersburg, Russian Federation

²North-West Federal Medical Research Centre, St.-Petersburg, Russian Federation

The Somogyi phenomenon or rebound hyperglycaemia is known as the counterregulatory response to asymptomatic nocturnal hypoglycaemia; the Somogyi phenomenon occurs with high fasting blood glucose levels and hyperglycaemia the following morning. Most published trials, however, do not agree with this theory. Although data from some experimental studies may suggest a pathophysiological link. Perhaps, the differences in research results are caused by the evolution of blood glucose monitoring methods. Nevertheless, it cannot be excluded that the results of Michael Somogyi's studies were misunderstood.

Keywords: Somogyi phenomenon; diabetes mellitus; counterregulatory response; fasting hyperglycemia

DOI: 10.14341/DM7698

Название данного обзора мы нашли в одноименной статье Е. Gale 1980 г. Нам показалось, что оно актуально и сейчас, так как до сих пор ученые и врачи по всему миру ищут признаки и объяснения существованию данного феномена.

В диабетологии есть несколько фундаментальных фактов, наличие которых не оспаривается. Одним из таких фактов является феномен Сомоджи (или рикошетная гипергликемия) – контррегуляторный ответ на асимптоматическую ночную гипогликемию, проявляющуюся гипергликемией натощак и в последующее утро [1]. В оригинальной работе Майкла Сомоджи 1959 г. данный феномен описывался как особенность контринсулярного ответа у пациентов, получавших **большие дозы** инсулина короткого действия (рис. 1) [2].

Исследователь предполагал, что избыток вводимого инсулина приводит к гипогликемии, которая активирует гликогенолиз, в результате чего гликоген расщепляется в печени до глюкозы, и молекулы ее поступают в кровь. Это, в свою очередь, обуславливает последующую гипергликемию [4]. Следует отметить, что феномен Сомоджи, несмотря на похожие проявления, существенно отличается по патофизиологическим механизмам от феномена «утренней зари», при котором гипергликемия в предутренние часы у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа обусловлена

физиологическим действием соматотропного гормона и не связана с предшествующей ночной гипогликемией [1].

Концепция «гипогликемии, порождающей гипергликемию» была чрезвычайно популярна с 1950-х гг. и, несмотря на опровергающие ее экспериментальные данные, была приведена даже в классическом учебнике «Harrison's Principles of Internal Medicine» без учета автором фармакокинетики появившихся препаратов инсулина [4].

Существование феномена Сомоджи долгое время подвергалось сомнению [5, 6]. Несоответствия в результатах различных клинических исследований можно, с одной стороны, объяснить закономерным увеличением точности диагностических тестов и методов мониторинга содержания глюкозы (от определения ее концентрации в моче в начале XX в. до непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) в XXI в.), а также эволюцией технологий производства инсулинов. С другой стороны, нельзя исключить, что результаты работ М. Сомоджи были неправильно поняты.

Контррегуляторный ответ на гипогликемию во время сна

Суммарный эффект всех видов гормонального ответа на гипогликемию заключается в уменьшении интенсив-

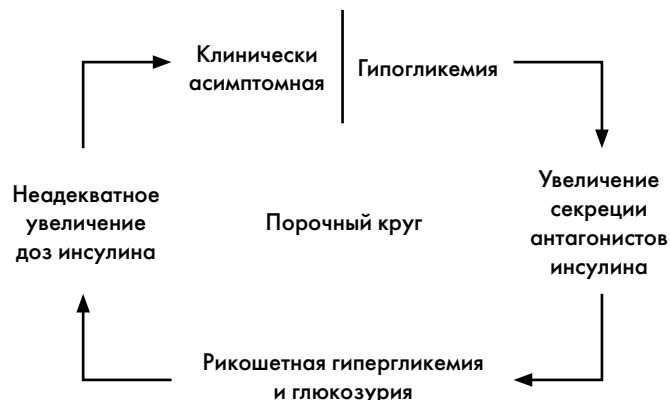


Рис. 1. Механизм феномена Сомоджи [3].

ности утилизации глюкозы тканями, а также в увеличении доступности глюкозы крови за счет гликогенолиза и глюконеогенеза в печени [7]. Гликогенолиз позволяет увеличить концентрацию глюкозы в течение нескольких минут, глюконеогенез же реализуется в течение часов, но является основным механизмом для поддержания эугликемии в течение длительного времени [8]. Эти процессы могут провоцироваться влиянием большого количества факторов (рис. 2), речь о которых пойдет далее.

Известно, что у многих пациентов с СД может быть нарушен механизм защиты от гипогликемии [9]. В разные сроки пациенты с СД утрачивают способность к увеличению секреции глюкагона в ответ на снижение концентрации глюкозы в крови (табл. 1). Например, у пациентов с СД 1 типа (СД1) это может проявляться уже в течение первого года с момента установления диагноза [10]. **Патофизиология этого явления до сих пор остается не вполне ясной.** По всей видимости, нарушение глюкагонового ответа связано не с изменением структуры α -клетки или ее частей, а с нарушением реализации сигнальных путей. В 1972 г. E. Samols и соавт. предложили теорию, согласно которой снижение концентрации глюкозы в артериальной крови приводит к снижению секреции инсулина β -клетками и заканчивается изменением градиента концентрации гормона внутри островков Лангерганса. Этот динамический сигнал приводит к стимуляции секреции глюкагона. Поскольку при СД наблюдается недостаточность инсулина, процесс изменения градиента его концентрации во время гипогликемии отсутствует как таковой, а значит, отсутствует триггер для запуска глюкагонового ответа [11].

В пользу описанной гипотезы говорят следующие факты.

- Островковая микроциркуляция направлена от β -клеток к α -клеткам.
- Введение антител, связывающих инсулин, усиливает секрецию глюкагона. Это косвенно подтверждает зависимость секреции глюкагона от секреции инсулина.

