

Машикова М.С. Мохорт Т.В., Билодид И.К.*, Махлина Е.С.**

Результаты использования системы длительного мониторинга глюкозы при сахарном диабете 1 типа

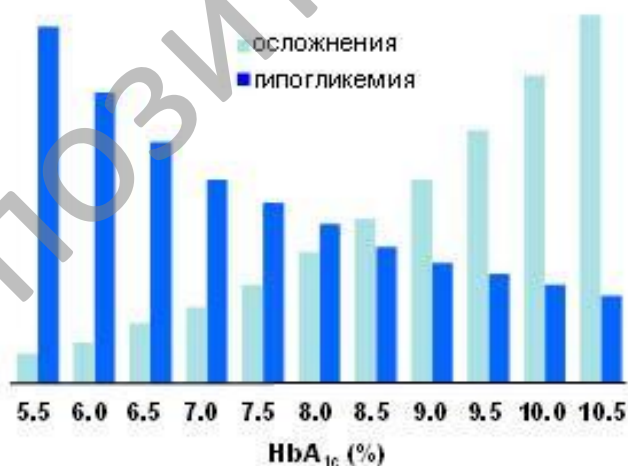
Белорусский государственный медицинский университет

*Минский городской эндокринологический диспансер

** Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека

Аксиомой ведения сахарного диабета с позиций обеспечения качества и продолжительности жизни, является необходимость поддержания практически нормальных показателей гликемии в течение длительного времени, что подтверждено различными исследованиями. Результаты рандомизированных клинических исследований позволили обосновать необходимость поддержания уровня ретроспективного показателя углеводного гомеостаза – гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) менее 6,5-7,0% [5]. Обеспечение длительной компенсации сахарного диабета 1 типа (СД 1), нуждающегося в заместительной инсулинотерапии (ИТ) лимитировано различными факторами, среди которых важное место занимает неадекватная комплаентность пациента и погрешности в соблюдении режима питания и физических нагрузок; вариабельностью действия инсулина; лабильным течением диабета и др. При этом обеспечение стабильно практически нормальных показателей гликемии, обеспечивающих снижение риска осложнений СД, сопровождается увеличением риска гипогликемических реакций (рис.1) [3].

Рис. 1. DCCT: связь между HbA_{1c}, гипогликемиями и осложнениями



DCCT Research Group. N Engl J Med. 1993;329:977-986.

Причины, вызывающие гипогликемические реакции могут быть обусловлены абсолютным избытком инсулина (передозировка), включающими нарушения в дозировке, времени введения инсулина и проблемы с техникой введения, и не зависят от введения инсулина (погрешности в употреблении углеводов, нарушения всасывания пищи в желудочно-кишечном тракте, незапланированная

физическая активность и др.). Анализ частоты регистрации гипогликемических реакций демонстрирует значительную вариабельность в зависимости от группы наблюдения, метода и частоты определения уровня глюкозы крови [2]. В настоящее время самостоятельное мониторирование уровня глюкозы в крови с использованием глюкометра в домашних условиях стало нормой для больных диабетом. Однако традиционные анализы капиллярной крови с помощью глюкометра позволяют отслеживать содержание глюкозы лишь в отдельные моменты времени и, в большинстве случаев кратность определения гликемии составляет 3-6 раз в сутки. Считается, что только 60% случаев гипогликемий не могут быть выявлены при использовании только глюкометров.

Созданная система длительного мониторинга глюкозы (СДМГ) позволяет отслеживать уровень содержания глюкозы в межклеточной жидкости фиксирует уровень глюкозы каждые 5 минут (288 раз в сутки), что позволяет выявить колебания её уровня, получать сведения об уровне глюкозы в ночное время суток, а также избежать дополнительных анализов с использованием глюкометра. Система СДМГ работает на оценке соотношения концентрации глюкозы в тканевой жидкости и капиллярах. При этом уровень гликемии несколько опережает уровень глюкозы интерстициальной жидкости, однако при проведении параллельных сопоставлений и калибровки, определение уровня глюкозы интерстициальной жидкости позволяет оценивать состояние углеводного обмена более точно, чем по уровню HbA1c (HbA1c не показывает значительные колебания гликемии, причем низкие показатели HbA1c могут быть вызваны частыми гипогликемическими состояниями).

