

РОЛЬ САМОКОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

В настоящее время доказано, что гипогликемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом. В статье рассматриваются потенциальные механизмы воздействия гипогликемии на сердечно-сосудистую систему и вопросы самоконтроля гликемии при сахарном диабете.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипогликемия, сердечно-сосудистый риск, контроль гликемии.

O.A. SHATSKAYA, PhD in medicine, S.S. KUKHARENKO, PhD in medicine
Endocrinology Scientific Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Glycaemia self-control role in prevention of cardiovascular diseases in diabetes mellitus patients

Currently glycaemia is proved to be an independent risk factor of cardiovascular events in diabetes mellitus patients. The article considers potential hypoglycaemia action mechanisms on the cardiovascular system and glycaemia self-control issues in diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus, hypoglycaemia, cardiovascular risk, glycaemia control.

Высокие темпы роста заболеваемости и распространенности сахарного диабета (СД) за последние годы достигли масштабов эпидемии. Согласно данным Международной федерации диабета в 2015 г., в мире зарегистрировано 415 млн человек, страдающих СД, по прогнозам экспертов, к 2040 г. это число увеличится до 642 млн [1].

СД является хроническим прогрессирующим заболеванием с высоким риском развития микро- и макрососудистых осложнений. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности больных СД, при этом средняя продолжительность жизни сокращается на 7,5 года у мужчин и на 8,2 года у женщин [2].

Течение СД часто осложняется высоким риском возникновения гипогликемии, которая является значимым предиктором сердечно-сосудистых событий, неблагоприятных клинических исходов и смертности у пациентов с СД 2-го типа [3–6]. По данным Connelly K.A. et al., в 2011 г. около 282 тыс. обращений в отделения неотложной медицинской помощи было связано с гипогликемией у больных СД [7]. Метаанализ проспективных и ретроспективных когортных исследований продемонстрировал, что тяжелая гипогликемия связана с высоким риском фатальных сердечно-сосудистых событий у больных с СД 2-го типа (ОР 2,05; 95% ДИ 1,74–2,42, $p < 0,001$) [8]. При СД 1-го типа 6–10% смертей являются результатом бессимптомных нарушений ритма и проводимости сердца [9, 10]. В крупномасштабных исследованиях ACCORD, ADVANCE, VADT было показано, что интенсивный контроль глюкозы с достижением целевого значения гликированного гемоглобина сопровождался увеличением частоты гипогликемических эпизодов, риском возникновения тяжелой гипогликемии и высокой летальностью [11–13].

КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПОГЛИКЕМИЙ

Американская диабетическая ассоциация выделяет следующие типы гипогликемии: тяжелая гипогликемия (требуется помощь посторонних лиц для купирования эпизода); документированная симптоматическая гипогликемия (имеются типичные симптомы гипогликемии при уровне гликемии $\leq 3,9$ ммоль/л); бессимптомная гипогликемия (отсутствуют клинические признаки гипогликемии при уровне глюкозы $\leq 3,9$ ммоль/л); вероятная симптоматическая гипогликемия (симптомы гипогликемии, не подтвержденные определением глюкозы в крови) и относительная гипогликемия (типичные симптомы гипогликемии при нормальном уровне глюкозы в крови) [14].

ФАКТОРЫ РИСКА ГИПОГЛИКЕМИИ

Чаще всего эпизоды гипогликемии возникают у пациентов на инсулинотерапии или получающих препараты сульфонилмочевины. Другими факторами риска являются пожилой возраст и когнитивные нарушения, почечная и печеночная недостаточность, длительность сахарного диабета, пропущенные или нерегулярные приемы пищи, автономная нейропатия, длительная физическая нагрузка, перенесенные эпизоды гипогликемии, больные с нарушенным распознаванием гипогликемии [7].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Взаимосвязь между неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и гипогликемией широко изучается, и уже определены потенциальные механизмы, объясняю-

щие негативное влияние гипогликемии на сердечно-сосудистую систему. Гипогликемия может приводить к нарушению электрической активности миокарда и вызвать нарушение коронарного кровотока, жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости сердца [15]. В первую очередь это связано с активацией симпатической нервной системы, которая является защитной реакцией на гипогликемию. Катехоламины оказывают непосредственное влияние на сердечно-сосудистую систему, увеличивая сократимость миокарда, ударный объем, сердечный выброс и, следовательно, потребность миокарда в кислороде. Это может индуцировать ишемию миокарда у больных с ИБС в анамнезе.

