

НАО «Медицинский университет Астана»

УДК: 616.379-008.64:612.352.12:615.03

МПК: А61В5/00

Солод Татьяна Анатольевна

**ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ
САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С
ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ.**

6М110100 – «Медицина»

Диссертация на присуждение академической
степени магистра медицинских наук

Научный руководитель: _____
к.м.н., доц. Базарова А.В.

Официальный оппонент: _____
к.м.н. Таубалдиева Ж.С.

Нур-Султан 2019

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	5
СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	13
1.1. Роль физической активности при нарушении углеводного обмена.....	13
1.2. Физиология метаболизма во время мышечной нагрузки	15
1.3. Методы оценки уровня физической активности.....	22
1.4. Общие рекомендации по физической активности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.....	24
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования. Дизайн исследования.....	28
ГЛАВА 3. Результаты исследований. Обсуждение.....	33
3.1. Определение физической активности пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях городской поликлиники.....	33
3.2. Характеристика групп пациентов.....	34
3.3. Оценка параметров вариабельности гликемии. Риски гипогликемии и гипергликемии.....	42
3.4. Влияние физической активности на колебания гликемии в течение 24 часов на различных схемах сахароснижающей терапии.....	46
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	53
ВЫВОДЫ.....	54
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	54
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	56
ПРИЛОЖЕНИЕ (А).....	64

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

1. «Типовые правила проведения текущего контроля успеваемости, промежуточной и итоговой аттестации обучающихся в высших учебных заведениях» - приказ МОН РК от 18.03.2008г. №125.
2. Закон РК «Об образовании»;
3. «Инструкция по оформлению диссертации и автореферата» - приказ председателя ВАК МОН Республики Казахстан №377-Зж от 28.09.2004г.
4. ГОСО РК-7.09.108–2009г. Утвержден приказом МЗ РК №261 от 17.06.2011г. Послевузовское образование. Магистратура.
5. МС ISO 9000:2005. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь;
6. МС ISO 9001:2008. Системы менеджмента качества. Требования;
7. МС ISO 27001:2005. Системы менеджмента информационной безопасности. Требования;
8. МС ISO 26000:2010. Руководство по социальной ответственности;
9. СУ-МУА-01. Стандарт университета. Общие требования к содержанию, изложению и оформлению документации интегрированной системы менеджмента;
10. СУ-МУА-02. Стандарт университета. Управление документацией;
11. СУ-МУА-03. Стандарт университета. Управление записями;
12. СУ-МУА-04. Стандарт университета. Термины и определения;

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяются следующие термины с соответствующими определениями:

Сахарный диабет 2 типа – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих факторов.

Физическая активность – это какое-либо движение тела, производимое скелетными мышцами, которое требует расхода энергии, включая активность во время работы, игр, выполнения домашней работы, поездок и рекреационных занятий.

Вариабельность гликемии – величина колебания гликемии от среднего уровня.

Гипогликемия – патологическое состояние, развивающееся при выраженном снижении уровня глюкозы крови ниже 3,9 ммоль/л и характеризующееся компенсаторной активацией автономной нервной системы, а также нарушением сознания различной степени выраженности, вплоть до развития комы.

Гипергликемия – состояние, характеризующееся увеличением уровня глюкозы плазмы крови выше 6,05 ммоль/л (периферической крови выше 5,5 ммоль/л).

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ:

ADA – American Diabetes Association, Американская Диабетическая Ассоциация

ACSM – American College of Sports Medicine, Американский колледж спортивной медицины

EASD – European Association for the Study of Diabetes, Европейская Ассоциация по изучению диабета

IDF - International Diabetes Federation, Международная диабетическая федерация

Glut4 – Glucose transporter type 4, глюкозный транспортёр тип 4

НвА1С – гликированный гемоглобин

АМФ – аденозинмонофосфат

ДИ – доверительный интервал

ДН – дыхательная недостаточность

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИНК – инкретины, инкретиноснованная терапия

ИНС – инсулинотерапия

ЛФК – кабинет лечебной физкультуры

МЕТ – метформин

МСЭ – медико-социальная экспертиза

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СМ – препараты сульфонилмочевины

ЧСС – частота сердечных сокращений

ФА – физическая активность

СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

Рисунок 1.	Control of glucose uptake by the working muscle.....	17
Рисунок 2	Гликолиз.....	18
Рисунок 3	Цикл Кори.....	19
Таблица 1	Степень интенсивность физической нагрузки.....	24
Рисунок 4	Дизайн исследования.....	32
Рисунок 5	ФА пациентов СД2 в кабинете ЛФК городской поликлиники.....	33
Таблица 2	Общая клиническая характеристика пациентов СД2.....	34
Таблица 3	Сравнительные данные клинических показателей группы МЕТ.....	35
Рисунок 6	Сравнительные данные клинических показателей группы МЕТ.....	36
Таблица 4	Сравнительные данные клинических показателей группы СМ.....	37
Рисунок 7.	Сравнительные данные клинических показателей группы СМ.....	37
Таблица 5	Сравнительные данные клинических показателей группы ИНС.....	38
Рисунок 8	Сравнительные данные клинических показателей группы ИНС.....	39
Таблица 6	Сравнительные данные клинических показателей группы ИНК.....	40
Рисунок 9	данные клинических показателей группы ИНК.....	40
Таблица 7	Сравнительные показатели variability гликемии группы МЕТ.....	42
Рисунок 10	Сравнительные показатели variability гликемии группы МЕТ.....	42
Таблица 8	Сравнительные показатели variability гликемии группы СМ.....	43
Рисунок 11	Сравнительные показатели variability гликемии группы СМ.....	43
Таблица 9	Сравнительные показатели variability гликемии группы ИНС.....	44
Рисунок 12	Сравнительные показатели variability гликемии группы ИНС.....	44
Таблица 10	Сравнительные показатели variability гликемии группы ИНК.....	44
Рисунок 13	Сравнительные показатели variability гликемии группы ИНК.....	45
Рисунок 14	Гипогликемический эффект ФА на фоне монотерапии	

	метформинном.....	47
Рисунок 15	Результат CGMS на фоне монотерапии метформинном.....	48
Рисунок 16	Гипогликемический эффект ФА на фоне терапии препаратами сульфонилмочевины.....	48
Рисунок 17	Результат CGMS на фоне терапии препаратами сульфонилмочевины.....	49
Рисунок 18	Гипогликемический эффект ФА на фоне инсулинотерапии.....	49
Рисунок 19	Результат CGMS на фоне инсулинотерапии.....	50
Рисунок 20	Гипогликемический эффект ФА на фоне инкретиносовой терапии.....	50
Рисунок 21	Результат CGMS на фоне инкретиносовой терапии.....	51
Рисунок 22	Влияние физической активности на колебания гликемии в течение 24 часов по данным суточного мониторинга на различных схемах сахароснижающей терапии	51

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Глобальная тенденция увеличения заболеваемости диабетом 2 типа определяет актуальность изучения проблем ведения пациентов с данной нозологией.

Физическая активность является равноправным компонентом терапии как на стадии преддиабета, так и при установленном сахарном диабете. В современных клинических рекомендациях (ADA, EASD, 2018) указывается четкое расчетное время физической нагрузки – не менее 150 минут в неделю аэробная физическая активность средней интенсивности (50-70% от максимального объема ЧСС) либо 90 минут в неделю высокосредней интенсивности (более 70% от максимального объема ЧСС).

Однако физическая активность безопасна не для всех пациентов с сахарным диабетом, особенно на фоне активной фармакологической терапии, в частности при использовании препаратов инсулина и секретогогов. В этом случае физическая активность может вызывать гипогликемию, если доза сахароснижающего препарата или количество принятых углеводов не корректируется. В международных рекомендациях пациентам, принимающим инсулин или секретогоги рекомендуется проверять уровень глюкозы в крови до, после и через несколько часов после завершения сеанса физической активности, по крайней мере, до тех пор, пока они не узнают свои обычные гликемические реакции на такую активность. Для тех, кто проявляет тенденцию к гипогликемии во время или после тренировки, можно использовать несколько стратегий. Дозы инсулина или секреции могут быть уменьшены до сеансов физической активности, дополнительные углеводы могут потребляться до или во время физической активности, или обе стратегии могут быть реализованы. *Уровень доказательности: D* (консенсус, клинический опыт, ADA, 2018), то есть, конкретных и обоснованных рекомендаций нет.

Остается неясным влияние колебания гликемии (вариабельности) на фоне физических нагрузок, вследствие чего отсутствуют четкие рекомендации по частоте и виду контроля углеводного обмена для данной категории больных.

Цель исследования:

Изучить влияние физической активности на показатели гликемического контроля у пациентов сахарным диабетом 2 типа на фоне различных схем сахароснижающей терапии.

Задачи исследования:

1. Определить число пациентов с сахарным диабетом 2 типа, использующих возможности городской поликлиники для увеличения физической активности.
2. Оценить вариабельность гликемии на фоне различных схем терапии сахарного диабета 2 типа во время физической нагрузки.
3. Разработать рекомендации по контролю уровня углеводного обмена у пациентов сахарным диабетом 2 типа при назначении физической активности.

Научная новизна:

Проведен сравнительный анализ вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне приема различных схем сахароснижающих препаратов и разработаны рекомендации по безопасному режиму сахароснижающей терапии.

Практическая значимость:

Разработаны рекомендации по использованию опросника IPAQ в амбулаторно-клинической практике врачей ВОП, ЗОЖ, ЛФК, эндокринолога для определения уровня физической активности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Разработаны рекомендации по контролю показателей гликемии и вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом оптимальной сахароснижающей терапии и коррекции и контроля типа на фоне физической активности.

Материалы и методы исследования:

Настоящая научно-исследовательская работа выполнялась с 2017 по 2019 годы на клинических базах кафедры кардиологии, внутренних болезней, МСЭ и реабилитации, эндокринологического отделения Городской больницы №1 г. Нур-Султан и в городских поликлиник № 4, 10 г. Нур-Султан.

Для определения числа пациентов с сахарным диабетом 2 типа, использующих возможность повышать физическую активность в условиях городской поликлиники, был проведен ретроспективный анализ медицинской документации поликлиники №4 г.Нур-Султан за 2016-2018 гг. Было определено, какое количество пациентов получили физическую нагрузку в кабинете ЛФК за указанный период времени.

Следующим этапом работы была оценка вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих различные схемы сахароснижающей терапии в сочетании с физической активностью. Для этого в исследование были включены 70 пациентов с ранее верифицированным

сахарным диабетом 2 типа и высоким уровнем физической активности. Контрольную группу составили 53 пациента с сахарным диабетом 2 типа без дополнительной физической активности. Для определения физической активности пациенты прошли тестирование по опроснику IPAQ (ВОЗ). В соответствии с баллами, набранными в результате опроса, по отношению к возрасту пациента, определялся уровень физической активности.

У больных измеряли рост, массу тела, вычисляли индекс массы тела по формуле $\text{вес(кг)}/\text{рост}^2/(\text{м})$. Из лабораторных тестов определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), инсулина и/или С-пептида, рассчитывали индекс инсулинорезистентности HOMA-IR по формуле $(\text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{инсулин})/22,5$.

Пациентам был проведен мониторинг глюкозы крови методом SMBG (self monitoring blood glucose) или непрерывное суточное мониторирование глюкозы (CGMS).

С помощью калькулятора EasyGV (version 9.0, N. Hill 2001) определяли показатели вариабельности гликемии: стандартное отклонение (standard deviation: SD), индекс риска гипогликемии (low blood glucose index: LBGI), индекс риска гипергликемии (high blood glucose index: HBGI).

Определяли критерий Манна-Уитни для требуемого уровня значимости. Критерием статистической достоверности полученных результатов считалась общепринятая в медицине величина $p < 0,05$.

Для определения вариабельности гликемии после физической активности и определения интенсивности и продолжительности сахароснижающего эффекта физической активности были проведены следующие расчеты: определяли разность между максимальной и минимальной гликемией перед и каждые 1,5 ч после физической активности в течение суток у каждого больного. Далее вычисляли среднее значение “размаха” разности гликемии за определенный промежуток времени. После этого строили график, ось абсцисс которого представляет среднее значение “размаха” гликемии в момент времени, а по оси ординат — интервал времени в течение 24 часов после сеанса физической активности через каждые 1,5 часа.

Выводы:

1. Всего 12% пациентов с сахарным диабетом 2 типа использует возможность повышения физической активности в условиях специализированных кабинетов городской поликлиники.
2. Физическая активность не увеличивает вариабельность гликемии по сравнению с контролем при терапии метформином (SD $1,36 \pm 0,37$ против $1,35 \pm 0,35$, $p > 0,05$) и инкретинами (SD $1,24 \pm 0,04$ против $1,8 \pm 0,84$, $p > 0,05$). Для

данного типа терапии физическая активность не требует дополнительного контроля гликемии.

3. Физическая активность сочетается с увеличением вариабельности гликемии при терапии препаратами сульфонилмочевины по сравнению с контролем (SD $3,23 \pm 0,6$ против $1,68 \pm 0,5$, $p < 0,05$) как за счет гипогликемии (LBGI $5,16 \pm 5,2$ против $0,65 \pm 0,8$, $p < 0,05$) так и за счет гипергликемии (HBGI $12,42 \pm 3,4$ против $7,96 \pm 4,9$, $p < 0,05$). Данный тип терапии в сочетании с физической активностью требует дополнительного контроля гликемии.

4. Физическая активность сочетается с увеличением вариабельности гликемии при инсулинотерапии по сравнению с контролем (SD $4,19 \pm 0,08$ против $2,53 \pm 0,5$, $p < 0,05$) за счет гипергликемии (HBGI $15,48 \pm 4,3$ против $9,33 \pm 3,3$, $p < 0,05$). Данный тип терапии в сочетании с физической активностью требует дополнительного контроля гликемии, коррекции режима инсулинотерапии и питания.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Физическая активность не увеличивает вариабельность гликемии при терапии сахароснижающей терапии препаратами метформина и/или инкретинами. Для данного типа терапии физическая активность дополнительного контроля гликемии.

2. При терапии препаратами сульфонилмочевины физическая активность увеличивает вариабельность гликемии как за счет гипо-, так и за счет гипергликемии. Данный тип терапии в сочетании с физической активностью требует дополнительного контроля гликемии.

3. При терапии препаратами инсулина физическая активность увеличивает вариабельность гликемии за счет гипергликемии. Данный тип терапии в сочетании с физической активностью требует дополнительного контроля гликемии, коррекции режима инсулинотерапии и питания.

Апробация работы

Материалы доложены на заседании Научного семинара по терапевтическим и смежным дисциплинам АО «Медицинский университет Астана», 21 мая 2019 г, г. Астана

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертационной работы опубликованы 3 печатные работы: из них 2 статьи, 1 тезис с выступлением:

1. Солод Т.А., Базарова А.В. Особенности метаболизма при сахарном диабете 2 типа во время физической активности (литературный обзор). «Астана Медициналық журналы» №4, 2018 год, стр.65-71

2. Солод Т.А. Возможность выявления скрытых гипогликемией у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне сахароснижающей терапии в сочетании с физической активностью. Сборник тезисов международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, г. Астана, 11 - 12 апреля 2018г., стр. 70-71.

3. Солод Т.А., Базарова А.В., Сорокина Е.Ф. Влияние физической активности на показатели гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне различных схем сахароснижающей терапии. «Астана Медициналық журналы» № 2, 2019 г.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка использованной литературы, включающегося 91 литературных источников, 12 на русском языке и 79 на иностранных языках, приложения.

Диссертация изложена на 64 страницах машинописного текста, иллюстрирована таблицами, рисунками.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1. Роль физической активности при нарушении углеводного обмена

По данным Atlas Diabetes IDF 8-го издания в мире насчитывается 425 миллионов человек с сахарным диабетом (в Казахстане 818,2 тысячи человек), в 2045 году в мире будет 629 миллионов человек, что является социальным, финансовым бременем и для больного, и, в целом, для государства.

На протяжении многих десятилетий согласно отечественным и зарубежным рекомендациям физическая активность является краеугольным камнем управления сахарным диабетом 2 типа, наряду с диетой и лекарствами, и сохраняет высокую значимость вне зависимости от того, применяется или нет медикаментозная сахароснижающая терапия, в том числе инсулин (1,2).

Специалисты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) заявили, что 1,4 миллиарда человек в будущем рискуют столкнуться с сахарным диабетом 2-го типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, деменцией, раком груди и толстой кишки из-за недостаточной физической активности. Но, несмотря на наличие большого количества рекомендаций по повышению уровня физической активности для пациентов с сахарным диабетом 2 типа, выпущенных в различных странах, этот показатель у данной категории населения не достигает рекомендованных значений и является более низким, чем в общей популяции (7).

Доктор Regina Guthold, эксперт ВОЗ, отмечает, что более четверти взрослых людей на планете ведут недостаточно активный образ жизни, и эта тенденция не меняется с 2001 года (3).

В 1995 году Американской Коллегией Спортивной Медицины (American College of Sports Medicine - ACSM) и Центром по Контролю и Профилактике Заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention - CDCP) были выпущены рекомендации по физической активности, которые поддержала Американская Ассоциация Сердца (American Heart Association - АНА). Согласно данным рекомендациям взрослые в возрасте от 18 до 65 лет должны иметь минимум 30 минут умеренной физической активности большинство дней в неделю (66).

Первым большим клиническим исследованием по влиянию изменения образа жизни было Diabetes Prevention Program (DPP), длившееся 3 года. Основные результаты исследования DPP были опубликованы в журнале New England Journal of Medicine в феврале 2002 г. В результате было подтверждено, что за 3 года наблюдения диета и физические нагрузки резко снизили вероятность развития сахарного диабета 2 у пациентов с НТГ (58%) (4).

