

I.M.E. Wentholt<sup>1</sup>, A. Maran<sup>2</sup>, N. Masurel<sup>3</sup>, R.J. Heine<sup>3</sup>, J.B.L. Hoekstra<sup>1</sup>, J.H. DeVries<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Academic Medical Center Amsterdam, Holandia

<sup>2</sup>University of Padua, Padua, Włochy

<sup>3</sup>VU University Medical Center, Amsterdam, Holandia

# Częstość, czas trwania i następstwa epizodów nocnej hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1, ocenianych za pomocą ciągłego monitorowania stężenia glukozy

Nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetic patients, assessed with continuous glucose monitoring: frequency, duration and associations

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetic Medicine* 2007; 24: 527–532

## ABSTRACT

**AIMS.** We quantified the occurrence and duration of nocturnal hypoglycaemia in individuals with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or multiple-injection therapy (MIT) using a continuous subcutaneous glucose sensor.

**METHODS.** A microdialysis sensor was worn at home by 24 patients on CSII (mean HbA<sub>1c</sub> 7.8 ± 0.9%) and 33 patients on MIT (HbA<sub>1c</sub> 8.7 ± 1.3%) for 48 h. Occurrence and duration of nocturnal hypoglycaemia were assessed and using multivariate regression analysis, the association between HbA<sub>1c</sub>, diabetes duration, treatment type (CSII vs. MIT), fasting and bedtime blood glucose values, total daily insulin dose and mean nocturnal glucose concentrations, and hypoglycaemia occurrence and duration was investigated.

**RESULTS.** Nocturnal hypoglycaemia ≤ 3.9 mmol/l occurred in 33.3% of both the CSII- (8/24) and MIT-

treated patients (11/33). Mean (± SD; median, interquartile range) duration of hypoglycaemia ≤ 3.9 mmol/l was 78 (± 76; 57, 23–120) min per night for the CSII- and 98 (± 80; 81, 32–158) min per night for the MIT-treated group. Multivariate regression analysis showed that bedtime glucose value had the strongest association with the occurrence (p = 0.026) and duration (p = 0.032) of nocturnal hypoglycaemia. **CONCLUSIONS.** Microdialysis continuous glucose monitoring has enabled more precise quantification of nocturnal hypoglycaemia occurrence and duration in type 1 diabetic patients. Occurrence and duration of nocturnal hypoglycaemia were mainly associated with bedtime glucose value.

**Key words:** continuous glucose monitoring, continuous subcutaneous insulin infusion, nocturnal hypoglycaemia, type 1 diabetes

## STRESZCZENIE

**WSTĘP.** W niniejszej pracy określono ilościowo częstość występowania i czas trwania epizodów nocnej hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1, leczonych ciągłym podskórnym wlewem insuliny (CSII) lub za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (MIT), wykorzystując ciągły podskórny pomiar glukozy z zastosowaniem czujnika.

Adres do korespondencji: I.M.E. Wentholt, MD  
Department of Internal Medicine, Academic Medical Center  
PO Box 22660, 1100 AD, Amsterdam, the Netherlands  
e-mail: I.M.Wentholt@amc.uva.nl  
*Diabetologia Praktyczna* 2007, tom 8, 6, 229–237  
Copyright © 2007 *Diabetes UK*  
Tłumaczenie: lek. Paulina Czajka-Francuz  
Wydanie polskie: VM Group, Grupa Via Medica

**METODY.** Czujnik mikrodializacyjny był noszony w warunkach domowych przez 24 pacjentów leczonych CSII (średnie stężenie HbA<sub>1c</sub> 7,8 ± 0,9%) oraz przez 33 pacjentów, u których stosowano MIT (średnie stężenie HbA<sub>1c</sub> 8,7 ± 1,3%) przez 48 godzin. Oceniano częstość występowania i czas trwania epizodów hipoglikemii oraz związek między stężeniem HbA<sub>1c</sub>, czasem trwania cukrzycy, sposobem jej leczenia (CSII vs. MIT), wartościami glikemii na czczo oraz przed spoczynkiem nocnym, całkowitą dobową dawką insuliny, a także średnimi wartościami glikemii w nocy a częstością występowania i czasem trwania epizodów hipoglikemii.

**WYNIKI.** Epizody nocnej hipoglikemii z wartościami glikemii ≤ 3,9 mmol/l wystąpiły u 33,3% pacjentów w obu grupach — zarówno w grupie leczonej CSII (8/24), jak i stosującej MIT (11/33). Średni czas trwania hipoglikemii (± SD; mediana, przedział międzykwartylowy) wynosił 78 min na noc (± 76; 57, 23–120) u chorych poddanych CSII oraz 98 min na noc (± 80; 81, 32–158) u pacjentów stosujących MIT. W analizie metodą regresji wieloczynnikowej wykazano, że glikemia przed spoczynkiem nocnym najsilniej wiąże się z częstością ( $p = 0,026$ ) oraz czasem trwania ( $p = 0,032$ ) epizodów nocnej hipoglikemii.

**WNIOSKI.** Ciągłe monitorowanie glikemii z wykorzystaniem metody mikrodializy umożliwiło bardziej precyzyjne określenie ilościowe częstości występowania i czasu trwania epizodów nocnej hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1. Parametry te wiążą się głównie z wartościami glikemii przed spoczynkiem nocnym.