Данные были получены экспериментально на крысах со стрептозоцин-индуцированным диабетом. Оказалось, что и у здоровых крыс, и у крыс, получавших стрептозоцин, островки Лангерганса могут реализовы-

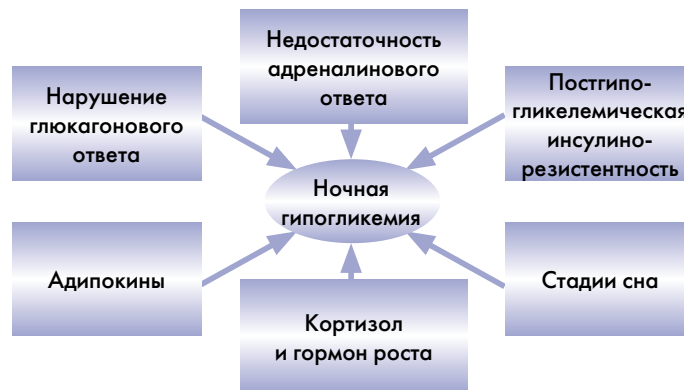


Рис. 2. Возможные причины нарушения контррегуляторного ответа во время сна.

вать контррегуляторный ответ на гипогликемию посредством стимуляции секреции глюкагона в том случае, если сначала они находились в условиях высокой внутриостровковой концентрации инсулина (как эндогенного, так и экзогенного). Впоследствии несколько работ P. Cryer и соавт. было посвящено исследованию «внутриостровковой гипотезы». Установлено, что у здоровых лиц внутриостровковая гиперинсулинемия, вызванная инфузией β -клеточного стимулятора толбутамида, предотвращает глюкагоновый ответ на гипогликемию, несмотря на интактную автономную контррегуляцию и низкую концентрацию глюкозы в α -клетках. Однако селективное подавление секреции инсулина агонистом АТФ-зависимых калиевых каналов диазоксидом до начала индуцированной гипогликемии предотвращало адекватную секрецию глюкагона у здоровых добровольцев ввиду отсутствия необходимого градиента внутриостровковой концентрации инсулина [12].

Если согласиться с тем, что глюкагоновый ответ на гипогликемию у пациентов с СД снижен, **единственной возможностью восстановить нормальный уровень гликемии становится активация симпатoadренальной системы.** Однако реакция катехоламинов на гипогликемию при СД также изменена: происходит изменение порогового значения концентрации глюкозы крови, при котором происходит контррегуляторная активация секреции адреналина и норадреналина (табл. 1) [9]. Недостаточность адреналинового ответа на гипогликемию зависит как от длительности СД, так и от качества гликемического контроля, а также скорости снижения уровня гликемии при инсулинотерапии. В исследованиях S. Amiel и соавт. было показано, что интенсификация инсулинотерапии (HbA_{1c} $7,1 \pm 0,7$) снижает порог для адреналинового ответа, а также контррегуляторной реакции гормона роста. Это уменьшает вероятность распознавания даже умеренной гипогликемии и увеличивает риск тяжелой гипогликемии [13]. Тем не менее, нарушение распознавания гипогликемии, которое можно рассматривать, в том числе, и как следствие нарушения контррегуляторного ответа, представляет собой обратимый процесс. По данным I. Cranston и соавт., восстановление механизма распознавания гипогликемии осуществляется за счет систематического избегания гипогликемий

Таблица 1

Ответ на снижение концентрации глюкозы в плазме разной степени выраженности у здоровых лиц и пациентов с сахарным диабетом 1 типа и прогрессирующим сахарным диабетом 2 типа (адаптировано из P.Cryer [15])

Концентрация глюкозы в плазме крови, ммоль/л	Ответ у здоровых субъектов	Ответ у пациентов с сахарным диабетом
4,4–4,7	Супрессия секреции инсулина	Утрата способности к супрессии секреции инсулина в ответ на прогрессирующую недостаточность β -клеток
3,6–3,9	Стимуляция секреции глюкагона	Утрата способности к стимуляции секреции глюкагона (в соответствии с внутриостровковой гипотезой)
	Стимуляция секреции адреналина и других контррегуляторных гормонов (соматотропный гормон, кортизол)	Изменение порогового уровня глюкозы на более низкий вследствие адаптации ЦНС к повторяющимся эпизодам гипогликемии
2,8–3,1	Вегетативные и нейрогликопенические симптомы	
<2,8	Когнитивная дисфункция	Неизвестен, пороговое значение не изменяется
2,3–2,8	Судороги, кома	

как таковых, причем авторы отмечают, что этот процесс не зависит ни от длительности диабета, ни от изначального метаболического контроля [14]. Следует также отметить, что сон дополнительно изменяет указанный гликемический порог, поэтому реализация действия контринсулярных гормонов во время сна происходит при более низком уровне гликемии по сравнению с состоянием бодрствования, а значит, ночные гипогликемии потенциально более опасны [9].

Утрата контррегуляторного ответа в ответ на гипогликемию описывается в литературе концепцией ассоциированной с гипогликемией автономной недостаточности. Она характеризуется утратой возможности подавления эндогенной секреции инсулина, а также уменьшением секреции катехоламинов и глюкагона во время гипогли-

кемии (рис. 3) [7].

Согласно данным, приведенным J.Bolli в 1993 г., ночные гипогликемии могут ухудшать гликемический контроль в течение дня, поскольку они провоцируют длительную (7–12 ч) *постгипогликемическую инсулино-резистентность*, что приводит к гипергликемии после завтрака и поздним утром. У здоровых лиц это явление представляет собой результат уменьшения интенсивности секреции инсулина по причине стимуляции α -адренергических рецепторов β -клеток поджелудочной железы катехоламинами. Постгипогликемическая инсулинорезистентность касается, прежде всего, печени и периферических инсулинчувствительных тканей (главным образом мышц), в результате чего в них снижается интенсивность утилизации и потенцируется продукция глюкозы. У пациентов с СД1 глюкагоновый ответ на гипогликемию утрачен, поэтому вклад в развитие инсулинорезистентности вносят быстродействующие (катехоламины) и медленнодействующие (гормон роста, кортизол) контринсулярные гормоны. Катехоламины определяют раннюю фазу постгипогликемической инсулинорезистентности, продолжающуюся 2–4 ч, соматотропный гормон и кортизол – последующие 5–12 ч поздней фазы [4].

