

# Клиническое значение суточного мониторирования гликемии у больных с нарушением углеводного обмена

А.М. ШИЛОВ,  
А.С. АВШАЛУМОВ,  
Е.Н. СИНИЦИНА,  
В.Б. МАРКОВСКИЙ,

ММА им. И.М. Сеченова,  
Клиника  
Московского института  
кибернетической  
медицины

*Сахарный диабет – эндокринно-обменное заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, сопровождающейся нарушением всех видов обмена веществ, которые обусловлены абсолютной или относительной недостаточностью инсулина, развивающейся вследствие генетической предрасположенностью к воздействию многих эндогенных и экзогенных факторов. Несмотря на значительные успехи в области диабетологии, достигнутые в последние 20 лет, СД стойко занимает третье место по частоте встречаемости среди населения земного шара, после СС и онкологических заболеваний, с тенденцией к удвоению каждые 10-15 лет (3, 4, 7).*

**С**огласно заключению экспертов ВОЗ, представленного в Кейптауне на Всемирном конгрессе диабетологов в 2006 году, к 2025 году прогнозируется рост больных СД до 380 млн человек, что составит 7% от населения земного мира (5, 10).

Согласно современным представлениям о регуляции метаболизма глюкозы, основу патогенеза СД 2 типа составляют два патофизиологических дефекта, контролирующих динамику уровней гликемии:

1. инсулинорезистентность (ИР) – снижение чувствительности к инсулину инсулинозависимых тканей (мышечная, жировая, печеночная);
2. нарушение функции β-клеток поджелудочной железы (десенситизация клеток) (5).

Суммарно, на первом этапе (до-

клиническая форма СД 2 типа) гипергликемия (ГГ) обусловлена снижением потребления глюкозы мышечной, жировой тканями в результате первичной ИР и компенсаторной гиперпродукции глюкозы печенью. В ответ на гипергликемию, для сохранения нормального гомеостатического уровня глюкозы, происходит повышенная секреция инсулина β-клетками поджелудочной железы – гиперинсулинемия (ГИ). Сохраняющаяся или прогрессирующая «первичная» ИР на фоне неадекватной секреции инсулина ведут к развитию нарушения толерантности к глюкозе (НТГ).

На втором этапе хроническая персистирующая ГГ сопровождается глюкозотоксичностью, что способствует развитию вторичной ИР и десенситизации β-клеток поджелудочной железы, с ухудшением их секреторной активности (2, 4, 11).

К моменту клинической манифестации СД 2 типа у большинства пациентов уже присутствуют выше описанные компоненты, при этом **глюкозотоксичность** – неэнзиматическое гликирование белков ведет к развитию нейро-, микро- и ангиопатий, лежащих в основе СС, неврологических, почечных и периферических сосудистых заболеваний. Исследования последних лет указывают на ведущую роль **уровней гликемии натощак и постпрандиальной гипергликемии (1-2 часа после приема пищи)** в процессе гликирования белков при СД (6, 8, 12).

Нарушения метаболизма глюкозы при ИР облигатно сопровождаются повышенным высвобождением

свободных жирных кислот (СЖК) из висцерального депо жировой ткани. Избыточное накопление СЖК в островках поджелудочной железы оказывает липотоксический эффект на функциональную активность β-клеток. В свою очередь, избыточное поступление СЖК в воротную вену печени препятствует адекватной деятельности печени в снижении концентрации инсулина в крови, ведет к прогрессированию ИР и увеличению синтеза атерогенных липопротеидов. Атерогенная дислипидемия при СД 2 типа характеризуется повышением уровня триглицеридов – гипертриглицеридемия (ГТг), увеличением количества высокоатерогенных мелких плотных липопротеидов низкой плотности (ЛПОНП) и снижением антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Фоновая и постпрандиальная ГГ сопровождается интенсивным образованием активных свободных радикалов, которые через окислительные механизмы, связываясь с молекулами липидов, приводят к увеличению продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и способствуют раннему развитию атеросклероза, формированию высоких цифр АД, повышению риска ИБС. Гипертриглицеридемия у больных СД 2 типа в два раза увеличивает риск ИБС, снижение уровня ХС ЛПВП – в 4 раза, а при преобладании мелких плотных частиц ХС ЛПНП – в 6 раз (12).