**Słowa kluczowe:** ciągłe monitorowanie glikemii, ciągły podskórny wlew insuliny, nocna hipoglikemia, cukrzyca typu 1

## Wstęp

Epizody hipoglikemii stanowią główną barierę w osiąganiu celów leczenia cukrzycy typu 1 [1]. Obawa przed hipoglikemią powstrzymuje pacjentów od wstrzykiwania optymalnych dawek insuliny. Ryzyko epizodów hipoglikemii jest spotęgowane brakiem świadomości jej wystąpienia oraz upośledzoną reakcją na działanie glukagonu, a także osłabioną odpowiedzią na adrenalinę, co przyczynia się do upośledzonej kontrregulacji glikemii [2, 3]. Chorzy na cukrzycę typu 1, z osłabioną reakcją współczulnego układu nerwowego, doświadczają mniej intensywnych sygnałów ostrzegawczych ze strony układu nerwowego i mogą nie być świadomi wystąpienia

epizodu hipoglikemii. Współistnienie upośledzenia mechanizmów regulujących wartości glikemii i braku świadomości wystąpienia hipoglikemii nazywane jest uszkodzeniem układu współczulnego związanym z hipoglikemią (HAAF, *hypoglycaemia-associated autonomic failure*) [2]. Bezobjawowa hipoglikemia sama w sobie zmniejsza odpowiedź na adrenalinę ze strony układu współczulnego oraz świadomość objawów kolejnych epizodów hipoglikemii, tworząc błędne koło powtarzających się epizodów hipoglikemii oraz braku świadomości ich występowania [3, 4]. Upośledzenie odpowiedzi ze strony układu współczulnego jest bardziej wyrażone podczas snu [5]. Zatem jest mniej prawdopodobne, że pacjenci z HAAF zostaną przebudzeni przez objawy hipoglikemii, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia przedłużonej, ciężkiej hipoglikemii [6].

Do niedawna częstość występowania nocnej hipoglikemii, w tym epizodów bezobjawowej hipoglikemii, można było oceniać u chorych na cukrzycę typu 1 leczonych metodą intensywnej insulinoterapii jedynie w badaniach prowadzonych na oddziałach szpitalnych. W jednym z takich badań wykazano, że epizody nocnej hipoglikemii z wartością glikemii mniejszą lub równą 3,0 mmol/l występują u 30% pacjentów leczonych metodą wielokrotnych wstrzyknięć (MIT, *multiple-injection therapy*), z medianą trwania 2 godziny w nocy oraz u 44% chorych stosujących ciągły podskórny wlew insuliny (CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*), z medianą trwania 4 godziny w nocy [7]. W innej pracy zanotowano, że 29% pacjentów leczonych MIT doświadczało epizodów nocnej hipoglikemii z wartością glikemii mniejszą lub równą 3 mmol/l, ze średnim czasem trwania 1 godziny w nocy [8]. W powyższych badaniach nocne pomiary glikemii przeprowadzano raz lub dwa razy w ciągu godziny, co dostarczało niekompletnych danych na temat zmian glikemii w godzinach nocnych. Ograniczeniem badań prowadzonych w warunkach szpitalnych, z którego zdają sobie sprawę także ich autorzy, są duże przedziały czasu, w których pobiera się próbki krwi, co może prowadzić do przeszacowania lub niedoszacowania częstości występowania epizodów hipoglikemii. Ponadto badania prowadzone w warunkach szpitalnych nie odzwierciedlają w pełni życia codziennego pacjentów.

W innych pracach, w których badano determinanty wystąpienia hipoglikemii, wykazano, że stężenie HbA<sub>1c</sub>, wartość glikemii przed nocnym spoczynkiem, sposób leczenia oraz czas trwania cukrzycy istotnie statystycznie wiążą się z częstością oraz czasem trwania nocnej hipoglikemii [1, 9–11]. Jednak

również w tych badaniach ograniczenie stanowił punktowy pomiar glikemii zamiast całościowych profili glikemii.

Celem niniejszej pracy było ilościowe określenie częstości występowania oraz czasu trwania nocnej hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1 leczonych metodą wielokrotnych wstrzyknięć oraz u pacjentów poddanych ciągłemu podskórnemu wlewowi insuliny w warunkach życia codziennego, z zastosowaniem podskórnego czujnika monitorującego w sposób ciągły wartość glikemii, a także zbadanie związku kilku zmiennych z częstością występowania i czasem trwania epizodów nocnej hipoglikemii.

## Pacjenci i metody

### Pacjenci

Do badania włączono 57 chorych na cukrzycę typu 1, zdiagnozowaną według kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), po podpisaniu formularza świadomej zgody na udział w badaniu [12]. Metodą wielokrotnych wstrzyknięć leczono 33 osób (10 stosowało Humalog oraz insuliny NPH, a 21 insulinę Actrapid i insuliny NPH, 1 pacjent przyjmował insuliny Humalog oraz Lantus, 1 chory był leczony nieznaną insuliną) w ośrodku we Włoszech, a 24 chorych stosowało ciągły podskórny wlew insuliny (2 pacjentów otrzymywało zwykłą insulinę, 21 krótkodziałające analogi, 1 chory był leczony nieznaną insuliną) w ośrodku duńskim. W grupie osób leczonych CSII 15 pacjentów

stosowało jedno wstrzyknięcie insuliny na noc, 7 chorych — dwa wstrzyknięcia, a 1 pacjent — trzy. Wymienione grupy dobrano w taki sposób, aby móc porównać wyniki z wcześniejszymi badaniami prowadzonymi w warunkach szpitalnych [7, 8], nie zamierzano natomiast uzyskać próby reprezentatywnej dla całej populacji chorych na cukrzycę typu 1.

Uczestnicy badania zadeklarowali gotowość przeprowadzenia 4 samodzielnych pomiarów glikemii podczas dnia za pomocą czujnika oraz sporządzania notatek dotyczących swojej aktywności i występowania epizodów hipoglikemii w dniach, w których przeprowadzono pomiary. Kryteriami wyłączenia z badania były: stosowanie heparyny, antykoagulantów i kortykosteroidów, ciąża oraz schorzenia w obrębie jamy brzusznej lub choroby dermatologiczne, które utrudniałyby lub narażałyby bezpieczeństwo pacjenta podczas wkłuwania igły z czujnikiem w tkankę podskórną. Charakterystykę chorych przedstawiono w tabeli 1.