Во время гипогликемии возникает нарушение процессов реполяризации миокарда с удлинением интервала QT, что также является причиной развития нарушений ритма сердца (желудочковая экстрасистолия, неустойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий) и независимым предиктором внезапной смерти [16–18]. Избыток катехоламинов и гиперинсулинемия могут также вызвать гипокалиемию и увеличить внутриклеточную концентрацию кальция (Ca²⁺). Это может привести к замедлению и асинхронизации процесса реполяризации в кардиомиоцитах, электрической негомogeneity миокарда и возникновению нарушений ритма сердца [19].

Известно, что гипогликемия влияет на агрегацию тромбоцитов и изменяет некоторые компоненты воспалительного каскада. Гипогликемия резко увеличивает экспрессию P-селектина (маркер активации тромбоцитов), фибриногена и фактора VIII наряду с уменьшением экспрессии ингибитора активатора плазминогена-1. Нарушение баланса фибринолитической системы и усиление агрегации тромбоцитов и моноцитов способствуют увеличению частоты острых ишемических событий, наблюдаемых у пациентов с СД и гипогликемией [20].

Течение СД часто осложняется высоким риском возникновения гипогликемии, которая является значимым предиктором кардиоваскулярных событий, неблагоприятных клинических исходов и смертности у пациентов с СД 2-го типа

Во время гипогликемии повышается уровень циркулирующих воспалительных маркеров, таких как CD40, CD40-лиганд, интерлейкин-6, С-реактивный белок, а также маркеров окислительного стресса, провоспалительных и атеротромботических биомаркеров (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, VEGF, ФНО- α) [21]. Эндотелиальная дисфункция является ранним предиктором субклинического атеросклероза. Sommerfield et al. показали, что у больных СД 1-го типа гипогликемия приводит к снижению жесткости артериальной стенки и индекса аугментации, который является независимым предиктором смертности [22]. Комбинированное воздействие эндотелиальной дисфункции, воспалительных биомаркеров и нарушений свертывания крови повышает риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Таблица. Рекомендуемая частота самоконтроля гликемии

| Тип СД, терапия | Частота самоконтроля |
|--|---|
| СД 1-го типа | Не менее 4 раз ежедневно |
| СД 2-го типа в дебюте заболевания и при декомпенсации заболевания | Ежедневно несколько раз |
| СД 2-го типа, интенсифицированная инсулинотерапия | Не менее 4 раз ежедневно |
| СД 2-го типа, пероральная сахароснижающая терапия, добавление агонистов рецепторов ГПП-1 и/или базального инсулина | Не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль в неделю (не менее 4 раз в сутки) в неделю |
| СД 2-го типа, готовые смеси инсулина | Не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль в неделю (не менее 4 раз в сутки) в неделю |
| СД 2-го типа, диетотерапия | 1 раз в неделю в разное время суток |
| СД любого типа во время беременности | Не менее 7 раз в сутки (перед едой и через 1 ч после приема пищи, на ночь, при необходимости в 3 и 6 ч) |

КОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ

Основной задачей для предупреждения гипогликемий, замедления прогрессирования СД и связанных с ним осложнений является достижение оптимального гликемического контроля. Мониторинг эффективности сахароснижающей терапии осуществляется по уровню гликозилированного гемоглобина каждые 3 месяца. Однако данный показатель не отражает вариабельности гликемии в течение суток, показатели гликемии перед основными приемами пищи и после еды, наличие и частоту эпизодов гипогликемии, поэтому ежедневный самоконтроль гликемии имеет важное значение для больных СД.

