



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

Проф. д-р М. Боянов, дмн, гл. редактор
Проф. д-р Цв. Танкова, дмн, Доц. д-р И. Цинликов, дм
Доц. д-р К. Тодорова, дм

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Списанието се обработва в БД

БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.

Endokr. zabol.

Год. XLVIII

2019

Брой 3

**КЛИНИЧНИ ЦЕЛИ ПРИ ИНТЕРПРЕТИРАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ
ОТ ПРОДЪЛЖИТЕЛНОТО ГЛЮКОЗНО МОНИТОРИРАНЕ –
ПРЕПОРЪКИ ОТ МЕЖДУНАРОДНИЯ КОНСЕНСУС ОТНОСНО
„ВРЕМЕТО В НОРМОГЛИКЕМИЯ“ (2019 Г.)**

Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* Publish Ahead of Print, published online June 8, 2019; <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>

Технологиите за продължително глюкозно мониториране навлизат все по-широко в практиката. Досега обаче не бяха утвърдени точни правила как да се интерпретират резултатите, след като данните от устройството се свалят за разчитане. Всеки лекар сам трябваше да тълкува видимите глюкозни екскурзии и емпирично да преоцени терапията на пациента, повече на базата на вътрешната си интуиция на експерт или специалист, отколкото уповавайки се на точни критерии. Това обяснява, поне донякъде, защо тези устройства и до днес не се използват с увереност нито от лекаря, нито от пациента; съответно, ползата от поставянето на такова устройство не е напълно ясна за лекаря, а той от своя страна не може да мотивира пациента. От 2012 г. датират опитите за определяне на някакви цели при интерпретиране на данните от продължителното глюкозно мониториране. Така през 2019 г. експертите, на базата на своя клиничен опит, достигат до дефинирането на още няколко прицелни точки при лечението на захарния диабет, които в бъдеще все по-често ще намират място в рутинната практика, редом до гликирания хемоглобин, кръвната захар на гладно и постпрандиално. Известни са слабите страни на показателя гликиран хемоглобин – той показва една средна стойност на кръвната захар предходните 2-3 месеца, но не и глюкозните екскурзии всеки ден (*т.нар. глюкозна вариабилност, която е основен увреждащ фактор в патогенезата на съдовите усложнения при диабет*); не е приложим при хемоглобинопатии, при различните анемични синдроми става фалшивонегативен или фалшивоположителен (*при терминална бъбречна недостатъчност е почти невъзможно да се интерпретира, освен ако не надхвърля 9-10% – бел. реф.*); при бременност е само индиректен показател с второстепенна роля за оценка на кръвнозахарния контрол.

Някои недостатъци на устройствата за продължително глюкозно мониториране са възможността за неточност (ако пациентът закъснее с отбелязването на кръвната захар, измерена с глюкомер, особено в ситуации на хипо- и хипергликемия); някои от тях причиняват локална алергична реакция; не са еднакво достъпни за всички във всички страни по света; могат да предизвикат тревожност при някои пациенти поради технологични трудности или поради непрекъснатото проследяване на показателите.

От определящо значение е устройството да може да измерва кръвната захар за поне 14 дни. Твърде краткото проследяване, например само 1 седмица, не предоставя достъчно информация. Освен това в проучванията са сравнявани данните на пациенти, проследяващи кръвната си захар непрекъснато 14 дни с измерения гликиран хемоглобин, и е намерена много добра корелация между двете. Измерванията за период от 14 дни корелират и с показателя „време в прицелни граници на кръвната захар“ („време в нормогликемия“). При пациентите със захарен диабет тип 1 тези корелации са по-слаби, но няма изгледи да се подобрят при по-продължително проследяване от 14 дни. Именно при тези пациенти обаче кръвнозахарният контрол може да бъде значително затруднен с голяма глюкозна вариабилност в различните дни и в тези случаи може да се опита по-продължително мониториране, например за 4 седмици.

При създаването на този международен консенсус са включени и пациенти със захарен диабет, както и експерти от различни части на света, за да може създадените нови критерии за добър гликемичен контрол да бъдат реални, постижими, добре обмислени и да могат да се постигнат без прекомерен риск от хипогликемия. Критериите за добър контрол на захарния диабет при продължително глюкозно мониториране са представени в табл. 1.