Цель данного исследования – анализ гипогликемических реакций у пациентов с СД 1 с использованием СДМГ. Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- Выявить частоту гипогликемических реакций в сравнении с использованием глюкометра.
- Выявить характеристики гипогликемических реакций.
- Выявить влияние характеристических особенностей гипогликемических реакций на показатели глюкозы крови, продолжительность периодов дисгликемии, уровень HbA1c .
- Выявить возможные причины возникновения гипогликемических реакций.

Материалы и методы исследования.

Исследование суточной динамики гликемии проводилось с помощью системы СДМГ компании Medtronik MINIMED, США, позволяющей в течение 72 часов через подкожно установленную иглу-сенсор, регистрировать значения глюкозы интерстициальной жидкости каждые 5 минут и последующей компьютерной обработкой данных с использованием специального программного обеспечения. Так как существует неполная сопоставимость результатов уровня глюкозы крови, определяемой глюкометром, и уровнем глюкозы межклеточной жидкости, проводилась облигатная калибровка прибора СДМГ посредством введением в его память четырех и более значений глюкозы, сделанных при помощи глюкометра в течение суток.

В память СДМГ, кроме калибровочного уровня гликемии, вводили такие события, как приём пищи, введение инсулина, субъективные ощущения, указывающие на наличие гипогликемии, физическая активность. При

мониторинге уровня глюкозы с помощью СДМГ были определены следующие критерии гликемических параметров: границы эугликемии от 3,9 до 10,0 ммоль/л; умеренные гипогликемии – 3,8 – 2,8 ммоль/л; выраженные гипогликемии - <2,8 ммоль/л. Скрытые и явные гипогликемии дифференцировали по результатам компьютерной обработки проведённого мониторинга. Скрытые гипогликемии характеризовались отсутствием субъективных симптомов. Явные гипогликемии – с наличием вегетативной симптоматики и/или гликопенических симптомов. Дневные гипогликемии регистрировались с 600 до 2300, ночные – с 2300 до 600 . Продолжительность мониторинга составляла от 52 до 76 часов.

Стандартный гликемический профиль (4-5 раз в сутки) исследовался параллельно методом измерения уровня гликемии в капиллярной крови с помощью индивидуального глюкометра в домашних условиях. Статистический анализ проводился с использованием прикладной компьютерной программы SPSS 17.0. Данные представлены в формате $M \pm SD$. Для проверки значимости различий между переменными применялся непараметрический критерий χ^2 . Различия между сравниваемыми вариационными рядами считали достоверными при $P < 0,05$.

Исследование проводилось на базе МГЭД и эндокринологического отделения РЦМРиБ. В исследование включено 32 пациента с СД 1 в состоянии клинικο-метаболической декомпенсации. В таблице 1 представлена клинικο-лабораторная характеристика пациентов, включённых в исследование. Возраст пациентов варьировал от 19 до 52 лет, стаж диабета не менее 2 лет.

Таблица 1. Клинικο-лабораторная характеристика пациентов ($M \pm SD$)

	$M \pm SD$
Возраст, лет	33,15±11,43
ИМТ, кг/м ²	23,19±3,23
Масса, кг	67,85±12,17
Стаж диабета, лет	12,96±7,35
Кратность введения инсулина, инъекций/сутки	4,13±1,32
Доза инсулина, общая, МЕ/кг	0,80±0,16
Доза инсулина короткого действия, % от суточной	54,39±11,88
Доза инсулина пролонгированного действия, % от суточной	45,61±11,88
HbA1c, %	7,91±1,47

Результаты и обсуждение

При оценке продолжительности периодов гликемии в течение суток отмечено, что наиболее продолжительными были период эугликемии – 46,4% и гипергликемии – 45,4%. Продолжительность периода гипогликемии составила – 8,1% от общей продолжительности мониторинга. Проведена оценка частоты регистрации гипогликемических эпизодов с использованием СДМГ и при определении стандартного гликемического профиля с помощью глюкометра. В

таблице 2 представлены данные об эффективности использования СДМГ и глюкометра с учётом характеристических особенностей гипогликемических реакций. С помощью СДМГ в общей сложности было зарегистрировано 108 эпизодов гипогликемии, в то время как при определении стандартного гликемического профиля глюкометром – 27. Таким образом, 85% гипогликемий не были зарегистрированы с использованием только глюкометра.