Исследование уровня гликемии следует проводить достаточно часто, поскольку частота определений глюкозы крови коррелирует с эффективностью гликемического контроля [23]. Самоконтроль гликемии позволяет оценить не только гликемический профиль в течение суток, но и вариабельность гликемии в ответ на изменения в питании, физическую нагрузку, оценить эффективность сахароснижающей терапии, влияние интеркуррентных заболеваний, стресса и других факторов на показатели гликемии. Частота самоконтроля зависит от типа СД, сахароснижающей терапии и степени компенсации углеводного обмена (табл.) [24].

ГЛЮКОМЕТРЫ

Для самоконтроля гликемии применяют глюкометры – портативные системы контроля уровня глюкозы в крови. В настоящее время на рынке представлен большой ассортимент глюкометров, которые делятся на фотометрические и электрохимические. Основными фермен-

тами, используемыми в глюкометрах, являются глюкозооксидаза и глюкозодегидрогеназа. В фотометрических глюкометрах ферменты, взаимодействуя с глюкозой крови, изменяют цвет тестовой зоны тест-полоски пропорционально уровню гликемии и с помощью спектрометра регистрируется изменение окраски. Чем ярче цвет, тем выше уровень глюкозы крови. В большинстве электрохимических систем измеряется сила тока, возникающая в ходе химической реакции между ферментом тестовой зоны и глюкозой крови (рис. 1).

При выборе глюкометра необходимо обращать внимание на точность прибора. В соответствии с требованиями стандарта ISO 15197-2013 более 95% результатов определения глюкозы крови с помощью глюкометра должны быть в пределах $\pm 0,8$ ммоль/л для уровня глюкозы крови $< 5,6$ ммоль/л и $\pm 15\%$ для уровней глюкозы крови $\geq 5,6$ ммоль/л от результатов измерения эталонным лабораторным методом [25].

На результат исследования может влиять ряд факторов:

- неправильное кодирование глюкометра;

- нарушение условий хранения и истекший срок годности тест-полосок;
- температура окружающей среды (точность прибора снижается при температуре ниже $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ и выше $45\text{ }^{\circ}\text{C}$);
- несоблюдение правил гигиены перед проведением теста (из фруктов на кожу может попадать глюкоза и искажать результат);
- обработка кожи спиртом может также повлиять на результат;
- гематокрит (наиболее точно большинство тест-полосок работает при гематокрите в диапазоне 30–55%);
- необходимо учитывать прием лекарственных препаратов, содержащих другие углеводы (мальтоза, ксилоза, галактоза, икодекстрин).

Исследование уровня гликемии следует проводить достаточно часто, поскольку частота определений глюкозы крови коррелирует с эффективностью гликемического контроля