Работната група приема следните прицелни стойности на кръвната захар – между 3,9 и 10 mmol/l за пациенти със захарен диабет тип 1 и тип 2 и между 3,5 и 7,8 mmol/l – по време на бременност. Също така има някои разлики за отделните подгрупи пациенти относно процента време, прекаран извън нормогликемия (по-малко стриктен контрол при по-възрастните пациенти – табл. 2); различни са и целите при бременните със захарен диабет тип 1 и тип 2 (табл. 2).

Таблица 1

	Стойности на кръвната захар
Време в изразена хипергликемия	> 13,9 mmol/l
Време в хипергликемия (време над прицелния диапазон)	10,1-13,9 mmol/l
Време в нормогликемия	3,9-10,0 mmol/l
Време в хипогликемия (време под прицелния диапазон)	3,0-3,8 mmol/l
Време в тежка, клинично значима хипогликемия	< 3,0 mmol/l
Глюкозна вариабилност	≤ 36%
Период, в който устройството е активно	Препоръчва се данните да се интерпретират, ако е налична информация за поне 70% от деня
Брой дни на носене на устройството	Препоръката е за 14 дни
Средна стойност на кръвната захар	

Таблица 2. Препоръки за прицелните стойности на кръвната захар при възрастни пациенти със захарен диабет тип 1 и тип 2 и при бременни със захарен диабет тип 1 и тип 2 – в проценти

	Прицелен диапазон – време в нормогликемия	%	Време в хипогликемия	%	Време в хипергликемия	%
Тип 1/тип 2 ЗД	3,9-10,0 mmol/l	> 70% от деня* > 16 часа и 48 мин на ден	< 3,9 mmol/l < 3 mmol/l	< 4% < 1%	> 10 mmol/l > 13,9 mmol/l	< 25% < 5%
По-възрастни пациенти/по-рискови	3,9-10 mmol/l	> 50% > 12 часа на ден	< 3,9 mmol/l	< 1%	> 13,9 mmol/l	< 10%
ЗДТ1 – по време на бременност	3,5-7,8 mmol/l	> 70% ** > 16 часа и 48 мин на ден	< 3,5 mmol/l < 3 mmol/l (под 15 мин на ден общо)	< 4% < 1%	> 7,8 mmol/l	< 25%
ЗДТ2 – по време на бременност и гестационен ЗД	3,5-7,8 mmol/l	Виж в текста	< 3,5 mmol/l < 3 mmol/l	Виж в текста	> 7,8 mmol/l	Виж в текста
<p>*Всяко повишаване на процента „време в нормогликемия“ с 5% при възрастни, небременни пациенти в относително добро здраве води до клинично значими ползи при пациентите със ЗДТ1 и ЗДТ2.</p> <p>**Всяко повишаване на „времето в нормогликемия“ с 5% е свързано с клинично значими ползи за бременните със захарен диабет тип 1. Физиологично кръвната захар е по-ниска по време на бременност при здрави жени без диабет. Нужни са повече доказателства, че именно над 70% трябва да бъде времето, прекарано в нормогликемия.</p>						

При бременни със захарен диабет новите отправни точки за прецизиране на гликемичния контрол, предлагани в този документ, не изместват утвърдените цели (виж препоръки на АДА за поведение при бременни със захарен диабет, 2019), а са допълнение към тях.

Как да използваме данните?

Хипер- и хипогликемия – кое да коригираме първо

Винаги първо се коригира хипогликемията. Това трябва да бъде първата цел. След това се обръща внимание на времето в хипергликемия и се коригира и този показател. По принцип пациентите със захарен диабет тип 2 имат по-малка глюкозна вариабилност и по-лесно постигат по-голям процент на време, прекарано в желанния диапазон. При пациентите със захарен диабет тип 1 има значима глюкозна вариабилност. Напоследък има съобщения, че инхибиторите на натриево-глюкозния котранспортер 2 намаляват тази вариабилност.

Трябва да се отбележи, че устройствата за продължително глюкозно мониториране не отчитат само стойности на кръвната захар на гладно и постпрандиално на 1-вия или 2-рия час, а непрекъснато, т.е. посочените проценти се отнасят за всяка една кръвна захар, измерена през съответното денонощие (бел.реф.). При пациентите със захарен диабет тип 1 целите могат да бъдат постигнати както при използването на инсулинови помпи или затворени хибридни системи, така и при лечение с инсулин в интензифициран инсулинов режим. Пациентите със захарен диабет тип 2 показват минимална глюкозна вариабилност, сравнено с тези с тип 1, и при тях могат да се зададат и по-стриктни цели, ако лекарят прецени, че това е уместно (млади хора без много усложнения и придружаващи заболявания, които биха имали полза от по-стриктен гликемичен контрол). Авторите отбелязват, че в крайна сметка прицелният диапазон на кръвната захар при пациентите с тип 1 и тип 2 е достатъчно сходен, за да се разглеждат заедно, като изключим два най-чести сценария, налагащи различно мислене – бременност и много напреднала възраст. Всички особености са посочени в таблиците и в текста.