Интересно, что *контррегуляторные реакции существенно различаются в зависимости от стадии сна*. Медленноволновая стадия сна (SWS – slow waves sleep) преобладает в ранние ночные часы (первые 3–4 ч после засыпания), в то время как во вторую половину ночи доминирует стадия быстрых движений глазных яблок (REM – rapid eye motion), когда контррегуляторный ответ наиболее слабый. Во время медленноволновой стадии сна замедление или уменьшение секреции контринсулярных гормонов связано с временным снижением потребности головного мозга в большом количестве глюкозы [9]. Как правило, именно в это время пациенты с СД наиболее подвержены развитию гипогликемии.

Описанные закономерности были подтверждены экспериментально в 1998 г. в работе T.W. Jones и соавт., когда во время гиперинсулинемического-эугликемического, а также гипогликемического клэмпа у пациентов с СД и здоровых добровольцев, помимо прочих показателей, измерялись плазменные концентрации адреналина,

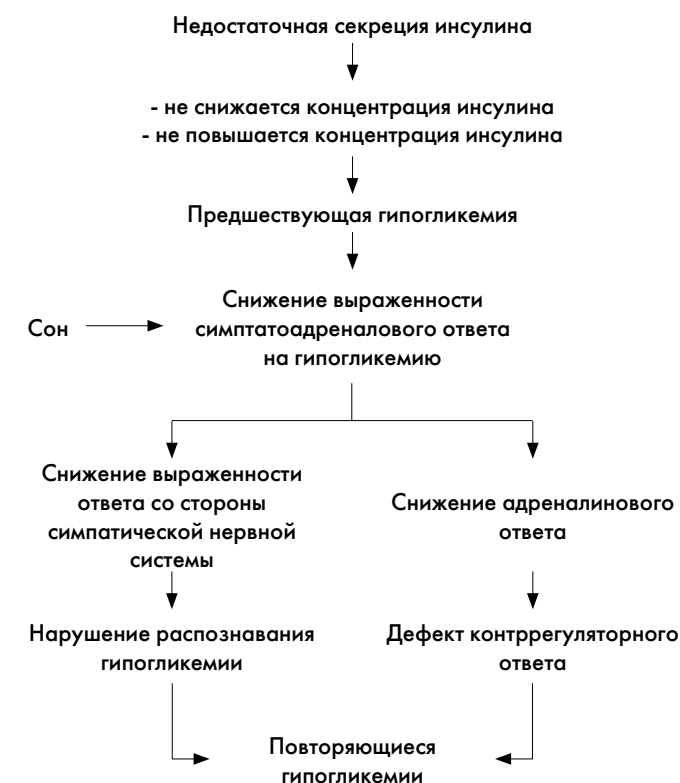


Рис. 3. Концепция ассоциированной с гипогликемией автономной недостаточности (адаптировано из P. Cryer) [16].

Таблица 2

Контррегуляторный ответ на гипогликемию во время сна и бодрствования у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в сравнении со здоровыми лицами (адапт. из T. Jones) [17]

Состояние	Показатель	Пациенты с СД1	Здоровые лица
Бодрствование	Адреналин	Увеличение плазменной концентрации	
	Норадреналин	Увеличение плазменной концентрации	
	Пульс	Учащение	
	АД	Увеличение	
Сон	Адреналин	Малая интенсивность прироста концентрации	
	Норадреналин	Прирост концентрации небольшой	Увеличение концентрации
	Пульс	Небольшое учащение	Учащение
	АД	Небольшое увеличение	Увеличение

норадреналина, а также контролировались показатели центральной симпатической активности (частота сердечных сокращений, артериальное давление). Оказалось, что во время сна снижается способность мозгового вещества надпочечников реагировать на гипогликемию усилением секреции адреналина, причем это происходит как у пациентов с СД, так и у здоровых лиц. У пациентов с СД сон вызывал меньший прирост концентрации норадреналина в ответ на гипогликемию по сравнению со здоровыми лицами. Кроме того, снижение центрального симпатического влияния в фазе глубокого сна у наблюдаемых также подтверждалось снижением частоты сердечных сокращений и артериального давления (табл. 2) [17]. Очевидно, что во время сна выраженность вегетативных симптомов может быть недостаточной для пробуждения пациента [4].

Что касается контррегуляторного действия кортизола, было отмечено, что во время бодрствования концентрация его в ответ на гипогликемию увеличивается, а во время сна этот механизм не реализуется, что связано с суточным ритмом секреции гормона. Концентрация гормона роста же увеличивается вне зависимости от того, находится ли пациент в состоянии сна или бодрствования,

причем реализация его эффекта протекает одинаково и у больных диабетом, и у здоровых лиц [17].

В последние годы определенный интерес представляет роль адипокинов в регуляции контррегуляторного ответа на гипогликемию. Так, в исследовании американских физиологов группы CMRep на крысах было показано, что действие лептина на головной мозг во время инсулин-индуцированной гипогликемии реализуется в уменьшении секреции глюкагона, но при этом приводит к увеличению секреции катехоламинов — адреналина и норадреналина. Воздействие повторяющейся гипогликемии приводит к уменьшению секреции лептина и, следовательно, к уменьшению выраженности контррегуляторной реакции катехоламинов [18].