### Metody

Badanie przeprowadzono w dwóch ośrodkach — Uniwersytecie w Padwie we Włoszech oraz w Centrum Medycznym Uniwersytetu VU w Amsterdamie w Holandii, zgodnie z wytycznymi Dobrej Praktyki Klinicznej (*Good Clinical Practice*) oraz Deklaracją Helsińską po uzyskaniu zgody lokalnej Komisji Bioetycznej.

Czujnik glukozy wprowadzali podskórnie w okolicę brzuszną przeszkolony lekarz i pielęgniarka

Tabela 1. Dane kliniczne chorych na cukrzycę typu 1 leczonych ciągłym podskórnym wlewem insuliny (CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*) lub metodą wielokrotnych wstrzyknięć (MIT, *multiple-injection therapy*)

	CSII (n = 24)	MIT (n = 33)	p
Płeć (K/M)	14/10	13/19*	0,189 <sup>†</sup>
Wiek (lata)	41,9 (11,9)	46,0 (12,8)	0,225 <sup>‡</sup>
Czas trwania cukrzycy (lata)	24,5 (11,0)	22,2 (12,1)	0,496 <sup>‡</sup>
Wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ]	25,6 (3,4)	23,7 (2,3)	0,016 <sup>‡</sup>
Czas trwania CSII (lata)	3,6 (4,0)	NA	NA
Całkowita dobową dawkę insuliny (j.m./kg mc.) (mediana i zakres)	0,55 (0,34–1,50)	0,59 (0,33–1,12)	0,941 <sup>§</sup>
Liczba ciężkich epizodów hipoglikemii w ciągu ostatnich 12 miesięcy	0,1 (0,3)	0,2 (0,4)	0,544 <sup>‡</sup>
Stężenie HbA <sub>1c</sub> (%)	7,8 (0,9)	8,7 (1,3)	0,003 <sup>‡</sup>
Powikłania:			
retinopatia (%)	33,0	39,4	0,594 <sup>†</sup>
nefropatia (%)	20,8	18,2	0,830 <sup>†</sup>
neuropatia (%)	12,5	33,3	0,063 <sup>†</sup>
powikłania makronaczyniowe (%)	4,2	3,2	0,829 <sup>†</sup>

\*Jedna wartość brakująca; <sup>†</sup>test Chi<sup>2</sup> Pearsona; <sup>‡</sup>test t-Studenta; <sup>§</sup>test U Manna Whitneya; wszystkie dane stanowią średnie ± odchylenie standardowe, z wyjątkiem dawki insuliny (mediana i zakres)

wyspecjalizowana w opiece nad chorymi na cukrzycę. Pacjentów proszono, aby nosili czujnik w domu przez 48 godzin, w celu dokonania pomiarów, a jeśli używali pompy insulinowej, aby na tydzień przed badaniem nie umieszczali cewnika w pobliżu miejsca wykorzystywanego do pomiarów. Przed badaniem nie udzielano chorym żadnych konkretnych wskazówek, jak unikać nocnej hipoglikemii. Instruowano pacjentów, aby zachowywali się podczas używania czujnika tak jak dotychczas. Czujnik był kalibrowany w jednostce prowadzącej badanie poprzez pomiar stężenia glukozy we krwi żyłnej po 24 lub 48 godzinach. Analizowano tylko dane osób, u których uzyskano komplet pomiarów w godzinach 22.00–7.00, w ciągu co najmniej jednej nocy podczas trwającego 48 godzin badania. Hipoglikemię rozpoznano, gdy stężenie glukozy było mniejsze lub równe 3,9 mmol/l [13]. Jeśli spodziewano się objawów hipoglikemii — w celu jej potwierdzenia — pacjentów proszono o samodzielne monitorowanie stężenia glukozy (SMBG, *self monitoring blood glucose*) we krwi i zanotowanie uzyskanego wyniku w dzienniczku. Nocną bezobjawową hipoglikemię definiowano jako wartość z czujnika GlucoDay mniejszą lub równą 3,9 mmol/l, bez zapisanej wartości SMBG. W przypadku braku objawów hipoglikemii pacjenci nie wykonywali SMBG. Nocną objawową hipoglikemię definiowano jako wartość z czujnika GlucoDay mniejszą lub równą 3,9 mmol/l, potwierdzoną w SMBG. Wartość z czujnika GlucoDay mniejsza lub równa 3,9 mmol/l, wymagająca pomocy osób trzecich, oznaczała stan ciężkiej hipoglikemii.

**Czujnik stężenia glukozy.** Do badania używano podskórnego czujnika stężenia glukozy GlucoDay® (Menarini IFR, Florencja, Włochy), który mógł pracować przez 48 godzin. Średnie bezwzględne różnice (MAD, *mean absolute differences*) w stosunku do stężenia glukozy we krwi dla zakresów odpowiadających hipo-, hiper- i euglikemii określano oddzielnie, a MAD wyniosła około 9% [14]. W nowszych badaniach wykazano, że MAD dla całego przedziału mierzonych stężeń glukozy wynosi 13,6%, czyli mniej (szczególnie w zakresie wartości odpowiadających hipoglikemii) niż dla czujnika w igle [15].