В настоящее время, гипергликемия и гиперинсулинемия рассматриваются как одни из ведущих независимых факторов риска ССЗ, что

позволило Американской кардиологической ассоциации причислить СД 2 типа к сердечно-сосудистым заболеваниям (1, 9, 10).

Так, в Фрамингемском эпидемиологическом исследовании была показана связь нарастания риска застойной сердечной недостаточности у больных СД: у молодых мужчин, страдающих СД, недостаточность кровообращения встречалась в 4 раза чаще, а у женщин с СД – в 8 раз чаще по сравнению с аналогичной возрастной группой пациентов без СД (1, 9, 13). В связи с этим, в январе 2007 года были опубликованы совместные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации лечения сахарного диабета по комплексному лечению ХСН в сочетании с СД, которые представлены в таблице 1 (10).

В исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) было продемонстрировано, что при естественном прогрессировании СД 2, количество нормально функционирующих  $\beta$ -клеток поджелудочной железы уменьшается со скоростью 5% в год, а повышение уровня гликированного гемоглобина ( $Hb_{A1c}$ ) на 1% повышает риск смертности, связанный с СД на 21%, развитие ИМ – на 14%, прогрессирование болезней периферических сосудов – на 43%, микрососудистых осложнений – на 37%, экстракции катаракты – на 19%, что требует более тщательного контроля за уровнем гликемии и компенсации углеводного обмена (5, 11, 14).

В соответствии с рекомендациями **European Diabetes Policy Group** приняты более жесткие критерии компенсации углеводного и липидного обменов (таблица 2).

Учитывая патогенетические процессы, лежащие в основе прогрессирования СД и развития его осложнений, тактика лечения должна быть направлена на уменьшение ИР, нормализацию уровней глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии, снижение концентрации  $Hb_{A1c}$  до нормы –  $\leq 6\%$ , коррекцию дислипидемии в сторону антиатерогенности, достижение целевого уровня АД –  $\leq 130/85$  мм рт. ст. (3, 7). ➡

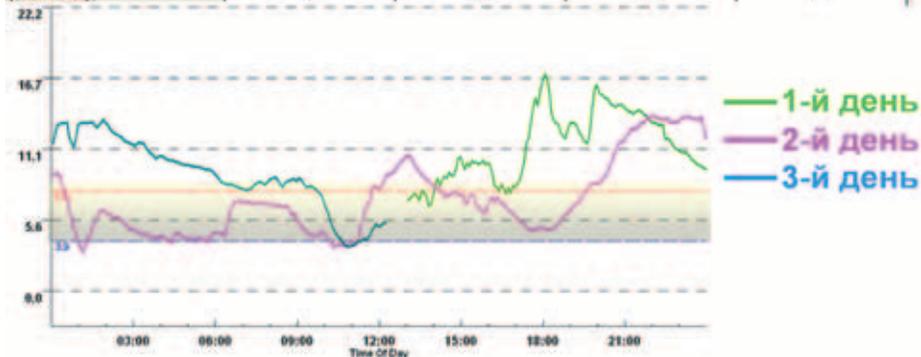
**Таблица 1. Рекомендации по лечению недостаточности кровообращения у больных СД**

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
<b>ИАПФ</b> – препараты первого выбора при СД и дисфункции ЛЖ у пациентов вне зависимости от наличия признаков СН	I	C
<b>Блокаторы <math>AT_1</math>-рецепторов</b> при НК имеют схожие эффекты с иАПФ и могут быть использованы как альтернатива или даже как дополнение к лечению иАПФ	I	C
<b>Селективные <math>\beta</math>-адреноблокаторы</b> (Бисопролол, Метопролол, Карведилол) рекомендованы как препараты первого выбора пациентам с СД при НК	I	C
<b>Диуретики</b> (особенно петлевые) показаны при симптоматическом лечении СД при НК, обусловленной объемной нагрузкой	IIa	C
<b>Антагонисты альдостерона</b> могут быть добавлены к иАПФ, $\beta$ -адреноблокаторам и диуретикам при тяжелой НК у пациентов с СД	IIb	C