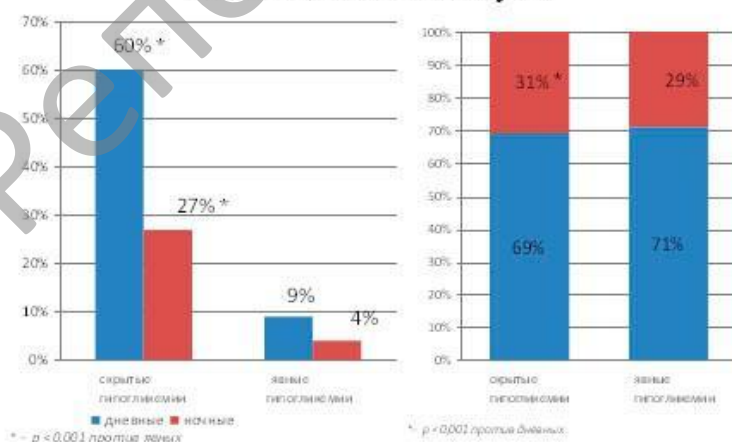
Таблица 2. Абсолютное количество зарегистрированных гипогликемических эпизодов

Показатель (n)	Значение	
	СДМГ	Глюкометр
Дневные гипогликемии	75*	20
Ночные гипогликемии	33*	7
Явные гипогликемии	14	14
Скрытые гипогликемии	94*	13
Умеренные гипогликемии	60*	5
Выраженные гипогликемии	48*	22
Менее 1 ч	64*	5
От 1 до 3 ч	29*	13
Более 3 ч	15	9
Всего	108*	27

* - $p < 0,001$ против гипогликемий, зарегистрированных с помощью глюкометра

Согласно результатам компьютерной обработки результатов СДМГ основная часть гипогликемических эпизодов (69% случаев) пришлась на дневное время. Абсолютное большинство (87%) составили скрытые гипогликемии, которые преобладали как в дневное (60%) так и в ночное (27%) время суток (рис. 2). Продолжительность скрытых гипогликемических эпизодов составила 61,70+75,71 мин, а явных - 209,64+160,14 мин соответственно.

Рис.2. Распределение гипогликемических эпизодов в течение суток



Распределение дневных и ночных гипогликемических эпизодов по продолжительности и выраженности представлено на рис.3 и в табл. 3. При анализе продолжительности скрытых и явных гипогликемических эпизодов установлено (рис. 4), что наименее продолжительными (от 5 мин) были скрытые дневные гипогликемии, наиболее продолжительными (до 10,5 час) – явные ночные. 68% скрытых гипогликемий имели продолжительность менее 1 час ($p < 0,001$ против скрытых более 1 час), в то время как абсолютное большинство явных (93%) длилось более 1 час ($p < 0,001$ против явных менее 1 час). Частота регистрации явных гипогликемических эпизодов возрастала с увеличением их продолжительности. Ночные гипогликемии распределены по продолжительности относительно равномерно (менее 1 час – 33%, от 1 до 3 час – 39%, более 3 час – 27%). Дневные гипогликемические эпизоды менее продолжительные, чем ночные (продолжительность 71% дневных гипогликемий составила менее 1 час)).

Рис. 3. Распределение дневных и ночных гипогликемических эпизодов по продолжительности

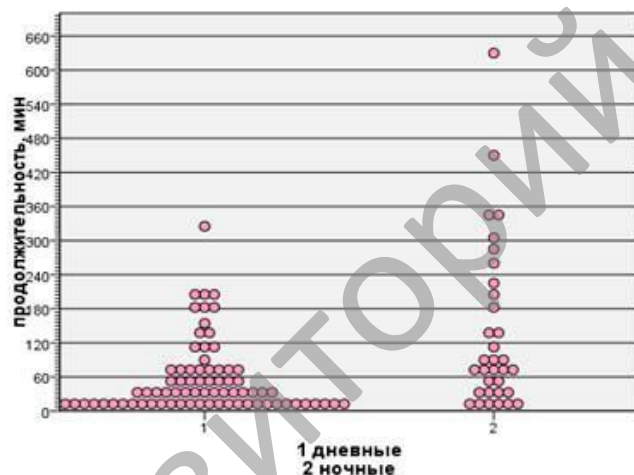
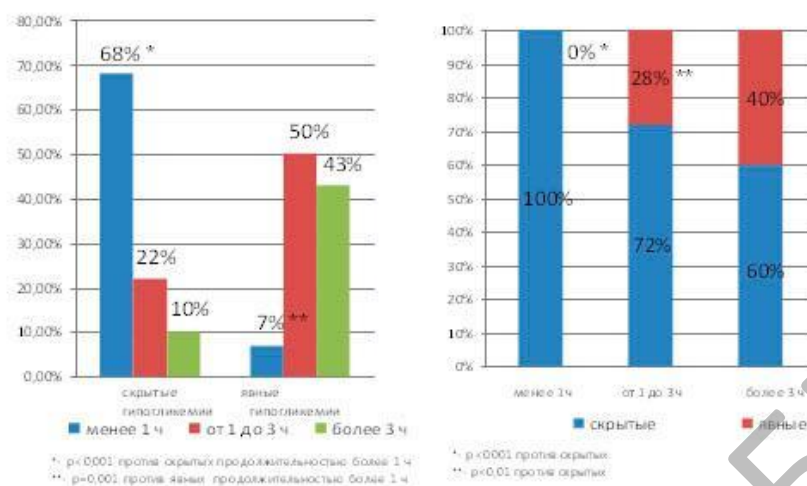