Оригинальная статья Майкла Сомоджи

Впервые М.Сомоджи сообщил о своих наблюдениях в мае 1938 г. на заседании медицинского общества в Сент-Луисе, что отражено в еженедельном вестнике общества. Но оригинальная статья М.Сомоджи «Ухудшение течения сахарного диабета в результате избыточного действия инсулина» (Exacerbation of Diabetes by Excess

Таблица 3

Выдержки из лабораторных данных пациента № 1 (адапт. из Somogyi M.) [2]

Число	Диета			Глюкоза в моче, г				Инсулин (ЕД)
	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	Завтрак – обед	Обед – ужин	Ужин – завтрак	Общая	
26/09/35	120	150	100	1,8	0,4	22	24	30-0-30
04/10/35	70	30	250	13	7	13	33	25-10-25
07/10/35	70	30	250	28	0,8	25	54	25-10-25
08/10/35	70	30	250	29	18	25	72	25-10-25
09/10/35	70	30	250	13	1	6	20	25-10-25
10/10/35	70	30	300	34	30	25	89	25-10-25
11/10/35	70	30	300	32	21	13	66	25-10-25
28/12/35	70	60	275	24	27	43	94	25-10-25
29/12/35	70	60	275	16	4	2	22	25-10-25
30/12/35	70	60	275	16	36	29	81	25-10-25
31/12/35	70	60	275	16	14	47	77	25-10-25
17/01/36	70	60	275	15	34	5	54	25-5-30
18/01/36	70	60	275	3	6	3	12	25-5-30
19/01/36	70	60	275	14	4	14	32	25-5-30
20/01/36	70	60	275	8	3	27	38	25-5-30

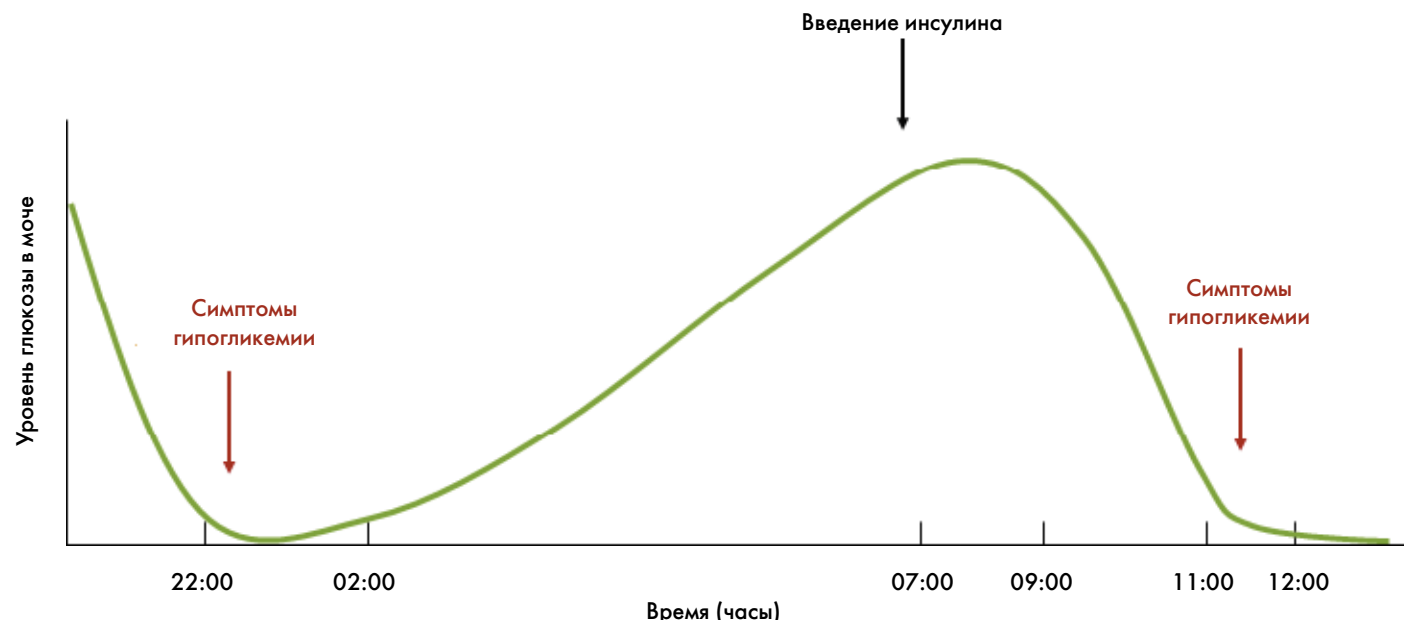


Рис. 4. Динамика уровня глюкозы в моче относительно времени введения инсулина и симптомов гипогликемии по данным наблюдений М.Сомоджи [2].

Insulin Action) датируется 1959 г. В ней М.Сомоджи описывает клинические случаи пяти пациентов с неконтролируемым СД, чье состояние значительно улучшилось после снижения доз инсулина. Его работа, выполненная с 1935 по 1938 гг., опирается на определение глюкозурии в отдельных пробах мочи, а не на измерения уровня глюкозы крови. В 1930-е гг. существовал только инсулин короткого действия и вводили его чаще всего 2 или 3 раза в сутки, причем дозы инсулина значительно превышали те, что мы используем сейчас. На момент включения в исследование суточные дозы инсулина пациентов составляли от 66 до 110 ЕД.

В ходе тщательного анализа лабораторных данных пациентов М.Сомоджи отметил, что высокие значения глюкозурии следовали за днями, когда уровень глюкозы в одной или двух порциях мочи был близок к нулю (табл. 3). Он предположил, что в такие периоды отсутствия глюкозы в моче у пациента имели место незарегистрированные гипогликемии [2].