Hamman R.F. и соавт. в рамках программы DPP в течение более 3 лет наблюдали 1079 участников в возрасте 25–84 лет и изучили вклад изменений массы тела, диеты и физической активности в риск развития сахарного диабета 2 типа. Физическая активность умеренной интенсивности (ходьба, велосипед) не менее 150 мин/нед способствовала сохранению сниженной массы тела, тем самым снижая риск развития сахарного диабета 2 типа. Кроме того, среди 495 участников DPP, не достигших целевого уровня снижения массы тела в течение 1 года, в сравнении с теми, кто достиг целевого уровня физической активности, имели риск возникновения сахарного диабета 2 типа на 44% выше (5).

Laaksonen D.E. и соавт. изучили роль физической активности в свободное время и возникновении новых случаев сахарного диабета 2 типа у 487 мужчин и женщин с нарушенной толерантностью к глюкозе в рамках рандомизированного контролируемого исследования. Было выявлено 197 новых случаев сахарного диабета 2 типа в течение 4,1 года наблюдения. Участники, увеличившие уровень физической активности до умеренно-интенсивного и напряженного структурированного, имели риск развития диабета на 63–65% меньше. Относительный риск для умеренно-интенсивного уровня физической активности составил 0,51 (95% ДИ 0,26–0,97), а для напряженной структурированной физической активности – 0,63 (0,35–1,13). Физическая активность низкой интенсивности и ходьба также снижали относительный риск сахарного диабета 2 типа. В результате общая физическая активность (в сумме всех уровней интенсивности) была значимо связана со снижением риска сахарного диабета 2 типа (0,19 против 0,62) (6).

Метаанализ 10 когортных исследований, оценивавших превентивный эффект физической активности умеренной интенсивности, показал, что риск сахарного диабета 2 типа при регулярной быстрой ходьбе более 2,5 часов в неделю снижается до 0,70 (ДИ 0,58–0,84). Превентивного эффекта силовых упражнений не было обнаружено (7).

Но физические нагрузки для пациентов с сахарным диабетом 2 типа не всегда безопасны. Назначение индивидуальной физической активности, как компонента лечения, затруднительно. У лиц с неоптимальным гликемическим контролем занятия физическими упражнениями могут приводить к гипер- или гипогликемиям (2). У пациентов с осложненным сахарным диабетом возможны повреждения кожи, суставов (8), нарушена способность к распознаванию гипогликемий (2).

К тому же метаболический ответ на физическую активность зависит от многочисленных факторов (питание, возраст, индекс массы тела, наличие инсулинорезистентности). Эффект воздействия физической активности на уровень компенсации или профилактики сахарного диабета зависит от всех путей обмена углеводов, жиров, и гормонов, регулирующих углеводный

обмен у каждого конкретного человека (2).

Таким образом, использование физической активности как немедикаментозного компонента лечения сахарного диабета затруднительно и требует дальнейшего изучения.

1.2 Физиология метаболизма во время мышечной нагрузки

Физические упражнения приводят к смене потребления энергии рабочей мышцей из неэстерифицированных жирных кислот, глюкозы и мышечного гликогена. Мышечный гликоген является основным источником энергии на ранних стадиях физической активности, а с увеличением продолжительности упражнений вклад циркулирующей глюкозы и, особенно НЭЖК, становится более важным, поскольку мышечный гликоген постепенно истощается. Синтез циркулирующей глюкозы также смещается от процесса печеночного гликогенолиза к глюконеогенезу. С увеличением интенсивности упражнений баланс использования субстрата смещается в сторону большего окисления углеводов. Хотя на метаболический ответ на физические нагрузки влияют многочисленные факторы (например, питание, возраст, тип физических упражнений и физическое состояние) (2).

Регулирование мобилизации энергии во время физической активности

Мобилизация топлива контролируется во время аэробных упражнений в основном благодаря нейроэндокринной системе. Если тренировка продолжительна, наблюдается снижение секреции инсулина и увеличение глюкагона, катехоламинов, секреции кортизола и других гормонов. Сигналы, вызывающие эти гормональные и нейронные изменения, могут быть связаны с дефицитом энергии, механизмами нервной передачи и повышенной активностью афферентного нерва от рабочей конечности (9).

В дополнение к нейроэндокринным факторам, другие параметры, такие как изменения кровотока, колебания уровня гликемии гликемии, играют определенную роль в контроле за энергетическим обменом во время физических упражнений (2).

Производство эндогенной глюкозы

Эндогенное производство глюкозы тесно связано с увеличением потребления глюкозы в мышцах во время умеренных физических нагрузок. Исследования, проведенные на животных моделях и людях, определили важность инсулина и глюкагона при стимуляции эндогенного производства глюкозы во время аэробных упражнений легкой и средней интенсивности (9). Эндогенное увеличение глюкагона стимулирует гликогенолиз и глюконеогенез. Глюкагон также стимулирует метаболизм

печеночных аминокислот и окисление жира, обеспечивая предшественники глюконеогенеза для его окисления. Уменьшение инсулина во время физических нагрузок необходимо для полного гликогенолитического ответа (9, 10). Если бы печень не высвобождала больше глюкозы в ответ на физические нагрузки, это приводило бы к гипогликемии (2).

В отличие от этого, при очень интенсивной физической активности, катехоламины играют более важную роль. В этой ситуации уровни норэпинефрина и адреналина повышаются в 15 раз по сравнению с исходным уровнем, а производство глюкозы у молодых тренированных людей повышается примерно в 7 раз во время тренировки (11,12,13). У лиц без диабета инсулин плазмы удваивается вскоре после окончания интенсивного сеанса тренировки, восстанавливая гликемию до исходного уровня в течение часа (11). Напротив, при диабете 1 типа, при котором эндогенный инсулин не может увеличиваться, гипергликемия после очень интенсивных упражнений длится как минимум несколько часов (12, 15).

Пациенты с диабетом 2 типа с умеренным или средним уровнем глюкозы могут испытывать снижение уровня глюкозы во время тренировки из-за нарушения эндогенного выхода глюкозы. Эта категория больных, получающих только диетотерапию или диету в сочетании с терапией сульфонилмочевинной с постпрандиальным уровнем гликемии более 11 ммоль/л и нормальным базальным инсулином, показывает снижение гликемии на 2,7 ммоль/ во время 45-минутной тренировки (16).

Жировой обмен

Умеренное упражнение связано с 10-кратным увеличением окисления жира. Это связано с увеличением затрат энергии в сочетании с большей доступностью жирных кислот. Увеличение доступности жирных кислот обусловлено как увеличением липолиза, так и уменьшением повторной этерификации НЭЖК до триглицеридов (17). Острый выброс НЭЖК из жировой ткани регулируется в основном действиями инсулина и катехоламинов (9). Помимо мобилизации жиров из адипоцитов, имеются данные о том, что внутримышечные триглицериды представляют собой важное топливо для работы мышц (18,19). Метаболизм жиров во время физических упражнений количественно различается у пациентов с диабетом 2 типа с ожирением по отношению к здоровым субъектам (20). В популяции людей без диабета содержание свободных жирных кислот в плазме снижается, а использование внутримышечных триглицеридов увеличивается. Интересно, что у людей с диабетом типа 2 нет такой адаптации к упражнениям (21).

Мышечный гликогенолиз

Распад гликогена регулируется гликогенфосфорилазой. Интересно, что хотя мышечный гликогенолиз увеличивается с увеличением скорости работы, преобразование фосфорилазы в его активную фосфорилированную форму не происходит (22). Это говорит о том, что аллостерические регуляторы могут быть важными активаторами гликогенфосфорилазы во время тренировки (23). Стимулирование β -адренергических рецепторов катехоламинами играет важную роль в мобилизации мышечного гликогена во время тренировки (9).

Поглощение глюкозы в мышцах

Потребление глюкозы мышц требует трех последовательных шагов (Рисунок 1). Это доставка глюкозы из крови в мышцы, перенос глюкозы через мышечную мембрану и фосфорилирование глюкозы в мышцах.

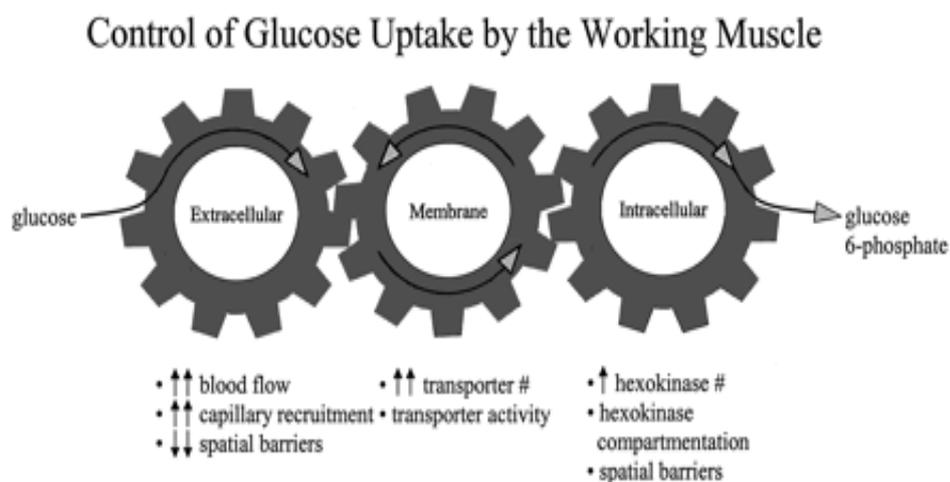


Рисунок 1 - Wasserman DH, Halseth AE: An overview of muscle glucose uptake during exercise: sites of regulation. In *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Richter EA, Kiens B, Galbo H, Saltin B, Eds. New York, Plenum Press, 1998, p. 1–16

Упражнение увеличивает перенос глюкозы, стимулируя транслокацию GLUT4 на поверхность мышечных клеток (24) посредством увеличения мышечной АМФ, которая стимулирует АМФ-киназу, вызывая ряд метаболических изменений, включая увеличение транспорта глюкозы (25). Активация АМФ-киназы не является единственным механизмом усвоения глюкозы в мышцах, вызванных сокращением (26). В дополнение к активации АМФ-киназы, оксид азота (NO) может опосредовать поглощение глюкозы, вызванное сокращением (27).

Поступившая в мышечную клетку глюкоза подвергается

фосфорилированию и превращению в глюкозо-6-фосфат при участии фермента гексокиназы (28), а в печени и поджелудочной железе – глюкокиназы. Фосфорилирование глюкозы является основным ограничением поглощения глюкозы во время тренировки. Фосфорилирование глюкозы необратимая реакция, так как она протекает с использованием значительного количества энергии (29). Плазматическая мембрана клеток непроницаема для фосфорилированной глюкозы (нет соответствующих транспортных белков) и, следовательно, она уже не может из них выйти. Кроме того, фосфорилирование уменьшает концентрацию свободной глюкозы в цитоплазме. В результате создаются благоприятные условия для облегчённой диффузии глюкозы в клетки из крови (30).

Фосфорилированная глюкоза в клетке подвергается гликолизу – окислению глюкозы, происходящему в клетке (Рисунок 2). Процесс гликолиза может идти несколькими путями – аэробным и анаэробным. При аэробном гликолизе в присутствии кислорода, происходящим в митохондриях, образуется 38 молекул АТФ, углекислый газ и вода (31).

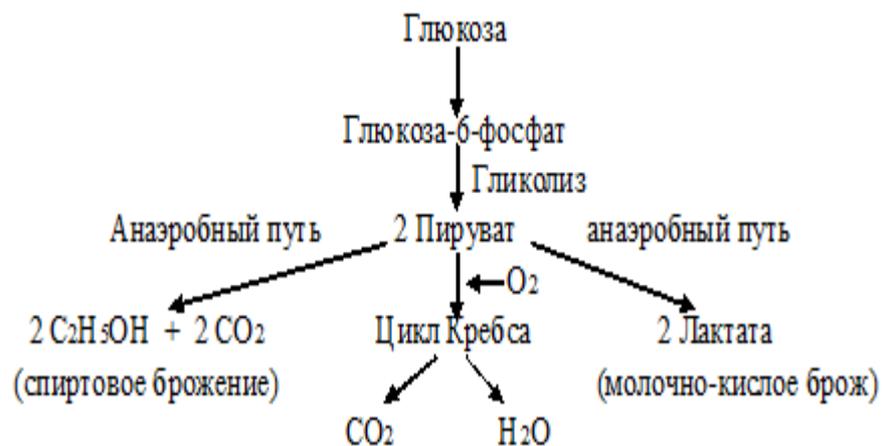


Рисунок 2 - Гликолиз (31)

Анаэробный путь окисления глюкозы запускается в цитоплазме клетки при гипоксии, в опухолевых тканях, в норме в эритроцитах, печени, а также в работающей нетренированной мышце. В результате молочно-кислого или спиртового брожения образуются лактат или этиловый спирт и всего 2 молекулы АТФ. Лактат из мышц с током крови вновь попадает в печень, преобразуется в пируват и далее по пути глюконеогенеза в глюкозу. Эти превращения составляют цикл Кори (Рисунок 3) (31).



Рисунок 3 - Цикл Кори (31)

Инсулиннезависимое и инсулинзависимое потребление глюкозы в мышцах во время тренировки

Инсулиннезависимое поглощение глюкозы

Путь передачи сигналов на клетках, индуцированного сокращением мышцы, отличается от транспорта стимуляции глюкозы, индуцированного инсулином (32). Хотя увеличение мембранных переносчиков в ответ на инсулин и физические нагрузки обусловлено увеличением транслокации GLUT4, эти сигналы привлекают GLUT4 из разных внутриклеточных пулов (33). В то же время, мышечное сокращение не увеличивает фосфорилирование субстрата рецептора инсулинового рецептора (IRS) -1 и -2 или фосфатидилинозитола I (PI) 3-киназы, все из которых участвуют в передаче сигналов инсулина (34). Важность механизмов, не зависящих от инсулина, в контроле за потреблением мышечной глюкозы, стимулированной мышцами, дополнительно подтверждаются исследованиями у пациентов с диабетом 2 типа. Хотя у пациентов с диабетом 2 типа обычно имеется резистентность к инсулину, чувствительность к стимулирующим эффектам для утилизации глюкозы сохраняется (35). Также сохраняется способность транслоцировать GLUT4 на сарколемму в ответ на физические нагрузки. Функциональный рекрутинг переносчиков GLUT4, связанных с повышенным уровнем циркулирующей глюкозы, может фактически привести к увеличению скорости использования глюкозы мышцами людей с диабетом 2 типа.

Инсулинозависимое поглощение глюкозы (чувствительность к инсулину)

Физические упражнения и инсулин совместно утилизируют глюкозу. Упражнения изменяют процесс утилизации глюкозы при инсулинорезистентности, так что вся глюкоза, потребляемая мышцами,

окисляется (9). Эффекты этого увеличения активности инсулина, вероятно, наиболее важны для снижения постпрандиальной гипергликемии с целью компенсации диабета, когда уровень инсулина выше, чем тот, который обычно сопровождает физические упражнения без инсулинорезистентности (36,37,38).

Было предложено несколько механизмов для объяснения того, как упражнения усиливают действие инсулина. Гемодинамические изменения увеличивают площадь капиллярной поверхности в рабочей мышце, увеличивая доступность инсулина. Физическая нагрузка может также увеличить использование глюкозы, стимулированное инсулином, с помощью механизма, вторичного по отношению к подавляющему эффекту инсулина на НЭЖК. Действие инсулина также непосредственно усиливается при рабочей мышце путем активации сигнализации постинсулинового рецептора (39).

Дополнительное потребление углеводов при физической нагрузке.

Было показано, что прием глюкозы улучшает выносливость (9). Основополагающий механизм этого улучшения, вероятно, связан с увеличением доступности глюкозы для работы мышц. Количество, форма и время приема углеводов, а также продолжительность и интенсивность физических упражнений определяют, насколько эффективен прием глюкозы при поддержании доступности глюкозы к рабочей мышце (2). Но употребление углеводов замедляет мобилизацию эндогенных видов топлива при длительных физических нагрузках, также замедляет скорость падения циркулирующей глюкозы, которая в противном случае возникла или привела бы к явному увеличению циркулирующей глюкозы (9). При приеме углеводов полностью устраняется или ослабевает снижение инсулина и повышение уровня глюкагона. Отсутствие падения инсулина ослабляет рост липолиза и производство эндогенной глюкозы, тогда как снижение глюкагона уменьшает его (9). Инсулин подавляет расщепления гликогена в рабочей мышце, и гликоген обычно не расходуется при приеме углеводов (40).

Метаболическая доступность принятых углеводов зависит от их состава и количества. Кроме того, параметры упражнений (т.е. интенсивность работы, продолжительность и модальность) также определяют доступность принятой глюкозы. Как следствие, трудно предположить точную метаболическую эффективность пероральной глюкозы. Предполагается, что около 40% от 50 г глюкозной нагрузки, принимаемой в начале умеренных физических нагрузок, метаболизируется в течение первого часа (41). Вероятно, доставка достаточного количества пероральной глюкозы в мышцу во время легких упражнений затруднена. Поскольку окисление глюкозы мышцами увеличивается при более высокой интенсивности физической активности, невозможно будет принимать достаточное

количество экзогенной глюкозы. Окисление принятой глюкозы может меняться при разной интенсивности работы: низкая потребность мышц ограничивает окисление глюкозы при легких скоростях работы (42). У людей максимальная скорость поглощения углеводов в кишечнике во время тренировки составляет около 1 г / мин (43).

Печень

Физическая нагрузка увеличивает способность печени потреблять глюкозу (44). Исследования с использованием спектроскопии магнитного резонанса ^{13}C показали, что при приеме внутрь глюкозы сразу после длительной физической нагрузки повышается ресинтез гликогена в печени (45). Печень, как и мышца, более чувствительна к инсулину после тренировки (46). Также как и в мышцах, большая часть глюкозы, потребляемая печенью после тренировки, не окисляется (47).

Метаболические адаптации к регулярной физической активности

Адаптации к постоянным упражнениям зависят от параметров упражнения (интенсивность, продолжительность, частота и режим) и характеристики индивидуума (наличие заболевания, пригодности и генетических детерминант). Адаптация к упражнениям на выносливость позволяет мышцам использовать кислород и кровеносные виды топлива, тогда как упражнения для резистентности приводят к улучшению генерации силы (например, гипертрофии, сократительных свойств). Особый интерес для людей с диабетом представляют те механизмы адаптации, которые непосредственно влияют на метаболизм глюкозы (2).