Таблица 3. Частота регистрации скрытых и явных гипогликемических эпизодов в зависимости от времени суток и продолжительности.

Гипогликемическая реакция	Скрытые	Явные	Дневные	Ночные
Продолжительность max, мин	345	630	325	630
Продолжительность min, мин	5	35	5	5
Менее 1 ч, n	64	1	53	11
От 1 до 3 ч, n	21	7	16	13
Более 3 ч, n	9	6	6	9

Рис.4. Распределение гипогликемических эпизодов по продолжительности



При оценке распределения умеренных и выраженных гипогликемий по продолжительности установлено, что абсолютное большинство (83%) умеренных гипогликемий длилось менее 1 час ($p < 0,001$ против умеренных более 1 час). В то время как выраженные гипогликемий продолжительностью менее 1 час составили всего 29% против 71% продолжительность более 1 час ($p < 0,01$). На рис. 5 представлены данные по изменению соотношения между умеренными и выраженными гипогликемическими реакциями с увеличением их продолжительности. Отмечена значимая отрицательная корреляционная связь между продолжительностью гипогликемии и её величиной ($r_s = -0,69$, $p < 0,001$). Большая часть (93%) явных гипогликемий характеризовалась значением гликемии $\leq 2,5$ ммоль/л ($p < 0,05$ против явных умеренных), в то время как скрытые гипогликемии распределены по значению гликемии более равномерно (рис.6). 63% скрытых гипогликемий имели значение гликемии от 2,8 до 3,8 ммоль/л ($p < 0,001$ против скрытых выраженных) (рис.6.).

Рис.5. Распределение дневных и ночных гипогликемических эпизодов по продолжительности

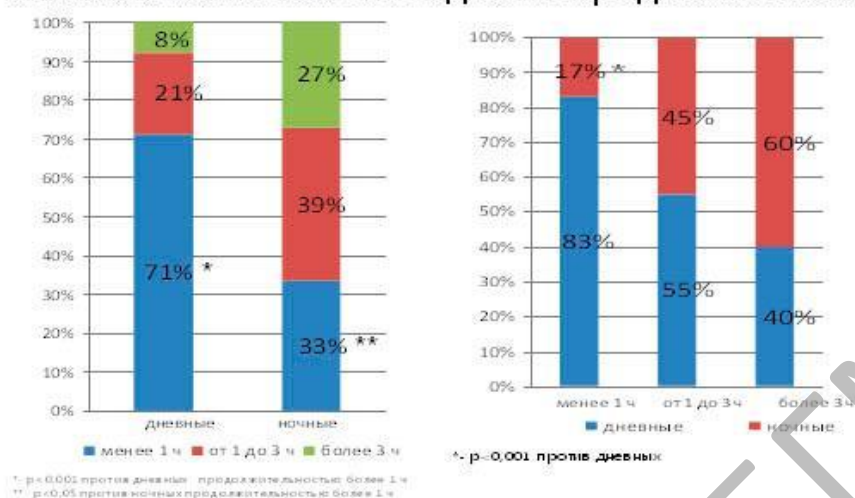
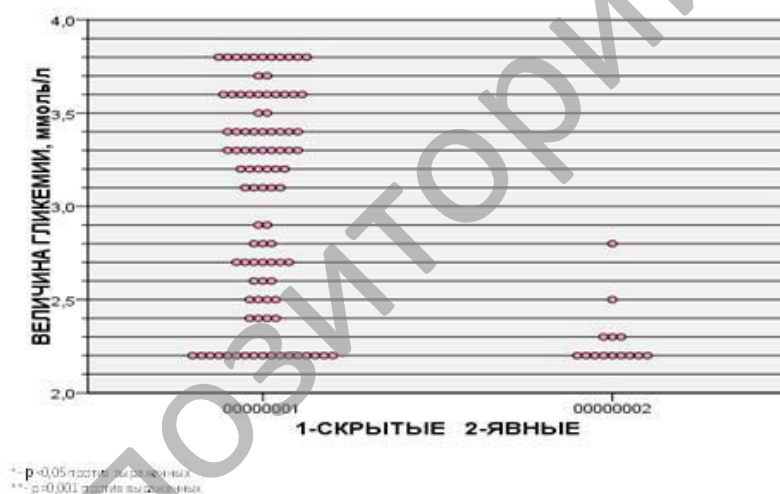