Продолжая анализ данных, М.Сомоджи говорит о том, что за резким падением уровня глюкозы в моче в течение 4-го часа после ужина (что соответствует постабсорбтивному периоду) следовал период отсутствия глюкозы в порциях мочи между 22 и 2 ч ночи. Этот период совпадал с интервалом, в течение которого снова и снова наблюдались явные гипогликемические реакции. После таких периодов отсутствия глюкозы в моче возникала глюкозурия, которая нарастала постепенно до 7 утра, когда вводили утреннюю дозу инсулина. Увеличение глюкозурии продолжалось еще в течение 2 ч после завтрака, и после 11 ч утра в моче снова отсутствовала глюкоза, а гипогликемические симптомы появлялись или около полудня, или через несколько часов после полудня (рис. 4) [2].

Одним из эмпирических шагов, предпринятых исследователями с целью снижения глюкозурии в утрен-

ние часы, были попытки добавления инъекции инсулина в 3 ч ночи, а также переход на новый, длительно действующий цинк-содержащий инсулин. Несмотря на кратковременное улучшение уровня гликемии, в долгосрочной перспективе данные изменения не привели к снижению глюкозурии. Напротив, увеличились частота и тяжесть гипогликемий, что в дальнейшем и способствовало принятию решения о снижении общей дозы инсулина, на фоне чего исследователи увидели драматическое улучшение: снижение уровня глюкозурии и частоты гипогликемий у своих пациентов [2].

Суммируя имеющиеся данные, М.Сомоджи отметил, что лабораторные результаты пациентов, которым вводят избыточные дозы инсулина, показывают постоянные колебания уровня глюкозы в моче и крови, а также подтверждают тот факт, что повышение уровня глюкозы происходит после гипогликемических реакций, даже если это бессимптомные или легкие гипогликемии. Таким образом, выявляется четкая причинно-следственная связь между гипогликемией и последующей гипергликемией, и мы сталкиваемся с парадоксальным фактом, что избыточное действие инсулина может приводить к гипергликемии. М.Сомоджи связывает механизм возникновения постгипогликемической гипергликемии с увеличением секреции гормонов надпочечников и гипофиза. Он также говорит о том, что увеличение тяжести и продолжительности гипогликемии усиливает секреторную активность гипофизарно-надпочечниковой системы, а действие контринсулярных гормонов может мешать действию введенного инсулина. В результате таких изменений возникает повышение уровня глюкозы, несмотря на введенный инсулин [2].

Следует сказать, что большая часть наблюдений М.Сомоджи касалась ночных гипогликемий, что впоследствии получило название феномена Сомоджи. Но в своей статье М.Сомоджи также анализирует гипо-

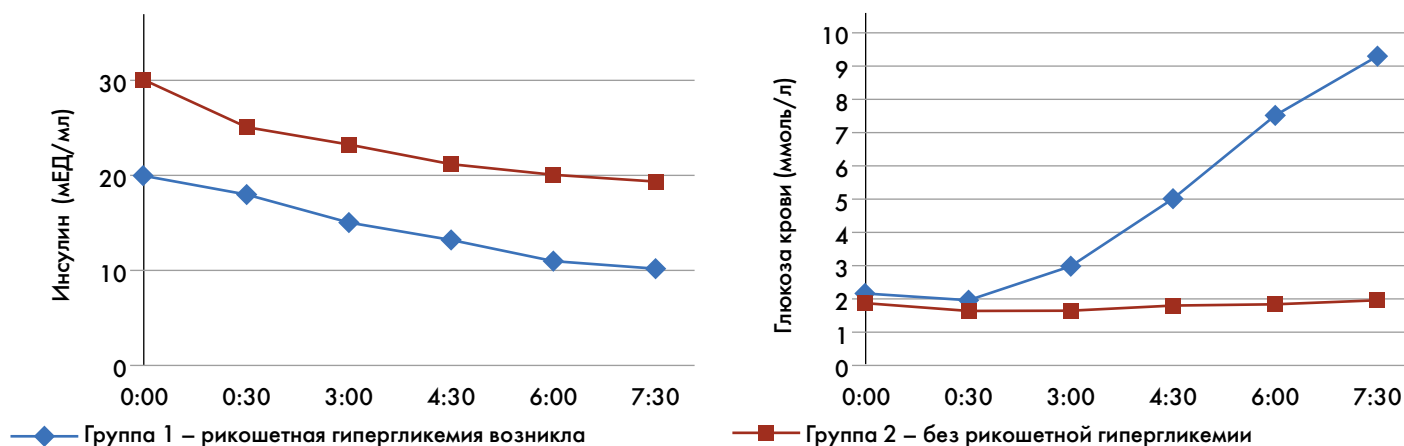


Рис. 5. Уровень глюкозы крови и концентрация свободного инсулина. Группа 1 – рикошетная гипергликемия возникла. Группа 2 – без рикошетной гипергликемии. (Адапт. из Gale E.) [20]

гликемии, возникающие в течение дня, и его вывод «гипогликемия порождает гипергликемию» касается всех гипогликемий, а не только ночных.

В заключение статьи М.Сомоджи утверждает, что большими дозами инсулина можно из человека с легким течением СД сделать инвалида, неспособного ни работать, ни существовать без посторонней помощи. Он также особо подчеркивает тот факт, что это состояние обратимо. И если мы видим, что увеличение доз инсулина не приводит к улучшению уровня гликемии, то, возможно, нам стоит задуматься, и одним из путей может стать снижение дозировок вводимого инсулина. М.Сомоджи говорит о том, что в инсулинотерапии людей с СД предотвращение гипогликемий, даже легких и бессимптомных, является не менее важным, чем контроль избыточной гипергликемии и глюкозурии. Понимание этого позволяет предотвратить развитие неконтролируемого СД, а также вернуть пациентов с тяжелым течением СД к нормальной жизни [2].

Последующие исследования феномена Сомоджи

Гипотеза М.Сомоджи была проверена многими учеными [6]. В данной главе мы затронем лишь наиболее значимые и современные исследования данного феномена.