Рисунок 1. Электрохимическая технология глюкометра

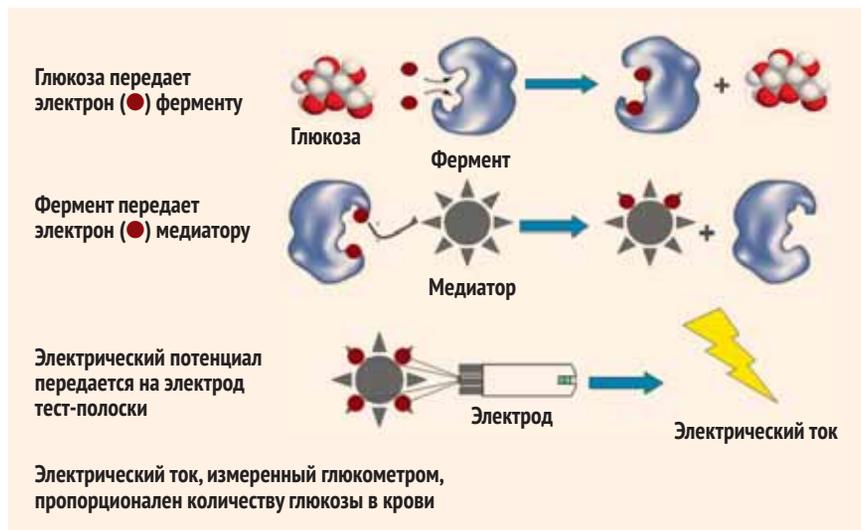
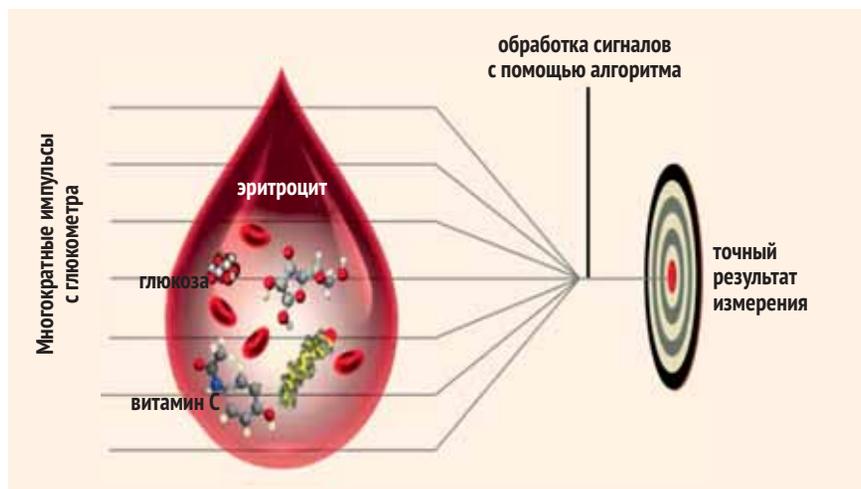


Рисунок 2. Мультиимпульсная технология



Особый интерес представляет глюкометр, который благодаря высокой точности результатов измерений повышает эффективность управления СД.

Повысить точность измерения позволяет мультиимпульсная технология, которая использует для анализа образца несколько электрических импульсов, то есть происходит многократная оценка одной капли крови, при этом точность измерения сравнима с лабораторной. Это дает более полную картину, чем результат одиночного измерения, и позволяет компенсировать влияние различных факторов на результат измерения (рис. 2).

Использование технологии «Без кодирования» означает, что прибор сам автоматически кодируется при введении тест-полоски, это сокращает время на проведение теста, снижает риск ошибок при получении результатов и расчете дозы вводимого инсулина и, соответственно, снижает риск возникновения эпизодов гипо- и гипергликемий.

Тест-полоска с устойчивым к действию неглюкозных сахаров и кислорода ферментом флавинадениндинуклеотид-глюкозодегидрогеназой (ФАД-ГДГ) и новым медиатором обеспечивает отсутствие интерференции с мальтозой и галактозой, способствует высокой скорости передачи электрического потенциала. Тест-полоски остаются стабильными при разнообразной температуре хране-

ния – от 0 до 30°, минимизируются ошибки измерений, обусловленные высокой концентрацией в крови некоторых веществ (парацетамол, аскорбиновая кислота, мочевая кислота, билирубин, холестерин, триглицериды). Медиатор также помогает легко и точно фиксировать показания глюкозы в крови даже при низком уровне гликемии. В патентованный алгоритм прибора заложены математические формулы, с помощью которых рассчитывается итоговый результат.

Преимуществами системы самоконтроля являются также технология капиллярного всасывания крови тест-полоской с детектором недозаполнения, маленький объем капли крови (0,6 мкл) для проведения теста, быстрое время измерения (5 с), система корректировки результата в зависимости от значения гематокрита крови. Память прибора рассчитана на 480 измерений.

В работе с глюкометром можно использовать два режима: основной и расширенный. Основной режим позволяет получить краткую информацию о повышенных и пониженных значениях за 7 дней, среднее значение за 14 дней. Расширенный режим, кроме вышеперечислен-

ных опций, позволяет установить метки «До еды» и «После еды», узнать среднее значение гликемии за 7 и 30 дней, среднее значение до и после еды за 30 дней, настроить напоминания о проведении тестирования, установить личные настройки высоких и низких значений.