Адаптация панкреатической β -клетки к тренировкам была наиболее значима для эндокринных органов. Уровни инсулина, стимулированного базальным инсулином и глюкозой, снижаются в ответ на регулярные упражнения из-за снижения секреции (9). Результаты обучения уменьшают мРНК для проинсулина и глюкокиназы в поджелудочной железе (48). Это говорит о том, что существует, по меньшей мере, два потенциальных клеточных механизма для снижения секреции инсулина. Во-первых, снижение мРНК проинсулина предполагает, что синтез инсулина снижается. Во-вторых, поскольку глюкокиназа необходима для определения глюкозы в поджелудочной железе, снижение мРНК глюкокиназы может объяснить снижение чувствительности β -клетки к глюкозе.

Упражнения, будь то выносливость или сопротивление, приводят к увеличению мышечного GLUT4 (49,50). Это увеличение GLUT4, по-видимому, способствует увеличению способности стимулированного инсулином транспорта глюкозы у тренированных пациентов. Это, конечно, имеет важные терапевтические последствия для людей с резистентностью к

инсулину. Было показано, что физические упражнения стимулируют инсулинзависимую PI 3-киназу в мышцах (51,52,53). Поскольку PI 3-киназа является важным этапом в доставке GLUT4 инсулином на поверхность мышечных клеток, соответственно регулярная физическая активность может влиять на чувствительность к инсулину. Хотя увеличение активности этого сигнального пути не считается необходимым для индуцированного упражнением увеличения потребления глюкозы, стимулированного инсулином, оно может быть связано с другими адаптивными изменениями в мышцах. Механизмы, посредством которых аэробные и резистентные упражнения увеличивают поглощение глюкозы, аналогичны. Силовые упражнения увеличивают мышечную массу и, следовательно, пространство для запасов глюкозы. Это лишь один из многих факторов, объясняющих его влияние на поглощение глюкозы (54).

Следовательно, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа во время физических нагрузок изменены процессы метаболизма углеводов, жиров, мышечного гликогенолиза, тем более в сочетании с активной медикаментозной терапией, что требует изучения для более точных рекомендаций данной категории больных.

1.3 Методы оценки уровня и интенсивности физической активности

По определению ВОЗ физическая активность – это какое-либо движение тела, производимое скелетными мышцами, которое требует расхода энергии, включая активность во время работы, игр, выполнения домашней работы, поездок и рекреационных занятий. Физическая активность, по определению Caspersen С.Ј. – это любое движение тела, производимое скелетными мышцами и приводящее к расходу энергии (55).

Для оценки физической активности используется опросник International Physical Activity Questionnaire - Short Form (IPAQ-SF), который был разработан International Consensus Group при поддержке ВОЗ для оценки уровня повседневной физической активности в возрасте 18-65 лет между 1997 и 1998 годами (приложение 1) (91). Период вопросов охватывает последние 7 дней. Короткая форма данного опросника выясняет частоту и длительность ходьбы, физической активности средней и высокой интенсивности, а также время бездействия. Длинная форма IPAQ затрагивает следующие области физической активности – работа по дому, в саду, профессиональная физическая активность, физическая активность, связанная с передвижением, физическая активность досуга, время бездействия, а также выясняет темп ходьбы и езды на велосипеде. Для численной оценки уровня повседневной физической активности используется показатель MET (метаболический эквивалент) – это показатель, косвенно отражающий

активность метаболических процессов в организме путем расчета уровня потребления кислорода при заданной нагрузке, при этом за исходную величину 1 МЕТ принят уровень метаболизма в покое $1 \text{ МЕТ} = 3,5 \text{ мл } \text{O}_2 / \text{кг}$ массы тела/ мин.

Альтернативным инструментом является опросник Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ), который состоит из 14 пунктов, оценивающих профессиональную физическую активность, работу по дому, активное передвижение, физическую активность досуга и общее время бездействия (56). Данный опросник использовался в WHO Steps program, которая осуществляла наблюдение за национальным уровнем сердечно-сосудистых заболеваний с 2003 по 2005 гг. Active Australia measure опросник для оценки уровня физической активности использовался в National & State Health Surveys посредством системы CATI (телефон) (57). Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire, в который включены вопросы о 63 различных видах физической активности, опросник учитывает частоту и длительность физической активности за последние 12 месяцев (58). Недостатком данного опросника является большое количество вопросов, что затрудняет его использование в крупномасштабных исследованиях. Canadian Physical Activity Monitor, Canada Fitness Survey использовался для оценки уровня физической активности взрослых Канады и представляет собой адаптированный Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire (MLTPAQ) и оценивает физическую активность за последние 12 месяцев (59). Finbalt Health Monitor - вопросы данного опросника касаются обычного дня, недели, месяца (60). Оценивается интенсивность ходьбы, езды на велосипеде, а также профессиональной физической активности. Community Health Activities Models Program for Seniors (CHAMPS) применяли для оценки эффективности программы по увеличению уровня физической активности у пожилых людей (61). Seven-Day Physical Activity Recall (PAR) исследует физическую активность последних 7 дней, оценивает физическую активность досуга, профессиональную физическую активность, работу в саду, ходьбу, а также длительность сна, подсчитываются потраченные ккал в день (62).

Интенсивности физической нагрузки определяется в зависимости от уровня ЧСС. Оценка интенсивности физической нагрузки в зависимости от ЧСС представлена в таблице 1 (85). Максимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) рассчитывается на основании возраста пациента по следующей формуле: $\text{ЧСС}_{\text{max}} = 220 - \text{возраст}$ (84) Оптимальной физической нагрузкой является интенсивность от 60-80% (85).

Таблица 1 - Интенсивность физической нагрузки

Интенсивность ФА	% от макс ЧСС
Легкая	50-63
Умеренная	64-76
Высокая	77-93
Высоко-максимальная	Более 93
Максимальная	100

1.4 Рекомендации по физической активности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

На основании предшествующих исследований в 2007 году Американской Коллегией Спортивной Медицины (ACSM) и Американская Ассоциация Сердца (АНА) выпустили новые рекомендации по физической активности взрослого населения (18-65 лет), а также для пожилых людей (старше 65 лет, а также от 50 до 64 лет с хроническими заболеваниями и/или функциональными ограничениями). В рекомендациях для взрослых людей сказано, что каждый взрослый человек должен выполнять умеренную физическую активность минимум 30 минут в день 5 дней в неделю, или 20 минут в день нагрузку высокой интенсивности 3 дня в неделю, либо их эквивалентную комбинацию, причем физическая активность средней или высокой интенсивности должна длиться не менее 10 минут непрерывно (65).

Рекомендации для пожилых людей совпадают с рекомендациями для взрослых людей и имеют дополнительный пункт об упражнениях на равновесие, который говорит о том, что пожилые люди с высоким риском падений должны выполнять упражнения на равновесие (65).

Американская ассоциация диабета/Американский колледж спортивной медицины (ADA/ACSM) дают следующие рекомендации по физической активности у пациентов с диабетом 2 типа на 2017 год (67):

У взрослых:

- физическая активность от умеренной до сильной физической активности \geq 150 минут / неделя (класс ADA B, класс ACSM B);
- упражнения не менее 3 дней в неделю, не более 2 дней подряд без упражнений;
- более короткая продолжительность (минимум 75 минут в неделю) интенсивная или интервальная тренировка может быть достаточной для молодых и более физически пригодных лиц;
- провести тренировку сопротивления не менее 2-3 дней в неделю (если нет противопоказаний) (класс ADA B, класс ACSM B)

- у пожилых людей с диабетом (ADA класс C) тренировки по развитию гибкости и баланса рекомендуется проводить 2-3 раза в неделю;

Предварительное тестирование (класс ADA C, класс ACSM C):

- электрокардиографическое стресс-тестирование не рекомендуется проводить лицам с низким коронарным риском заболевания, не предъявляющих характерных жалоб, но может быть произведено лицам с повышенным риском (возраст > 40 лет с или без сердечно-сосудистых факторов риска, кроме диабета, возраст > 30 лет и диабет в течение > 10 лет, гипертония, курение сигарет, дислипидемия, ретинопатия (пролиферативная или препролиферативная), нефропатия (включая микроальбуминурию), любой из следующих, независимо от возраста - известных или подозреваемых заболеваний коронарной артерии, цереброваскулярных заболеваний и/или болезни периферических артерий, вегетативная невропатия, развитая нефропатия с почечной недостаточностью);
- некоторые виды упражнений могут быть противопоказаны при наличии ретинопатии, периферической невропатии или вегетативной невропатии;
- повышенная физическая активность (даже просто ходьба) ассоциирована с уменьшением риска смертности, инфаркта миокарда и инсульта (доказательство среднего уровня);
- более низкая кардиореспираторная пригодность, связанная с более высокой смертностью у лиц с диабетом (уровень 2 средний уровень);
- упражнения улучшают гликемический контроль при диабете типа 2 (уровень 3 (отсутствие прямых) доказательств);
- сочетание аэробной тренировки с сопротивлением может снизить HbA1c больше, чем один процент (уровень 3 (отсутствие прямых) доказательств);
- поведенческие вмешательства, направленные на физическую активность, могут снизить HbA1c (уровень отсутствие прямых доказательств) и индекс массы тела (уровень 2 средний уровень)] у пациентов с диабетом 2 типа;
- поощрять сокращенное сидячее время (класс ADA B), рекомендовано прерывать длительное сидение каждые 30 минут для предотвращения повышения уровня глюкозы в крови (ADA Grade C); более мягкие формы физической активности (например, йога) показали смешанные результаты;
- может быть включено обучение на развитие гибкости, но оно не должно заменять рекомендуемое количество упражнений на аэробные упражнения и сопротивление.

Упражнение при наличии осложнений:

- если неоптимальный контроль уровня глюкозы в крови (класс ADA E, класс ACSM C);
- упражнения могут выполняться, если пациент чувствует себя хорошо и

адекватно гидратируется;

- следует соблюдать осторожность, если уровень глюкозы в крови > 300 мг / дл (16,7 ммоль / л) без кетоза, при рисках гипогликемий (класс ADA C, класс ACSM C);
- пациентам, принимающим инсулин или средства для секреции инсулина, дополнить рацион углеводами, по мере необходимости, для предотвращения гипогликемии во время и после тренировки;
- гипогликемия, связанная с физической активностью, менее вероятна у пациентов, которые не принимают секреторные препараты инсулина или инсулина;
- коррекция дозы инсулина или секретогогов, если это необходимо для предотвращения связанной с физической нагрузкой гипогликемии
- большинство других лекарств, назначаемых для сопутствующих состояний, не влияют на упражнения, кроме бета-блокаторов, некоторых диуретиков и статинов;
- известное сердечно-сосудистое заболевание - не абсолютное противопоказание к физической нагрузке (ADA Grade C, ACSM Grade C);
- если стенокардия с умеренной или высокой степенью риска, начинать с упражнений в рамках контролируемой программы кардиологической реабилитации;

Физическая активность, рекомендованная для любого пациента с заболеваниями периферической артерии периферическая невропатия (класс ADA B, класс ACSM B):

- если нет острых язв, можно выполнять упражнения со свободным весом;
- всесторонний уход за ногами, включая ежедневный осмотр ног и использование надлежащей обуви, рекомендованной для профилактики и раннего выявления язв;
- умеренная ходьба, вероятно, не повысит риск возникновения язв стопы или воспаления с периферической невропатией, вегетативная невропатия (класс ADA C, класс ACSM C);
- перед началом упражнений рекомендуется скрининг и одобрение врача и, возможно, проведение стресс-теста
- максимальная интенсивность тренировки с использованием метода контроля частоты сердечных сокращений с прямым измерением максимальной частоты сердечных сокращений.

Ретинопатия:

- при наличии пролиферативной или препролиферативной ретинопатии или дегенерации желтого пятна, тщательный скрининг и одобрение врача рекомендуется перед началом программы упражнений;

- при неконтролируемой пролиферативная ретинопатии избегать действий, которые повышают внутриглазное давление и риск кровотечения (ADA Grade E, класс ACSM D).

Альбуминурия и нефропатия - никаких особых ограничений для упражнений, но физическая активность может резко увеличить экскрецию белка в моче (класс ADA C, класс ACSM C).

Таким образом, несмотря на доказанную превентивную и лечебную пользу физической активности при нарушении углеводного обмена, назначение ее как компонента лечения затруднительно, и требует дальнейшего изучения для более точных рекомендаций.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

Настоящая научно-исследовательская работа выполнялась с 2017 года по 2019 годы на клинических базах кафедры кардиологии, внутренних болезней, МСЭ и реабилитации, эндокринологическом отделении Городской больницы №1 г. Нур-Султан амбулаторного приема больных городских поликлиник № 4, 10 г. Нур-Султан.

Для определения количества пациентов с сахарным диабетом 2 типа, использующих физическую активность в условиях городской поликлиники был проведен ретроспективный анализ медицинской документации за 2016-2018 гг. Было определено, какое количество пациентов получили физическую нагрузку в кабинете ЛФК за указанный период времени.

Следующим этапом работы была оценка вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа получающих различные схемы сахароснижающей терапии в сочетании с физической активностью. Для этого в исследование были включены 70 пациентов с ранее верифицированным сахарным диабетом 2 типа и высоким уровнем физической активности. Контрольную группу составили 53 пациента сахарным диабетом 2 типа без дополнительной физической активности. Для определения физической активности пациенты прошли тестирование по опроснику IPAQ. В соответствие с баллами, набранными в результате опроса, и возрасту определялся уровень физической активности.

У больных измеряли рост, массу тела, вычисляли индекс массы тела по формуле $\text{вес(кг)}/\text{рост}^2/(\text{м})$. Из лабораторных тестов определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), инсулина, С-пептида, рассчитывали индекс НОМА-IR по формуле $(\text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{инсулин})/22,5$.

Пациентам был проведен мониторинг глюкозы крови методом SMBG (self monitoring blood glucose) или непрерывное суточное мониторирование глюкозы (CGMS – continuous glucose monitoring system). Самостоятельный мониторинг глюкозы крови проводился пациентами с помощью глюкометров в течение 3 дней от 8 до 12 раз в сутки. Пациенты вели дневник самоконтроля, куда вносились показатели гликемии, прием пищи и время физической активности. Непрерывное исследование гликемии с использованием прибора CGMS iPro2 проводилось в течение 3 сут, с последующим переносом данных в компьютерную программу Excel с помощью специальной программы Carelink.minimed.com и статистической обработкой материала. Для непрерывного исследования гликемии (CGMS - Continuous Glucose Monitoring System) использовался сенсор с тонким платиновым электродом, который вводили в подкожно-жировую клетчатку живота на срок до 72 ч. Сенсор определяет уровень глюкозы в

интерстициальной жидкости каждые 10 с (глюкозооксидазным методом) и выдает средний уровень глюкозы за 5 мин. На платиновый электрод нанесен фермент глюкозооксидаза, который покрыт полупроницаемой мембраной. Глюкоза и кислород из интерстициальной жидкости диффундирует через полупроницаемую мембрану. Пройдя через мембрану, глюкоза и кислород реагирует с глюкозооксидазой на сенсоре. В ходе ферментативной реакции образуется перекись водорода и глюконовая кислота. Перекись водорода диффундирует через слой глюкозооксидазы на электрод, где под действием электрического тока перекись водорода разрушается до кислорода и водорода. Образовавшийся электрический сигнал пропорционален концентрации глюкозы в диапазоне 2,2-22,2 ммоль/л. Пациент самостоятельно измерял уровень гликемии глюкометром несколько раз в сутки, вел дневник режима дня, где указывал приемы пищи, степень физической активности, прием препаратов. После эти данные вносились в программу Carelink.minimed.com для текущей калибровки сенсора.

С помощью калькулятора EasyGV (version 9.0), предложенного N. Hill (70) определяли показатели вариабельности гликемии:

- стандартное отклонение (standard deviation: SD), характеризующее степень разброса значений гликемии. Нормальные значения показателя 0,0-3,0 (69, 70);

- индекс риска гипогликемии (low blood glucose index: LBGI). Нормальные значения показателя 0,0-6,9 (69,70). Для прогнозирования гипогликемии у конкретного пациента в ближайшем будущем В.Р. Kovatchev и соавт. предложили математическое преобразование (логарифмирование), которое делает шкалу гликемии симметричной относительно середины диапазона 3,9–10,0 ммоль/л. Было предложено присваивать значение риска каждому уровню гликемии: уровню 6,0 ммоль/л присваивается риск 0, далее риск увеличивается по мере приближения к гипогликемическим значениям. Так появился индекс риска гипогликемии (low blood glucose index: LBGI), показавший высокую чувствительность к гипогликемиям и позволивший прогнозировать до 57% тяжелых гипогликемий (89);

- индекс риска гипергликемии (high blood glucose index: HBGI). Нормальные значения показателя 0,0-7,7 (69, 70).

Для расчета индексов риска гипогликемии (LBGI) и гипергликемии (HBGI) определяют значения $f(BG)$ - трансформация гликемии (BG) в симметризованный интервал, который может быть произведен по формуле:

$$f(BG) = 1,794 (\ln(BG))1,026 - 1,861),$$

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

Функция $r(BG)$ меняется от 0 до 100. Минимума она достигает при гликемии 6,25 ммоль/л, т.е. при целевом значении, а максимума при предельных значениях гликемии (гипо- или гипергликемических) в выбранном диапазоне значений от 1,1 до 33,3 ммоль/л. Таким образом, значения $r(BG)$ можно интерпретировать как меру риска гипергликемии (правая ветвь параболы) или гипогликемии (левая ветвь).

$r(BG)$ разделяют на 2 массива, а именно:

1) $r(BG)$, рассчитанный из гликемии менее 6,25 ммоль/л: $rl(BG) = r(BG)$, если $f(BG) < U$, иначе 0;

2) $r(BG)$, рассчитанный из гликемии более 6,25 ммоль/л: $rh(BG) = r(BG)$, если $l(BG) > 0$, иначе 0

В результате LBG1 и HBG1 определяются по формулам:

$$LBG1 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n rl(x_i)$$

$$HBG1 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n rh(x_i)$$

где x_1, x_2, \dots, x_n — ряд значений BG. LBG1 и HBG1 представляют собой положительные числа, сумма которых может находиться в интервале от 0 до 100.