Czujnik GlucoDay® wykorzystuje technikę mikrodializy. Roztwór buforu opływa włókno podłączone do urządzenia wielkości walkmana, zawierającego biosensor glukozy i pompę umożliwiającą przepływ 10 ul/min. Wymiana glukozy zachodzi poprzez mikropory na części włókna umieszczonego podskórnym. Dializat jest przenoszony na biosensor, w którym wykorzystano re-

akcję oksydazy glukozy, a zależny od stężenia glukozy prąd jest mierzony co 1 s. Co 3 minuty w pamięci urządzenia jest rejestrowana średnia wartość stężenia glukozy.

**Analiza statystyczna.** W celu umożliwienia porównań z danymi dotyczącymi nocnej hipoglikemii uzyskanymi z poprzednich badań, oprócz standardowej wartości progowej rozpoznania hipoglikemii wynoszącej 3,9 mmol/l [13], przyjmowano drugą wartość progową równą 3,0 mmol/l [7, 8].

Za pomocą standardowych testów statystycznych, na podstawie wszystkich kompletnych pomiarów uzyskanych w ciągu pierwszej nocy, oceniano częstość i czas trwania hipoglikemii. Podstawową charakterystykę grup porównywano zależnie od typu dystrybucji danych za pomocą testu *t*-Studenta lub testu U Manna-Whitneya. Ustalono, że noc rozpoczyna się o godzinie 22.00, a kończy o 7.00; taką definicję przyjęto też w niektórych, ale nie wszystkich poprzednich badaniach (tab. 2). Aby umożliwić rzetelne porównanie czasu trwania hipoglikemii, obliczano także czas trwania hipoglikemii w minutach na godzinę.

Dla każdego uczestnika badania określano proporcje czasów trwania hiper-, hipo- i euglikemii. Dla każdej leczonej grupy obliczano wartości średnie.

Ponadto dla każdego pacjenta wyliczano średnie wartości nocnego stężenia glukozy oraz nocnego stężenia glukozy po wyłączeniu okresu hipoglikemii — w celu uniknięcia występowania tego typu determinanty w analizie wieloczynnikowej (patrz niżej).

Glikemię na czczo definiowano jako wartość SMBG uzyskaną przed śniadaniem, a glikemię przed nocnym spoczynkiem — jako wartość stężenia glukozy w ostatnim SMBG po kolacji, między godzinami 21.00 a 24.00.

Za pomocą analizy regresji jedno- i wieloczynnikowej oceniano związki pomiędzy  $HbA_{1c}$ , czasem trwania cukrzycy, typem leczenia (CSII w Holandii vs. MIT we Włoszech), całkowitą dzienną dawką insuliny (j.m./kg mc.), stężeniem glukozy wieczorem i na czczo oraz średnim nocnym stężeniem glukozy (bez hipoglikemii) a częstością i czasem trwania nocnej hipoglikemii [16]. Ponieważ dane uzyskiwano z dwóch różnych ośrodków, wszystkie analizy przeprowadzono w odniesieniu do typu terapii w danym ośrodku (CSII lub MIT) jako kowariancji. Charakterystykę kliniczną i zmienne prawdopodobnie związane z częstością i czasem trwania nocnej hipoglikemii porównywano między dwoma ośrodkami badawczymi. Jeśli uzyskano różnice istotne statystycznie, korygowano je dla analizy jedno- i wieloczynnikowej.

Tabela 2. Częstość występowania i czas trwania nocnych hipoglikemii

	Próg glukozy $\leq 3,0$ mmol/l				Próg glukozy $\leq 3,9$ mmol/l			
	Bendtson i wsp. [7]		Vervoort i wsp. [8]		Wentholt i wsp.		Wentholt i wsp.	
Sposób terapii	CSII	MIT	MIT	CSII	MIT	CSII	MIT	
n	25	23	31	24	33	24	33	
Próbkowanie nocne	23.00– –07.00	23.00– –07.00	23.00– –07.30	22.00– –07.00	22.00– –07.00	22.00– –07.00	22.00– –07.00	
Liczba pomiarów	1/h	1/h	2/h	Cujnik	Czujnik	Czujnik	Czujnik	
Częstość występowania (%)	44	30	29	29	21	33	33	
Mediana czasu trwania [min]*	240 (60–420)	120 (60–360)	–	33 (9–225)	71 (6–141)	57 (6–276)	81 (3–300)	
Średni czas trwania [min] <sup>†</sup>	–	–	60 (30–210) <sup>‡</sup>	62 ± 72	71 ± 43	78 ± 76	98 ± 80	
Mediana trwania hipoglikemii [min/h/noc]*	30 (8–53)	15 (8–45)	–	4 (1–25)	8 (1–16)	6 (1–31)	9 (0–33)	
Średnia trwania hipoglikemii [min/h/noc] <sup>†</sup>	–	–	7 (4–26)	7 ± 8	8 ± 5	9 ± 8	11 ± 9	
Średnia HBA <sub>1c</sub> (%)	7,0	8,3	8,6	7,8	8,7	7,8	8,7	

CSII (*continuous subcutaneous insulin infusion*) — ciągły podskórny wlew insuliny; MIT (*multiple-injection therapy*) — metoda wielokrotnych wstrzyknięć; \*mediana (zakres); <sup>†</sup>średnia ( $\pm$  odchylenie standardowe); <sup>‡</sup>średnia (zakres)

## Wyniki

Z powodu problemów technicznych dane do analizy były ograniczone do jednej nocy u 4 pacjentów leczonych ciągłym podskórnym wlewem insuliny oraz u 1 chorego poddanego terapii wielokrotnych wstrzyknięć. Awarię odkryto poprzez nagły wzrost badanych wartości glikemii z następczym ich spadkiem, co wskazywało na uszkodzenie włókna [17]. Jeśli zaobserwowano taki wzorec pomiarów, wszystkie wartości zarejestrowane przez czujnik od tego momentu wyłączano z dalszej analizy.