**Таблица 2. Рекомендуемые показатели углеводного и липидного обмена, снижающих риск сосудистых осложнений**

Показатель	Низкий риск ангиопатий	Риск микроангиопатий	Риск макроангиопатий
<b>Показатели углеводного обмена</b>			
$Hb_{A1c}$ (%)	$\leq 6,5$	$> 6,5$	$> 7,5$
<b>Гликемия натощак, ммоль/л (мг%)</b>			
В плазме венозной крови	$\leq 6,0$ ( $\leq 110$ )	$> 6,0$ ( $> 110$ )	$\geq 7,0$ ( $\geq 125$ )
В капиллярной крови	$\leq 5,5$ ( $\leq 100$ )	$> 5,5$ ( $> 100$ )	$\geq 6,0$ ( $\geq 110$ )
<b>Постпрандиальная гликемия (2 ч после еды), ммоль/л (мг%)</b>			
В плазме венозной крови	$< 7,5$ ( $< 135$ )	$\geq 7,5$ ( $\geq 135$ )	$> 9,0$ ( $> 160$ )
В капиллярной крови	$< 7,5$ ( $< 135$ )	$\geq 7,5$ ( $\geq 135$ )	$> 9,0$ ( $> 160$ )
<b>Показатели липидного обмена, ммоль/л, ( мг.%)</b>			
О ХС	$< 4,8$ ( $< 185$ )	4,8-6,0 (185-230)	$> 6,0$ ( $> 230$ )
ТГ	$< 1,7$ ( $< 150$ )	1,7-2,2 (150-200)	$> 2,2$ ( $> 200$ )
ХС ЛПНП	$< 3,0$ ( $< 115$ )	3,0-4,0 (115-1550)	$> 4,0$ ( $> 155$ )
ХС ЛПВП	$> 1,2$ ( $> 46$ )	1,0-1,2 (39-46)	$< 1,0$ ( $< 39$ )

# of Excursions*	2	6	8	9
# of High Excursions* <td>2</td> <td>2</td> <td>6</td> <td>4</td>	2	2	6	4
# of Low Excursions* <td>0</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>5</td>	0	4	1	5
Duration Above High Limit	0:55 (10%)	07:25 (31%)	06:40 (79%)	27:00 (57%)
Duration Within Limits	0:05 (10%)	15:05 (63%)	02:00 (16%)	18:00 (39%)
Duration Below Low Limit	0:00 (0%)	01:30 (6%)	00:35 (5%)	02:05 (4%)
Pie Chart Red: Above Limits Green: Within Limits Blue: Below Limits				
Glucose Area Above High Limit (mmol.L*Days)	3,6	6,9	1,9	1,8
Glucose Area Below Low Limit (mmol.L*Days)	0,0	0,8	0,0	0,0



**Рисунок 1. Диаграмма и график суточного мониторинга (3 дня) с расчетом в % выхода из нормальных границ гликемического профиля**

**Таблица 3. Динамика гликемического и липидного спектра крови до и после лечения**

Показатели	До лечения	После лечения (6 месяцев)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	31,4 ± 2,1	30,1 ± 1,9
Глюкоза натощак (ммоль/л)	8,12 ± 1,42**	6,46 ± 0,9**
Постприандиальная гликемия (ммоль/л)	9,2 ± 0,8**	7,4 ± 0,8**
HbA <sub>1c</sub> (%)	10,8 ± 1,1***	7,2 ± 0,9***
ОХС (ммоль/л)	5,7 ± 0,6**	4,7 ± 0,5**
Tг (ммоль/л)	2,3 ± 0,3***	1,4 ± 0,3***
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,8 ± 0,4**	2,9 ± 0,3**
ХС ЛПВП (ммоль/л)	0,86 ± 0,04*	1,1 ± 0,1*
ИА	5,6 ± 0,5**	3,3 ± 0,29***

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001

Контроль гликированного гемоглобина достаточно осуществлять раз в 3 месяца, т.к. этот показатель изменяется в течение длительного периода времени, соответствующего длительности жизни эритроцитов.

Контроль гликемии обычно осуществляется с помощью индивидуальных глюкометров, но как показывает практика, точечные измерения не дают полноценной картины колебаний гликемии в течение суток. Особенно проблематично выявить скрытую гипогликемию в ночное время, которая может спровоцировать комплекс патологических реакций с развитием «рикошетной» гипергликемии.

