

Гипогликемия – барьер в достижении гликемического контроля. Значимость самоконтроля гликемии

И.В. Урлаева

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия
md.urlaeva@yandex.ru

Аннотация

Гипогликемия является известным фактором, ограничивающим возможности пациента в достижении адекватного гликемического контроля, а также способным вызвать целый ряд сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Рецидивирующие гипогликемии могут привести к тяжелому, потенциально летальному осложнению сахарного диабета (СД) – нарушению распознавания гипогликемий, увеличивая риск возникновения тяжелой гипогликемии до шести раз. Измерение уровня глюкозы крови является общепринятым компонентом гликемического контроля и одной из стратегий предотвращения гипогликемии, наряду со структурированным обучением пациентов управлению СД и использованием современных сахароснижающих средств. Предотвращение тяжелой гипогликемии может иметь важное значение для предупреждения ССЗ у пациентов с СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипогликемия, глюкометр, нарушение распознавания гипогликемии.

Для цитирования: Урлаева И.В. Гипогликемия – барьер в достижении гликемического контроля. Значимость самоконтроля гликемии. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 7: 40–44. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00087

Hypoglycemia, an obstacle to achieving glycemic control. Importance of blood glucose self-monitoring

Inna V. Urlaeva

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia
md.urlaeva@yandex.ru

Abstract

Hypoglycemia is a well-known factor, limiting the patient's ability to achieve adequate glycemic control, and capable of causing a number of cardiovascular diseases (CVDs). Recurrent hypoglycemia may result in severe, potentially fatal complication of diabetes mellitus (DM), the impaired hypoglycemia awareness, raising the risk of severe hypoglycemia up to six times. Measuring blood glucose levels is a universally accepted component of glycemic control and one of the strategies for prevention of hypoglycemia, along with the structured patient education in DM management and the use of modern hypoglycemic medications. Prevention of severe hypoglycemia may be important for prevention of CVDs in patients with DM.

Key words: diabetes mellitus, hypoglycemia, glucose meter, impaired awareness of hypoglycemia.

For citation: Hypoglycemia, an obstacle to achieving glycemic control. Importance of blood glucose self-monitoring. Clinical review for general practice. 2021; 7: 40–44. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00087

Введение

В рамках знакового исследования Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) были установлены преимущества интенсифицированной инсулинотерапии в сочетании с частым контролем уровня глюкозы в достижении компенсации углеводного обмена и, как следствие, значительного снижения риска развития и степени тяжести осложнений сахарного диабета (СД). Стремление к более строгим целям гликемического контроля в исследовании DCCT привело к увеличению частоты тяжелых гипогликемий в 3 раза [1]. В канадском исследовании InHuro-DM была изучена частота гипогликемии среди пациентов, получающих терапию инсулином или сахароснижающими препаратами, стимулирующими секрецию инсулина. Онлайн-опрос был проведен среди 458 пациентов с СД 2-го типа (СД 2): средний возраст 53,4 года, продолжительность СД 10 лет, HbA_{1c} – 7,1%. Пациентам нужно было ответить на

вопросы о гипогликемических эпизодах за предшествующие 30 дней и 12 мес соответственно. О нетяжелой гипогликемии сообщили 54% пациентов (12,1 случая на человека в год), а о тяжелой гипогликемии – 38% (2,5 случая на человека в год) [2]. В крупном наблюдательном исследовании DIALOG был проведен проспективный анализ частоты тяжелой и подтвержденной нетяжелой гипогликемии у пациентов с СД 1-го типа (СД 1) и СД 2 на инсулинотерапии. Выяснилось, что более чем у 85,3% пациентов с СД 1 (n=1317) и 43,6% пациентов СД 2 (n=1731) на инсулинотерапии возникает по крайней мере один подтвержденный гипогликемический эпизод в течение 30 дней [3]. Пристальное внимание пациентов должно быть обращено к навыкам самоконтроля гликемии с помощью индивидуальных глюкометров. В исследовании с участием 165 взрослых пациентов с СД 2 на инсулинотерапии (средний возраст 67 лет, продолжительность СД 18 лет, HbA_{1c} – 7,6%) был

проведен ретроспективный анализ данных, собранных с индивидуальных глюкометров пациентов. В течение 3-месячного периода у 19% пациентов были эпизоды с уровнем глюкозы крови $\leq 2,5$ ммоль/л (45 мг/дл) и у 82% с гликемией $\leq 3,9$ ммоль/л (70 мг/дл) [4].