Рис.6. Уровень гликемии при скрытых и явных гипогликемических эпизодах



Для установления возможного влияния характеристических особенностей гипогликемических эпизодов на показатели глюкозы крови, уровень гликированного гемоглобина, продолжительность периодов дисгликемии был использован метод множественной линейной регрессии с пошаговым включением показателей (табл.4).

Таблица 4. Результаты оценки характеристических особенностей гипогликемических эпизодов методом множественной линейной регрессии

Показатель	Факторы	B	P
Продолжительность периода гипогликемии	Умеренные дневные	-0,075	0,605
	Умеренные ночные	-0,002	0,990
	Выраженные дневные	0,479	0,002
	Выраженные ночные	0,500	0,001
Продолжительность периода нормогликемии	Умеренные дневные	0,180	0,450
	Умеренные ночные	0,126	0,528
	Выраженные дневные	0,415	0,044
	Выраженные ночные	-0,201	0,379
Продолжительность периода гипергликемии	Умеренные дневные	-0,127	0,524
	Умеренные ночные	-0,158	0,341
	Выраженные дневные	-0,652	0,001
	Выраженные ночные	-0,065	0,737
Минимальная глюкоза крови	Умеренные дневные	0,328	0,143
	Умеренные ночные	-0,286	0,127
Минимальная глюкоза крови	Выраженные дневные	-0,489	0,015
	Выраженные ночные	-0,305	0,159
Средняя глюкоза крови	Умеренные дневные	-0,250	0,162
	Умеренные ночные	-0,193	0,201
	Выраженные дневные	-0,719	<0,001
	Выраженные ночные	-0,226	0,192
Максимальная глюкоза крови	Умеренные дневные	-0,091	0,611
	Умеренные ночные	-0,171	0,247
	Выраженные дневные	-0,735	<0,001
	Выраженные ночные	-0,090	0,601
HbA1c	Умеренные дневные	-0,244	0,173
	Умеренные ночные	-0,191	0,204
	Выраженные дневные	-0,716	<0,001
	Выраженные ночные	-0,223	0,196

Таким образом было установлено, что на продолжительность периодов дисгликемии, уровень HbA1c, а также уровень минимальной, средней и максимальной глюкозы крови влияют скрытые и выраженные дневные гипогликемии. Отмечено, что на продолжительность периода гипогликемии в большей степени оказывают влияние явные и выраженные ночные гипогликемии.

Выявленные закономерности логичны, однако в рутинной клинической практике повышение уровня HbA1c при отсутствии манифестных гипогликемических эпизодов определяет целесообразность повышения дозы инсулина, что усугубляет нарушения гомеостаза глюкозы.

Таким образом, использование СДМГ у амбулаторных условиях рутинной клинической практики врачей-эндокринологов позволяет более тщательно анализировать состояние компенсации СД 1, так как:

- 85% гипогликемий не регистрируются с использованием домашнего мониторинга гликемии глюкометром (не менее 4 раз в сутки);
- позволяет зарегистрировать короткие гипогликемические эпизоды продолжительностью от 5 мин, что невозможно при определении стандартного гликемического профиля в домашних условиях;
- преобладают скрытые гипогликемические эпизоды как в ночное, так и дневное время суток ();
- превалируют короткие скрытые дневные гипогликемические эпизоды (71% дневных гипогликемий длятся менее 1 часа);
- наиболее длительными являются выраженные явные ночные гипогликемические реакции;
- абсолютное большинство (93%) явных гипогликемий и 37% скрытых характеризуется снижением гликемии $\leq 2,8$ ммоль/л;
- выраженные дневные и скрытые гипогликемии являются предикторами продолжительности периодов дисгликемии, уровня HbA1c, а также уровней минимальной, средней и максимальной глюкозы крови;
- на продолжительность периода гипогликемии в большей степени влияют явные и выраженные ночные гипогликемии.

