

Роль самостоятельного мониторинга гликемии в комплексном управлении сахарным диабетом типа 2

Н.А.Черникова

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

Распространенность сахарного диабета (СД) прогрессивно увеличивается во всех странах мира. По данным Международной федерации диабета (International Diabetic Federation – IDF), в 2013 г. численность больных СД достигла 371 млн, а по прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения к 2030 г. число больных составит 552 млн человек [1]. Социальная значимость СД определяется его поздними осложнениями, которые приводят к инвалидизации лиц трудоспособного возраста, являются причиной преждевременной смерти.

«Эра диабетических ком закончилась, пришла эра осложнений», – эти слова профессора П.Кемплера (2004 г.) ознаменовали отсчет новой эры в диабетологии, которая началась с момента, когда совершенствование средств и методов управления заболеванием позволило наконец сохранять жизнь пациентам с СД на ранних этапах, но поставило перед врачами новые задачи по борьбе с поздними осложнениями и за улучшение качества жизни. Действительно, несмотря на пристальное внимание к проблеме, главная задача современной диабетологии до настоящего времени остается нерешенной.

Тем не менее работа в этом направлении продолжается, и в ходе исследований выявляются новые механизмы, приводящие к прогрессированию заболевания. Длительное время основной акцент в управлении СД делался на активном контроле показателей гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Однако в последние годы наряду с контролем стандартных показателей углеводного обмена особое внимание уделяется выраженности колебаний уровня глюкозы крови как фактору, ведущему к ухудшению прогноза СД. В настоящее время хорошо изучены механизмы отрицательного воздействия выраженной вариабельности гликемии на возникновение и прогрессирование осложнений. Многие из исследований показали, что сосудистые осложнения в основном [2, 3] или частично [3, 4] зависят от нарушений уровня гликемии, состоящих из 2 компонентов:

- 1) хронической длительной гипергликемии;
- 2) острой гипергликемии в виде пиков, сопровождающихся резкими падениями уровня сахара в крови.

Оба компонента приводят к развитию осложнений диабета посредством 2 основных механизмов: избыточного гликозилирования белков и активации окислительного стресса.

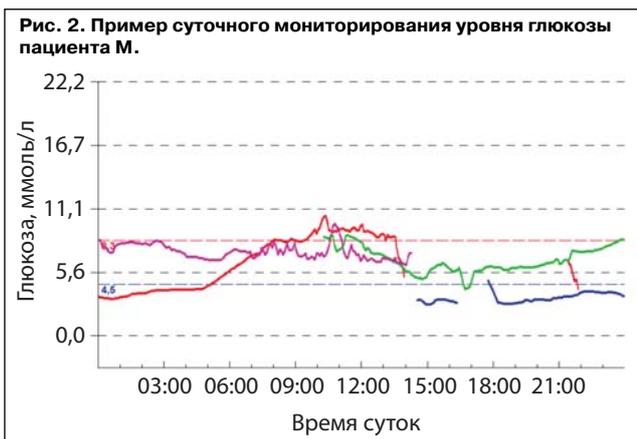
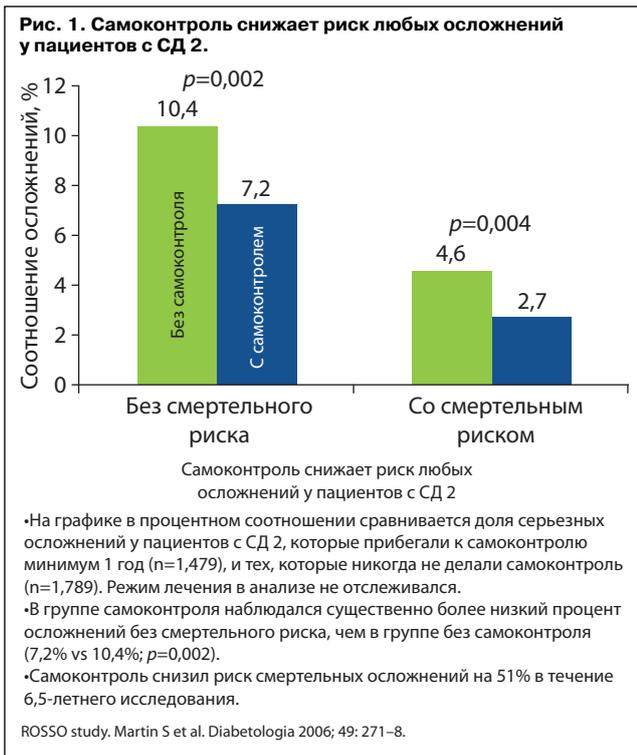
Установлено, что HbA_{1c}, по которому принято судить о степени компенсации заболевания, отражает средние уровни глюкозы за предыдущие 2–3 мес и, следовательно, дает представление об «исторических», а не моментальных уровнях глюкозы. Именно поэтому у пациента с удовлетворительным уровнем HbA_{1c} могут отмечаться выраженные колебания гликемии относительно средних значений. По результатам исследования E.Вопога и соавт. [5] на группе пациентов с СД типа 2 (СД 2) было выявлено, что даже при уровне HbA_{1c} менее 7% около 80% пациентов имели уровень постпран-