Изненадващо е колко малко всъщност са проучванията през последните 20-30 години, които да доказват по неоспорим начин ползата от стриктния гликемичен контрол по отношение на диабетните усложнения. Налага се при валидирането на тези нови показатели (време в нормогликемия, време в хипергликемия, време в хипогликемия), да се ползват данните и изводите от проучването DCCT. Така се установява, че има добра корелация между времето в нормогликемия и по-малкия риск за поява на ретинопатия и микроалбуминурия (данни на Beck et al.). Beck et al. извличат от проучването DCCT данните за 7-кратните профили на участниците. Установява се, че за всеки 10% под желаните 70% време в нормогликемия, рискът от поява на диабетна ретинопатия нараства с 64%, а за микроалбуминурия – с 40%. Наскоро е публикувано и друго проучване, при което се правят сходни заключения.

Корелация с HbA1c%

„Времето в нормогликемия“ (кръвна захар между 3,9 и 10 mmol/l) над 50% от денонощието корелира с HbA1c около 8%, а над 70% – с HbA1c около 7%. Повишаването на времето в нормогликемия с 10% води до спад на HbA1c с 0,5%. Подобни корелации се намират и в анализа на Vigersky et McMahon, в който са включени данните на 18 рандомизирани клинични проучвания или общо 2500 пациенти със захарен диабет тип 1 и тип 2 от разнообразни възрастови групи и с разнороден гликемичен контрол. В табл. 3 са посочени част от данните на двете основни публикации, на които до голяма степен се основава и изготвянето на този документ.

Резултатите в двете проучвания видимо се различават. В тях са включени различен брой пациенти с различен тип ЗД. Резултатите в първите две колонки (по Beck et al.) се отнасят изключително за пациенти със ЗДТ1, докато във вторите две колонки (по Vigersky и McMahon) – за пациенти със ЗДТ1 и ЗДТ2. Видно е например, че при пациентите със ЗДТ1 оптимален гликемичен контрол (над 70% в нормогликемия) може да означава HbA1c между 5,6% и 8,3%. Дори при време в нормогликемия около 50% за някои от пациентите със ЗДТ1 това означава HbA1c – 6,6%, за други – 9,7%. Това именно прави гликирания хемоглобин много

по-неинформативен показател именно при пациентите със ЗДТ1, при които глюкозната вариабилност води до фалшиво „добри“ стойности на HbA1c по-често, отколкото лекарите са предполагали.

Таблица 3. Корелация между времето в нормогликемия и гликирания хемоглобин (по Beck et al. и по Vigersky et McMahon)

Beck et al. (общо 545 пациенти със ЗДТ1)		Vigersky et McMahon (общо 1137 пациенти със ЗДТ1 и ЗДТ2)	
Време в нормогликемия % (3,9-10,0 mmol/l)	HbA1c%	Време в нормогликемия % (3,9-10,0 mmol/l)	HbA1c%
20%	9,4% (8,0-10,7)	20%	10,6%
30%	8,9% (7,6-10,2)	30%	9,8%
40%	8,4% (7,1-9,7)	40%	9,0%
50%	7,9% (6,6-9,2)	50%	8,3%
60%	7,4% (6,1-8,8)	60%	7,5%
70%	7,0% (5,6-8,3)	70%	6,7%
80%	6,5% (5,2-7,8)	80%	5,9%
90%	6,0% (4,7-7,3)	90%	5,1%
Всеки 10% ↑ на времето в нормогликемия = ↓ на HbA1c с 0,5%		Всеки 10% ↑ на времето в нормогликемия = ↓ на HbA1c с 0,8%	
*Резултатите в двете проучвания видимо се различават, вероятно защото в тях са включени различен брой пациенти и с различен тип ЗД. Резултатите в първите две колонки се отнасят изключително за пациенти със ЗДТ1, докато във вторите две колонки – за пациенти със ЗДТ1 и ЗДТ2.			

