

# Системи за продължително глюкозно мониториране – съвременно значение и приложение

Д-р Цветелина Тотомирова, доц. Ивона Даскалова

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Военномедицинска академия, София

## Увод

Честотата на заболяването захарен диабет показва нарастване през последните десетилетия, надвишавайки значително досегашните очаквания. По данни на Диабетен атлас на Международната диабетна федерация<sup>1</sup> през 2013 г. **броят на диабетичите е изчислен на 382 млн.** възрастни пациенти, което съставлява около 8.3% от възрастното население, 175 млн. от пациентите (46%) са недиагностицирани, 5.1 млн. умират от захарен диабет, а преките и косвените разходи се изчисляват на 548 млрд. щатски долара (11% от общите здравни разходи). Очакванията са през 2035 г. **броят на болните да достигне 592 млн.** възрастни пациенти (9.9% от възрастното население), което представлява увеличение с 55%.

При вече поставена диагноза оптималният гликемичен контрол е основен за профилактика на усложненията. Много дългосрочни проучвания показват значимостта на поддържането на показателите за контрол на заболяването в стойности, близки до нормалните.

Различни методи се използват за определяне на степента на контрола на заболяването: замерване на кръвните захари самостоятелно, определяне на гликирания хемоглобин и други гликирани протеини, постоянно 24-часово замерване на гликемиите в продължение на няколко дни, определяне на параметрите на мастната обмяна, артериалното налягане и телесното тегло. Голяма част от тях рутинно се прилагат от ендокринолозите, като често те се оценяват самостоятелно без да бъдат отчетени редица повлияващи фактори. Кой точно критерий за оценка да бъде приложен и при кои конкретни обстоятелства той не може да послужи

с пълна тежест са важни въпроси, които не трябва да бъдат подценявани. Недостатъците и ползите на всяка методика трябва да бъдат познани и оценявани с цел недопускане на грешки при проследяване на пациентите и определяне на тяхното лечение.

Устройствата за продължително глюкозно мониториране навлизат в употреба през последните десетилетия и заемат важно място за определянето на контрола и терапията на пациентите и познаването на техните параметри е от съществено значение.

## Същност и устройство

Системите за продължително глюкозно мониториране (continuous glucose monitoring systems – CGMS) представляват устройства, замерващи глюкозата в инерстициума през определен интервал от време в продължение на 3–7 дни. Информацията се запазва в специална памет, като след снемане на данните се получава профил на гликемиите за 24-часов период. Получените резултати представят тенденциите на промените в глюкозните нива, което спомага за разкриване на реалния контрол и улеснява определянето на терапевтичния план.

Мониториращите системи имат три компонента:

- **субкутанен катетър** – съдържа сензора, осъществяващ замерването. Той се поставя в подкожието чрез апликатор или самопоставящо се устройство. Обикновено има водач игла и при апликация се усеща еднократно убождане. Впоследствие водачът се отстранява и в подкожието остава само катетъра;
- **трансмисер** – осъществява връзката между сензора и записващото устройство, като се свързва с кабел (при по-старите модели) или без кабел;

■ **устройство, съхраняващо данните** – в повечето случаи включва и монитор, на който се показват гликемиите, тяхната тенденция, а при някои по-стари модели служи само за осъществяване на калибрацията.

При по-нови модели трансмитерът и съхраняващото устройство са обединени в едно. Необходимо е и компютър (обикновено със специален адаптор) с цел извличане на данните, изобразяване на графиките и анализ на резултатите. При някои нови модели е възможно данните да бъдат качени в общ сървър и съответно наблюдавани от всеки компютър, независимо от местонахождението му.

Сензорът се поставя подкожно в областта на предната коремна стена, периумбиликално или раменната област<sup>2</sup>. Избира се място без прекалено голямо количество мастна тъкан, без подкожни фиброзни и липодистрофични изменения, без белези от операции или суфузии след травми, както и далече от мястото на обичайна инсулинова апликация.