Пациенты не всегда сообщают докторам о случаях гипогликемии. Специалистам важно при каждом посещении оценивать частоту, тяжесть и наличие симптомов гипогликемии. В этом отношении интересное исследование проведено в Чехии. Из 663 опрошенных пациентов с СД (средний возраст 42 года, продолжительность СД 17,2 года) 26,17%, скорее всего, скрыли бы гипогликемические явления от своих врачей из-за страха лишения водительских прав [5].

Важным предиктором возникновения повторных гипогликемических эпизодов является наличие гипогликемии в анамнезе. В американском когортном исследовании было выявлено, что гипогликемия, ставшая поводом для амбулаторного посещения врача, увеличивала риск последующей гипогликемии, требующей госпитализации или оказания неотложной помощи, в 3 раза [6]. Согласно результатам исследования DIALOG, прогностическими факторами возникновения гипогликемии были наличие гипогликемии в анамнезе, более двух инъекций инсулина в день, индекс массы тела менее 30 кг/м² и продолжительность инсулинотерапии более 10 лет. Уровень HbA_{1c} не позволял прогнозировать гипогликемию ни при СД 1, ни при СД 2 [3]. Это еще раз подчеркивает, что гипогликемия может возникать при уровнях HbA_{1c}, соответствующих нецелевым значениям гликемического контроля.

Тяжелая гипогликемия

Российские алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД приводят следующее определение тяжелой гипогликемии: тяжелая гипогликемия – это гипогликемия с таким нарушением когнитивных функций (включая потерю сознания, т.е. гипогликемическую кому), которое требует помощи другого лица для купирования [7].

Риск возникновения тяжелой гипогликемии зависит от многих факторов (см. рисунок). Нарушение распознавания гипогликемий ассоциируется с шестикратным повышением риска тяжелой гипогликемии [8]. Риск возникновения тяжелого гипогликемического эпизода увеличивается с увеличением продолжительности СД 1 и в 3 раза выше при продолжительности заболевания более 15 лет по сравнению с продолжительностью заболевания менее 5 лет. Тяжелые эпизоды гипогликемии потенциально опасны для жизни, страх перед такими эпизодами вызывает беспокойство, значительно снижает приверженность пациентов к лечению, а кумулятивные эффекты рецидивирующих гипогликемических состояний ухудшают нейрокогнитивную функцию [9]. Для многих пациентов непосредственный страх перед тяжелой гипогликемией превышает страх поздних осложнений СД, влияет на качество жизни пациентов и их семей.

Факторы риска возникновения тяжелой гипогликемии. Risk factors for experiencing severe hypoglycemia.



Нарушение распознавания гипогликемий

Повторяющиеся эпизоды гипогликемии могут привести к нарушению распознавания гипогликемий, в результате чего для возникновения предвестников гипогликемического состояния требуется более низкий уровень глюкозы в крови. В одном из исследований было выявлено, что у пациентов с СД 1 и нарушением распознавания гипогликемий снижается активность в полосатом теле и лобно-теменной области головного мозга в момент гипогликемического эпизода [10]. Строгое избегание гипогликемии при СД улучшает контррегулирующие реакции, позволяет сместить гликемический порог для активации симпатoadrenalового ответа и, следовательно, восстанавливает способность к распознаванию гипогликемий [11].

Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания

Частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с СД в 2–3 раза выше, чем у людей без СД. Кроме того, ССЗ являются основной причиной преждевременной смерти взрослых с СД [12]. Даже при наличии множества факторов риска СД 2 действует как независимый фактор риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта и смерти. Двадцатилетнее наблюдение, объединившее 13 тыс. мужчин и женщин, показало, что у пациентов с СД 2 риск развития инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта увеличивается в два-три раза, а риск смерти увеличивается в два раза независимо от других известных факторов риска ССЗ [13]. Результаты финского исследования продемонстрировали, что риск ИМ у пациентов с СД 2 эквивалентен риску у людей без диабета ИМ в анамнезе [14]. По данным другого исследования, у пациентов с СД смертность в течение 5 лет после перенесенного ИМ вдвое превышает таковую у лиц без СД и может достигать 50% [15]. Независимо от возраста пациенты с СД 1 имеют более высокую смертность от ИБС по сравнению с населением в целом [16].

Какие патофизиологические механизмы лежат в основе развития макрососудистых осложнений СД? Известно, что гипергликемия, среди различных других

факторов, усиливает окислительный стресс, который запускает внутриклеточную молекулярную передачу сигналов, что способствует гиперкоагуляции и увеличению количества конечных продуктов гликирования и медиаторов воспаления. Тем самым гипергликемия вносит значительный вклад в атеросклеротические изменения и сложный патогенез макрососудистых осложнений СД [17]. В то же время интенсивный гликемический контроль может увеличить риск ССЗ и смертность из-за гипогликемии. Гипогликемия вызывает высвобождение глюкагона и катехоламинов, состояние повышенной прокоагулянтной активности, проатеротромботические реакции, эндотелиальную дисфункцию и является причиной электрофизиологических изменений сердца, в частности, сглаживания или инверсии зубца Т, удлинения интервала QT, депрессии сегмента ST [18]. Экспериментально вызванная гипогликемия у людей с СД 1 приводила к проаритмогенной реполяризации сердца с заметным удлинением интервала QT с поправкой на частоту сердечных сокращений [19]. В метаанализе 6 исследований с 903 510 участниками были сопоставлены данные когортных исследований для оценки связи между тяжелой гипогликемией и сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с СД 2. Сообщалось о двукратном повышении риска сердечно-сосудистых событий среди пациентов, перенесших тяжелую гипогликемию (относительный риск 2,05, 95% доверительный интервал 1,74–2,42, $p < 0,001$) [20]. Возможность предотвращения макрососудистых осложнений, несомненно, предполагает глобальный подход с изменением образа жизни пациента, коррекцией модифицируемых факторов риска, персонализированным подходом к выбору сахароснижающей терапии и целей лечения.

Значимость самоконтроля гликемии

Гликированный гемоглобин HbA_{1c} является одним из основных показателей контроля углеводного обмена. Информация в реальном времени, получаемая при глюкометрии, представляет собой важное дополнение к HbA_{1c}, поскольку позволяет дифференцировать гликемические отклонения (пре- и постпрандиальную гипергликемию, гипогликемию) и на этом основании корректировать дозы инсулина, делать выводы о влиянии диеты, физической нагрузки на гликемию. Таким образом, самоконтроль гликемии – важный параметр управления СД, имеющий, в конечном счете, огромное значение для мотивации пациента, увеличения продолжительности жизни, снижения инвалидизации, улучшения качества жизни.

Увеличение частоты измерений гликемии в день было тесно связано с более низким HbA_{1c} во всех возрастных группах, у пациентов как на помповой инсулинотерапии, так и на интенсифицированной инсулинотерапии с помощью многократных инъекций [21]. Самоконтроль глюкозы крови позволяет избегать, а также своевременно распознавать и лечить гипогликемию. В крупном многоцентровом исследовании, вклю-

чающем 24 500 пациентов из Германии и Австрии, частота самоконтроля гликемии была ассоциирована с лучшим метаболическим контролем (снижение HbA_{1c} на 0,26% для одного дополнительного измерения в день). Снижение HbA_{1c} с увеличением частоты глюкометрии было более выражено у пациентов с СД 1, получавших интенсифицированную инсулинотерапию (снижение HbA_{1c} на 0,32% для одного дополнительного измерения в день). У пациентов с СД 2, получающих терапию инсулином, более частые измерения глюкозы крови были связаны со снижением HbA_{1c} на 0,16% для одного дополнительного измерения в день [22].