Одна из первых работ выполнена E.Gale и соавт. в 1979 г., в ней исследуется уровень глюкозы крови ночью у 39 пациентов с плохим контролем СД. Как указано в статье, исследователи выбрали ночь для анализа, с целью минимизации влияния повседневной активности на результаты, а также проведения исследования при спокойном состоянии организма. В течение ночи гипогликемия (уровень глюкозы крови ниже 2 ммоль/л) была зарегистрирована у 22 пациентов, хотя последующая гипергликемия (уровень глюкозы в 7:00 больше 7 ммоль/л) обнаружена только у трети из них [19].

Другой частью исследования E.Gale и соавт. стала оценка уровня контринсулярных гормонов и свободного инсулина крови у людей с бессимптомной или легкой гипогликемией в течение ночи. Исследователи проанализировали 17 ночей из первого исследования, разделенных на 2 группы по уровню глюкозы крови в 7 утра (больше 7 ммоль/л и меньше 4 ммоль/л), и выявили сильную обратную корреляционную связь между уровнем глюкозы крови и концентрацией свободного инсулина (рис. 5).

Напротив, не было различий между группами в уровне контринсулярных гормонов. Из чего E.Gale и соавт. сделали вывод, что гипергликемия натощак скорее связана с недостатком инсулина во вторую половину ночи, а не с контррегуляторным ответом на гипогликемию [20].

В дальнейшем С.Navlin и P.Cryer в 1987 г. проанализировали 216 профилей глюкозы в течение ночи (уровень глюкозы измерялся в 21:00, 3:00 и 7:00). В результате ночная гипогликемия (уровень глюкозы крови <50 мг/дл (<2,78 ммоль/л) в 3:00) была зафиксирована в 7% профилей глюкозы (15 из 216). Однако значения глюкозы крови в 7:00 в среднем составили только 113 мг/дл (6,28 ммоль/л), с максимумом 172 мг/дл (9,56 ммоль/л) (рис. 6). Из чего исследователи сделали вывод, что выраженность гипергликемии как проявление феномена Сомоджи невелика. Более того, ночная гипогликемия не приводила к гипергликемии в течение дня, большей, чем в предыдущий день. Таким образом, ночная гипогликемия не приводит к утренней или дневной гипергликемии при исследовании пациентов на их обычном режиме инсулинотерапии. При этом исследователи сообщают, что полученные данные не могут полностью опровергать феномен Сомоджи, так как ночная гипогликемия была зафиксирована только в 15 профилях глюкозы, к тому же часть ночных гипогликемий могла быть пропущена в связи с измерением глюкозы крови только в 3:00, а следовательно, необходимы дальнейшие исследования [21].

Одно из следующих крупных исследований — это исследование T. Hoi-Hansen и соавт. 2005 г., в котором использовалось непрерывное мониторирование глюкозы (НМГ) для оценки роли феномена Сомоджи в повседневной жизни пациентов. В данное исследование были включены 126 человек с СД1 на множественных инъекциях инсулина, которые в течение 6 дней использовали НМГ. В результате исследователи получили данные 594 ночных гликемических профилей, пригодных для анализа. Все ночи были разделены на 3 группы:

Сахарный диабет. 2016;19(1):80-88

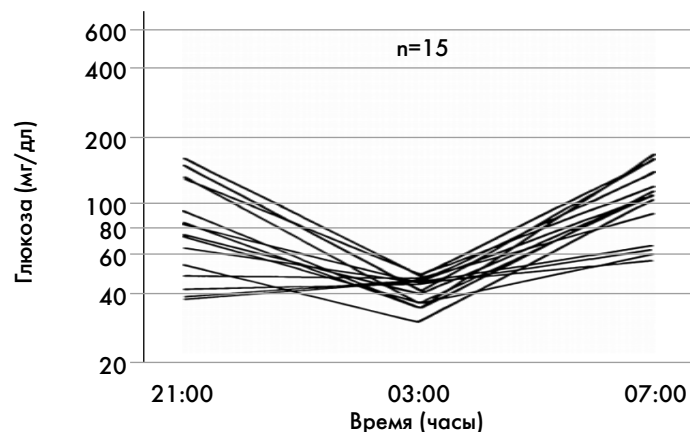


Рис. 6. 15 ночных профилей уровня глюкозы крови (в 3:00 уровень глюкозы ниже 2,78 ммоль/л) (Адапт. из Havlin C.E.) [21].

с ночной гипогликемией (уровень глюкозы по данным НМГ ниже 2,2 ммоль/л в течение как минимум 10 минут), с возможной гипогликемией (уровень глюкозы от 2,3 до 3,5 ммоль/л) и без гипогликемии (уровень глюкозы >3,5 ммоль/л) (табл. 4) [22].

Уровень глюкозы крови натощак был значительно ниже после ночи с гипогликемией или с возможной гипогликемией по сравнению с ночами без гипогликемий. Таким образом, Т. Hoi-Hansen и соавт. заключают, что полученные данные не подтверждают существование феномена Сомоджи, и риск ночной гипогликемии постепенно возрастает при снижении уровня глюкозы крови натощак [22].

Следующее исследование — L. Guillod и соавт. 2007 г., в котором приняли участие 88 человек с СД1, использующих НМГ. Авторы не выявили связи ночных гипогликемий с гипергликемией натощак (феноменом Сомоджи), однако прослеживалась связь ночных гипогликемий с низким уровнем глюкозы в последующее утро (OR=3,95, P=0,001) [23].