Методът е минимално инвазивен и включва измерване на глюкозни концентрации в интерстициума и конвертира тези стойности към кръвно-захарни нива.

Повечето понастоящем прилагани устройства използват електрод (сензор) с ензимно покритие, най-често глюкооксидаза. Реакцията между захарта в интерстициалната течност и глюкоксидазата, която е локализирана на повърхността на електрода, води до образуването на хидроген пероксид. Реакцията преобразува интерстициалната глюкоза в електронен поток, пропорционален на глюкозната концентрация на мястото на поставяне на катетъра.

Много проувания са проследявали връзката между плазмената и интерстициалната глюкоза с разнородни резултати<sup>3,4</sup>. Налице е физиологично изоставане (lag) на интерстициалните глюкозни нива спрямо кръвно-захарните, което е около 10 минути (от 4 до 26 минути). Тази разлика се увеличава, когато промените са бързи. Това време на изоставане е резултат от закъсняване на изравняването на концентрациите в интерстициума и капиллярите и ограничава точността на CGM.

## Видове устройства

Няма единна класификация на устройствата за продължително глюкозно замерване и последните могат да бъдат разграничени в зависимост от специфичните им показатели (табл. 1).

Според предназначението им могат да бъдат обособени два класа<sup>5</sup>:

Видове глюкозни мониториращи устройства	
Според предназначението им	– професионални – персонални
Според времето на представяне на резултатите	– real-time (реалновременни) – ретроспективни
Според начина на трансмисия на данните	– кабелни – безкабелни
Според принципа на регистрация на гликемиите	– ензимни – микроглюкозни
Според възможността за свързване с помпни устройства	
Според възможността за алармиране	
Според мястото на отчитане на замерванията	– трансдермални – интерстициални

Табл. 1. Видове глюкозни мониториращи устройства

Клас I – професионални – използвани от медиците и позволяващи съхранение на данните и ретроспективната им обработка. За цялостност на изследването се въвеждат и данни за времето на хранене, на физическа активност и прием на лекарства и приложението на инсулин.

Клас II – персонални – използвани и създадени за пациентите, представящи данните на екран в реално време на монитор.

Последното разделение е до голяма степен условно, тъй като част от съвременните устройства могат да бъдат отнесени и към единия, и към другия клас.

Според различни характеристики могат да се разграничават следните видове устройства за продължително проследяване:

### 1. Според времето на представяне на резултатите – реалновременни/ретроспективни устройства

CGM в реално време (т.нар. real time) имат LCD дисплей, на който се отчита актуалната гликемия, тенденцията на промените и други заложили параметри. Често пъти те са настроени да алармират чрез вибрация или звуков сигнал при засичане на гликемии под или над определени зададени граници, а в някои случаи – и при отчетена бърза промяна спрямо предходните стойности.

Ретроспективните монитори не показват кръвните захари и тенденциите, обикновено нямат алармен сигнал и служат само за отчитане на данните след сваляне на сензора ретроспективно. Те дават възможност за по-обективно проследяване на контрола на пациента. Практически ретроспективен анализ може да бъде направен и използвайки real-time монитори след разчитане на данните. Имат по-малко значение за моментното подобрене на контрола, тъй като информация за гликемиите се доставя допълнително, но малките

им размери и лесната им употреба определят предимства при определени групи пациенти<sup>6</sup>.

## 2. Според начина на трансмисия на данните – кабелни/безкабелни устройства

При по-старите модели монитори трансмитирането на данните от сензора към записващото устройство ставаше със специален кабел. Той създава известни ограничения в движението и комфорта на пациента.

При по-новите модели липсва кабел, а прехвърлянето на данни става чрез сигнал към записващото устройство или директно се запазват в свързано със сензора устройство.

## 3. Според принципа на регистриране на гликемиите – устройства на ензимен или микродиализен принцип

В зависимост от принципа на регистриране на глюкозните нива разграничаваме такива на ензимен, най-често оксидазен, принцип и на микродиализен принцип.