диальной гликемии (через 2 ч после одного из приемов пищи) 8,9 ммоль/л.

Существует мнение, что вариабельность гликемического контроля возрастает в следующем ряду показателей: HbA_{1c}, гликемия натощак, постпрандиальная гликемия. Так, в исследовании R.Derr и соавт. [6] с участием 256 больных было проанализировано наличие связи между вариабельностью гликемии и уровнями HbA_{1c}. Гликемический профиль (гликемическая вариабельность) измерялся пациентами самостоятельно при помощи портативного глюкометра. У некоторых из них имелась достаточно стабильная гликемия (вариация 0,4 ммоль/л), тогда как у других она была крайне нестабильной (вариация 8,4 ммоль/л). Была продемонстрирована корреляция между средним уровнем глюкозы крови и уровнем HbA_{1c}, однако корреляции между уровнем HbA_{1c} и вариабельностью гликемии установлено не было. Следовательно, уровень HbA_{1c} отражает среднюю концентрацию глюкозы крови на длительном промежутке времени и существенно не изменяется при текущей нестабильности гликемии. У больного могут быть достаточно низкие уровни HbA_{1c} на фоне нестабильной гликемии – с колебаниями от гипер- до гипогликемических значений [6].

Важно отметить, что, по данным ряда исследований, резкие колебания уровня сахара в крови в течение суток в равной степени с длительной гипергликемией являются основными причинами развития микрососудистых осложнений [7–9]. Таким образом, для некоторых пациентов уменьшение одной только гликемической нестабильности, даже без улучшения HbA_{1c}, может улучшить отдаленный прогноз. Становится ясно: для того чтобы получить подробную картину состояния углеводного обмена пациента, помимо HbA_{1c} необходимо учитывать выраженность колебаний гликемии в течение дня.

Основной вопрос, который встает перед пациентом: **с какой частотой необходимо измерять гликемию?** Согласно официальным рекомендациям для СД 1 и 2 на интенсифицированной инсулинотерапии (инсулином короткого действия перед основными приемами пищи и базальным инсулином 1 или 2 раза в сутки утром и/или вечером) – до 3–4 раз в сутки ежедневно (перед завтраком, обедом, ужином, на ночь), так как в данном случае действует правило: «измеряя глюкозу – меняем дозу инсулина». При СД 2 на фоне только таблетированных препаратов либо комбинаций таблеток вместе с 1–2 инъекциями базального инсулина измерение глюкозы крови следует проводить не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль в неделю. Например, понедельник – утром натощак, вторник – через 2 ч после завтрака, среда – через 2 ч после обеда, четверг – перед сном, пятница – гликемический профиль, суббота – через 2 ч после ужина, воскресенье – перед обедом. На вопрос о частоте измерения гликемии у пациентов на пероральной сахароснижающей терапии и/или базальном инсулине однозначного ответа нет. Наиболее оптимальным является проведение «структурированного самоконтроля», т.е. гликеми-



ческого профиля – измерение гликемии за короткие интервалы времени в течение нескольких дней. Данный режим самоконтроля рекомендован IDF [1] для пациентов с СД 2, не получающих инсулинотерапии. Эффективность данного вида самоконтроля была продемонстрирована в крупномасштабных исследованиях STeP (Structured Testing Program) [2] и исследовании N.Virdi и соавт. [3], в которых было достигнуто значимое снижение гликированного гемоглобина на фоне проведения структурированного самоконтроля. Проведенный контроль в привычном для пациента режиме жизни позволяет подобрать наиболее оптимальный режим терапии. Дополнительным отрицательным моментом в управлении СД у данной категории пациентов является невозможность быстрого влияния на уровень гликемии, в связи с чем происходит снижение интереса к проведению самоконтроля.