Современная терапия СД рассматривается исключительно в фокусе сотрудничества пациента и врача. Обучение самоконтролю при СД – это обязательное условие профилактики и успешного лечения осложнений СД, совместный и непрерывный процесс, предназначенный для получения знаний, развития навыков и способностей, необходимых для управления СД. В систематическом обзоре был оценен эффект 118 различных программ обучения принципам управления заболеванием у пациентов с СД 2 в достижении лучшего гликемического контроля. В 61,9% произошли значительные изменения HbA_{1c} после обучения: общее среднее снижение HbA_{1c} составило 0,74 и 0,17 для экспериментальной и контрольной групп соответственно [23]. Для пациентов с СД 2, не получающих терапию инсулином, имеет преимущества структурированный самоконтроль гликемии, в котором четко определены время и частота измерения глюкозы крови. По данным метаанализа, в рандомизированных клинических исследованиях, сравнивающих структурированный и неструктурированный самоконтроль гликемии (757 и 750 пациентов соответственно), с учетом того, что при структурированном самоконтроле гликемии данные использовались для коррекции сахароснижающей терапии в соответствии с алгоритмом, разница HbA_{1c} между группами в конце исследования составляла – 0,27% (95% доверительный интервал -0,49–0,04%, $p < 0,018$) [24].

На приверженность к лечению у пациентов с СД влияет удобство коммуникации врача и пациента, возможность связи через мобильный телефон и компьютер. В пилотном исследовании оценка в реальном времени данных об уровне глюкозы крови, полученных специалистом с помощью электронной программы, передающей данные с индивидуального глюкометра пациента, снизила вероятность гипогликемии на 18% [25].

Обращает на себя внимание новая разработка для эффективного управления СД – глюкометр Contour Plus One (Контур Плюс Уан). Современные технологии позволяют взглянуть на самоконтроль гликемии в новом свете. Технология «Умная подсветка» помогает пользователю интерпретировать результаты и избежать ошибок при определении гликемических отклонений с помощью цветового индикатора: показания глюкозы крови находятся в пределах диапазона целевого значения (зеленый), выше (желтый) или ниже (красный).

С помощью технологии «Второй шанс» появилась возможность в течение 60 с нанести на ту же тест-полоску образец крови и повторно измерить уровень глюкозы, если первого образца оказалось недостаточно, что позволяет предотвратить излишний расход тест-полосок. Память глюкометра способна сохранить 800 последних результатов измерений без потери данных. Глюкометр демонстрирует высокую точность в лабораторных и клинических условиях (превосходит минимальные требования стандарта ISO 15197:2013) [26].

Глюкометр Contour Plus One с помощью Bluetooth синхронизируется с бесплатным русскоязычным мобильным приложением Contour Diabetes. «Умная система» отслеживает показатели гликемии для обнаружения тенденций с помощью функции «Мои тенденции» и структурирования самоконтроля гликемии, создавая персонализированный профиль пользователя.