При этом, чем выше значения LBG1 или HBG1, тем более часты у больного гипо- или гипергликемические состояния соответственно. Для LBG1 значение более 4,5 указывает на высокий риск, а менее 2,5 — на низкий риск развития гипогликемии. Для HBG1 значение более 9,0 указывает на высокий риск, а менее 4,5 — на низкий риск развития гипергликемии. При промежуточных значениях LBG1 и HBG1 риски умеренные. Оба параметра чувствительны к колебаниям гликемии в сторону повышения и понижения (т.е. отклонения от среднего значения гликемии), которые не отражаются на уровне HbA1c (90). Параметры LBG1 и HBG1 рассчитывали для каждого больного из гликемического профиля.

Для статистического анализа достоверности использовался U-критерий Манна-Уитни, являющимся непараметрическим критерием, не требующий наличия нормального распределения сравниваемых совокупностей.

У 10 пациентов дополнительно был проведен анализ влияния физической активности на флуктуацию уровня гликемии в течение 24 часов с помощью непрерывного мониторинга глюкозы CGMS. Для этого были проведены следующие расчеты: определяли разность между максимальной и минимальной гликемией перед и каждые 1,5 ч после физической активности

в течение суток у каждого больного. Далее вычисляли среднее значение “размаха” разности гликемии за определенный промежуток времени. После этого строили график, ось абсцисс которого представляет среднее значение “размаха” гликемии в момент времени, а по оси ординат — момент времени.

Дизайн исследования: аналитическое наблюдательное, по типу «случай-контроль». Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

С целью оценки возможности амбулаторно-поликлинического звена внедрения физической активности как полноценного звена для компенсации сахарного диабета 2 типа нами было проанализирована медицинская документация кабинета ЛФК ГКП на ПХВ «Городской поликлиники № 4» г.Нур-Султан за последние 3 года.

Для оценки влияния физической активности на клинические характеристики и показатели углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа были исследованы показатели вариабельности гликемии, рассчитаны риски гипогликемии и гипергликемии.

Критерии включения в исследование: взрослые пациенты с сахарным диабетом 2 типа с различной длительностью заболевания, не зависимо от наличия хронических осложнений, получающие сахароснижающую терапию, приверженные к самоконтролю гликемии.

Критерии исключения:

- острые осложнения сахарного диабета, частые кетоацидозы в анамнезе
- декомпенсированные больные, нуждающиеся в смене схемы сахароснижающей терапии,
- иммобилизированные больные,
- ДН 2-3 степени,
- ХСН III-IV степени,
- Терминальная почечная недостаточность,
- Не приверженные к проведению самоконтроля гликемии.

Все больные, включенные в исследование, до проведения процедур исследования подписали информированное согласие. После пациенты прошли анкетирование с помощью опросника IPAQ для определения уровня физической активности. По результатам тестирования были разделены на группы с низким и нормальным уровнем физической активности. Затем внутри этих групп пациенты были разделены на 4 подгруппы в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии: 1) монотерапия метформином, 2) препараты сульфонилмочевины в сочетании с метформином, 3) инсулинотерапия, 4) терапия инкретинами. Пациентам был проведен мониторинг гликемии методом самоконтроля от 8-12 измерений в сутки (SMBG) или непрерывным мониторингом глюкозы (CGMS). По результатам исследования оценивались показатели вариабельности гликемии (SD, LBG1,

HBGI). Статистические данные были обработаны с помощью программы SPSS Statistika.

ретроспективный анализ ФА пациентов с СД 2 в кабинете ЛФК

анкетирование пацентов с СД 2 с помощью опросника IPAQ, определение ФА, n=123

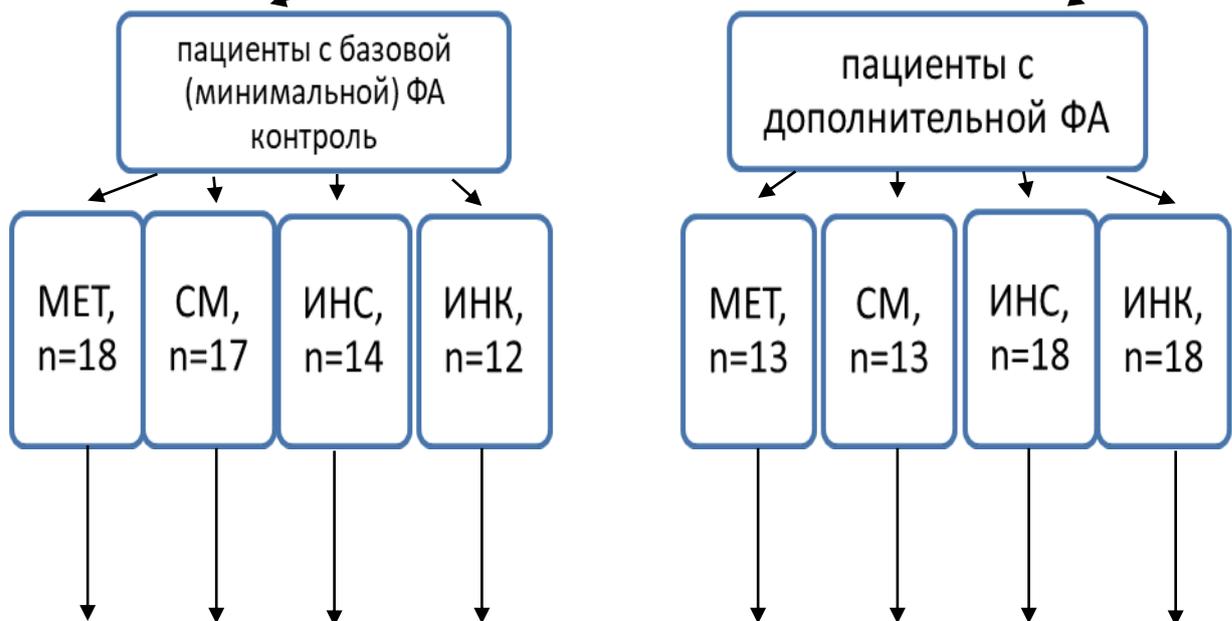




Рисунок 4 - Дизайн исследования

ГЛАВА 3. Результаты исследования Обсуждение

3.1. Определение физической активности пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях городской поликлиники

С целью оценки возможности амбулаторно-поликлинического звена внедрения физической активности, как полноценного компонента для компенсации сахарного диабета 2 типа, нами было проанализирована медицинская документация кабинета ЛФК ГКП на ПХВ «Городской поликлиники № 4» г.Нур-Султан за последние 3 года.

На рисунке 5 представлено соотношение пациентов с сахарным диабетом 2 типа, состоящих на диспансерном учете и прошедших курс лечебной физкультуры в кабинете ЛФК.

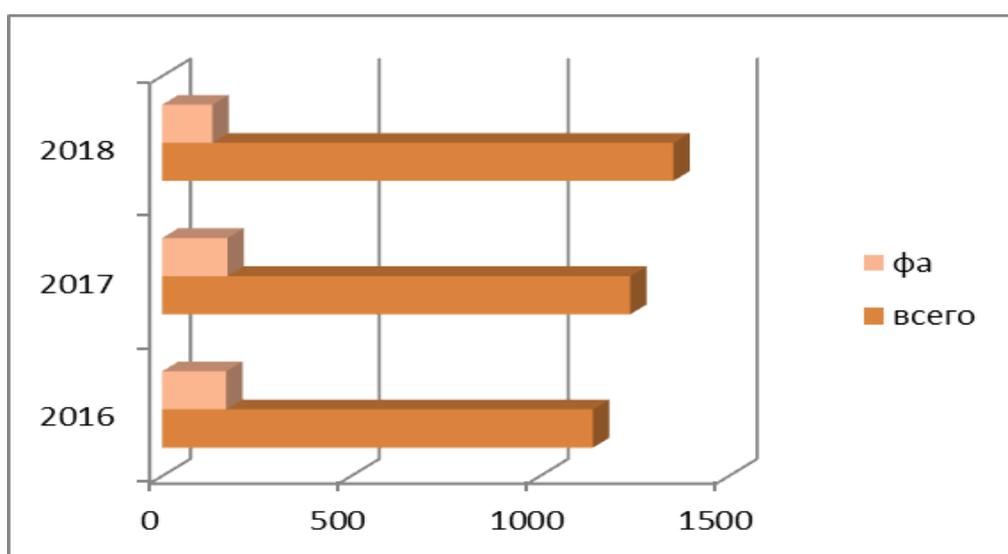


Рисунок 5 - ФА пациентов с СД 2 в кабинете ЛФК городской поликлиники

Как видно из рисунка 5 в 2016 на диспансерном учете в ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №4» состояло 1141 пациентов с СД2. В 2017 году – 1240 человек, в 2018 году – 1354 человек.

В 2016 году физическую нагрузку в кабинете ЛФК прошли 170 человек, что составило 14,8%, в 2018 году 174 человека, что составило 14%, в 2018 году 134 человека, что составило 9%.

Таким образом, уровень применения физической нагрузки как основного первичного метода лечения пациентов сахарным диабетом 2 типа остается низким. Отмечается отрицательная тенденция в виде увеличения количества пациентов с сахарным диабетом 2 типа при снижении привлечения к физической активности данной категории больных.

Несмотря на очевидные преимущества активного образа жизни и положительного влияния физической нагрузки на состояние здоровья, многие больные сахарным диабетом 2 типа сознательно отказываются от дополнительной физической активности из-за высокого риска развития гипогликемии (81,82,83).

3.2. Характеристика контрольной и исследуемой групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа по исходным клиническим и лабораторным показателям на различных схемах сахароснижающей терапии

На данном этапе исследования нами обследовано всего 123 пациента. Из них 61 человек вели физически активный образ жизни, у 62 человек была выявлена гиподинамия по результатам опросника IPAQ. Общая клиническая характеристика представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Общая клиническая характеристика пациентов с СД2

Показатель	Физически активные пациенты	Контрольная группа (пациенты с гиподинамией)
Женщины (чел)	20	29
Мужчины (чел)	35	39
Возраст (лет)	58,7±6,5	56,4±5,5
Длительность (лет)	8,9±2,4	8,9±5,5
ИМТ (кг/м ²)	29,4±2,0	29,8±2,9

Как видно из таблицы 2 в исследовании было включено 49 (39%) женщин, из них 20 вели физически активный образ жизни, 29 неактивный. В исследовании приняли участие 74 мужчин, что составило 61%, из них 35

были физически активными, 39 с гиподинамией. У физически активных пациентов средний возраст составил $58,7 \pm 6,5$ лет, средняя длительность заболевания составила $8,9 \pm 2,4$ года, индекс массы тела $29,4 \pm 2,0$ кг/м². У пациентов с гиподинамией средний возраст составил $56,4 \pm 5,5$ лет, длительность заболевания $8,9 \pm 5,5$ лет, индекс массы тела $29,8 \pm 2,9$ кг/м².

Согласно клиническим протоколам и консенсусам по лечению сахарного диабета 2 типа (1, 68, 72) на основании различных схем сахароснижающей терапии были выделены следующие группы пациентов: 1 группа (МЕТ) – монотерапия метформином, 2 группа (СМ) – терапия препаратами сульфонилмочевины, 3 группа (ИНС) – инсулинотерапия, 4 группа (ИНК) – терапия инкретинами. Пациенты групп СМ, ИНС, ИНК принимали в виде базисной терапии препараты метформина, как препарат первой линии терапии сахарного диабета 2 типа (1,72).

В МЕТ группе пациентов (n=31), средний возраст 56,5 лет (45-68 лет), средняя длительность диабета 4,5 года (1-13 лет), средний ИМТ 31,5 кг/м² (23-35 кг/м²), средний уровень НвА1С 6,54% (5,6-7,8%), средний уровень индекса НОМА-IR 7,3 (2,5-14,4). Средняя суточная доза метформина составила 1700 мг (850-2000 мг).

18 пациентов имели низкую физическую активность (МЕТ-ГД). 13 пациентов вели физически активный образ жизни (МЕТ-ФА). Средний возраст пациентов с гиподинамией составил 57 лет (52-78 лет), средний возраст физически активных пациентов 55,8 (45-67 лет) (p=0,49), длительность заболевания у малоактивных пациентов 7 лет (3-13 лет), у физически активных 4,6 лет (1-9 лет) (p=0,4). Средний ИМТ у пациентов с гиподинамией 31,1 4 кг/м² (29-35 кг/м²), у физически активных пациентов ИМТ 30,6 (24-34 кг/м²) (p=0,76). Уровень гликированного гемоглобина составил у пациентов с гиподинамией 6,3% (5,1-7,9%), у физически активных пациентов 6,0% (5,7-7,1%) (p=0,5). Индекс НОМА-IR у физически неактивных пациентов 7,89 (5,99-18,92), у физически активных 7,89 (2,53-14,37) (p=0,67). Средняя суточная доза метформина у пациентов с гиподинамией 1300 мг (850-2000 мг), у физически активных пациентов 1600 мг (850-2000 мг) (p=0,09). В группе МЕТ-ФА была выявлена ангиопатия сетчатки у 5,5%, нейропатия нижних конечностей у 11%, ИБС у 11%. В группе МЕТ-ГД ангиопатия сетчатки выявлена у 15%, нейропатия нижних конечностей у 7,6%, ИБС у 7,6% больных. Пациентов с дыхательной недостаточностью не было ни в одной из групп. Статистически достоверной разницы между осложнениями сахарного диабета и сопутствующей патологией не выявлено (p>0,05). Сравнительная характеристика группы МЕТ представлена в таблице 3 и рисунке 6.

Таблица 3 - Сравнительные данные клинических показателей группы МЕТ

показатель	МЕТ-ФА±δ (основная группа),n=18	МЕТ-ГД±δ (контроль), n=13	p
Возраст (лет)	55,8±7,3	57±5	0,49
Длительность (лет)	4,6±2,3	7,0±3,3	0,4
ИМТ (кг/м ²)	30,6±2,5	31,1±2,6	0,76
НвА1С (%)	6,0±0,5	6,3±0,9	0,5
Индекс НОМА-IR	7,89±3,2	7,89±3	0,67
Доза (мг)	1600±420	1300±350	0,09
Ангиопатия сетчатки %	5,5	15	0,1
Нейропатия н/к %	11	7,6	0,12
ИБС %	11	7,6	0,12

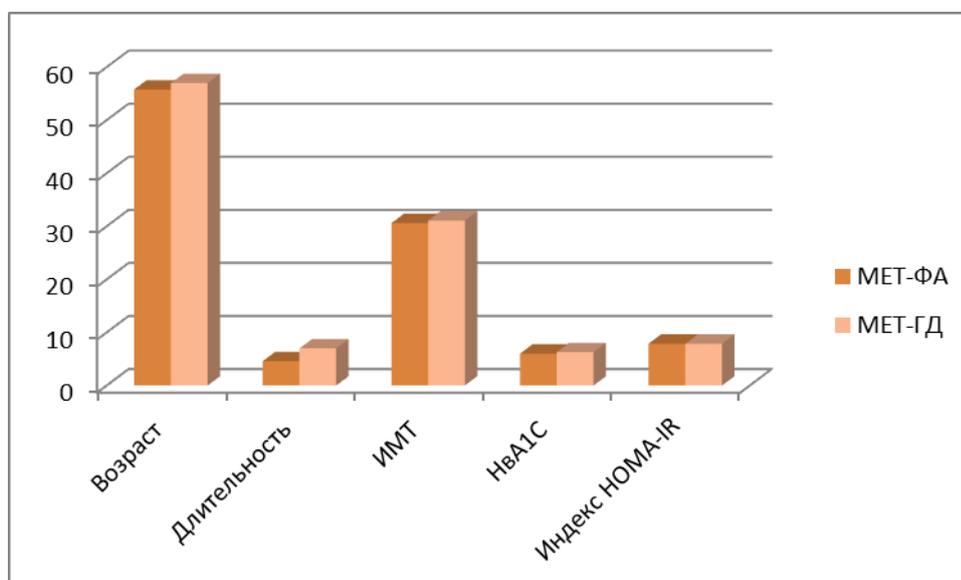


Рисунок 6 - Сравнительные данные клинических показателей группы МЕТ

Достоверно значимых различий между МЕТ-ФА и МЕТ-ГД по возрасту, длительности заболевания, уровню гликированного гемоглобина, индексу инсулинорезистентности, дозе метформина, осложнений сахарного диабета не выявлено ($p > 0.05$).

В СМ группе пациентов, получающих терапию препаратами сульфанилмочевины в сочетании с метформином ($n=30$), средний возраст 57,5 лет (43-83 лет), средняя длительность диабета 10 лет (5-16 лет), средний ИМТ 29 кг/м² (24-37), средний уровень НвА1С 8,55% (5,55-10,6%), средний уровень индекса НОМА-IR 6,03 (2,6-18,3). Из препаратов сульфанилмочевины пациенты получали глимепирид в средней дозе 2,1 мг

(2-4 мг) и гликлазид в дозе 60 мг. Средняя суточная доза метформина составила 1700 мг (1000-2000 мг). В группе СМ-ФА ретинопатия выявлена у 5,8% больных, ангиопатия сетчатки у 17,6%, нейропатия нижних конечностей у 23,5%, ИБС у 5,88%. В группе СМ-ГД ретинопатия выявлена у больных 15,3%, ангиопатия сетчатки у 38,5% нейропатия нижних конечностей у 46,15%, ИБС у 15,38%.

Сравнительная характеристика группы СМ представлена в таблице 4 и рисунке 7.