Во время гипогликемии возникает нарушение процессов реполяризации миокарда с удлинением интервала QT, что также является причиной развития нарушений ритма сердца (желудочковая экстрасистолия, неустойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий) и независимым предиктором внезапной смерти

Таким образом, самоконтроль гликемии с использованием современных моделей глюкометров позволит комфортно и безопасно достигнуть целей лечения, снизить риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений и увеличить продолжительность и качество жизни больных сахарным диабетом.



ЛИТЕРАТУРА

1. Официальный сайт Всемирной Организации Здравоохранения [Электронный ресурс]. URL: www.who.int/ru/.
2. Emerging Risk Factors Collaboration. Seshasai SRK, Kaptoge S, Thompson A et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*, 2011, 364: 829–841. doi: 10.1056/NEJMoa1008862.
3. Bedenis R, Price AH, Robertson CM et al. Association between severe hypoglycemia, adverse macrovascular events, and inflammation in the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*, 2014, 37: 3301–3308. doi: 10.2337/dc14-0908.
4. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care*, 2012, 35: 1897–1901. doi: 10.2337/dc11-2054.
5. Mellbin LG, Rydén L, Riddle MC et al. ORIGIN Trial Investigators. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J*, 2013, 34: 3137–3144. doi: 10.1093/eurheartj/ehd332.
6. Zoungas S, Patel A, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1410–1418. doi: 10.1056/NEJMoa1003795.
7. Connelly KA, Yan AT, Leiter LA, Bhatt DK, Verta S. Cardiovascular Implications of Hypoglycemia in Diabetes Mellitus. *Circulation*, 2015, 132: 2345–2350. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015946.
8. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMI*, 2013, 347: f4533. doi: 10.1136/bmj.f4533.
9. Tanenberg RJ, Newton CA, Drake AJ, III Confirmation of hypoglycemia in the «dead-in-bed» syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. *Endocr Pract*, 2010, 16: 244–248. doi: 10.4158/EP09260.CR.
10. Cryer PE. Death during intensive glycemic therapy of diabetes: Mechanisms and implications. *Am J Med*, 2011, 124: 993–6. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.08.008.
11. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2009, 360: 129–139. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
12. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*, 2011, 364: 818–828. doi: 10.1056/NEJMoa1006524.
13. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B et al; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2560–2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
14. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*, 2013, 36: 1384–1395. doi: 10.2337/dc12-2480.
15. Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, et al. Vital signs, QT prolongation, and newly diagnosed cardiovascular disease during severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2014, 37: 217–225. doi: 10.2337/dc13-0701.
16. Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, Lins PE. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med*, 1999, 246: 299–307. PMID: 10475998.
17. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA*, 2003, 289: 2120–2127. doi: 10.1001/jama.289.16.2120.
18. Nordin C. The proarrhythmic effect of hypoglycemia: evidence for increased risk from ischemia and bradycardia. *Acta Diabetol*, 2014, 51: 5–14. doi: 10.1007/s00592-013-0528-0.
19. Zhang Y, Han H, Wang J, Wang H, Yang B, Wang Z. Impairment of human ether- α -go-related gene (HERG) K⁺ channel function by hypoglycemia and hyperglycemia. Similar phenotypes but different mechanisms. *J Biol Chem*, 2003, 278: 10417–10426. doi: 10.1074/jbc.M211044200.
20. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*, 2005, 54: 2430–2435. PMID: 16046311.
21. Bedenis R, Price AH, Robertson CM, Morling JR. Association between severe hypoglycemia, adverse macrovascular events, and inflammation in the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*, 2014, 37: 3301–3308. doi: 10.2337/dc14-0908.
22. Sommerfield AJ, Wilkinson IB, Webb DJ, Frier B M. Vessel wall stiffness in type 1 diabetes and the central hemodynamic effects of acute hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 293: E1274–E1279. doi: 10.1152/ajpendo.00114.2007.
23. Healy SJ, Dungan KM. Monitoring Glycemia in Diabetes. *Med Clin N Am*, 2015, 99: 35–45. doi: 10.1016/j.mcna.2014.08.017.
24. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. М.: УП ПРИНТ, 2017.
25. Официальный сайт Международной организации по стандартизации [Электронный ресурс]. URL: <http://www.iso.org>.