- *ензимен принцип* (замерването става с катетри с ензимна импрегнация). Такива са повечето употребявани понастоящем глюкозни монитори:

- iPro (Medtronic)
- Guardian-REAL-Time/Paradigm-REAL-Time (Medtronic)
- FreeStyle Navigator (Abbott)
- Dexcom SEVEN (Dexcom)

- *микродиализен принцип* (микродиализна система, поставена подкожно)<sup>7</sup>:

- GlucoDay (Menarini)
- *според възможността за свързване с помпни устройства.*

Голяма част от съвременните мониториращи системи имат възможност за синхронизиране с устройства за постоянна подкожна инсулинова инфузия (инсулинови помпи), с което се прецизира дозовият режим и се оптимизира ефективността им.

## 4. Според възможността за алармиране

Както бе отбелязано, при част от мониторите съществува възможност за сигнализиране при регистриране на стойности извън нормите или зададени граници. Обикновено пациентът сам или неговият лекар могат да въведат определени граници, над и под които се включва алармата. При част от устройствата има вградена и т.нар. предвиждаща аларма, която се включва, когато отчете трайна тенденция за понижаване или повишаване на гликемиите и евентуално скорошно излизане извън зададените параметри.

## 5. Според мястото, където се отчитат глюкозните нива – интерстициални, трансдермални

На пазара периодично са представяни различни видове системи, осигуряващи постоянно замерване

на кръвните захари. Понастоящем се усъвършенстват методики като алтернатива на електроензимните сензори – спектроскопски, основаващи се на сонофореза, поляриметрични, инфрачервени, флуоресцентни, на базата на светлоизлъчвателен диод, електромагнитни лъчения<sup>8</sup>. Нито един от тези методи не е добил практическо значение и все още директното интерстициално замерване е основният комерсиално използван метод.

Така замерването на глюкозата в интерстициалната течност остава най-разпространеният и с най-голяма възпроизводимост метод. При различни проследявания е отчетена добра корелация между нивото на кръвната глюкоза и интерстициалната течност<sup>9, 10, 11</sup>. Тенденцията на интерстициалната глюкоза е да следва кръвната, но абсолютната стойност невинаги е равнозначна, затова при определени ситуации се налага потвърждаване на замерената захар с капилярна.

Устройствата, използващи катетър с ензимно покритие, изискват чести калибрации с цел корекция на вариациите в реакцията между електрода и подкожната тъкан<sup>12</sup>. Необходими са 3- или 4-кратни калибрации дневно с измерени с глюкомер захари. Повишаването на честотата на замерванията (до 5–6 на ден) осигурява оптимален корелационен коефициент<sup>2</sup>. Най-точни са калибрациите при замерване препрандиално на гладно или 3 часа след нахранване, като неподходящи са захарите след физическо натоварване или при тенденция за покачване или понижаване на гликемиите.

Понастоящем най-често използвани с доказана надеждност и безопасност са следните типове системи (в скоби са указани фирмите производители):

- iPro (Medtronic)
- Guardian-REAL-Time/Paradigm-REAL-Time (Medtronic)
- FreeStyle Navigator (Abbott)
- Dexcom SEVEN (Dexcom).

Съществуват известни различия между различните системи по отношение на характеризиращите ги параметри (табл. 2)

Първоначално подходящи за провеждане на продължителен мониторинг са били добре информирани по отношение на диабета пациенти, мотивирани, способни да се справят технически със системата. Понастоящем показанията за използване са значително разширени поради лесния начин на употреба, липса от нужда от постоянна калибрация, често пъти липса на специална ангажираност и обучение на пациентите.