Pomiary czujnikiem przeprowadzono w trakcie dwóch nocy u 18 pacjentów stosujących CSII i 20 chorych leczonych MIT, a także w trakcie jednej nocy u 6 pacjentów stosujących CSII i 13 pacjentów leczonych MIT, co w rezultacie pozwoliło otrzymać dane dotyczące 57 osób w trakcie 95 nocy (42 noce w grupie CSII oraz 53 noce w grupie MIT). Jednocześnie pomiarów glikemii przed nocnym spoczynkiem nie było dostępnych (8 w grupie CSII i 3 w grupie MIT), więc do dalszych analiz włączono 84 wartości glikemii (95 – 11 = 84).

Podczas godzin nocnych (22.00–7.00) glikemia osiągnęła wartość mniejszą lub równą 3,9 mmol/l u 33,3% pacjentów zarówno w grupie CSII (8/24), jak i MIT (11/33). Odpowiednio: 50% i 54% zarejestrowanych epizodów hipoglikemii w grupie CSII oraz MIT było objawowych. Porównując z innymi bada-

niami, 29% chorych poddanych CSII (vs. 44% zanotowane przez Bendtsona i wsp. [7]) i 21% (vs. odpowiednio 29% oraz 30% zanotowanych przez Bendtsona i wsp. [7] oraz Vervoorta i wsp. [8]) pacjentów leczonych MIT doświadczyło epizodów hipoglikemii z wartościami glikemii mniejszymi lub równymi 3,0 mmol/l. U żadnej osoby nie wystąpił epizod ciężkiej nocnej hipoglikemii.

Średni czas trwania epizodu hipoglikemii z wartością glikemii mniejszą lub równą 3,9 mmol/l, obliczony na podstawie danych uzyskanych od chorych, u których taki epizod wystąpił ( $\pm$  odchylenie standardowe, mediana, przedział międzykwartylowy), także był podobny w obu badanych grupach; czas trwania hipoglikemii wynosił 78 min ( $\pm$  76, 57, 23–120) w ciągu nocy w grupie CSII oraz 98 min ( $\pm$  80; 81, 32–158) w ciągu nocy w grupie MIT. Stwierdzono istotną zmienność czasu trwania hipoglikemii z wartością glikemii mniejszą lub równą 3,9 mmol/l między pacjentami leczonymi CSII oraz MIT — odpowiednio 6–276 min oraz 3–300 min w ciągu nocy. Średnia czasu trwania epizodu hipoglikemii ( $\pm$  odchylenie standardowe, mediana, przedział międzykwartylowy) wyrażona w liczbie minut na godzinę na noc wynosiła 9 (8, 6, 3–13) w grupie CSII oraz 11 (9, 9, 4–18) w grupie MIT.

Średni czas trwania epizodów hipoglikemii z wartością glikemii mniejszą lub równą 3,0 mmol/l ( $\pm$  odchylenie standardowe, mediana, przedział mię-



dzykwartylowy) wynosił odpowiednio: 62 min/noc (72, 33, 12–84) w grupie CSII oraz 71 min/noc (43, 71, 31–101) w grupie MIT. Średni czas trwania epizodów hipoglikemii z wartością glikemii mniejszą lub równą 3,0 mmol/l ( $\pm$  odchylenie standardowe, mediana, przedział międzykwartylowy) wynosił 7 min/h/noc (8, 4, 1–9) w grupie CSII oraz 8 min/h/noc (5, 8, 3–11) w grupie MIT. W tabeli 2 przedstawiono czas trwania oraz częstość występowania epizodów hipoglikemii z wartościami glikemii mniejszymi lub równymi 3,0 mmol/l oraz mniejszymi lub równymi 3,9 mmol/l, stwierdzone w niniejszym badaniu oraz w dwóch poprzednich pracach prowadzonych w warunkach szpitalnych.

Średnia ( $\pm$  odchylenie standardowe; mediana, przedział międzykwartylowy) proporcja czasu w zakresie wartości euglikemii, hipoglikemii ( $\leq$  3,9 mmol/l) oraz hiperglikemii ( $>$  10 mmol/l) wynosiła odpowiednio 5,0% ( $\pm$  7,6; 1,5, 0–6,3), 44,8% ( $\pm$  32,8; 35,5, 21,3–74,2) i 50,2% ( $\pm$  34,9; 60,5, 16,5–74,6) w grupie CSII oraz 6,1% ( $\pm$  11,6; 0,0–72), 51,6% ( $\pm$  28,9; 54,8, 33,8–74,6) i 42,3% ( $\pm$  32,8; 40,5, 14,5–62,0) w grupie MIT. Średnia wartość glikemii w godzinach nocnych ( $\pm$  odchylenie standardowe) wynosiła  $10,7 \pm 4,0$  mmol/l w grupie CSII oraz  $9,7 \pm 3,4$  mmol/l w grupie MIT ( $p = 0,313$ ). Średnia wartość glikemii ( $\pm$  odchylenie standardowe) w godzinach nocnych po wyłączeniu wartości mieszczących się w zakresie hipoglikemii wynosiła  $11,0 \pm 3,9$  mmol/l w grupie CSII oraz  $10,0 \pm 3,2$  mmol/l w grupie MIT ( $p = 0,277$ ). Średnia wartość glikemii ( $\pm$  odchylenie standardowe) na czczo była istotnie niższa w grupie CSII ( $9,0 \pm 3,0$  mmol/l) niż w grupie MIT ( $11,2 \pm 5,0$  mmol/l;  $p = 0,047$ ). Średnia wartość glikemii przed spoczynkiem wieczornym była podobna w obu grupach i wynosiła  $10,4 \pm 4,9$  oraz  $10,6 \pm 4,7$  mmol/l odpowiednio u pacjentów leczonych CSII i u chorych poddanych MIT ( $p = 0,915$ ).