Существуют и особые ситуации, когда самоконтроль необходимо проводить более часто, чем указано, а именно в начале заболевания и при декомпенсации, а также при:

- Беременности – 7–8 раз в день.
- Подозрении на ночную гипогликемию – перед сном, в 3 ч ночи и утром.
- Кетонурии – каждые 3 ч.
- В дни плохого самочувствия (особенно если имеются рвота или диарея) – каждые 2–3 ч.

- Необычной физической активности.
- Признаках высокого/низкого сахара крови – сразу же во время приступа.
- Изменениях в количестве и времени приема пищи – до и после приема пищи.
- Перемещениях через часовые пояса – чаще, чем обычно.

Необходимо не только объяснить пациенту основы самоконтроля, но и научить на основании полученных результатов принимать решения в отношении важных с точки зрения управления диабетом событий (прием пищи, физическая активность, интеркуррентные заболевания, доза сахароснижающих препаратов). Вовлеченность пациента в терапевтический процесс повысит успех контроля гликемии и снизит риск осложнений (рис. 1).

В основе самоконтроля лежит не только систематический контроль гликемии, но и умение пациента интерпретировать клиническую симптоматику. Известно, что пациенты с длительным стажем диабета и/или частыми гипогликемическими состояниями в анамнезе часто переносят бессимптомные гипогликемии, которые увеличивают риск развития тяжелых жизнеугрожающих гипогликемий. Поэтому необходимо проводить детальный опрос пациента для выявления клинических симптомов, которые могут указывать на перенесенные гипогликемии.

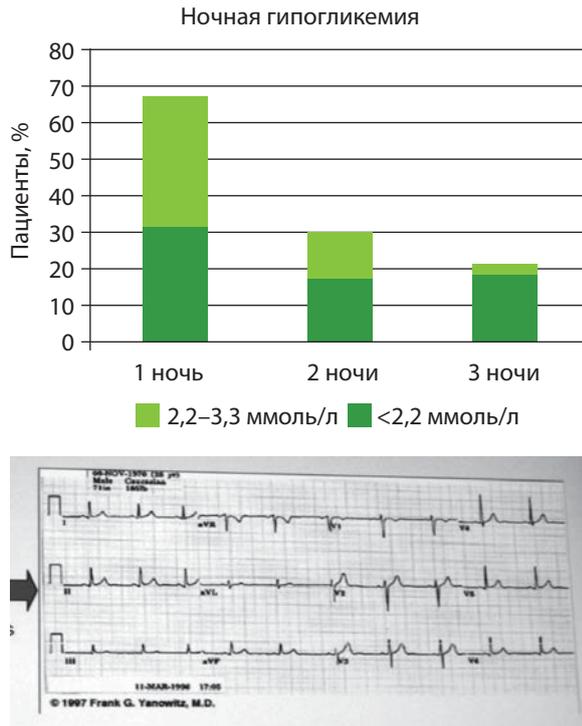
Клинически значимым является то, что зарегистрированные случаи гипогликемии чаще происходили в ночное время, что, по данным современной литературы, очень опасно в плане развития сердечно-сосудистых катастроф. На рис. 2 представлен пример суточного мониторинга гликемии у пациента М. 70 лет с СД 2, находящегося на базис-болюсной инсулинотерапии с 2004 г. после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), который обратился к нам из отделения кардиологии с жалобами на высокие показатели гликемии утром.

Как видно из рис. 2, у данного пациента причиной повышения уровня глюкозы крови в утреннее время являются бессимптомные длительные ночные гипогликемии, не без влияния которых через 2 дня после обследования у него развился повторный ИМ.

Роль гипогликемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений

До настоящего времени большое внимание уделялось отрицательному влиянию гипергликемии на развитие сердечно-сосудистых осложнений. Однако после досрочного завершения исследования ACCORD, вызванного увеличением смертности в группе интенсивного контроля гликемии, где было выявлено достоверно более высокое количество гипогликемических событий, а также ввиду противоречивых данных других крупномасштабных исследований (ADVANCE, VADT) вопрос об отрицательном влиянии гипогликемии на развитие сердечно-сосудистых осложнений стал первоочередным.