При ретроспективните модели (т.нар. модели за професионална употреба) е необходимо да бъдат





Показател	iPro	Guardian-REALTime/ ParadigmREALTime	FreeStyle Navigator	Dexcom SEVEN
				
Тип	ретроспективен	real-time	real-time	real-time
Калибрация	4 пъти дневно	4 пъти дневно	10-и, 12-и, 24-и, 72-ри час	на 12 часа
Живот на сензора	6 дни	6 дни	5 дни	7 дни
Алармен сигнал	не	га	га	га
Трендове на гликемиите				

Табл. 2. Съпоставка на основните параметри на различните видове CGM<sup>13</sup>

дадени указания за честотата на калибриране, както и на записване на промените в режима (хранене, лекарства, физическа активност). При тези определени за употреба от пациенти (или real-time) освен посочените при ретроспективните е необходимо да бъдат обучени за поставяне на сензора, трансмитиране на данните и мониториране на калибрациите.

## Информативност на устройствата

Продължителното глюкозно мониториране осигурява максимална информация за нивата на кръвните захари в хода на деня и улеснява оптимизирането на терапевтичния режим при диабетци. Методът дава възможност за оценка на посоката, степента, продължителността, честотата и причинно-следствената връзка за флукуациите на кръвните захари<sup>14</sup>.

При част от измерващите устройства има вградена система за сигнализация при значителна промяна на гликемиите и това дава възможност за избягване на нежеланите хипо- и хипергликемии.

Сравнен с конвенционалното 3- или 4-кратно замерване, мониторингът показва известна неточност по отношение на всяка отчетена стойност, но е в състояние да предвижда тенденциите на промените на гликемиите<sup>15</sup>. CGM разкриват екскурзиите, причините за екскурзии и връзката им с инсулинови приложения, хранителен прием и упражнения.

Показани за провеждане на изследването са пациенти с тип 1 захарен диабет и тип 2 на инсулинолечение. Липсват мащабни проучвания, указващи ползите при пациенти с тип 2 захарен диабет на перорална терапия и на диетолечение като монотерапия.

Показанията за провеждане на мониторинг се разделят на две основни групи:

1. Терапевтични (за целта се използват real-time мониторите, като последните се носят по продължително време):

- за опимизиране на терапията при установени високи стойности на гликирания хемоглобин;

- при определяне на дозовия режим при помпено лечение и интензивен инсулинов режим с многократно убождане;

- за избягване на хипогликемични епизоди (особено по време на сън или при загуба на чувствителност към хипогликемиите);

- при състояния, при които добрият контрол без хипогликемии и хипергликемии е от особено значение (бременност, детска възраст, интензивни отделения)<sup>16</sup>;

- при проследяване на ефекта от ново лечение;

- при оценка на промените в стила на живот върху гликемичния контрол;

- за диагностициране и предпазване от постпрандиалните хипогликемии;

- за проследяване и подобряване на контрола след епизоди на остра хипогликемия, кетоацидоза, хиперосмоларна кома и други усложнения;

- при преминаване от конвенционална интензифицирана инсулинова схема към помпено лечение.

2. Диагностични (за целта се използват както real-time мониторите, така и ретроспективните монитори, които се носят за различен период от време):

- за диагностициране на хипогликемични епизоди при съмнение за неразпознати такива, особено нощем или при регистриране на сутрешни хипергликемии;

- за регистриране на хипогликемични епизоди при отчетени ниски нива на HbA<sub>1c</sub>;

- при незадоволителен контрол, въпреки оптималната терапия.

Проучвания демонстрират, че употребата на глюкозен монитор в реално време се асоциира с подобрен метаболитен контрол при възрастни пациенти с тип 1 захарен диабет. CGM подобрява глюкозните екскурзии, редуцира вариативността, намалява времето, прекарано в хипогликемия и хипергликемия, и подобрява HbA<sub>1c</sub><sup>22</sup>.

Промяната на терапията на базата на ретроспективно генерирани гликемични профили показва, че се редуцира продължителността на хи-

погликемиите в по-голяма степен в сравнение с промените, базирани само на фона на изследвания с глюкомер<sup>18</sup>.

