

Ana Chico¹, Pablo Vidal-Ríos², Montserrat Subirà¹, Anna Novials¹

¹Institute of Diabetology, Fundació Sarda Farriol, Barcelona, Hiszpania

²Diabetes Center, La Coruna, Hiszpania

System ciągłego monitorowania glikemii — skuteczna metoda wykrywania bezobjawowych niedocukrzeń u chorych na cukrzycę typu 1 i 2, jednak nie ma przewagi nad częstymi pomiarami glikemii metodą samokontroli jako metoda ułatwiająca poprawę wyrównania metabolicznego

The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2003, 26, 4, 1153–1157

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem pracy było określenie przydatności systemu ciągłego monitorowania glikemii (CGMS, *continuous glucose monitoring system*) w wykrywaniu częstości nierozpoznawalnych niedocukrzeń u chorych na cukrzycę typu 1 i 2 oraz jako metody umożliwiającej uzyskanie poprawy wyrównania metabolicznego u chorych na cukrzycę typu 1.

MATERIAŁ I METODY. Badaniu poddano 70 chorych na cukrzycę (typu 1 — 40 osób i typu 2 — 30 osób),

u których zastosowano CGMS. Rejestracji podlegały nierozpoznane epizody hipoglikemii. W badaniu wzięła również udział grupa 40 chorych na cukrzycę typu 1, u których zmodyfikowano leczenie na podstawie pomiarów za pomocą CGMS. Pacjentów tych porównano z grupą kontrolną — chorych na cukrzycę typu 1 prowadzących intensywną samokontrolę. Wartością mierzoną było stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) przed rozpoczęciem badania i po 3 miesiącach. **WYNIKI.** U 62,5% chorych na cukrzycę typu 1 i u 46,4% chorych na cukrzycę typu 2 metoda CGMS umożliwiła wykrycie nierozpoznawalnych niedocukrzeń. Do 73,7% wszystkich epizodów hipoglikemii doszło w godzinach nocnych. Zarówno w grupie pacjentów stosujących CGMS, jak i w grupie kontrolnej stężenie HbA_{1c} istotnie się obniżyło (odpowiednio z $8,3 \pm 1,6$ do $7,5 \pm 1,2\%$, $p < 0,01$ i z $8,0 \pm 1,4$ do $7,5 \pm 0,8\%$, $p < 0,01$). Największą redukcję stężenia HbA_{1c} obserwowano w podgrupie, która rozpoczęła leczenie ciągłym podskórnym wlewem insuliny — także w grupach badanej i kontrolnej (odpowiednio

Adres do korespondencji: Dr Ana Chico, Institute of Diabetology, Fundació Sarda Farriol, Paseo de la Bonanova 69, 6^a planta, 08017 Barcelona, Hiszpania, e-mail: 28299acb@comb.es

Copyright © 2003 by American Diabetes Association, Inc. American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, nr 1, 33–39
Copyright © 2004 Via Medica

Tłumaczenie: lek. Monika Łukaszewicz
Wydanie polskie: Via Medica

z $9,4 \pm 2$ do $7,2 \pm 1,4\%$ i z $8,1 \pm 1,8$ do $7,1 \pm 0,6\%$). WNIOSKI. System stałego monitorowania glikemii jest przydatny w wykrywaniu nierozpoznawalnych niedocukrzeń u chorych na cukrzycę typu 1 i 2. Niezależnie od metody leczenia nie stwierdzono jednak jego przewagi nad metodą standardowej samokontroli w zakresie poprawy wyrównania metabolicznego u chorych na cukrzycę typu 1.

Słowa kluczowe: system ciągłego monitorowania glikemii, metoda wielokrotnych wstrzyknięć insuliny, ciągiły podskórny wlew insuliny

ABSTRACT

INTRODUCTION. To evaluate whether the continuous glucose monitoring system (CGMS; MiniMed, Sylmar, CA) is useful for investigating the incidence of unrecognized hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetic patients and for improving metabolic control in type 1 diabetic patients.