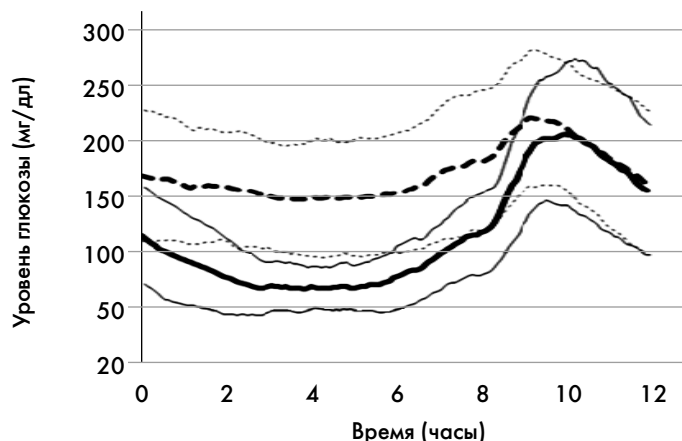
Крупное исследование на эту тему выполнено Р. Choudhary и соавт. в 2013 г. Исследователи проанализировали данные НМГ 89 пациентов с СД1. Критерием гипогликемии являлся уровень глюкозы по данным НМГ <3,5 ммоль/л в течение как минимум 20 минут. Все ночи были разделены в зависимости от минимального уровня глюкозы на 4 группы: <3,5 ммоль/л, 3,5–5,0 ммоль/л, 5,1–10,0 ммоль/л и >10,1 ммоль/л (табл. 5) [5].

Проанализировав результаты, исследователи утверждают, что полученные данные исключают существование феномена Сомоджи и подтверждают результаты

Таблица 4

Распределение ночей (n=594) в зависимости от среднего уровня глюкозы крови натощак и наличия ночной гипогликемии. (Адапт. из Hoi-Hansen T.) [22]

	Количество ночей, n (%)	Уровень глюкозы крови натощак, ммоль/л
Гипогликемия	139 (23)	6,1±0,3
Возможная гипогликемия	96 (16)	7,8±0,4
Без гипогликемии	359 (61)	11,5±0,2



— Гипогликемия
- - - Без гипогликемии

Рис. 7. Профили глюкозы. Пациенты с ночной гипогликемией (n=23), пациенты без ночной гипогликемии (n=41). (Адапт. из Mitsubishi S.) [24].

исследования Т. Hoi-Hansen и соавт. о том, что ночная гипогликемия коррелирует с низким уровнем глюкозы крови натощак. Более того, Р. Choudhary и соавт. говорят, что уровень глюкозы крови натощак <5,0 ммоль/л ассоциирован с вероятностью 94% с ночной гипогликемией [5].

В последнем исследовании 2015 г. S. Mitsubishi и соавт. оценивали данные НМГ 64 пациентов с СД1. Ночная бессимптомная гипогликемия определялась как уровень глюкозы крови ниже 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) по данным НМГ в промежутке времени с 0 до 6 ч утра и была зафиксирована у 23 пациентов (35,9%) [24].

Уровень глюкозы крови натощак был значительно ниже у пациентов с ночной гипогликемией (118±35 мг/дл (6,6±1,9 ммоль/л) против 179±65 мг/дл (9,9±3,6 ммоль/л) соответственно, P<0,001), что согласуется с результатами предыдущих исследований, основанных на использовании НМГ у пациентов с СД1. Однако, с другой стороны, диапазон увеличения уровня глюкозы крови после завтрака был значительно выше у людей с ночной гипогликемией, чем без нее (через 1 ч после завтрака, P=0,003; через 2 ч после завтрака, P=0,005) (рис. 7) [24].

Заключение

Начиная читать оригинальную статью М.Сомоджи, мы предполагали найти четкое, всем нам известное

Таблица 5

Количество ночей с самыми низкими значениями, по данным НМГ, в зависимости от уровня глюкозы капиллярной крови натощак (n=89) (Адапт. из Choudhary P.) [5]

Самые низкие значения по данным сенсора	Уровень глюкозы капиллярной крови натощак		
	<5 ммоль/л	5–10 ммоль/л	>10 ммоль/л
<3,5 ммоль/л	16	14	2
3,5–5,0 ммоль/л	1	14	4
5,1–10 ммоль/л	0	18	13
>10,1 ммоль/л	0	1	6

описание феномена Сомоджи, затем сказать, что М.Сомоджи и соавт. исследовали глюкозурию, а не глюкозу крови, что инсулин в то время был только короткий, и, следовательно, в предутренние часы он уже не мог действовать, и что современные исследования в принципе отвергают существование феномена Сомоджи. Но статья М.Сомоджи оказалась гораздо глубже, чем мы могли себе представить.

М.Сомоджи и его научная группа выбрали 5 пациентов с тяжелым течением СД, которых все считали безнадежными. Путем кропотливого сбора и оценки всех имеющихся данных они обнаружили, что тяжелое состояние больных вызвано не неконтролируемым или лабильным течением СД, а неграмотным лечением. Так, значительное снижение доз инсулина, например, у первого пациента с 110 ЕД инсулина в сутки до 16 ЕД привело к отсутствию глюкозурии, снижению частоты и тяжести гипогликемий и, как следствие, повышению качества и продолжительности жизни.

Современные научные исследования не позволяют нам рассматривать феномен Сомоджи в общепринятом его понимании — в качестве причины гипергликемии натощак, поскольку клинически, в условиях терапии адекватными физиологическими дозами инсулина, было показано, что ночная гипогликемия к гипергликемии

натощак не приводит. Тем не менее, все это несколько не умаляет вклада Майкла Сомоджи в развитие диабетологии. Его оригинальное исследование еще раз показывает нам, насколько важен тщательный анализ данных, грамотная и осмысленная их интерпретация, а главное — индивидуальный подход врача к пациенту. Основной практический вывод, который мы сделали в процессе изучения феномена Сомоджи: инсулинотерапия должна быть максимально приближена к физиологическому профилю. Это обеспечит минимизацию риска гипогликемий, которые, с точки зрения М.Сомоджи, являются основной причиной утраты метаболического контроля.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: Патракеева Е.М. — поисково-аналитическая работа, редакция текста; Соловьева К.А. — поисково-аналитическая работа, написание текста; Новоселова Н.С. — поисково-аналитическая работа, написание текста; Залевская А.Г. — финальная редакция и утверждение текста.