Глюкозното мониториране като методика се характеризира с някои явни ползи:

- позволява определяне на клиничните закономерности;
- провеждането му води до значимо оптимизиране на контрола (понижаване на HbA<sub>1c</sub> с 0.3–0.7%) в резултат на по-ниската честота на хипогликемичните епизоди в сравнение със случаите на самоконтрол;
- в резултат на оптимизирането на режима чрез тях пациентите прекарват по-дълго време в състояние на нормогликемия;
- разкрива случаите на лош контрол на заболяването, при които стойностите на гликирания хемоглобин са нормални, но са налице значими флуктуации на гликемиите към хипо- и хипернива<sup>17</sup>.

Наблюденията показват, че по-честото му използване води до подобрене на резултатите.

### Надежност на резултатите

Необходимо е да се отбележи, че според препоръките използването на CGM трябва да е в допълнение на самостоятелното замерване на кръвните захари и все още не е прието да се използват без последното. Вземането на решение за промяна в терапията на пациента трябва да бъде направено на фона на комплексна оценка на резултатите от мониторинга, данните от самостоятелното замерване на кръвните захари и HbA<sub>1c</sub>. Една от причините за това е невъзможността за преодоляване на изоставането на нивото на интерстициалната спрямо кръвната захар.

Множество показатели са използвани за оценка на точността на устройствата. Един от тях е MARD (superior mean absolute relative difference). Изчислява се като разлика на референтната глюкоза и получената от устройството, разделена на референтната стойност и преизчислена в проценти. Колкото по-нисък е този показател, толкова по-точно е устройството. Точността на CGM зависи от типа сензор, референтните кръвно-захарни концентрации, използвани за калибрация и калибрационния алгоритъм.

Различните автори отбелязват различни стойности на MARD (mean absolute relative differences) при различните системи, като най-общо MARD е 9.9% при възрастни, 10.1% при деца, като стойностите са по-големи в хипогликемичната област<sup>20,21</sup>.

Като цяло данните от проучвания сочат, че различните CGM преувеличават честотата на нощните хипогликемии<sup>12</sup>. Проучване на Fiallo-Scharer показва, че при CGM има тенденция за оценка с по-голяма честота на нощните хипогликемии спрямо 8-кратния профил и че CGM стойностите като цяло са по-ниски от тези, замерени с глюкомер (183±37 vs 183±41mg/dl, p=0.009). Асоциацията на замерванията от CGM и капилярните замервания с HbA<sub>1c</sub> са сходни и умерени при това краткосрочно проследяване (r=0.40, r=0.39, респективно)<sup>19</sup>.

### Заклучение

Става ясно, че понастоящем използваните методи показват ограничение в акуратността на тези устройства в сравнение с капилярните стойности (особено в хипогликемичната област) и че е необходимо усъвършенстване на технологията. Важно е да се помни, че и двата метода – както CGM на интерстициалната глюкоза, така и замерването на капилярните гликемии с помощта на глюкомер, имат ограничения по отношение на оценката на плазмената глюкозна концентрация (която се приема за златен стандарт). Никой обаче не може да определи коя от стойностите е в най-тясна връзка с основната цел – постигане на оптимален контрол. Някои дори подчертават, че мозъкът се къпе в течност, която наподобява в по-голяма степен интерстициалната течност в сравнение с кръвта. В същото време измерванията на капилярната глюкоза също имат ограничения, особено в хипогликемичната област. Прието е, че CGM трябва да се използва в комбинация със замерването на капилярната глюкоза и не го заменя.

Въпреки някои недостатъци и неудобства, безспорна е ролята на продължителното глюкозно мониториране в оптимизирането на лечението и проследяването на контрола на пациентите със захарен диабет. Усъвършенстването на технологията ще позволи още по-надеждната му и широка употреба в клиничната практика.

### Литература

1. IDF Diabetes Atlas, sixth edition, 2013, [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas)
2. Chio A, Vidal Rios P, Subira M, Novialis A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemias. *Diabetes Care*, 2006, 26:1153–1157.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.