В исследовании ACCORD комиссия по мониторингу безопасности обнаружила, что через 4 года наблюдения в группе интенсивного контроля умерли 257 участников исследования по сравнению с 203 пациентами группы стандартного лечения (p=0,04), что обусловило 3 избыточных смерти на 1 тыс. пациентов в год, или увеличение частоты летальных исходов на 20% по сравнению с группой стандартного лечения [10]. В группе интенсивного гликемического контроля было выявлено достоверно более высокое количество гипогликемических событий (16,2% vs 5,1%; p<0,001). При анализе данных исследования ACCORD не удалось выявить какой-либо одной причины, повлиявшей на результаты лечения в группе интенсивной терапии. В качестве возможных причин увеличения смертности были названы следующие:

Рис. 3. Взаимосвязь между ночной гипогликемией и удлинением интервала Q–T.

Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. University of Liverpool, Aintree University Hospital, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK. *Diabetologia* 2009; 52: 42–5.

1) следствие применения каких-либо пероральных сахароснижающих препаратов, например глитазонов (по данным метаанализа, опубликованного в 2007 г., розиглитазон повышал риск развития ИМ у пациентов с СД 2 на 43%) [11];

2) чрезмерная агрессивность в достижении гликемических целей;

3) высокая частота тяжелых гипогликемий в группе интенсивного контроля.

Таким образом, стратегия гипогликемической терапии, применявшаяся в исследовании ACCORD, не только не ответила на вопрос о том, нужно ли снижать уровень HbA_{1c} до 6,5%, а наоборот, заставила задуматься, имеем ли мы право в ежедневной клинической практике использовать подход, сопряженный с таким значительным увеличением смертности пациентов с СД 2.

Согласно результатам исследования VADT [12] частота развития сердечно-сосудистых осложнений в группе интенсивной терапии была больше и составила 29,3% vs 25,9% в группе стандартного лечения. Эта разница в частоте развития осложнений не достигла достоверности, но настораживающим явился тот факт, что в проведенном исследовании более жесткий и интенсивный контроль гликемии не продемонстрировал преимуществ перед стандартной терапией. По данным исследования ADVANCE, тяжелые гипогликемии чаще отмечались в группе интенсивного контроля, чем стандартной терапии: 150 (2,7%) больных интенсивной группы и 81 (1,5%) пациент стандартной группы имели минимум один эпизод тяжелой гипогликемии [13]. Тяжесть гипогликемии определяли как необходимость получения помощи извне, когда пациент не мог самостоятельно купировать данное состояние. Таким образом, частота тяжелых гипогликемий в группе интенсивного контроля составила 0,7 случая на 100 больных-лет и 0,4 случая на 100 больных-лет в группе стандартного лечения. Сравнительный анализ частоты микрососудистых осложнений показал значительное различие между группами. Среди пациентов группы интенсивного конт-

роля отмечено значительное снижение частоты больших микрососудистых явлений ($p=0,01$).

Анализируя результаты перечисленных исследований, можно сделать вывод о том, что нет однозначного мнения о влиянии интенсивного контроля гликемии у пациентов с СД 2 на риск развития коронарных событий (фатального и нефатального ИМ) [14, 15]. Очевидное увеличение эпизодов гипогликемии в группах интенсивного контроля приводит к мысли о более детальном изучении роли гипогликемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2.

Возможность участия гипогликемии в острой сердечной смерти активно обсуждается с 1991 г., когда Tattersol и Gill сообщили о синдроме неожиданной ночной смерти у молодых людей с СД 1, который впоследствии стал называться синдромом «dead in bed» в связи с тем, что все пациенты были найдены мертвыми в своей кровати и не было выявлено явной причины смерти. Влияние гипогликемии на увеличение сердечно-сосудистой смертности можно объяснить несколькими механизмами:

1. Изменение гематологии (повышение коагуляции крови за счет активизации VIII фактора свертывания и фактора Виллебранда, увеличение количества эритроцитов приводит к повышению вязкости крови).

2. Изменение эндотелия за счет повышения концентрации эндотелина, С-реактивного белка.