Średnie stężenie HbA<sub>1c</sub> oraz wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) były istotnie odpowiednio niższe i wyższe w grupie CSII (duńskiej) w porównaniu z grupą MIT (włoską) (7,8 vs. 8,7%;  $p = 0,003$  oraz 25,6 kg/m<sup>2</sup> vs. 23,7 kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0,016$ ).

W analizie przeprowadzonej metodą regresji jednoczynnikowej wykazano, że stężenie HbA<sub>1c</sub> istotnie wiązało się z czasem trwania ( $p = 0,006$ ), a marginalnie z częstością występowania nocnej hipoglikemii ( $p = 0,061$ ). Stwierdzono również, że zarówno wartość glikemii przed nocnym spoczynkiem, jak i średnia glikemia w godzinach nocnych (z wyłączeniem wartości obejmujących zakres hipoglikemii) znamienne korelowały z częstością występowania (odpowiednio:  $p = 0,003$  i  $p = 0,002$ ) oraz z czasem

trwania epizodów nocnej hipoglikemii (odpowiednio:  $p = 0,005$  i  $p = 0,018$ ). Odwrotnie, leczenie cukrzycy za pomocą pompy lub wstrzyknięć, czas trwania cukrzycy oraz całkowita dobową dawkę insuliny (wszystkie zmienne skorygowane dla BMI, HbA<sub>1c</sub> oraz glikemii na czczo) nie wydają się wiązać ani z częstością epizodów hipoglikemii (odpowiednio:  $p = 0,298$ ;  $p = 0,757$ ;  $p = 0,379$ ), ani z czasem ich trwania ( $p = 0,148$ ;  $p = 0,550$ ;  $p = 0,116$ ), podobnie jak glikemia na czczo (skorygowana dla HbA<sub>1c</sub> oraz BMI, odpowiednio:  $p = 0,845$ ;  $p = 0,611$ ). Korelacja między stężeniem HbA<sub>1c</sub> a średnią nocną wartością glikemii — zarówno z włączeniem, jak i z wyłączeniem wartości obejmujących zakres hipoglikemii — była słaba ( $r = 0,28$ ) [16]. Na podstawie analizy przeprowadzonej metodą binarnej regresji logistycznej dla częstości występowania epizodów hipoglikemii oraz metodą wielokrotnej regresji liniowej dla czasu trwania epizodów nocnej hipoglikemii, stwierdzono, że stężenie HbA<sub>1c</sub>, czas trwania cukrzycy, wartość glikemii przed wieczornym spoczynkiem oraz średnie stężenie glukozy w nocy (z wyłączeniem wartości glikemii obejmujących hipoglikemię), traktowane jako niezależne czynniki oraz po skorygowaniu dla glikemii na czczo, BMI oraz ośrodka, wykazały odwrotną zależność z częstością nocnej hipoglikemii (odpowiednio:  $p = 0,026$  i  $p = 0,038$ ) dla wartości glikemii przed wieczornym spoczynkiem oraz średnich stężeń glukozy w godzinach nocnych. Czas trwania hipoglikemii zależał głównie od wartości glikemii przed nocnym spoczynkiem ( $p = 0,032$ ) oraz od stężenia HbA<sub>1c</sub> ( $p = 0,049$ ) (tab. 3).

## Dyskusja

Niniejsza ocena częstości występowania epizodów nocnej hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1, z wykorzystaniem czujnika mikrodiализacyjnego, zgadza się z wynikami wcześniejszych prac prowadzonych w warunkach szpitalnych [7, 8]. Jednak zanotowany czas trwania nocnej hipoglikemii w obu badanych grupach był znacząco krótszy niż we wcześniejszych doniesieniach (tab. 2). Wytłumaczenie może stanowić większa dokładność ciągłego monitorowania stężenia glukozy w porównaniu z pomiarami punktowymi, dokonywanymi 1 lub 2 razy w ciągu godziny. Dwa następujące po sobie pomiary w zakresie wartości hipoglikemii były interpretowane we wcześniejszych badaniach prowadzonych w warunkach szpitalnych jako jeden epizod hipoglikemii trwający 2 godziny, podczas gdy dzięki ciągłemu monitorowaniu glikemii można wykryć dwa trwające krócej epizody hipoglikemii.

Tabela 3. Zależności między częstością występowania i czasem trwania nocnej hipoglikemii

Zmienne w analizie metodą regresji wieloczynnikowej	p	R <sup>2</sup>	Beta
<b>Związek z częstością występowania nocnej hipoglikemii</b>			
Wartość glikemii na czczo	0,158	0,04	0,208
Sposób terapii (CSII, oznaczony jako 1, lub MIT)	0,598	0,01	0,624
Wskaźnik masy ciała	0,440	0,01	0,152
Stężenie HbA <sub>1c</sub>	0,105	0,06	-1,093
Czas trwania cukrzycy	0,577	0,005	0,028
Wartość glikemii przed nocnym spoczynkiem	0,026	0,147	-0,334
Średnia wartość glikemii w nocy	0,038	0,161	-0,558
<b>Związek z czasem trwania nocnej hipoglikemii</b>			
Wartość glikemii na czczo	0,791	0,001	-0,039
Sposób terapii (CSII, oznaczony jako 1, lub MIT)	0,182	0,031	0,217
Wskaźnik masy ciała	0,815	0,001	0,036
Stężenie HbA <sub>1c</sub>	0,049	0,07	-0,338
Czas trwania cukrzycy	0,844	0,0	0,030
Wartość glikemii przed nocnym spoczynkiem	0,032	0,084	-0,344
Średnia wartość glikemii w nocy	0,325	0,017	-0,158

CSII (*continuous subcutaneous insulin infusion*) — ciągły podskórny wlew insuliny; MIT (*multiple-injection therapy*) — metoda wielokrotnych wstrzyknięć

Ponadto warunki szpitalne nie odzwierciedlają życia codziennego pacjentów.