Таблица 4 - Сравнительные данные клинический показателей пациентов группы СМ

показатель	СМ-ФА±δ (основная группа), n=17	СМ-ГД±δ (контроль), n=13	р
Возраст (лет)	55,8±7,2	57±4,6	0,28
Длительность (лет)	11,0±2,5	10,0±3,6	0,76
ИМТ (кг/м ²)	27,8±1,6	30±3,0	0,16
НвА1С (%)	8,0±0,8	7,5±1,2	0,56
Индекс НОМА-IR	5,69±3,1	7,86±3,9	0,32
Доза глимепераида (мг)	2,1±0,6	2,3±0,5	0,41
Ретинопатия %	5,8	15,3	0,21
Ангиопатия сетчатки %	17,6	38,5	0,42
Нейропатия н/к %	23,5	46,15	0,34
ИБС %	5,88	15,38	0,21

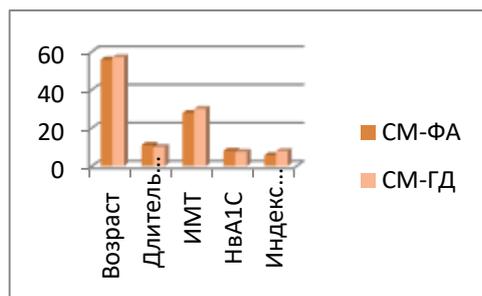


Рисунок 7 - Сравнительные данные клинических показателей пациентов группы СМ

Достоверно значимых различий между группами СМ-ФА и СМ-ГД по возрасту, длительности заболевания, уровню гликированного гемоглобина, индексу инсулинорезистентности, осложнений сахарного диабета нет ($p > 0.05$).

В группе ИНС ($n=32$) средний возраст 63 лет (49-87), средняя длительность диабета 12 лет (8-19 лет), средний ИМТ 27 кг/м² (22-33 кг/м²), средний уровень НвА1С 9,55% (7,3-12,8%). Пациенты получали инсулинотерапию в виде интенсифицированной схемы или инсулиновые смеси. Средняя доза инсулина в сутки 37,5 ед (16-56 ед).

18 пациентов имели низкую физическую активность (ИНС-ГД), средний возраст которых составил 57 лет (49-68 лет), 14 пациентов вели физически активный образ жизни (ИНС-ФА), средний возраст которых составил 60 лет (54-71) ($p=0,11$). Средняя длительность заболевания 10,8 лет (8-11 лет) у пациентов с гиподинамией, а у физически активных пациентов - 12 лет (9-19 лет) ($p=0,31$). Средний ИМТ у физически неактивных пациентов 27 кг/м² (24-33 кг/м²), у физически активных - средний ИМТ 26 кг/м² (22-30 кг/м²) ($p=0,48$). Средний уровень НвА1С у физически неактивных пациентов 7,6% (6,1-9,3%), у пациентов ведущих активных образ жизни средний уровень НвА1С составил 8,3% (6,9-9,3%) ($p=0,61$). средняя суточная доза инсулина у пациентов с гиподинамией 34,6 ед (16-56 ед), средняя доза инсулина у физически активных пациентов 40 ед (22-54 ед) ($p=0,28$).

В группе ИНС-ФА ретинопатия выявлена у 21,43%, ангиопатия сетчатки у 85,71%, нейропатия нижних конечностей у 100%, нефропатия в 14,29% (СКФ 49 ± 9), у 21,43% была ИБС, у 5,88 ДН 1 ст. В группе ИНС-ГД у

27,77% пациентов была установлена ретинопатия сетчатки, у 72,22% ангиопатия сетчатки, у 98% нейропатия нижних конечностей, у 16% нефропатия (СКФ 53 ± 10), у 24% ИБС, у 16,38% ДН 1 ст. Сравнительная характеристика ИНС представлена на таблице 5 и на рисунке 8.

Таблица 5 - Сравнительные данные клинических показателей пациентов группы ИНС

показатель	ИНС-ФА±δ (основная группа), n=14	ИНС-ГД±δ (контроль), n=18	p
Возраст (лет)	60±4,7	57±6,9	0,11
Длительность (лет)	12±2,7	10,8±2,1	0,31
ИМТ (кг/м ²)	26±2,0	27±2,5	0,48
НвА1С (%)	9,9±1,3	9,5±1,3	0,61
Доза инсулина(ЕД/сутки)	40±10	34,6±9	0,28
Ретинопатия %	21,43	27,77	0,09
Ангиопатия сетчатки %	85,71	72,22	0,11
Нейропатия н/к %	100	98	0,52
Нефропатия %	14,29	16	0,33
ИБС %	21,43	24	0,19
ДН %	5,88	16,38	0,21

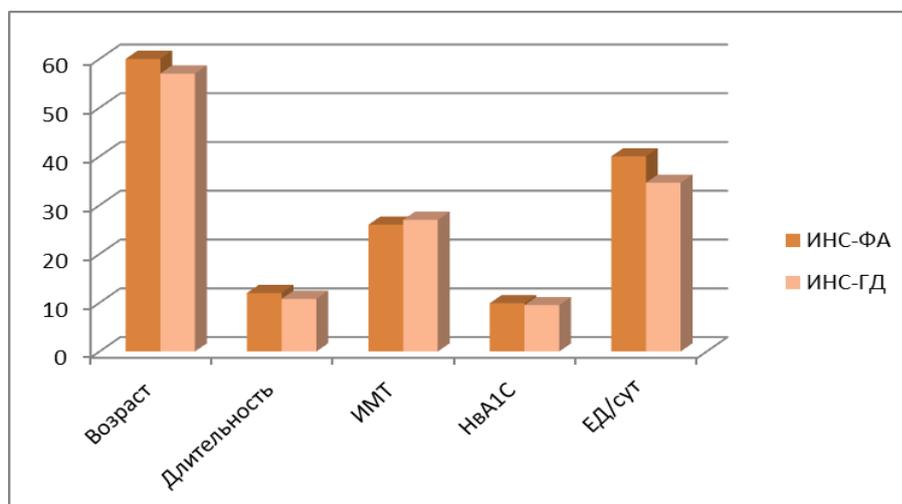


Рисунок 8 - Сравнительные данные клинических показателей пациентов группы ИНС

Достоверно значимых различий по возрасту, длительности заболевания, индексу массы тела, уровню гликированного гемоглобина,

суточной дозе инсулина, наличием осложнений сахарного диабета между группами ИНС-ФА и ИНС-ГД не выявлено ($p>0.05$).

В ИНК группе ($n=30$) средний возраст 62 лет (43-79 лет), средняя длительность диабета 8 лет (2-15 лет), средний ИМТ 32,5 кг/м² (24-44 кг/м²), средний уровень НвА1С 7,25% (5,1-11%), средний индекс НОМА-IR 8,3 (3,3-16,7). Все пациенты получали лираглутид 1,2 мг или линаглиптин 5 мг.

18 пациентов имели низкую физическую активность (ИНК-ГД), средний возраст 54,5 лет (49-66 лет), 12 пациентов вели физически активный образ жизни (ИНК-ФА), средний возраст составил 63,5 лет (43-73 лет) ($p=0,2$), средняя длительность заболевания у физически неактивных пациентов 8 лет (4-10 лет), у физически активных средняя длительность заболевания 8 лет (2-15 лет) ($p=0,26$). Средний ИМТ у пациентов с гиподинамией составил 31 кг/м² (28-35 кг/м²), у физически активных пациентов средний ИМТ 33 кг/м² (24-44 кг/м²) ($p=0,67$). Средний уровень НвА1С у пациентов с низкой физической активностью - 6,7% (5,6-8,8%), у физически активных - средний уровень НвА1С 6,4% (4,7-9%) ($p=0,74$), средний уровень индекса НОМА-IR 7,77 у пациентов с гипогликемией (4,23-14,21), средний индекс НОМА-IR у физически активных пациентов 7,6 (3,3-16,7) ($p=0,88$). В группе ИНК-ФА ретинопатия выявлена у 16,66%, ангиопатия сетчатки у 75%, нейропатия нижних конечностей у 66,66%, нефропатия в 58,33% (СКФ 40±9). У 33,33% установлена ишемическая болезнь сердца. В группе ИНС-ГД у 22,22% пациентов была диагностирована ретинопатия сетчатки, у 64% ангиопатия сетчатки, у 55,55%, нейропатия нижних конечностей, у 47,05% нефропатия (СКФ 47±10). У 27,77% пациентов имеется диагноз ишемическая болезнь сердца. В данных подгруппах пациентов с дыхательной недостаточностью не было. Сравнительная характеристика представлена в таблице 6 и рисунке 9.

Таблица 6 - Сравнительные данные клинических показателей группы ИНК

показатель	ИНК-ФА±δ, (основная группа) n=12	ИНК-ГД±δ, (контроль), n=18	p
Возраст (лет)	63,5±6,8	54,5±5,5	0,2
Длительность (лет)	8±2,0	8±3,4	0,26
ИМТ (кг/м ²)	33±2,0	31±3,5	0,67
НвА1С (%)	6,4±1,7	6,7±1,3	0,74
Индекс Хома	7,6±5,4	7,77±9,4	0,88
Ретинопатия %	16,66	22,22	0,14
Ангиопатия сетчатки %	75	64	0,33

Нейропатия н/к %	66,66	55,55	0,39
Нефропатия %	58,33	47,05	0,43
ИБС %	33,33	27,77	0,28

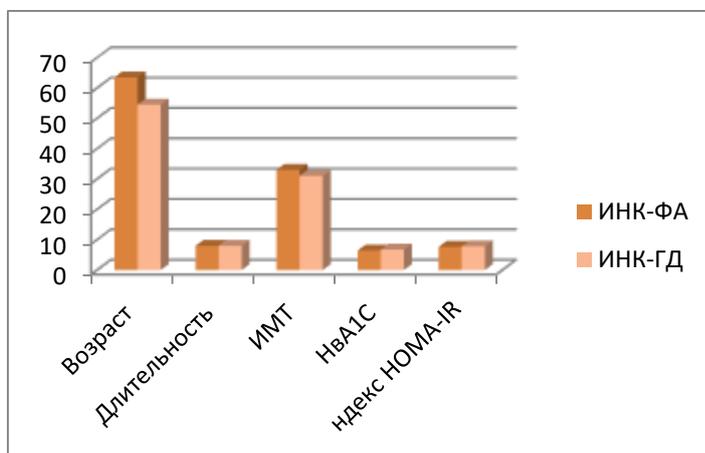


Рисунок 9 - Сравнительные данные клинических показателей группы ИНК

Достоверно значимых различий между группами ИНК-ФА и ИНК-ГД по возрасту, длительности заболевания, уровню гликированного гемоглобина, индексу инсулинорезистентности, осложнениям сахарного диабета нет ($p > 0,05$).

Таким образом, наименьший средний возраст установлен в группе пациентов, получающих монотерапию метформином (56,5), наибольший средний возраст - в группе инсулинотерапии (63 года) и у группе терапии инкретинами (62 года), но при этом статистически значимой разницы в возрасте между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Наименьшая средняя длительность заболевания установлена в группе монотерапии метформином (4,5 года), наибольшая в группе инсулинотерапии (12 лет) ($p > 0,05$). При этом значимой разницы по средней длительности заболевания между группами, получающими терапию препаратами сульфаниламочевина, инсулинов, инкретинов нет ($p > 0,05$). Это объясняется тем, что метформин является препаратом первой линии в лечении СД 2 типа согласно всем современным клиническим протоколам и консенсусам (1,2,9,68,72). Другие классы препаратов назначаются дополнительно к метформину при недостижении целевых уровней гликированного гемоглобина (1,2,68,72).

В МЕТ и ИНК группе пациентов средний ИМТ соответствует ожирению 1 степени (31,5 кг/м², 32,5 кг/м² соответственно), что

коррелирует с более высоким средним индексом инсулинорезистентности (7,3, 8,3). Это соответствует рекомендациям по лечению сахарного диабета 2 типа на фоне ожирения (1,2,9,72). ИМТ в СМ и ИНС группе находится на уровне избытка веса (29 кг/м², 27 кг/м²), что коррелирует с меньшим уровнем инсулинорезистентности (5,95), при этом статистически значимой разницы по индексу инсулинорезистентности не выявлено ($p>0.05$). Наименьший средний уровень HbA1C наблюдается в группе МЕТ (6,5%), что является целевым уровнем для данной возрастной категории (1,2,72). Также средний HbA1C соответствует целевому уровню в группе ИНК (7,25%) (1,2,72). Однако в СМ и ИНС группе средний уровень HbA1C находится выше целевых значений (8,56%, 9,5%) и требует коррекции сахароснижающей терапии, что и объясняется назначением препаратов с более выраженным сахароснижающим действием (1,2,72).

При этом ни в одной из групп сахароснижающей терапии нет по статистически значимой разницы по уровню ИМТ, индексу НОМА-IR, HbA1C, а также по возрасту и длительности заболевания в группе, метформин, инкретинами, препаратами сульфанилмочевины между пациентами с гиподинамией и физически активными пациентами ($p>0,05$). Это может быть объяснено краткосрочным одномоментным исследованием, которое не позволяет оценить динамику этих показателей.

3.3. Оценка вариабельности гликемии, рисков гипогликемии и гипергликемии

С целью оценки риска влияния физической активности на показатели углеводного обмена и связанные риски гипо- и гипергликемией нами были проанализированы индексы показателей вариабельности гликемии во всех группах больных.

В МЕТ группе, средний SD 1.44 (0.33-2.04), средний LBG1 0.45 (0.1-1.5), средний HBG1 1.89 (0.16-8.2). В группе пациентов с гиподинамией SD 1.35 (0.6-2.02), у физически активных пациентов 1,36 (0,33-2,04) (0,27, $p=0,78$), средний LBG1 у пациентов с гиподинамией составил 2,21 (0,0-11,5), у физически активных – 1,06 (0,0-6,1) ($t=0,9$, $p=0,37$), средний HBG1 у малоповижных пациентов 2,73 (0,33-8,2), у физически активных – 2,14 (0,75-4,7) ($t=0,68$, $p=0,5$). Сравнительная характеристика показателей вариабельности представлена в таблице 7 и рисунке 10.

Таблица 7 - Сравнительные показатели вариабельности гликемии у группы МЕТ

показатель	МЕТ-ФА±δ,	МЕТ-ГД±δ	p
HbA1C	6,0±0,5	6,3±0,9	0,5
SD	1,36±0,37	1,35±0,35	0,78

LBGI	1,06±1	2,21±0,9	0,37
HBGI	2,14±1,1	2,73±1,1	0,5

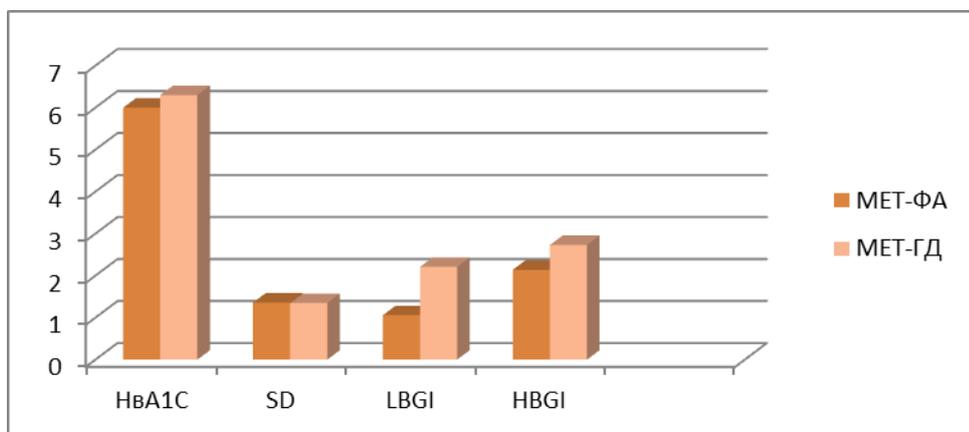


Рисунок 10 - Сравнительные показатели variability гликемии у группы MET

Достоверно значимых различий между в группе контроля и группе физической нагрузки не выявлено ($p > 0.05$).

В СМ группе средний SD 2,42 (0.63-4,25), средний LBGI 0.31 (0.0-15,3), средний HBGI 10.08 (0.56-18.12). В группе пациентов с гиподинамией SD 1.68 (0.63-2.79), у физически активных пациентов 3,23 (1,6-4,6) ($p=0,003$), средний LBGI у пациентов с гиподинамией составил 0,65 (0,0-3,7), у физически активных – 5,16 (0,0-15,3) ($p=0,03$), средний HBGI у малоповижных пациентов 7,96 (0,28-17,2), у физически активных – 12,42 (3,75-18,1) ($p=0,04$).

Сравнительная характеристика СМ представлена в таблице 8 и рисунке 11.

Таблица 8 - Сравнительные показатели variability гликемии у группы СМ

показатель	СМ-ФА±δ	СМ-ГД±δ	p
HbA1C	8,08±0,8	7,5±1,2	0,56
SD	3,23±0,6	1,68±0,5	0,003
LBGI	5,16±5,2	0,65±0,8	0,03
HBGI	12,42±3,4	7,96±4,9	0,04

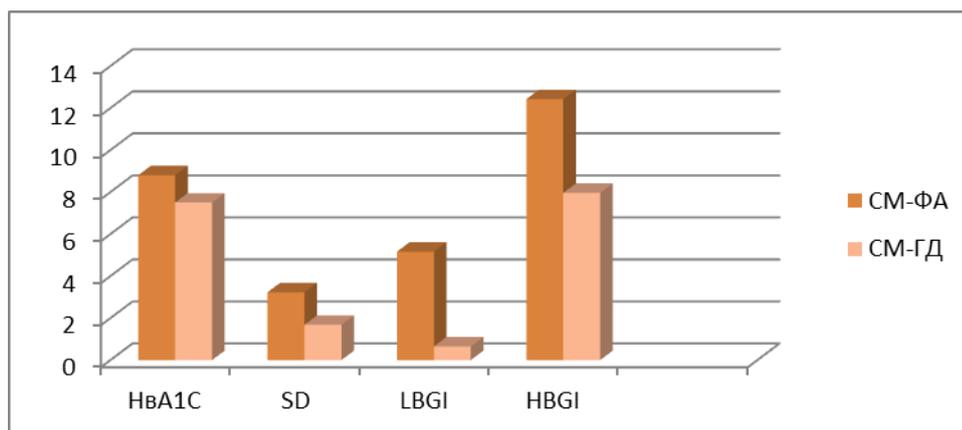


Рисунок 11 - Сравнительные показатели variability гликемии у группы СМ.