Список литературы

1. Hanas R. Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Young Adults. London: «Class Publishing»; 2007. P. 54-56
2. Somogyi M. Exacerbation of diabetes by excess insulin action. *Am J Med.* 1959;26(2):169-191. doi: 10.1016/0002-9343(59)90307-9
3. Campbell IW. The Somogyi phenomenon. A short review. *Acta Diabetol Lat.* 1976;13(1-2):68-73.
4. Bolli GB, Perriello G, Fanelli CG, De Feo P. Nocturnal Blood Glucose Control in Type I Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1993;16(Supplement_3):71-89. doi: 10.2337/diacare.16.3.71
5. Choudhary P, Davies C, Emery CJ, Heller SR. Do high fasting glucose levels suggest nocturnal hypoglycaemia? The Somogyi effect—more fiction than fact? *Diabetic Medicine.* 2013;30(8):914-917. doi: 10.1111/dme.12175
6. Rybicka M, Krysiak R, Okopień B. The dawn phenomenon and the Somogyi effect — two phenomena of morning hyperglycaemia. *Endokrynologia Polska.* 2011;62(3):276-284.
7. Rao R. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Programming after Recurrent Hypoglycemia during Development. *Journal of Clinical Medicine.* 2015;4(9):1729-1740. doi: 10.3390/jcm4091729
8. Adams JG, editor. Emergency Medicine: Clinical Essentials. 2nd Edition. Elsevier; 2013. P. 1379-139.
9. Jauch-Chara K, Schultes B. Sleep and the response to hypoglycaemia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2010;24(5):801-815. doi: 10.1016/j.beem.2010.07.006
10. Amiel SA, Tamborlane WV, Saccà L, Sherwin RS. Hypoglycemia and glucose counterregulation in normal and insulin-dependent diabetic subjects. *Diabetes / Metabolism Reviews.* 1988;4(1):71-89. doi: 10.1002/dmr.5610040108
11. Samols E, Tyler J, Marks V. Glucagon-insulin interrelationships. In: *Glucagon: Molecular Physiology, Clinical and Therapeutic Implications.* Lefevbre P, Unger RH, Eds. Elmsford NY. Pergamon Press; 1972. P. 151-174.
12. Raju B, Cryer PE. Loss of the Decrement in Intraislet Insulin Plausibly Explains Loss of the Glucagon Response to Hypoglycemia in Insulin-Deficient Diabetes: Documentation of the Intraislet Insulin Hypothesis in Humans. *Diabetes.* 2005;54(3):757-764. doi: 10.2337/diabetes.54.3.757
13. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV. Effect of Intensive Insulin Therapy on Glycemic Thresholds for Counterregulatory Hormone Release. *Diabetes.* 1988;37(7):901-907. doi: 10.2337/diab.37.7.901
14. Cranston I, Lomas J, Amiel SA, et al. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *The Lancet.* 1994;344(8918):283-287. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91336-6
15. Cryer PE. The Barrier of Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes.* 2008;57(12):3169-3176. doi: 10.2337/db08-1084
16. Cryer PE. Diverse Causes of Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2004;350(22):2272-2279. doi: 10.1056/NEJMra031354
17. Jones TW, Porter P, Sherwin RS, et al. Decreased Epinephrine Responses to Hypoglycemia during Sleep. *New England Journal of Medicine.* 1998;338(23):1657-1662. doi: 10.1056/nejm199806043382303
18. Reno CM, Ding Y, Sherwin R. Leptin acts in the brain to influence hypoglycemic counterregulation: disparate effects of acute and recurrent hypoglycemia on glucagon release. *American Journal of Physiology — Endocrinology And Metabolism.* 2015;309(12):E960-E967. doi: 10.1152/ajpendo.00361.2015
19. Gale EAM, Tattersall RB. Unrecognised Nocturnal Hypoglycaemia in Insulin-Treated Diabetics. *The Lancet.* 1979;313(8125):1049-1052. doi: 10.1016/s0140-6736(79)92950-7
20. Gale EAM, Kurtz AB, Tattersall RB. In Search of the Somogyi Effect. *The Lancet.* 1980;316(8189):279-282. doi: 10.1016/s0140-6736(80)90233-0
21. Havlin CE, Cryer PE. Nocturnal Hypoglycemia Does Not Commonly Result in Major Morning Hyperglycemia in Patients With Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1987;10(2):141-147. doi: 10.2337/diacare.10.2.141
22. Høj-Hansen T, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B. The Somogyi phenomenon revisited using continuous glucose monitoring in daily life. *Diabetologia.* 2005;48(11):2437-2438. doi: 10.1007/s00125-005-1946-5
23. Guilloid L, Comte-Perret S, Monbaron D, et al. Nocturnal hypoglycaemias in type 1 diabetic patients: what can we learn with continuous glucose monitoring? *Diabetes & Metabolism.* 2007;33(5):360-365. doi: 10.1016/j.diabet.2007.03.007
24. Atkin SL, Mitsuishi S, Nishimura R, et al. Can Fasting Glucose Levels or Post-Breakfast Glucose Fluctuations Predict the Occurrence of Nocturnal Asymptomatic Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Patients Receiving Basal-Bolus Insulin Therapy with Long-Acting Insulin? *Plos One.* 2015;10(12):e0144041. doi: 10.1371/journal.pone.0144041

Патракеева Евгения Михайловна	ассистент кафедры факультетской терапии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация E-mail: evgenya.patrakeeva@gmail.com
Соловьева Ксения Андреевна	интерн кафедры факультетской терапии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Новоселова Наталья Сергеевна	ординатор по специальности «эндокринология» СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Залевская Алсу Гафуровна	доцент кафедры факультетской терапии, заведующая курсом эндокринологии кафедры факультетской терапии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Рукопись получена: 06.11.2015.
Принята к публикации: 13.01.2016.