В последние годы в практическую медицину активно внедряются методы длительного мониторинга

уровня глюкозы – Continuous Glucose Monitoring System (CGMS), которые позволяют идентифицировать периоды спонтанной постприандиальной гипергликемии и скрытой гипогликемии. Эти методы, в сопоставлении с почасовым дневником пациента, обеспечивают информацию о направлении, величине, продолжительности, частоте и причинах изменений глюкозы в крови, позволяя, таким образом, более адекватно осуществлять контроль за течением болезни и лечением больных СД.

Система постоянного мониторинга уровня глюкозы – CGMS – дает возможность круглосуточно (288 раз в сутки) контролировать уровни гликемии, на протяжении 3-4 дней, с количественным анализом и графическим представлением полученных результатов, что позволяет лечащему врачу, в сопоставлении с дневником пациента, составить четкое представление о характере метаболизма глюкозы в организме и наметить рациональные пути лечения. Система постоянного мониторинга уровня глюкозы – CGMS – состоит из монитора (аппарата), блока соединения с компьютером, программного обеспечения и одноразового сенсора. Сенсор фиксируется подкожно сроком до 3-4 дней, тестирование глюкозы происходит автоматически в интерстициальной жидкости 288 раз в сутки. Перед установкой датчика-сенсора врачом индивидуально задаются допустимые границы колебаний гликемии (диапазон компенсации). Результаты записываются в память монитора и через 3-4 дня врач, анализируя информацию, корректирует дозы инсулина и схему лечения. При расшифровке данных врач и пациент получают графики изменения гликемии на протяжении суток, по которым компьютерная программа высчитывает процент отклонений регистрируемых параметров глюкозы как «гипогликемия» или «гипергликемия» (рисунок 1).

Под нашим наблюдением находилось 75 пациентов с СД 2 типа, которым в программу обследования и до и после лечения (через 3 и 6 месяцев) была включена система непрерывного мониторинга

уровня глюкозы – CGMS GOLD.

При мониторинге исследования состояния углеводного обмена для каждого пациента в память прибора задавались параметры допустимых колебаний уровня гликемии: нижняя граница на уровне 3,8-4,0 ммоль/л, верхняя граница – 7,8-8,1 ммоль/л. Отклонения ниже минимального порога в программе оценивались как гипогликемические состояния, отклонения выше допустимого порога – как гипергликемические состояния и рассчитывались в процентах.

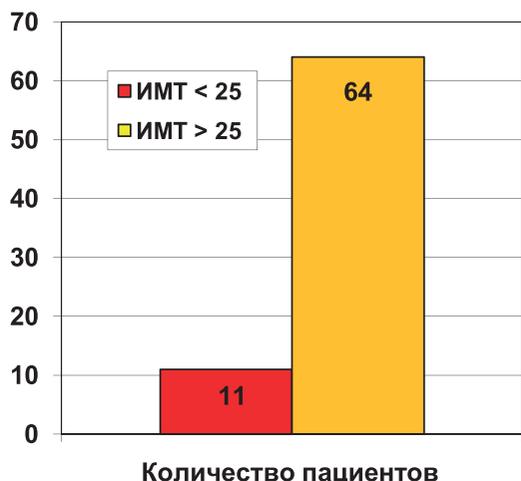
Среди 75 пациентов с СД 2 типа было 26 женщин (34,7%) и 49 мужчин (65,3%). Возраст пациентов колебался от 45 до 60 лет и в целом по группе больных СД 2 типа средний возраст составил 54,8 ± 3,8 лет, статистически не отличался в подгруппах (женщины, мужчины). Длительность анамнеза заболевания с момента постановки диагноза СД 2 типа не превышала 5 лет и в среднем составила 3,9 ± 0,8 лет.

На момент первичного обследования только у 9 пациентов СД 2 типа (12%) показатели мониторинга гликемического профиля и уровень гликированного гемоглобина (не более 6,5%) соответствовали критериям компенсации, что позволило не проводить коррекции терапии сахароснижающими препаратами.