В приложении можно редактировать метки о приеме пищи, лекарственных препаратах, физической нагрузке, благодаря чему у пользователей появляется дополнительная возможность оценить их взаимосвязь и принять более осознанное решение о необходимости коррекции сахароснижающей терапии или изменения образа жизни. Большим шагом к повышению приверженности пациентов с СД к терапии стала возможность через приложение предоставлять детализированный отчет врачу. Это позволяет специалисту объективно оценивать и своевременно корректировать лечение и служит мотивацией пациентов к повышению уровня знаний о своем заболевании.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S et al. 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; 329 (14): 977–86. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401
2. Ratzki-Leeuw A, Harris SB, Mequanint S et al. Real-world crude incidence of hypoglycemia in adults with diabetes: Results of the In-Hypo-DM Study, Canada. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018; 6 (1): e000503. DOI: 10.1136/bmjdr-2017-000503
3. Cariou B, Fontaine P, Eschwege E et al. Frequency and predictors of confirmed hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus patients in a real-life setting: results from the DIALOG study. *Diabetes Metab* 2015; 41 (2): 116–25. DOI: 10.1016/j.diabet.2014.10.007
4. Malkani S, Kotwal A. Frequency and Predictors of Self-Reported Hypoglycemia in Insulin-Treated Diabetes. *J Diabetes Res* 2017; 2017: 7425925. DOI: 10.1155/2017/7425925
5. Silbert R, Salcido-Montenegro A, Rodriguez-Gutierrez R et al. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. *Curr Diab Rep* 2018; 18 (8): 53. DOI: 10.1007/s11892-018-1018-0
6. Misra-Hebert AD, Pantalone KM, Ji X et al. Patient Characteristics Associated With Severe Hypoglycemia in a Type 2 Diabetes Cohort in a Large, Integrated Health Care System From 2006 to 2015. *Diabetes Care* 2018; 41 (6): 1164–71. DOI: 10.2337/dc17-1834
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып., дополн. М.: УП ПРИНТ, 2019. DOI: 10.14341/DM221S1
[Standards of specialized diabetes care. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 9th Edition (revised). Moscow: UP PRINT, 2019. DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian).]
8. Geddes J, Schopman JE, Zammit NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25 (4): 501–4. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02413.x
9. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50 (6): 1140–7. DOI: 10.1007/s00125-007-0599-y
10. Hwang JJ, Parikh L, Lacadie C et al. Hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes suppresses brain responses to hypoglycemia. *J Clin Invest* 2018; 128 (4): 1485–95. DOI: 10.1172/JCI97696
11. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies [published correction appears in *Lancet*. 2010; 376 (9745): 958. Hillage HL [corrected to Hillege HL]]. *Lancet* 2010; 375 (9733): 2215–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9
12. Rickels MR. Hypoglycemia-associated autonomic failure, counter-regulatory responses, and therapeutic options in type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1454 (1): 68–79. DOI: 10.1111/nyas.14214
13. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2004; 164 (13): 1422–6. DOI: 10.1001/archinte.164.13.1422
14. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339 (4): 229–34. DOI: 10.1056/NEJM199807233390404
15. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287 (19): 2570–81. DOI: 10.1001/jama.287.19.2570
16. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003; 46 (6): 760–5. DOI: 10.1007/s00125-003-1116-6
17. Huang D, Refaat M, Mohammedi K et al. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 7839101. DOI: 10.1155/2017/7839101
18. Davis IC, Ahmadzadeh I, Randell J et al. Understanding the impact of hypoglycemia on the cardiovascular system. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2017; 12 (1): 21–33. DOI: 10.1080/17446651.2017.1275960
19. Sommerfield AJ, Wilkinson IB, Webb DJ, Frier BM. Vessel wall stiffness in type 1 diabetes and the central hemodynamic effects of acute hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293 (5): E1274–E1279. DOI: 10.1152/ajpendo.00114.2007
20. Goto A, Arah OA, Goto M et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013; 347: f4533. DOI: 10.1136/bmj.f4533

21. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care* 2013; 36 (7): 2009–14. DOI: 10.2337/dc12-1770
22. Schütt M, Kern W, Krause U et al. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multi-center analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114 (7): 384–8. DOI: 10.1055/s-2006-924152
23. Chvala CA, Sherr D, Lipman RD. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the effect on glycemic control. *Patient Educ Couns* 2016; 99 (6): 926–43. DOI: 10.1016/j.pec.2015.11.003
24. Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, Scavini M. Effects of Structured Versus Unstructured Self-Monitoring of Blood Glucose on Glucose Control in Patients With Non-insulin-treated Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Sci Technol* 2018; 12 (1): 183–9. DOI: 10.1177/1932296817719290
25. Downing J, Bollyky J, Schneider J. Use of a Connected Glucose Meter and Certified Diabetes Educator Coaching to Decrease the Likelihood of Abnormal Blood Glucose Excursions: The Livongo for Diabetes Program. *J Med Internet Res* 2017; 19 (7): e234. DOI: 10.2196/jmir.6659
26. Bailey T et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11 (4): 736–43.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Урлаева Инна Владимировна – канд. мед. наук, доцент клинической функциональной и ультразвуковой диагностики, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: md.urlaeva@yandex.ru

Inna V. Urlaeva – Cand. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: md.urlaeva@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2021