В группе ИНС средний SD 3,3 (0,99-5,81), средний LBG1 1,58 (0,0-15,3), средний HBG1 11,73 (1,17-22,07). В группе пациентов с гиподинамией SD 2,53 (0,99-3,3), у физически активных пациентов 4,19 (2,7-5,8) ($p=0,0006$), что является выше нормальных значений. Средний LBG1 у пациентов с гиподинамией составил 2,66 (0,0-8,5), у физически активных – 4,02 (0,0-15,3) ($p=0,47$), средний HBG1 у малоповижных пациентов 9,33 (4,12-16,4), у физически активных – 15,48 (6,03-22,07) ($p=0,01$). Оба показателя выходят за границы нормальных значений, однако у группы физически активных пациентов индекс риска гипогликемии статистически значимо выше. Сравнительная характеристика показателей ИНС группе представлена в таблице 9 и на рисунке 12.

Таблица 9 - Сравнительные показатели variability гликемии у группы ИНС

показатель	ИНС-ФА±δ	ИНС-ГД±δ	p
HbA1C	9,9±1,3	9,5±1,3	0,61
SD	4,19±0,8	2,53±0,5	0,0006
LBG1	4,02±3,3	2,66±2,9	0,47
HBG1	15,48±4,3	9,33±3,3	0,01

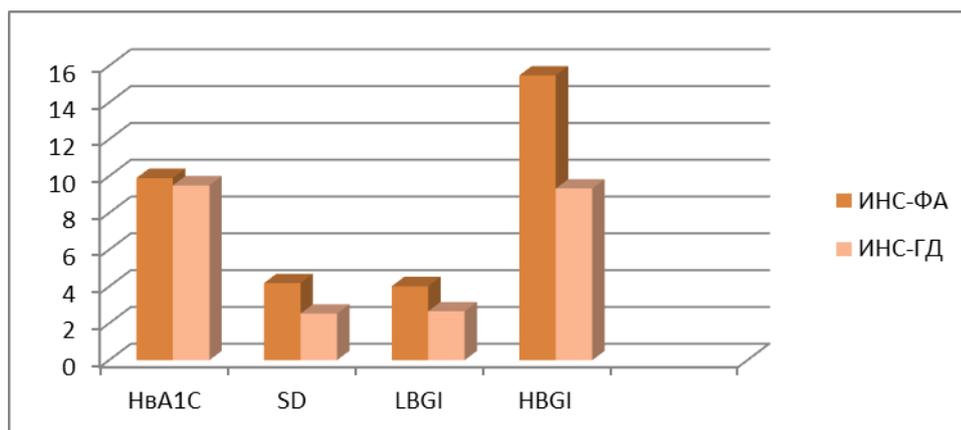


Рисунок 12 - Сравнительные показатели variability гликемии группы ИНК

В ИНК группе средний SD 1,26 (0,73-4,15), средний LBGi 0,15 (0,0-5,09), средний HbG1 3,18 (0-14,8). В группе пациентов с гиподинамией SD 1,8 (0,65-4,15), у физически активных пациентов 1,24 (0,73-2,14) ($t=1,6$, $p=0,12$), средний LBGi у пациентов с гиподинамией составил 0,23 (0,0-0,59), у физически активных – 1,24 (0,0-5,09) ($t=-0,9$, $p=0,37$), средний HbG1 у малоповижных пациентов 5,0 (0,31-14,8), у физически активных – 3,4 (0-14,2) ($t=0,8$, $p=0,42$). Сравнительная характеристика ИНК группы по показателям variability представлена в таблице 10 и на рисунке 13.

Таблица 10 - Сравнительные показатели variability гликемии группы ИНК

показатель	ИНК-ФА	ИНК-ГД	p
HbA1c	6,4±1,7	6,7±1,3	0,74
SD	1,24±0,4	1,8±0,84	0,12
LBGI	0,69±0,7	0,23±0,2	0,37
HbG1	3,4±2,6	5,0±3,4	0,42

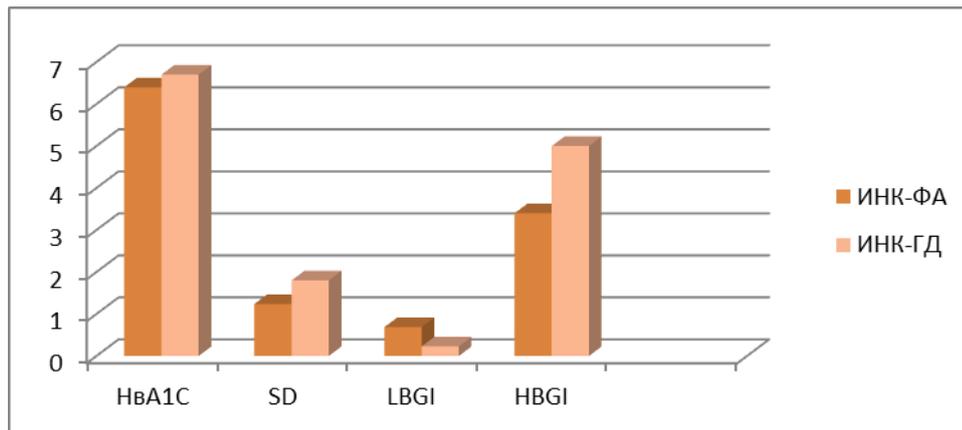


Рисунок 13 - Сравнительные показатели variability гликемии группы ИНК

Таким образом, нормальные показатели SD зафиксированы в группах МЕТ и ИНК, при чем достоверной разницы между группами с гиподинамией и высокой физической активностью нет ($p > 0.05$). Также в этих группах определены нормальные показатели LBG1 и HBG1 вне зависимости от физической активности. То есть у пациентов с СД 2 типа на терапии препаратами метформина и инкретинами, ведущих физически активный образ жизни variability гликемии минимальна, также минимален риск гипогликемии. Эти данные согласуются с многочисленными исследованиями. Например, в немецком регистре DiaRegis показано, что лечение иДПП-4 сопряжено с самым низким риском гипогликемии (OR 0,34; 95% CI 0,16–0,70, существенно более низкий риск отмечен на терапии метформином (OR 0,64; 95% CI 0,50–0,82) (76). В исследовании He Y.L. и соавт., изучивших влияние терапии вилдаглиптином и глимепиридом у больных СД2, выявлено что, вилдаглиптин обеспечил более низкую ВГ, чем глимепирид (MAGE была на 20% ниже при применении вилдаглиптина по сравнению с глимепиридом) (77).

В группе терапии препаратами сульфонилмочевины variability гликемии была выше в группе СМ-ФА. При этом в группе СМ-ГД SD находилась в пределах нормы. Показатель риска гипогликемии группы СМ-ФА находился у верхней границы нормы, но статистически значимо выше, чем в группе СМ-ГД ($p < 0.05$). HBG1 был высок в обеих группах, статистической значимой разницы между группами не выявлено ($p > 0.05$).

Таким образом, высокая variability в группе СМ-ФА связана как с гипогликемией, так и с гипергликемией. Схожие данные были получены и в других исследованиях. В немецком регистре самый высокий риск гипогликемии был у препаратов сульфонилмочевины (OR 2,16; 95% CI 1,75–2,67) (76). Также в исследовании Fang FS показано, что variability значительно нарастала (до $8,9 \pm 0,70$ ммоль/л) при комбинации метформина с

глибенкламидом, при добавлении глимепирида – до $6,3 \pm 0,46$ ммоль/л. Также увеличивались эпизоды гипогликемии ниже 3,9 ммоль/л как при терапии глибенкламидом до 3,6%, глимепиридом до 2,6% (78).

В группе инсулинотерапии вариабельность гликемии достоверно выше в группе ИНС-ФА ($p < 0.05$). При этом индекс риска гипогликемии находится в обеих группах в пределах нормы и статистически значимой разницы между ИНС-ГД и ИНС-ФА нет ($p > 0.05$). Показатель гипергликемии высок в обеих группах, но достоверно выше в группе физически активных пациентов ($p < 0.05$). Таким образом, высокая вариабельность гликемии при инсулинотерапии обусловлена гипергликемией. Низкий риск гипогликемии объясним остающимся высоким уровнем целевого гликированного гемоглобина (средний HbA1C $9,5 \pm 1,3\%$) и декомпенсацией углеводного обмена. При этом страх гипогликемий снижает приверженность к лечению, является частой причиной нарушения режима инсулинотерапии (79).

На развитие осложнений сахарного диабета оказывает влияние не только средний уровень глюкозы, но и колебания гликемии, значительное увеличение которой является, по данным ряда исследований, мощным индуктором окислительного стресса (73,74). По обобщенным данным, вариабельность гликемии ассоциируется с толщиной комплекса «интима – медиа» сонных артерий, коронарным атеросклерозом, содержанием липидов и фиброзированием бляшек в коронарных артериях, гипертрофией левого желудочка, риском сердечно-сосудистых катастроф в течение года после инфаркта миокарда и тяжелых желудочковых аритмий (80). В исследованиях последних лет появляется все больше данных, демонстрирующих важность минимизации вариабельности гликемии (75). В систематическом обзоре о влиянии вариабельности гликемии на развитие осложнений СД отмечено, что, если в отношении сахарного диабета 1 типа ее роль дискутабельна, то при сахарном диабете 2 типа – она, несомненно, значима. В 8-ми из 10 исследований выявлена отчетливая связь вариабельности гликемии с развитием как микро-, так и макрососудистых осложнений (73).

3.4. Влияние физической активности на колебания гликемии в течение 24 часов

У 10 пациентов был проведен дополнительно анализ влияния физической активности на колебания уровня гликемии в течение 24 часов после физической активности с помощью непрерывного мониторинга CGMS. Максимальные значения кривых гликемии носят название «пиков», минимальные – «надиров» (87). По мнению Ceriello А.Ю вариабельность гликемии в меньшей степени выражена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, где основной вклад в подъемы вносит постпрандиальная гипергликемия (88), а в снижения - передозировка сахароснижающих

препаратов. При этом для колебаний гликемии характерна большая амплитуда и продолжительность пиков в сравнении со здоровыми лицами.

Кривая изменения уровня гликемии в течение 24 часов после физической нагрузки у больных получающих монотерапию метформином представлена на рисунке 14. На графике видно, что снижение уровня глюкозы крови после сеанса физической активности происходит на $0,5 \pm 0,5$ ммоль/л через 1,5 часа. Для данного вида терапии физическая активность не провоцирует изменения вариабельность гликемии, которые могут приводить к осложнениям. Пики и надир на данной терапии не связаны с физической активностью.

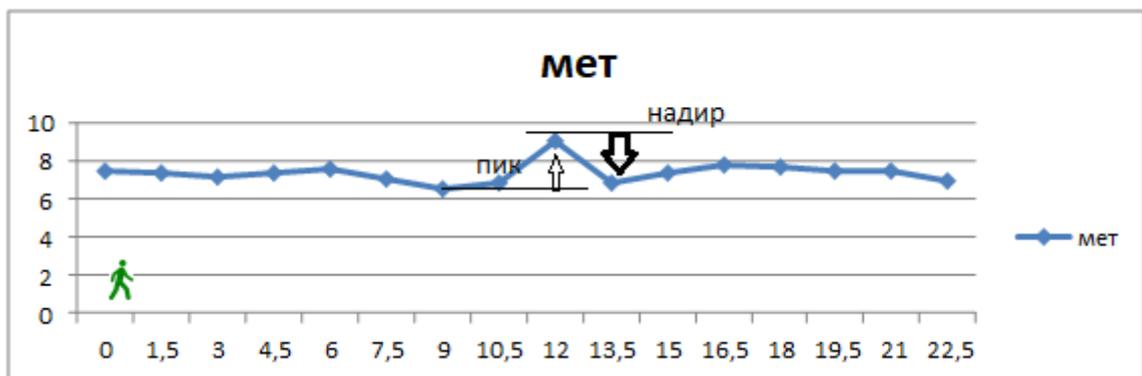


Рисунок 14 - Гипогликемический эффект ФА на фоне монотерапии метформином

Клинический пример результата суточного мониторинга глюкозы крови на монотерапии метформином 2000 мг в сутки представлен на рисунке 15. Пациент А, 61 года, с длительностью сахарного диабета 15 лет. По результатам опросника IPAQ набрал 27 баллов, что соответствует физически активному образу жизни. Его индекс массы тела составил $24,3 \text{ кг/м}^2$, уровень гликированного гемоглобина составил 5,7%, что является целевым для данного пациента. Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR 1,9, что свидетельствует об отсутствии инсулинорезистентности у данного пациента. На графике отмечается ровный физиологический профиль в течение наблюдаемого времени. После сеанса физической активности колебания гликемии находятся в целевом диапазоне, гипогликемий нет. Этот клинический пример подтверждает общую тенденцию в группе терапии метформином.

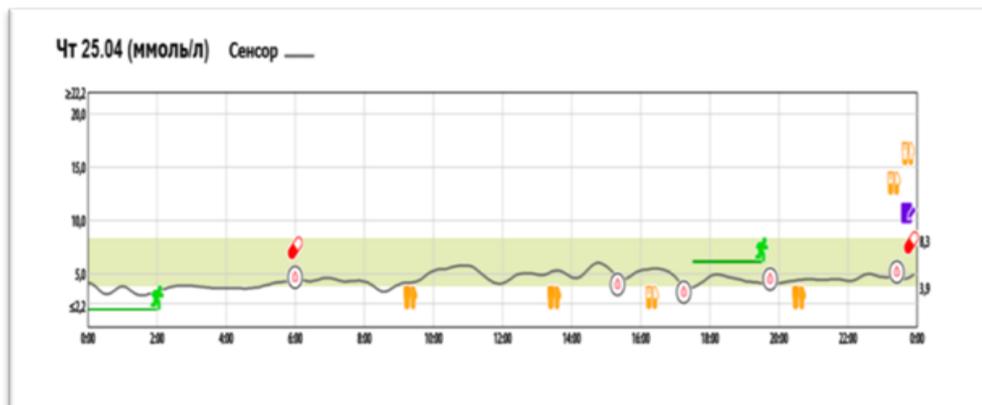


Рисунок 15 - Результат CGMS на монотерапии метформином

График изменения гликемии в течении 24 часов в группе терапии секретогогами представлен на рисунке 16. На представленном на рисунке графике видно, что снижение гликемии после физической нагрузки было в среднем на $4,3 \pm 1,3$ ммоль/л через 1,5 часа. Пики и надир наблюдались в ситуациях, связанных с физической активностью. При этом максимальное снижение гликемии не достигало гипогликемических значений. Это объясняется декомпенсацией сахарного диабета у пациентов, изначально исходным высоким уровнем гликемии.

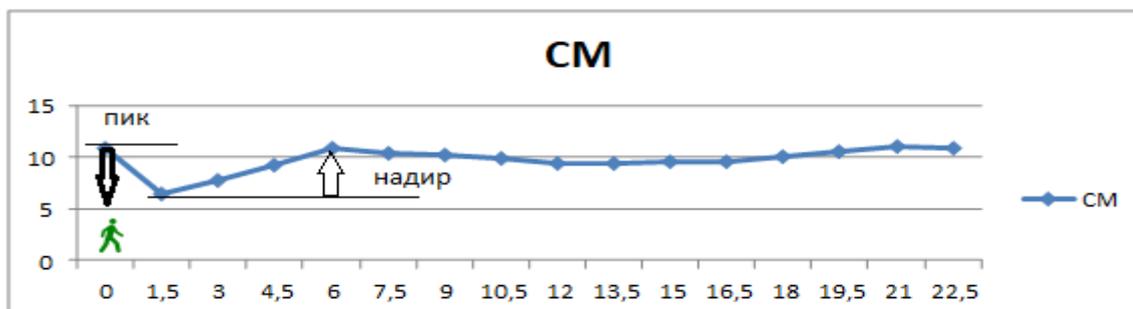


Рисунок 16 - Гипогликемический эффект ФА на фоне терапии препаратами сульфонилмочевины

Иллюстрация общей тенденции суточной кривой глюкозы крови в течение 24 часов изображена на рисунке 17. Пациент Б, 62 лет, длительность сахарного диабета 18 лет. Получает гликлазид 60 мг, метформин 2000 мг. Результат анкетирования по опроснику IPAQ 23 балла. Индекс массы тела составил 27 кг/м², HbA1C 9,2%, HOMA-IR 6,25. На графике можно видеть эпизод снижения глюкозы крови после физической активности, который, несмотря на то что не достиг гипогликемических значений, однако

потребовал принять неоднократно пищу, что привело к значительной постпрандиальной гипергликемии. Пациенту была проведена коррекция терапии (смена препарата гликлазид на лираглутид), после чего профиль глюкозы стал находится в физиологическом диапазоне без выраженных колебаний.



Рисунок 17 - Результат CGMS на терапии препаратами сульфонилмочевины

На рисунке 18 изображен график, отражающий изменения гликемии в течении суток после физической нагрузки на инсулинотерапии. Данный график демонстрирует снижение гликемии после физической нагрузки на $8,6 \pm 1,8$ ммоль/л, при этом гипогликемического значения надир не достигали. По утверждению G. Scheiner, физическая нагрузка длительностью менее 60 мин не оказывают существенного влияния на показатели углеводного обмена и коррекции инсулинотерапии не требуют (86). Но надо отметить, что пациенты этой группы находились в состоянии декомпенсации, средний уровень гликемии находился выше целевого значения. И, возможно, по достижению целевого уровня гликемии гипогликемии будут фиксироваться во время и после физической нагрузки.