В зависимости от исходного суточного колебания уровней гликемии (по данным первичного мониторинга) определяли режим приема инсулиновых сенситайзеров – бигуанидов (начальная доза метформина – 850 мг/сутки). Через 5-7 дней при отсутствии побочного эффекта со стороны желудочно-кишечного тракта дозу метформина увеличивали до 1000-2000 мг/сут. К инсулиновым сенситайзерам добавляли комплексную терапию: фибраты (Трайкор 145 мг, 1-2 раза в сутки), антиоксиданты (Актовегин 800-1000 мг/сутки), гепатопротекторы (Гептрал 400 мг, 1-2 раза в сутки, липоевая кислота 0,025 г, 2-3 раза в день).

Результаты обследования до и после лечения (6 месяцев) представлены в таблице 3.

В группе обследуемых больных СД 2 типа индекс массы тела



**Рисунок 2. Диаграмма количественного распределения больных СД 2 типа с избыточной массой тела**

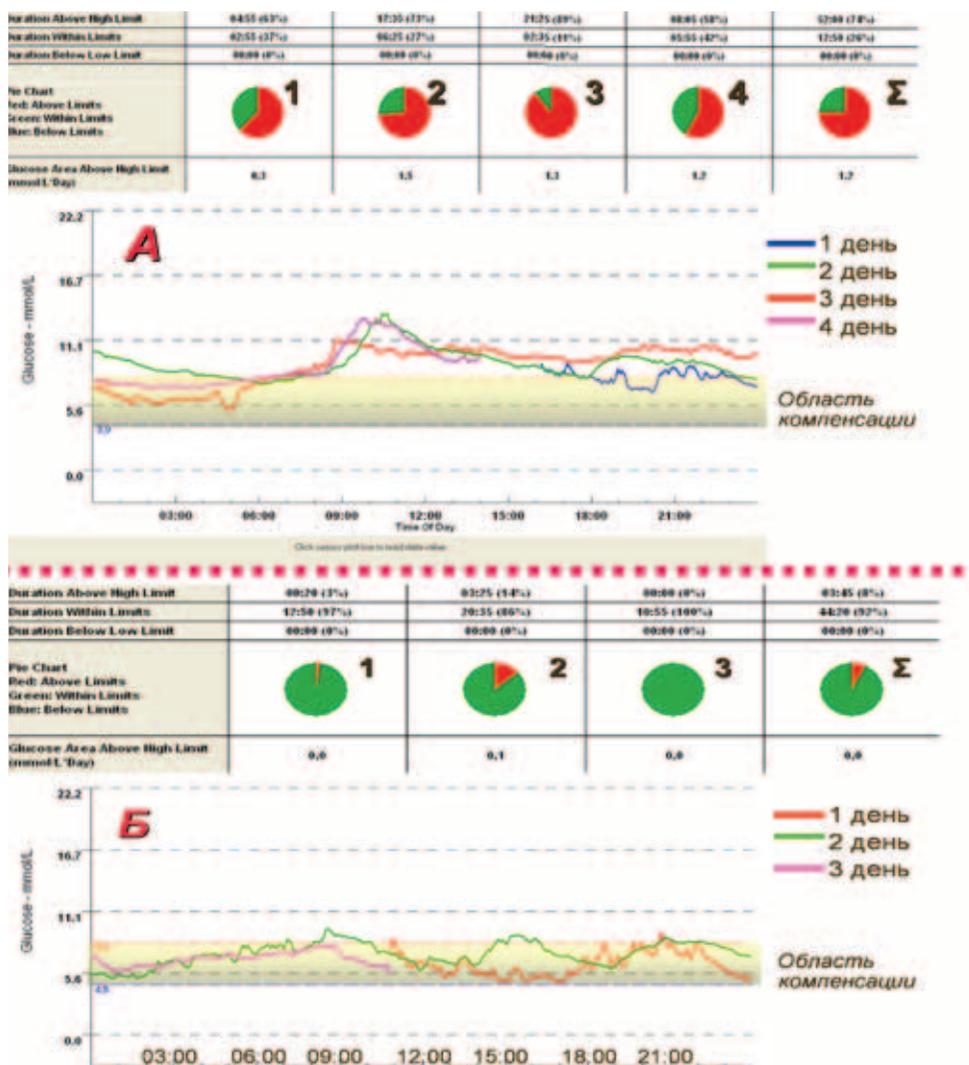
> 25,0 мМоль/л был зарегистрирован у 64 пациентов (85,3%), в среднем составил  $31,4 \pm 2,5$  мМоль/л (рисунок 2).