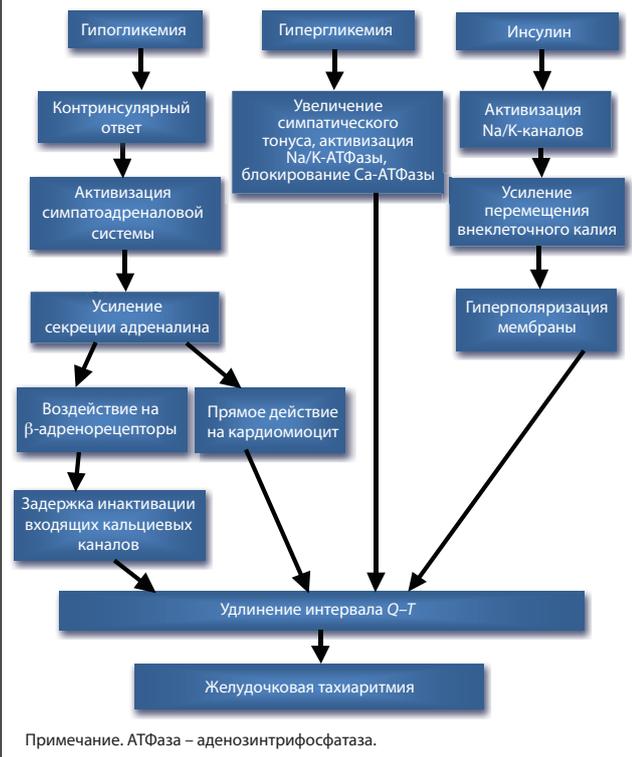
Эти изменения способствуют развитию тканевой ишемии на фоне гипогликемии. Основной же причиной сердечной смерти на фоне гипогликемии в настоящее время считается нарушение электрической стабильности сердца при гипогликемии.

Результаты исследования, проведенного в 2009 г. в Ливерпульском университете, продемонстрировали отрицательное влияние гипогликемии на динамику электрокардиографии (ЭКГ) у 25 пациентов с СД 1, включенных в исследование одномоментного мониторинга ЭКГ и гликемии в течение 24 ч. Выявлено, что 13 эпизодов ночной гипогликемии сопровождалась удлинением интервала Q–T до 445 ± 40 мс, тогда как при нормогликемии он оставался нормальным – 415 ± 23 мс. У 32% пациентов ночные гипогликемии были с уровнем глюкозы менее 2,2 ммоль/л, а у 35% – менее 3,5, но более 2,2 ммоль/л. Все эпизоды были зарегистрированы между 23:24 и 07:50 и продолжались от 30 до 150 мин (в среднем 68 мин); рис. 3. Схожие данные были получены еще в нескольких исследованиях, где было зафиксировано, что гипогликемия сопровождается удлинением интервала Q–T, депрессией сегмента ST.

Таким образом, изучение влияния периодов гипогликемии и гипергликемии на кардиососудистые осложнения СД 2 представляется актуальной и интересной задачей современной диабетологии. На основании многочисленных исследований можно предположить, что как гипогликемия, так и гипергликемия приводят к ухудшению сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с СД 2 и могут проявляться в виде удлинения интервала Q–T, аритмий, депрессий сегмента ST, способствовать развитию ишемической болезни сердца и ИМ. На рис. 4 представлены возможные механизмы влияния неадекватных показателей гликемии на развитие желудочковых аритмий.

Вторым важным пунктом при самоконтроле гликемии является достоверность и точность получаемых результатов. В настоящее время используются глюкометры, в основе работы которых лежит либо принцип рефлектотрии, либо биосенсора. Рефлектотрии измеряют отраженный окрашенной тест-полоской свет и преобразовывают сигнал в количественное выражение концентрации глюкозы. Анализатор цвета у таких глюкометров находится под тест-полоской. Биосенсоры электрохимически преобразовывают электрический сигнал, возникающий при биохимической реакции. Капля крови в биосенсорах наносится на

Рис. 4. Влияние гипо- и гипергликемии на удлинение интервала Q–T с последующим развитием желудочковых аритмий.



электрод вне самого прибора и не контактирует с внутренним компонентом глюкометра. Но принцип действия – это только техническая характеристика прибора. Для адекватного лечения диабета важно, сколько раз осуществляет пациент самоконтроль сахара крови в день, насколько ему доступны тест-полоски (в отношении стоимости и наличия в списке обеспечения льготников средствами самоконтроля) и каковы сервисные возможности обслуживания этого прибора (в отношении желаний привезти прибор из-за границы).