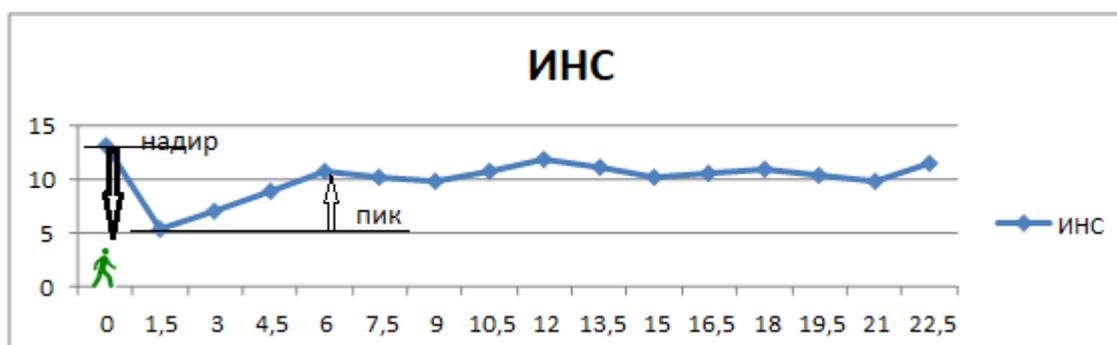


Рисунок 18 - Гипогликемический эффект ФА на фоне инсулинотерапии

Клиническим примером такого изменения глюкозы крови может служить, случай, изображенный на рисунке 19. Пациентка В, 63 лет, получает

интенсифицированную инсулинотерапию (инсулин Аспарт 30 ед/сутки, инсулин Гларгин 20 ед/сутки) в сочетании с метформином 1000 мг/сутки, предъявляет жалобы на чувство голода, тревоги и сердцебиения после прогулок. Стаж диабета 18 лет, ИМТ составил 23 кг/м², уровень HbA1C 8,8%. По результату опросника IPAQ набрала 20 баллов. По результатам непрерывного мониторингования установлено, что после сеанса физической активности имеет место резкое снижение гликемии на 10,4 ммоль/л (с 18,2 ммоль/л до 7,8). При том гипогликемических эпизодов не было. После обучения самоконтролю, планированию физической активности, системе учета хлебных единиц и коррекции дозы инсулина вышеперечисленные жалобы исчезли. Результаты самоконтроля также показали отсутствие выраженных колебаний глюкозы крови в течение суток.



Рисунок 19 - Результат CGMS на фоне инсулинотерапии

График изменения гликемии после сеанса физической активности у пациентов, получающих инкретиносодержащую терапию представлен на рисунке 20. Как видно из представленного графика, глюкоза крови после физической нагрузки снижалась на $0,65 \pm 0,4$ ммоль/л. Пики и надир на данной терапии находились в физиологическом коридоре.

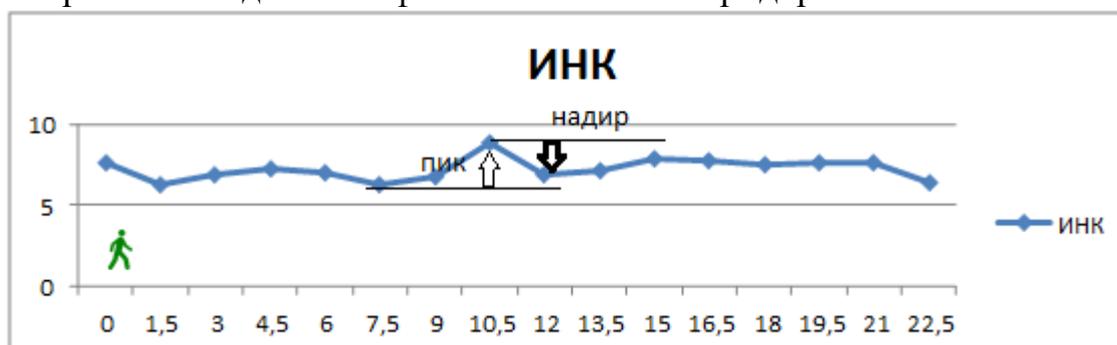


Рисунок 20 - Гипогликемический эффект ФА на фоне инкретиносодержащей терапии

Общая тенденция вариабельности гликемии у пациентов на данной терапии отражена на рисунке 21. Пациент Г, 58 лет, с длительностью сахарного диабета 8 лет, получает линаглиптин 5 мг и метформин 2500 мг в сутки. ИМТ составил 34 кг/м², НвА1С 6,8%, НОМА-IR 8.9. По результатам анкетирования IPAQ набрал 18 баллов. 80% времени гликемия находится в целевом диапазоне, колебания гликемии после физической активности носят физиологический характер, постпрандиальные гипергликемические эпизоды откорректированы отказом от продуктов с высоким гликемическим индексом.

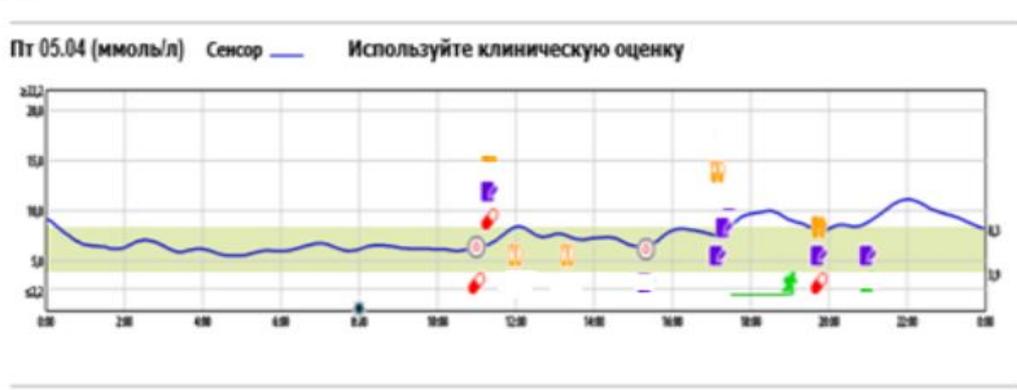


Рисунок 22 - Результат CGMS на фоне инкретинозависимой терапии

Для оценки общей тенденции сахароснижающего ответа на физическую активности различных схем сахароснижающей терапии было проведено совмещение графиков (рисунок 22).

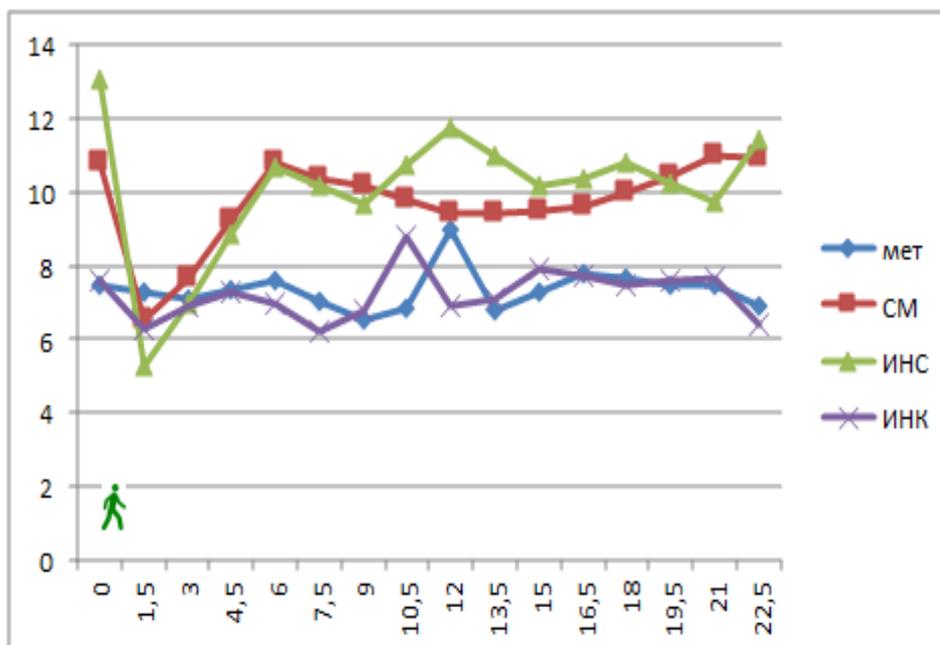


Рисунок 22 - Гипогликемический эффект ФА в течение 24 часов на фоне различных схем сахароснижающей терапии

Выявлено, что после физической активности на всех схемах терапии гипогликемический эффект наступает через 1,5 часа. Через 3 часа гипогликемический эффект от физической активности нивелируется.

Таким образом, изучение результатов непрерывного мониторинга гликемии показало, что у пациентов, получающих терапию метформином или инкретинами колебания гликемии, связанные с физической нагрузкой находятся в физиологическом диапазоне. У пациентов, получающих секретагоги или инсулинотерапию, колебания гликемия выходят за физиологические рамки и требуют коррекции лечения, дополнительного обучения пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, уровень применения физической нагрузки как основного первичного метода лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа остается низким. Отмечается отрицательная тенденция в виде увеличения количества пациентов с сахарным диабетом 2 типа при снижении привлечения к физической активности данной категории больных.

Эти данные отражают общемировую тенденцию сложности назначения физической нагрузки пациентам с сахарным диабетом 2 типа. Несмотря на очевидные преимущества активного образа жизни и положительного влияния физической нагрузки на состояние здоровья, многие больные с сахарным диабетом 2 типа сознательно отказываются от дополнительной физической активности из-за высокого риска развития гипогликемии.

Ни в одной из групп сахароснижающей терапии в нашем исследовании нет по статистически значимой разницы по уровню ИМТ, индексу НОМА-IR, HbA1C, а также по возрасту и длительности заболевания в группе, метформином, инкретинами, препаратами сульфанилмочевины между пациентами с гиподинамией и физически активными пациентами ($p > 0,05$). Это может быть объяснено краткосрочным одномоментным исследованием, которое не позволяет оценить динамику этих показателей.

При изучении вариабельности гликемии нами установлено, что нормальные показатели SD зафиксированы в группах МЕТ и ИНК, при чем достоверной разницы между группами с гиподинамией и высокой физической активностью нет ($p > 0,05$). Также в этих группах определены нормальные показатели LBG1 и HBG1 вне зависимости от физической активности. То есть у пациентов с СД 2 типа на терапии препаратами метформина и инкретинами, ведущих физически активный образ жизни вариабельность гликемии минимальна, также минимален риск гипогликемии.

В группе терапии препаратами сульфанилмочевины вариабельность гликемии была выше в группе СМ-ФА. При этом в группе СМ-ГД SD находилась в пределах нормы. Показатель риска гипогликемии группы СМ-ФА находился у верхней границы нормы, статистически значимо выше, чем в группе СМ-ГД ($p < 0,05$). HBG1 был высок в обеих группах, статистически значимой разницы между группами не выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, высокая вариабельность при терапии препаратами сульфанилмочевины в сочетании с физической активностью связана как с гипогликемией, так и с гипергликемией и требует дополнительного контроля и коррекции терапии.

В группе инсулинотерапии вариабельность гликемии достоверно выше в группе ИНС-ФА ($p < 0,05$). При этом индекс риска гипогликемии находится в обеих группах в пределах нормы и статистически значимой разницы между ИНС-ГД и ИНС-ФА нет ($p > 0,05$). Низкий риск гипогликемии объясним остающимся высоким уровнем целевого гликированного гемоглобина

(средний НвА1С $9,5 \pm 1,3\%$) и декомпенсацией углеводного обмена. Показатель гипергликемии высок в обеих группах, но достоверно выше в группе физически активных пациентов ($p < 0,05$). Таким образом, высокая вариабельность гликемии при инсулинотерапии в сочетании с физической активностью обусловлена гипергликемией и требует дополнительного контроля, коррекции питания и терапии.

ВЫВОДЫ

1. Всего 12% пациентов с сахарным диабетом 2 типа использует возможность повышения физической активности в условиях специализированных кабинетов городской поликлиники.
2. Физическая активность не увеличивает вариабельность гликемии по сравнению с контролем при терапии метформином ($SD 1,36 \pm 0,37$ против $1,35 \pm 0,35$, $p > 0,05$) и инкретинами ($SD 1,24 \pm 0,4$ против $1,8 \pm 0,84$, $p > 0,05$). Для данного типа терапии физическая активность не требует дополнительного контроля гликемии.
3. Физическая активность сочетается с увеличением вариабельности гликемии при терапии препаратами сульфонилмочевины по сравнению с контролем ($SD 3,23 \pm 0,6$ против $1,68 \pm 0,5$, $p < 0,05$) как за счет гипогликемии (LBGI $5,16 \pm 5,2$ против $0,65 \pm 0,8$, $p < 0,05$), так и за счет гипергликемии (HBGI $12,42 \pm 3,4$ против $7,96 \pm 4,9$, $p < 0,05$). Данный тип терапии в сочетании с физической активностью требует дополнительного контроля гликемии.
4. Физическая активность сочетается с увеличением вариабельности гликемии при инсулинотерапии по сравнению с контролем ($SD 4,19 \pm 0,08$ против $2,53 \pm 0,5$, $p < 0,05$) за счет гипергликемии (HBGI $15,48 \pm 4,3$ против $9,33 \pm 3,3$, $p < 0,05$). Данный тип терапии в сочетании с физической активностью требует дополнительного контроля гликемии, коррекции режима инсулинотерапии и питания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с сахарным диабетом 2 типа на амбулаторно-поликлиническом приеме проводить анкетирование для определения уровня физической активности. Пациентам с гиподинамией рекомендовать посещение кабинетов ЛФК для повышения ФА.
2. При оценке эффективности лечения учитывать параметры variability гликемии в совокупности с уровнем гликированного гемоглобина, гипо- и гипергликемии.
3. Пациентам, получающим терапию метформином или инкретинами, физическая активность может быть рекомендована без коррекции дозы, питания, дополнительного самоконтроля.
4. Пациентам с СД 2 типа, получающим лечение препаратами сульфонилмочевины или инсулина и имеющим высокий уровень физической активности рассмотреть возможность перевода на инкретинотерапию.
5. Пациентам, получающим терапию препаратами сульфонилмочевины или инсулина, необходимо планировать физическую активность, в том числе и бытовую, повседневную. Определение индивидуального уровня гипогликемического эффекта после физической нагрузки путем самоконтроля гликемии от 8-12 раз в сутки (SMBG) или CGMS. Во избежание гипогликемий, увеличения variability гликемии рекомендуется начинать с легкой или умеренной интенсивности физической нагрузки не более 60 минут с постепенным увеличением ее длительности и интенсивности. Определение конкретного уровня колебаний гликемии для каждого пациента: средний уровень глюкозы крови ± 3 ммоль/л.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Клинический протокол Министерства Здравоохранения Республики Казахстан «Сахарный диабет 2 типа» от 18 августа 2017 года.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика.// Медицинское информационное агентство, 2011.
3. Ronald J. Sigal M.D., Glen P. Kenny, David H. Wasserman, Carmen Castaneda-Sceppa, Physical Activity/Exercise and Type 2 Diabetes. // Diabetes Care 2004 Oct; 27(10): 2518-2539.
4. Regina Guthold, Gretchen A Stevens, Leanne M Riley, Fiona C. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants., 04 September 2018.
5. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A. and Nathan D.M. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // N Engl J Med, 346 (6): 393-403 (2002).
6. Hamman R.F., Wing R.R., Edelstein S.L., et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. // Diabetes Care. 2006; 29(9):2102-2107.
7. Laaksonen D.E., Lindstrom J, Lakka T.A., et al. Physical Activity in the Prevention of Type 2 Diabetes: The Finnish Diabetes Prevention Study. // Diabetes. 2004;54(1):158-165.
8. Jeon C.Y., Lokken R.P., Hu F.B., van Dam R.M. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. // Diabetes Care. 2007;30(3):744-752.
9. Melanie J. Davies, David A. D'Alessio, Judith Fradkin, Walter N. Kernan Chantal Mathieu, Geltrude Mingrone, Peter Rossing, Apostolos Tsapas, Deborah J. Wexler, John B. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018.// A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)
10. Wasserman D.H., Cherrington A.D. Regulation of extramuscular fuel sources during exercise. In Handbook of Physiology. 1996.
11. Krishna M.G., Coker R.H., Lacy D.B., Zinker B.A., Halseth A.E., Wasserman D.H. Glucagon response to exercise is critical for accelerated hepatic glutamine metabolism and nitrogen disposal. // Am J Physiol 279:E638–E645, 2000.
12. Marliss E.B., Sigal R.J., Manzon A., Halter J.B., Vranic M. Glucoregulation in intense exercise, and its implications for persons with diabetes mellitus. In Proceedings of the IDF Satellite Symposium on Exercise, Fuel Homeostasis and Diabetes Mellitus, Nara, Japan, 12–13 November 1994. London, Smith-Gordon, 1995.