К концу контрольного исследования у 71 пациента (94,7%) по данным суточного мониторинга гликемии удалось достигнуть компенсации углеводного обмена – минимальных колебаний гликемического профиля в пределах допустимых границ (рисунок 3).

Согласно данным, представленным в таблице 3, к концу лечения отмечена статистически не достоверная тенденция к снижению ИМТ на 4,1%, показатели уровня сахара натощак и постпрандиальной гликемии суммарно по группе статистически достоверно снизились соответственно на 20,4% и 19,6% ( $p < 0,01$ ). Средний показатель  $HbA_{1c}$  при первичном обследовании больных СД 2 типа равнялся  $10,8 \pm 1,1\%$ , к концу контрольного обследования после лечения уровень  $HbA_{1c}$  в целом по группе снизился на 31,5% (до  $7,4 \pm 0,8\%$ ).

Аналогично к концу контрольного срока лечения отмечена статистически достоверная положительная динамика со стороны липидного спектра крови: уровень триглицеридов снизился на 39,1% (от  $2,3 \pm 0,3$  ммоль/л до  $1,4 \pm 0,3$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ); концентрация ХС ЛПВП увеличилась на 27,3% (от  $0,86 \pm 0,04$  ммоль/л до  $1,1 \pm 0,1$  ммоль/л,  $p < 0,01$ ), что суммарно привело к снижению ИА на 41,1% ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, суточное мониторирование уровней гликемии позволяет объективно оценить характер и уровни колебаний гликемического профиля, корректно определить схему лечения СД 2 типа сахароснижающими препа-



**Рисунок 3. Динамика суточного мониторирования гликемического профиля до (А) и после (Б) лечения (6 месяцев) у больного М. 56 лет**

ратами (бигуаниды), а в сочетании с гепатопротекторами (Гептрал, липоевая кислота), гиполипидемическими (фибраты) и антиоксидант-

ными препаратами (Актовегин), добиться эффективной компенсации и предупредить сосудистые осложнения при этой патологии. **ЭФ**

### Список литературы:

- Александров А.А. Недостаточность кровообращения, сахарный диабет и В-блокаторы. РМЖ. 2007, Т15, № 9, 727-730.
- Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Москва. 2003;
- Балаболкин М.И., Кремникова В.М., Клебанова Е.М. Бигуаниды: антигипергликемическое и вазопроTECTИВНОЕ действие. Consilium medicum. 2003, Т 5, № 9, 487-491.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. Москва. 2003.
- Кондратьева Л.В., Исакова М.Р. Пути коррекции патогенетических звеньев при сахарном диабете 2 типа: препараты сульфонилмочевины и бигуаниды. РМЖ. 2007, Т 12, № 22, 1630-1635.
- Мычка В.Б., Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета типа 2. Consilium medicum. 2003, Т 5, № 9, 504-509.
- Califf R.M. Insulin resistance: a global epidemic in need of effective therapies. Eur. Heart J. Supplements. 2003, 5 (Suppl. C), 13-18.
- Curtis J., Wilson C. Preventing type 2 diabetes mellitus. J. Am. Board. Fam. Pract. 2005, 18 (1), 37-43.
- De Groote P., Lamblin N., Mouquet F. and all. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. Eur. Heart J. 2004, 25, 656-662.
- European Heart Journal. 2007, Volum 28, № 1.
- Kahn S.E. The relative contributions of insulin resistance and beta – cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. Diabetologia. 2003, Vol. 46, № 1, 3-19.
- Sowers J.R., Epstein M., Frohlich E.D. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. An Update. Hypertension. 2001, 37, 1053-1059.
- Thrainsdottir I.S., Aspelund T., Hardason T. and all. Glucose abnormalities and heart failure prognosis in population based Reykjavik Study. Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. 2005, 12, 465-471.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br. Med. J. 1988, 317, 703-713).