В настоящее время считается определенным, что колебания (экскурсии) гликемии являются важнейшим фактором риска развития осложнений СД [3, 4], так как инициируют каскад биохимических реакций (рис.7). При этом следует понимать, что гипогликемические эпизоды вызывают развитие постгипогликемических гипергликемических реакций, сохраняющихся существенно более длительное время по сравнению с гипогликемическими эпизодами. Острые (1-4 час.) экскурсии глюкозы стимулируют продукцию иммунных медиаторов, вызывают интерлейкин-1-зависимые клеточные нарушения и по обратной связи замедляют провоспалительный ответ в островках Лангерганса, вызывая в итоге активации провоспалительных процессов и развитие ангиопатий.

Рис.7. Патогенез осложнений СД



Оптимизация компенсации гомеостаза глюкозы, бесспорно, обеспечивает снижение риска микрососудистых осложнений, что диктует необходимость разработки различных методологических и технологических подходов для достижения цели – долгосрочной компенсации СД. Гипогликемические эпизоды являются также доказанным фактором риска развития острых сердечно-сосудистых катастроф, что свидетельствует о необходимости жесткой компенсации гликемии для снижения рисков сердечно-сосудистой летальности.

Есть мнение, основанное на анализе результатов исследования ACCORD (The action to Control Cardiovascular risk in Diabetes), о проаритмогенном влиянии гипогликемических реакций за счет непосредственного влияния гипогликемии и катехоламиновых реакций, вызывающих гипокалиемию и др. нарушения [8].

В настоящее время в клиническую практику внедряются аналоги инсулина с оптимизированными фармакокинетическими характеристиками (лизпро, гларгин, аспарт, детемир, глюлизин); СДМГ, позволяющие оценивать уровень гликемии в режиме реального времени; системы для постоянной подкожной инфузии инсулина (помпы) [6, 7, 9]. Однако, стоимость ежедневного использования аналогов инсулина и помп существенно превосходит стоимость амбулаторного использования СДМГ, что позволяет на определенном этапе оптимизировать компенсацию СД 1 на основании коррекции гликемии по результатам СДМГ.

Полученные в данном исследовании результаты диктуют необходимость широкого внедрения в клиническую практику СДМГ при проведении

инсулинотерапии, что позволит оптимизировать компенсацию СД 1 и снизить риски развития инвалидизирующих осложнений, в том числе острых сердечно-сосудистых событий [1].

Рис.8.DCCT: лучший контроль гликемии снижает риск осложнений



Литература

1. Махлина, Е. С., Мохорт, Т. В., Шепелькевич, А. П. Диагностика нарушений углеводного обмена при сахарном диабете 1 типа с использованием постоянного мониторинга уровня глюкозы МЗ РБ, 2009 г. Инструкция по применению, рег. №069-0609, 12 с.
2. DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in Diabetes Control and Complications Trial. Am J Med, 1991, 90, P. 450–459.
3. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993. Vol. 329. P. 977–986.
4. Epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the diabetes control and complications trial cohort // Diabetes care. 1999. Vol. 22. P. 99–111.
5. European diabetes policy group. Guidelines for a desktop guide to type 1 (Insulin-Dependent) // Diabetes mellitus. 1998.
6. Fahlen, M. Optimization of basal insulin delivery in type 1 diabetes: a retrospective study on the use of continuous subcutaneous insulin and insulin glargine / M. Fahlen, B. Eliasson, A. Oden // Diabetic. medicine. 2004. Vol. 22. P. 382–386.
7. Gard, S. K. Improved glucose excursion using an implantable real-time continuous glucose sensor in adults with type 1 diabetes / S. K. Gard, S. Schwartz, S. V. Edelman // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. P. 734–738.
8. Nordin, C. The case for hypoglycemia as a proarrhythmic event basic clinical evidence / C. Nordin // Diabetologia, 2010, 53, P. 1552–1561.
9. Pickup, J. H. Keen Continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes / J. H. Pickup // BMJ. 2001. Vol. 322. P. 1262–1263.