W grupie pacjentów poddanych CSII zanotowano zarówno rzadsze występowanie epizodów hipoglikemii z wartościami glikemii mniejszymi lub równymi 3,0 mmol/l, jak i krótszy czas ich trwania niż w pracy Bendtsona i wsp. [44% vs. 29% oraz 240 min (60–420) vs. 33 min (9–225); tab. 2] [7]. Uzupełnienie wyjaśnień podanych powyżej może stanowić fakt, że w grupie badanej przez Bendtsona i wsp. stężenie HbA<sub>1c</sub> było niższe niż w grupie analizowanej w niniejszej pracy (7% vs. 7,8%); jest to szczególnie ważne, ponieważ w niniejszej pracy stężenie HbA<sub>1c</sub> istotnie wiązało się z czasem trwania nocnej hipoglikemii ( $p = 0,049$ ). Stężenie HbA<sub>1c</sub> w podgrupie pacjentów poddanych MIT było w niniejszej pracy podobne jak w badaniach prowadzonych wcześniej.

W niedawno opublikowanej pracy przeanalizowano dobowe zmiany stężenia glukozy za pomocą czujnika monitorującego w sposób ciągły glikemię u chorych na cukrzycę typu 1 oraz typu 2. W przypadku obu grup udowodniono, że epizody hipoglikemii zdarzają się częściej w godzinach nocnych niż w ciągu dnia [18]. Jednak nie ustalono osobno ani częstości występowania, ani czasu trwania nocnej hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1 [19]. Ponadto protokół niniejszej pracy wymagał od uczestników przeprowadzenia 4 samodzielnych pomiarów glikemii w ciągu dnia, podczas gdy we wcześniejszym badaniu wymagano wykonania 10 pomiarów.

Zatem populacja analizowana w niniejszym badaniu prawdopodobnie w sposób bardziej reprezentatywny odzwierciedla warunki życia codziennego chorych na cukrzycę typu 1 [19].

Mimo wyższych wartości HbA<sub>1c</sub> w grupie leczonej MIT średnie stężenie glukozy w godzinach nocnych — zarówno z uwzględnieniem, jak i po wyłączeniu wartości z zakresu hipoglikemii — było niższe, chociaż niezamiennie, w grupie MIT (odpowiednio: 9,7 i 10,0 mmol/l) niż w grupie CSII (odpowiednio: 10,7 i 11,0 mmol/l). Ta rozbieżność mogła wynikać ze sposobu kwalifikacji pacjentów do badania (co spowodowało przemijające dobowe zmiany wartości glikemii) [20] lub z właściwości farmakologicznych insuliny NPH, które osiągają szczytowe stężenie w osoczu we wczesnych godzinach rannych [21] lub też ze zmiennego wchłaniania insuliny [22]. Wskazuje to także na silniej wyrażony związek między średnimi wartościami glikemii w nocy (z wyłączeniem wartości z zakresu hipoglikemii) a częstością występowania epizodów hipoglikemii w trakcie tej nocy ( $p = 0,038$ ;  $R^2 = 0,161$ ) niż między stężeniem HbA<sub>1c</sub> a częstością epizodów nocnej hipoglikemii ( $p = 0,105$ ;  $R^2 = 0,06$ ). Uogólniając, wartość glikemii przed nocnym spoczynkiem wykazywała najsilniejszy związek zarówno z częstością występowania, jak i z czasem trwania nocnej hipoglikemii.

Niniejsza praca ma kilka ograniczeń. Przedstawione wyniki sugerują, że nie istnieją duże różnice między częstością występowania i czasem trwania

epizodów nocnej hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1 leczonych CSII lub MIT, w przeciwieństwie do wyników wcześniej opublikowanych randomizowanych badań [10, 18, 23]. Jest to prawdopodobnie efekt zamieszania spowodowanego przez *indication* oraz ilustruje to wyższość randomizowanych badań klinicznych w dokonywaniu bezpośrednich porównań między dwoma sposobami terapii.

Kolejnym ograniczeniem przedstawianego badania jest dokładność czujnika dokonującego ciągłych pomiarów glikemii, która wciąż nie jest optymalna. Jednak porównując średnie absolutne różnice 9% [14] i 13,6% [15] dla czujnika Gluco-Day oraz 11,0% [24] i 15,0% [15] dla czujnika CGMSgold (Medtronic MiniMed, Sylmar, CA, Stany Zjednoczone), a także MAD wynoszącym 17,0–17,4% dla czujnika Therasense Freestyle Navigator (Alameda, CA, Stany Zjednoczone), który był używany w poprzednio wspomnianym badaniu [19, 25], czujnik GlucoDay prawdopodobnie jest najbardziej dokładnym aktualnie dostępnym podskórnym czujnikiem do ciągłego monitorowania glikemii. Szczególnie w zakresie wartości obejmujących hipoglikemię czujnik GlucoDay był dokładniejszy niż czujnik CGMSgold w bezpośrednim porównaniu (17,3% vs. 24,1%;  $p = 0,023$ ) [15]. Wcześniej stwierdzono, że czujnik CGMSgold wykazywał tendencję do wskazywania niższych wartości glikemii, zwłaszcza w zakresie wartości obejmujących hipoglikemię, oraz do sygnalizowania opóźnienia w normalizacji glikemii po epizodzie hipoglikemii [26]. Ten fakt mógłby tłumaczyć, dlaczego w dwóch innych badaniach, w których wykorzystywano czujnik CGMSgold, odnotowano wyższą częstość epizodów nocnej hipoglikemii — epizody hipoglikemii z wartościami glikemii mniejszymi lub równymi 2,8 mmol/l — występowały podczas 35% nocy [27], a epizody hipoglikemii z wartościami glikemii 2,2–3,5 mmol/l podczas 39% nocy [28], natomiast epizody hipoglikemii z wartościami glikemii mniejszymi lub równymi 3,0 mmol/l występowały w trakcie 29% oraz 21% nocy odpowiednio u pacjentów poddanych CSII oraz MIT w niniejszym badaniu.