Захарен диабет и бременност

По време на бременност целта е в по-бърз порядък да се повиши времето, прекарвано в нормогликемия, както и да се намалят времето в хипергликемия и глюкозната вариабилност. Данните от две големи проучвания по време на бременност показват, че постигането на 5-7% повече време в нормогликемия на ден във втори и трети триместър води до значимо намаляване на риска от макрозомия на плода и свързаните с нея усложнения – хипогликемия на плода и др. **За разлика от жените със захарен диабет тип 1, при които времето в нормогликемия може би е достатъчно да бъде над 70% от деня, то за жените със захарен диабет тип 2 се обсъжда нуждата това време да бъде**

90%. За съжаление, много са оскъдни доказателствата при жените с гестационен захарен диабет и захарен диабет тип 2 (поради липса на проучвания), за да се даде препоръка за поддържане на нормогликемия (кръвна захар между 3,5 и 7,8 mmol/l) в 90% от денонощието, вместо само в 70% от времето. Ако това може да бъде постигнато без повишаване на процента време, прекаран в хипогликемия, логично е да се предполага, че и майката, и плодът ще имат допълнителна полза.

Възрастни пациенти и пациенти с множество усложнения или сериозни придружаващи заболявания

При възрастните пациенти със захарен диабет тип 1 или тип 2, е важно да се избягват хипогликемиите. Затова този критерий е по-стриктен (под 1% от деня кръвната захар да е под 3,9 mmol/l); също така – при тях не е даден изобщо процент за кръвна захар под 3%, защото такава е много желателно изобщо да няма. Времето в хипергликемия също е определено като кръвна захар над 13,9 mmol/l, а не над 10 mmol/l, макар че 3,9-10 mmol/l остава желаният диапазон и при тях (*подхожда се индивидуално относно долната граница*). Критерий за добър контрол при този по-рисков контингент хора с диабет е кръвната захар да е в посочения диапазон между 3,9 и 10 mmol/l над 50% от времето за едно денонощие. Тези проценти са с добра корелация с прицелния гликиран хемоглобин в тази възраст – около 7,5-8%. Под 10% от времето през деня възрастните пациенти трябва да прекарват с кръвна захар над 13,9 mmol/l.

Възрастните пациенти със захарен диабет тип 1 и тип 2 често имат нарушен усет за хипогликемия. Те могат да имат и множество придружаващи заболявания – хронична бъбречна недостатъчност, сърдечна недостатъчност, остеопороза, деменция; да се нуждаят от болногледач, а това усложнява лечебната схема. Основната цел на лечението при тези пациенти е да се минимизира рискът от хипогликемия (кръвна захар под 3,9 mmol/l) и по възможност тя да не се допуска, както и да се намали времето, прекарано в изразена хипергликемия (кръвна захар над 13,9 mmol/l).

Детска и млада възраст

При пациенти под 25-годишна възраст гликираният хемоглобин трябва да е около 7,0% (по-стриктни цели, ако могат да се постигнат **без риск от хипогликемия**). Ако обаче детето не може да изрази с думи това, което усеща при хипогликемия, стигнало се е до намален усет за хипогликемия/неразпознаване на хипогликемиите, не се проследява редовно кръвната захар или няма достъп до инсулинови аналози, целта за гликирания хемоглобин в тази възраст може би трябва да е около 7,5%.

И накрая, както с всяко ново нещо, и работата с устройствата за глюкозно мониториране изисква време, за да се добият опит и увереност. Това се отнася и за пациента, и за лекаря. Поставянето на малки, но постижими цели е ключът към успеха. Ако пациентът има ясни цели, към които да се стреми, тяхното постигане ще донесе удовлетвореност. Именно в педиатричната популация е изключително важно да се постигат малки, но постижими цели, а това вече е доказано свързано с много големи ползи – само 5% от допълнителното време в нормогликемия играе огромна роля за намаляване на честотата на диабетните усложнения. При неуспех, особено при хипогликемия, трябва лекарят и пациентът заедно да обсъдят провокиращите фактори. Епизодите на хипогликемия може би възникват по едно и също време всеки ден след провокиращ момент – пациентът трябва да коригира тези хипогликемии. Когато пък се консултират бременни жени с диабет, обратно, целите трябва да се постигнат възможно най-бързо! *Повечето проучвания оценяват ползите от това във втория и третия триместър, но всъщност първият триместър е времето на органогенеза, през който отличният гликемичен контрол е наложителен.*

М. Боянова