13. Sigal R.J., Purdon C., Bilinski D., Vranic M., Halter J.B., Marliss E.B. Glucoregulation during and after intense exercise: effects of beta-blockade. // *J Clin Endocrinol Metab* 78:359–366, 1994.
14. Sigal R.J., Fisher S., Halter J.B., Vranic M., Marliss E.B. The roles of catecholamines in glucoregulation in intense exercise as defined by the islet cell clamp technique. // *Diabetes* 45:148–156, 1996.
15. Marliss E.B., Sigal R.J., Manzon A., Halter J.B., Vranic M. Glucoregulation in intense exercise, and its implications for persons with diabetes mellitus. // In *Proceedings of the IDF Satellite Symposium on Exercise, Fuel Homeostasis and Diabetes Mellitus*, Nara, Japan, 12–13 November 1994. London, Smith-Gordon, 1995.
16. Purdon C., Brusson M., Nyreen S.L., Miles P.D., Halter J., Vranic M., Marliss E.B. The roles of insulin and catecholamines in the glucoregulatory response during intense exercise and early recovery in insulin-dependent diabetic and control subjects. // *J Clin Endocrinol Metab* 76: 566–573, 1993).
17. Minuk H.L., Vranic M., Hanna A.K., Albisser A.M., Zinman B. Glucoregulatory and metabolic response to exercise in obese noninsulin-dependent diabetes. // *Am J Physiol* 240:E458–E464, 1981.
18. Wolfe R.R., Klein S., Carraro F., Weber J.M. Role of triglyceride-fatty acid cycle in controlling fat metabolism in humans during and after exercise. // *Am J Physiol* 258:E382–E389, 1990.
19. Sacchetti M., Saltin B., Osada T., Hall G.V. Intramuscular fatty acid metabolism in contracting and non-contracting human skeletal muscle. // *J Physiol* 540:387–395, 2002.
20. Horowitz J.F., Klein S. Lipid metabolism during endurance exercise. // *Am J Clin Nutr* 72 (Suppl.):558S–563S, 2000.
21. Blaak E.E., van Aggel-Leijssen D.P., Wagenmakers A.J., Saris W.H., van Baak M.A. Impaired oxidation of plasma-derived fatty acids in type 2 diabetic subjects during moderate-intensity exercise. // *Diabetes* 49:2102–2107, 2000.
22. Borghouts L.B., Wagenmakers A.J., Goyens P.L., Keizer H.A. Substrate utilization in non-obese type II diabetic patients at rest and during exercise. // *Clin Sci (Lond)* 103:559–566, 2002.
23. Howlett R.A., Parolin M.L., Dyck D.J., Hultman E., Jones N.L., Heigenhauser G.F., Spriet L.L. Regulation of skeletal muscle glycogen phosphorylase and PDH at varying exercise power outputs. // *Am J Physiol* 275:R418–R425, 1998.
24. Rush J.W., Spriet L.L. Skeletal muscle glycogen phosphorylase a kinetics: effects of adenine nucleotides and caffeine. // *J Appl Physiol* 91:2071–2278, 2001.
25. Lund S., Holman G.D., Schmitz O., Pedersen O. Contraction stimulates translocation of glucose transporter GLUT4 in skeletal muscle through a

- mechanism distinct from that of insulin. // *Proc Natl Acad Sci USA* 92:5817–5821, 1995)
26. Kemp B.E., Mitchelhill K.I., Stapleton D., Michell B.J., Chen Z.P., Witters L.A. Dealing with energy demand: the AMP-activated protein kinase. // *Trends Biochem Sci* 24:22–25, 1999
 27. Mu J., Brozinick JT, Valladares O, Bucan M, Birnbaum MJ: A role of AMP-activated protein kinase in contraction- and hypoxia-regulated glucose transport in skeletal muscle. *Mol Cell* 7:1085–1094, 2001
 28. Balon T.W., Nadler J.L. Nitric oxide release is present from incubated skeletal muscle preparations. // *J Appl Physiol* 77: 2519–2521, 1994).
 29. Wasserman D.H., Halseth A.E. An overview of muscle glucose uptake during exercise: sites of regulation. // In *Advances in Experimental Medicine and Biology*. New York, Plenum Press, 1998, p. 1–16.
 30. Halseth A., Bracy D., Wasserman D. Overexpression of hexokinase II increases insulin- and exercise-stimulated muscle glucose uptake in vivo. // *Am J Physiol* 276: E70–E77, 1999
 31. Cusi K., Pratipanawatr T., Koval J., Printz R., Ardehali H., Granner D.K., DeFronzo R.A., Mandarino L.J. Exercise increases hexokinase II mRNA, but not activity in obesity and type 2 diabetes. // *Metabolism* 50:602–606, 2001.
 32. И.П. Смирнова, М.П. Коротеёв. Обмен углеводов. Москва. РУДН, 2008.
 33. Wojtaszewski J.F., Nielsen J.N., Richter E.A. Effect of acute exercise on insulin signaling and action in humans. // *J Appl Physiol* 93:384–392, 2002.
 34. Coderre L., Kandror K.V., Vallega G., Pilch P.F. Identification and characterization of an exercise-sensitive pool of glucose transporters in skeletal muscle. // *J Biol Chem* 270:27584–27588,
 35. Goodyear L.J., Giorgino F., Balon T.W., Condorelli G., Smith R.J. Effects of contractile activity on tyrosine phosphoproteins and PI 3-kinase activity in rat skeletal muscle. // *Am J Physiol* 268:E987– E995, 1995
 36. Kennedy J.W., Hirshman M.F., Gervino E.V., Ocel J.V., Forse R.A., Hoenig S.J., Aronson D., Goodyear L.J., Horton E.S. Acute exercise induces GLUT4 translocation in skeletal muscle of normal human subjects and subjects with type 2 diabetes. // *Diabetes* 48:1192–1197, 1999
 37. Goodyear L.J., Horton E.S. Signal transduction and glucose transport in muscle. // In *Handbook of Exercise in Diabetes.*, 2002, p. 101–124.
 38. Ivy J.L., Zderic T.W., Fogt D.L. Prevention and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. // *Exerc Sport Sci Rev* 27: 1–35, 1999.
 39. Mandarino L.J., Bonadonna R.C., Guinness O.P., Halseth A.E., Wasserman D.H. Regulation of muscle glucose uptake in vivo. // In *The American Physiological Society Handbook of Physiology-Endocrine Pancreas*. 2001, p. 803–848

40. Richter E.A. Glucose utilization. // In Handbook of Physiology. 1996, p. 912–951.
41. Coyle E.F., Coggin A.R., Hemmert M.K., Ivy J.L. Muscle glycogen utilization during prolonged strenuous exercise when fed carbohydrate. // *J Appl Physiol* 61:165–172, 1986.
42. Adopo E, Peronnet F., Massicotte D., Brisson G.R., Hillaire-Marcel C. Respective of oxidation of exogenous glucose and fructose given in the same drink during exercise. // *J Appl Physiol* 76:1014–1019, 1994.
43. Pirnay F., Crielaard J.M., Pallikarakis N., Lacroix M., Mosora F., Luyckx A., Lefebvre P.J. Fate of exogenous glucose during exercise of different intensities in humans. // *J Appl Physiol* 43:258–261, 1982).
44. Duchman S.M., Ryan A.J., Schedl H.P., Summers R.W., Bleiler T.L., Gisolfi C.V. Up per limit for intestinal absorption of a dilute glucose solution in men at rest. // *Med Sci Sports Exerc* 29:482–488, 1997.
45. Galassetti P., Coker R.H., Lacy D.B., Cherrington A.D., Wasserman D.H. Prior exercise increases net hepatic glucose uptake during a glucose load. // *Am J Physiol* 276: E1022–E1029, 1999
46. Casey A., Mann R., Banister K., Fox J., Morris P.G., Mac.Donald I.A., Greenhaff P.L. Effect of carbohydrate ingestion on glycogen resynthesis in human liver and skeletal muscle, measured by ¹³C MRS. // *Am J Physiol* 278:E65–E75, 2000
47. Pencek R.R., James F.D., Lacy D.B., Jabbour K., Williams P.E., Fueger P.T., Wasserman D.H. Interaction of insulin and prior exercise in control of hepatic metabolism of a glucose load. // *Diabetes* 52:1897–1903, 2003
48. Hamilton K.S., Gibbons F.K., Bracy D.P., Lacy D.B., Cherrington A.D., Wasserman D.H. Effect of prior exercise on the partitioning of an intestinal glucose load between splanchnic bed and skeletal muscle. // *J Clin Invest* 98:125–135, 1996.
49. Koranyi L.I., Bourey R.E., Slentz C.A., Holloszy J.O. Coordinate reduction of rat pancreatic islet glucokinase and proinsulin mRNA by exercise training. // *Diabetes* 40:401–404, 1991.
50. Lee J.S., Bruce C.R., Tunstall R.J., Cameron Smith D., Hugel H., Hawley J.A. Interaction of exercise and diet on GLUT-4 protein and gene expression in type I and type II rat skeletal muscle. // *Acta Physiol Scand* 175:37–44, 2002.
51. Terada S., Yokozeki T., Kawanaka K., Ogawa K., Higuchi M., Ezaki O., Tabata I. Effects of high-intensity swimming training on GLUT-4 and glucose transport activity in rat skeletal muscle. // *J Appl Physiol* 90:2019–2024, 2001.
52. Kirwin J.P., Aguila L.F.D., Hernandez J.M., Williamson D.L., O’Gorman D.J., Lewis R., Krishnan R.K. Regular exercise enhances activation of IRS-1-associated PI3-kinase in human skeletal muscle. // *J Appl Physiol* 88:797–803, 2000.

53. Houmard J.A., Shaw C.D., Hickey M.S., Tanner C.J. Effect of short-term exercise training on insulin-stimulated PI3-kinase activity in human skeletal muscle. // *Am J Physiol* 277:E1055–E1060, 1999.
54. Chibalin A.V., Yu M., Ryder J.W., Song X.M., Galuska D., Krook A., Wallberg-Henricksson H., Zierath J.R. Exercise-induced changes in expression and activity of proteins involved in insulin signal transduction in skeletal muscle: differential effects on insulin receptor substrates 1 and 2. // *Proc Natl Acad Sci USA* 97:38–43, 2000.
55. Osman A., Hancock J., Hunt D.G., Ivy J.L., Mandarino L.J. Exercise training increases ERK3 activity in skeletal muscle of obese Zucker rats. // *J Appl Physiol* 90: 454–460, 2001.
56. Kendrick J.S., Williamson D.F., Caspersen C.J. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease". // *Am J Epidemiol.* 1991 Jul 15, 134 (2): 232-4.
57. World Health Organization: offic. website — Geneva, 2008. <http://www.who.int>.
58. Brown W. J. et al. Test-retest reliability of four physical activity measures used in population surveys // *J. of science and medicine in sport.* — 2004. — Vol. 7, N 2. — P. 205—215.
59. Folsom A. R. et al. Test-retest reliability of the Minnesota leisure time physical activity questionnaire // *J. of chronic diseases.* — 1986.
60. Craig C. L. Twenty-year trends in physical activity among canadian adults et al. // *Canad. j. of public health.* — 2004. — Vol. 95, N 1. — P. 59—63.
61. Helasoja V. et al. Late response and item nonresponse in the finbalt health monitor survey // *Europ. j. of public health.* — 2002
62. Harada N.D. et al. An evaluation of three self-report physical activity instruments for older adults // *Medicine and science in sports and exercise.* — 2001.
63. Rauh M. J. D. et al. Reliability and validity of self-reported physical activity in Latinos // *Intern. j. of epidemiology.* — 1992.
64. Богатырев С.Н. Физическая активность и риск сахарного диабета 2 типа: обзор популяционных исследований // *Сахарный диабет.* — 2016. — Т. 19. — №6. — С. 486-493. doi: 10.14341/DM8030
65. Шокарева Дарья. Влияние физической активности на уровень гликемического контроля и качество жизни больных сахарным диабетом 2 типа.
66. Haskell W. L. et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American college of sports medicine and the American heart association. // *Circulation.* — 2007. — Vol. 116. — P. 1081—1093.

67. Pate R. R., Pratt M., Blair S. N. et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for disease control and prevention and the American college of sports medicine // J. of the Amer. med. assoc. — 1995. — Vol. 273, N 5. — P. 402-407.
68. American diabetes association. Standards of medical care in diabetes – 2017 // Diabetes care. — 2017.
69. Бабенко А.Ю., Красильникова Е.И., Лихонос Н.П., Лихоносова А.П., Гринева Е.Н., Влияние различных групп сахароснижающих препаратов на вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа. // Сахарный диабет. 2014;(4):72-80.
70. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений. // Сахарный диабет. 2014;(2):76–82.
71. Hill N.R., Nick S.O., Choudhary P., Levy J.C., Hindmarsh P., Matthews D. R. 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; 13 (9): 921–928.
72. Melanie J. Davies David A., D’Alessio, Judith Fradkin, Walter N. Kernan, Chantal Mathieu, Geltrude Mingrone, Peter Rossing, Apostolos Tsapas, Deborah J. Wexler, John B. Buse¹⁴. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Association for the Study of Diabetes and American Diabetes Association 2018.
73. Nalysnyk L., Hernandez-Medina M., Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus:evidence from a systematic review of the literature. // Diabetes Obes Metab 2010;12(4):288–298.
74. Monnier L., Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? // Diabetes Care 2008;31(Suppl 2):150–154. doi: 10.2337/dc08-s241
75. Sourij H., Saely C.H., Schmid F., Zweiker R., Marte T., Wascher T.C. et al. Post-challenge hyperglycaemia is strongly associated with future macrovascular events and total mortality in angiographed coronary patients. // European Heart Journal 2010;31(13):1583–1590. doi: 10.1093/eurheartj/ehq099
76. Tschöpe D., Bramlage P., Binz C., Krekler M., Plate T., Deeg E. et al. Antidiabetic pharmacotherapy and anamnestic hypoglycemia in a large cohort of type 2 diabetic patients – an analysis of the DiaRegis registry. // Cardiovasc Diabetol 2011;10(1):66–1186. doi: 10.1186/1475-2840-10-66
77. He Y.L., Foteinos G., Neelakantham S., Mattapalli D., Kulmatycki K. Forst T, et al. Differential effects of vildagliptin and glimepiride on glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes mellitus assessed using continuous glucose monitoring. // Diabetes Obes Metab 2013;15(12):1111–1119.

78. Исакова МР, Аметов АС, Кондратьева ЛВ, Гончаренко ОН. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на разных вариантах сахароснижающей терапии. // Клиническая фармакология и терапия. 2011.
79. The Brod Group, Mill Valley, CA 94941, USA. Aims: The purpose of this study was to explore the burden and impact of non-severe nocturnal hypoglycaemic events (NSNHEs) on diabetes management, patient functioning and well-being in order to better understand the role that NSNHEs play in caring for persons with diabetes and facilitate optimal diabetes treatment management strategies. *Diabetes Obes Metab* 2013 Jun 25;15(6):546-57. Epub 2013 Feb 25.
80. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете. Новосибирск: ИПЦ НГУ, 2016.
81. Al Khalifah R.A., Suppere C. et al. Association of aerobic fitness level with exercise-induced hypoglycaemia in Type 1 diabetes. // *Diabet Med*. Dec. 2016;33(12):1686–1690.
82. Gomez A.M., Gomez C., Aschner P. et al. Effects of Performing Morning Versus Afternoon Exercise on Glycemic Control and Hypoglycemia Frequency in Type 1 Diabetes Patients on Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy. // *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2015;9(3):619–624.
83. Барсуков И.А, Демина А.А. Физическая нагрузка у пациентов с диабетом 1 типа: принципы коррекции помповой терапии. // РМЖ «Медицинское обозрение» №1 от 29.03.2019. стр.36-43.
84. Miller W.C., Wallace J.P., Eggert K.E. Predicting max HR and the HR-VO₂ relationship for exercise prescription in obesity. // *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25:1077–1081.
85. Riddell M.C., Zaharieva D.P. et al. Exercise and the Development of the Artificial Pancreas: One of the More Difficult Series of Hurdles. // *J Diabetes Sci Technol*. 2015; 9 (6):1217–1226.
86. Scheiner G.. Exercise and Pump Therapy. Chapter in *Putting Your Patients On The Pump*. // Amer. Diab. Assoc. 2012:1–5.
87. Аметов А.С, Камынина Л.Л. Вариабельность гликемии – ключ к успешному управлению сахарным диабетом 2 типа на фоне ожирения. // Регулярные выпуски «РМЖ» № 27 от 07.12.2011 стр. 1673
88. Ceriello A. The glucose triad and its role in comprehensive glycaemic control: current status, future management // *Int. J. Clin. Pract.* - 2010. - Vol. 64. - №12. – P. 1705 - 1711.
89. Kovatchev B.P., Cox D.J., Farhy L.S., Straume M., Gonder.Frederick L., Clarke W.L. Episodes of severe hypoglycemia in type 1 diabetes are preceded and followed within 48 hours by measurable disturbances in blood glucose. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85 (11) : 4287 – 4292.

90. Kovaichev B.P., Cox D.J., Gonder'Frederick L, Clarke W. L.// Diabet Tech. Ther. — 2002 — Vol.4. — P.295—303.
91. Craig C. L. et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity // Medicine and science in sports exercise. — 2003. — Vol. 35, N 8. — P. 1381—1395.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Короткий международный опросник для определения физической активности International Questionnaire on Physical Activity — IPAQ (согласно www.ipaq.ki.se)

Вспомните свою физическую нагрузку за последнюю неделю и ответьте на вопросы анкеты.

Вопрос	Ответ	Баллы
1. Сколько раз в неделю Вы занимались интенсивной физической нагрузкой?	___дне й	= число дней
2. Сколько обычно длится Ваша интенсивная физическая нагрузка?	до 10 мин 10-20 мин 20-40 мин 40-60 мин 1 ч и более	0 1 3 5 7
3. Сколько раз в неделю Вы занимаетесь неинтенсивной физической нагрузкой?	___дне й	= число дней
4. Какова обычная продолжительность Вашей неинтенсивной физической нагрузки в течение дня?	до 20 мин 20-40 мин 40-60 мин 60-90 мин 1,5 ч и более	0 1 3 5 7
5. Сколько дней в неделю Вы ходите пешком?	___дне й	= число дней
6. Какова обычная продолжительность Ваших	до 20	0

пеших прогулок в течение дня?	мин	1
	20-40	3
	мин	5
	40-60	7
	мин	
	60-90	
7. Сколько обычно часов Вы проводите в сидячем положении	мин	
	1,5 ч и более	
	8 ч и более	0
	7-8 ч	1
	6-7 ч	2
	5-6 ч	3
	4-5 ч	4
	3-4 ч	5
3-1 ч	6	
менее 1 ч	7	

При этом под интенсивной физической нагрузкой понимается та, которая длится более 10 мин и приводит к повышению пульса более чем на 20% (плавание, бег, шейпинг и т.д.).

Данный опросник может использоваться в эпидемиологических исследованиях для определения факторов, влияющих или связанных с физической активностью. Также он может применяться для оценки физической активности индивидуума в динамике.

Определите сумму баллов.

Для точечной оценки уровня физической активности индивидуума в данный момент времени можно воспользоваться следующими граничными условиями для суммы баллов за опросник. О гиподинамии свидетельствует сумма:

- для лиц молодого возраста, подростков - менее 21 баллов;
- для лиц среднего возраста - менее 14 баллов;
- для лиц пожилого возраста - менее 7 баллов.