Podsumowując, ciągłe monitorowanie glikemii za pomocą czujnika mikrodiализacyjnego pozwoliło na dokładniejsze określenie częstości występowania i czasu trwania epizodów nocnej hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1 w porównaniu z poprzednimi badaniami prowadzonymi w warunkach szpitalnych. Parametry te wiążą się głównie z wartościami glikemii przed spoczynkiem nocnym.

## Konflikt interesów

J.H. DeVries otrzymał wsparcie finansowe na cele naukowe oraz jest wykładowcą i członkiem międzynarodowej grupy doradczej firmy Menarini IFR (Firenze, Włochy).

## PIŚMIENNICTWO

1. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
2. Cryer P.E. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2272–2279.
3. Jones T.W., Porter P., Sherwin R.S. i wsp. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1657–1662.
4. Veneman T., Mitrakou A., Mokan M., Cryer P., Gerich J. Induction of hypoglycemia unawareness by asymptomatic nocturnal hypoglycemia. *Diabetes* 1993; 42: 1233–1237.
5. Banarer S., Cryer P.E. Sleep-related hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes: reduced awakening from sleep during hypoglycemia. *Diabetes* 2003; 52: 1195–1203.
6. Cryer P.E., Davis S.N., Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1902–1912.
7. Bendtson I., Kverneland A., Pramming S., Binder C. Incidence of nocturnal hypoglycaemia in insulin-dependent diabetic patients on intensive therapy. *Acta Med. Scand.* 1988; 223: 543–548.
8. Vervoort G., Goldschmidt H.M., van Doorn L.G. Nocturnal blood glucose profiles in patients with Type 1 diabetes mellitus on multiple (> or = 4) daily insulin injection regimens. *Diabet. Med.* 1996; 13: 794–799.
9. Donnelly L.A., Morris A.D., Frier B.M. i wsp. Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet. Med.* 2005; 22: 749–755.
10. Kanc K., Janssen M.M., Keulen E.T. i wsp. Substitution of night-time continuous subcutaneous insulin infusion therapy for bedtime NPH insulin in a multiple injection regimen improves counter-regulatory hormonal responses and warning symptoms of hypoglycaemia in IDDM. *Diabetologia* 1998; 41: 322–329.
11. Pickup J., Mattock M., Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. Med. J.* 2002; 324: 705.
12. WHO Study Group. Prevention of diabetes mellitus. WHO Technical Report Series 1994; 844: 11–13.
13. ADA. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1245–1249.
14. Maran A., Crepaldi C., Tiengo A. i wsp. Continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients: a multicenter analysis. *Diabetes Care* 2002; 25: 347–352.
15. Wentholt I.M., Vollebregt M.A., Hart A.A., Hoekstra J.B., De-Vries J.H. Comparison of a needle-type and a microdialysis continuous glucose monitor in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005; 28: 2871–2876.
16. Katz M.H. Multivariable analysis: a primer for readers of medical research. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 644–650.
17. Vriesendorp T.M., DeVries J.H., Holleman F., Dzijic M., Hoekstra J.B. The use of two continuous glucose sensors during and after surgery. *Diabetes Technol. Ther.* 2005; 7: 315–322.



18. Bode B.W., Gross T.M., Thornton K.R., Mastrototaro J.J. Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1999; 46: 183–190.
19. Bode B.W., Schwartz S., Stubbs H.A., Block J.E. Glycemic characteristics in continuously monitored patients with type 1 and type 2 diabetes: normative values. *Diabetes Care* 2005; 28: 2361–2366.
20. DeVries J.H., Snoek F.J., Kostense P.J., Heine R.J. Improved glycaemic control in type 1 diabetes patients following participation per se in a clinical trial — mechanisms and implications. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2003; 19: 357–362.
21. Rosenstock J., Dailey G., Massi-Benedetti M., Fritsche A., Lin Z., Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 950–955.
22. Lauritzen T., Faber O.K., Binder C. Variation in 125I-insulin absorption and blood glucose concentration. *Diabetologia* 1979; 17: 291–295.
23. Boland E.A., Grey M., Oesterle A., Fredrickson L., Tamborlane W.V. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1779–1784.
24. Guerci B., Floriot M., Bohme P. i wsp. Clinical performance of CGMS in type 1 diabetic patients treated by continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs. *Diabetes Care* 2003; 26: 582–589.
25. Feldman B., Brazg R., Schwartz S., Weinstein R. A continuous glucose sensor based on wired enzyme technology — results from a 3-day trial in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2003; 5: 769–779.
26. McGowan K., Thomas W., Moran A. Spurious reporting of nocturnal hypoglycemia by CGMS in patients with tightly controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1499–1503.
27. Kaufman F.R., Austin J., Neinstein A. i wsp. Nocturnal hypoglycemia detected with the continuous glucose monitoring system in pediatric patients with type 1 diabetes. *J. Pediatr.* 2002; 141: 625–630.
28. Hoi-Hansen T., Pedersen-Bjergaard U., Thorsteinsson B. The Somogyi phenomenon revisited using continuous glucose monitoring in daily life. *Diabetologia* 2005; 48: 2437–2438.