В 2011 г. Американская диабетологическая ассоциация [4] дала следующие рекомендации по качеству тест-полосок: при гликемии 100 мг/дл (5,5 ммоль/л) и более погрешность измерений не должна превышать 15%, при гликемии меньше данной цифры погрешность не более 15 мг/дл (0,83 ммоль/л). Согласно рекомендациям Международной организации по стандартизации (International Organization for Standardization – ISO) 2003 г. [5] расхождение при гликемии более 75 мг/дл (4,2 ммоль/л) не должно превышать 20% и 15 мг/дл (0,83 ммоль/л) при гликемии 75 мг/дл и менее. Эти же рекомендации были даны Институтом клинических и лабораторных стандартов. В исследовании, которое было проведено в 2012 г., из 43 глюкометров только 34 соответствовали критериям ISO [6], что стоит учитывать при выборе глюкометра. Точность измерений зависит также и от человеческого фактора. Ниже приведены ситуации, которые чаще всего приводят к ошибкам измерений.

Кодирование прибора

На сегодняшний день большинство глюкометров имеет систему кодирования. Код указан на каждой новой упаковке тест-полосок либо нанесен на кодировочную пластину, которая вложена в упаковку тест-полосок. При сопоставлении данных гликемии по глюкометру с лабораторными данными необходимо учитывать, что большинство глюкометров калибровано по плазме, тогда как лабораторное оборудование получает значение в цельной крови. Для получения уровня гликемии цельной крови необходимо полученное по глюкометру значение разделить на 1,11.

Очень важным фактором является простота использования глюкометра. Многие модели глюкометров требуют кодирования, это усложняет работу с ними. По результатам исследования Raine и соавт. выявили, что до 16% пациентов неверно кодируют свои глюкометры, что может приводить к увеличению клинических ошибок [16]. Использование глюкометров, не требующих кодирования, например глюкометра Контур ТС (Contour TS), позволяет свести количество ошибок к минимуму. При установке тест-полоски глюкометр Контур ТС кодируется автоматически, что повышает комплаентность пациентов к этой манипуляции. Среди преимуществ глюкометра Контур ТС необходимо отметить и то, что эргономичный дизайн тест-полоски обеспечивает возможность эксплуатации глюкометра как пациентами пожилого возраста, так и имеющими нарушения мелкой моторики.

Результаты крупных исследований (DCCT, UKPDS) показывают, что мониторируемые гликемии – важнейший инструмент управления лечением СД, позволяющий индивидуализировать терапию. Способ мониторируемого уровня глюкозы также должен подбираться индивидуально.

Индивидуальный подбор глюкометра, грамотность пациента в том, что касается целей самоконтроля, умения интерпретировать полученные результаты, тактики поведения в тех или иных ситуациях, – залог контролируемости текущего состояния больного и возможности прогнозирования течения заболевания.

Литература

1. Сулицов Ю.И. Современные сахароснижающие препараты, используемые в России при лечении сахарного диабета типа 2. Сахарный диабет. 2012; 1: 6–10.
2. DCCT Research Group. The relationship of a glycaemic exposure (HbA_{1c}) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 1995; 44: 968–83.
3. Klein R. Hyperglycemia and microvascular disease in diabetes. Diabetes Care 1995; 18: 258–68.
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000; 321: 405–12.
5. Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S et al. Plasma glucose levels throughout the day and HbA_{1c} interrelationships in type 2 diabetes. Diabetes Care 2001; 24: 2023–9.
6. Derr R, Garrett E, Stacy GA, Saudek CD. Is HbA_{1c} affected by glycaemic instability? Diabetes Care 2003; 26: 2728–33.
7. Mominier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003; 26: 881–5.
8. Funatsu H, Yamashita H, Ohashi Y. Effect of rapid glycaemic control on progression of diabetic retinopathy. Jpn J Ophthalmol 1992; 36 (3): 356–67.
9. Boland E, Monsod T, Delucia M et al. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2001; 24: 1858–62.
10. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545–59.
11. Nolan J, Batin PhD, Andrews R et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure. Results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-HEART). Circulation 1998; 98: 1510–6.
12. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009; 360: 129–39.
13. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560–72.
14. Kleiger R, Bosner M. Correlation of time and frequency domain measures of heart rate variability. In: Noninvasive Electrocardiology. Clinical aspects of Holter monitoring. Ed. A. Moss, S. Stern. Saunders Co, University Press. Cambridge UK 1997; p. 199–206.
15. Stefanidis A, Asimacopoulos P et al. Intensive insulin treatment reduces transient ischaemic episodes during acute events in diabetic patients. ESC Congress. J Eur Heart 2002; 23: 609.
16. Raine CH et al. Significant Insulin Dose Errors May Occur if Blood Glucose Results are Obtained from Miscalibrated Meters. Jour Diab Sci Tech 2007; 1(2): 205–10.