MATERIAL AND METHODS. A total of 70 diabetic subjects (40 type 1 and 30 type 2 subjects) were monitored using the CGMS. The number of unrecognized hypoglycemia was registered. Furthermore, the 40 type 1 diabetic patients whose treatment was modified in accordance with the information obtained from the CGMS were compared with a control group of 35 different type 1 diabetic patients using intensive capillary glucose measurements. HbA_{1c} levels were measured before the monitoring period and 3 months later.

RESULTS. The CGMS detected unrecognized hypoglycemia in 62.5% of the type 1 diabetic patients and in 46.6% of the type 2 diabetic patients. We found that 73.7% of all events occurred at night. HbA_{1c} concentrations decreased significantly in both the group of type 1 diabetic subjects monitored with the CGMS (from 8.3 ± 1.6 to $7.5 \pm 1.2\%$, $P < 0.01$) and the control group (from 8.0 ± 1.4 to $7.5 \pm 0.8\%$, $P < 0.01$). The greatest reduction was observed in the subgroup of patients who started continuous subcutaneous insulin infusion therapy, both in the CGMS-monitored and control groups (from 9.4 ± 2 to $7.2 \pm 1.4\%$ and from 8.1 ± 1.8 to $7.1 \pm 0.6\%$, respectively). **CONCLUSIONS.** The CGMS is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetic subjects; however, it is not better than standard capillary glucose measurements for improving metabolic control of type 1 diabetic subjects, regardless of the therapeutic regimen.

Key words: continuous glucose monitoring system, multiple insulin injection, continuous subcutaneous insulin infusion

Wstęp

Duże badania kliniczne wskazują, że dobre wyrównanie metaboliczne cukrzycy zmniejsza ryzyko rozwoju jej przewlekłych powikłań [1, 2]. Schematy intensywnej terapii, oparte na metodzie wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (MI, *multiple insulin injections*), połączone z częstymi pomiarami glikemii we krwi włośniczkowej, są najskuteczniejszym sposobem osiągnięcia dobrego wyrównania metabolicznego. Leczenie intensywne zwiększa częstość niedocukrzeń i z czasem może pogarszać percepcję hipoglikemii przez organizm pacjenta na poziomie układu autonomicznego.

Mimo stosowania intensywnej metody leczenia i częstych pomiarów stężenia glukozy uzyskanie optymalnego wyrównania metabolicznego jest w wielu przypadkach bardzo trudne [3, 4]. Jedną z przyczyn mogą być ograniczenia techniki wykonywania samodzielnych pomiarów glikemii z krwi włośniczkowej [5]. Dlatego postanowiono porównać metodę samokontroli z pomiarami wykonywanymi przy użyciu aparatu CGMS firmy *MiniMed*, mającego cechy systemu sensora holterowskiego, który niedawno pojawił się na rynku. Urządzenie to służy do ciągłego pomiaru stężenia glukozy w tkance podskórnej [6]. Ocenę systemu stałego monitorowania glikemii (CGMS, *continuous glucose monitoring system*) przedstawiono w kilku raportach [7, 8] oraz potwierdzono zależność między wartościami glikemii uzyskanymi tą metodą a wartościami glikemii we krwi [9–11]. Profil, który uzyskuje się dzięki CGMS, jest łatwy do interpretacji dla lekarza. Na jego podstawie można zmieniać terapię i uzyskać poprawę wyrównania metabolicznego. W badaniach prowadzonych w ostatnim czasie [12–15] wykazano istotne obniżenie stężenia HbA_{1c} u osób stosujących CGMS, u których na tej podstawie wprowadzono zmiany w leczeniu. Badania przeprowadzono bez porównania z grupą kontrolną, co podważa wiarygodność wyników.

U chorych na cukrzycę typu 1 dzięki zastosowaniu CGMS stwierdzono dużą częstość nierozpoznawalnych niedocukrzeń [16]. U chorych na cukrzycę typu 2 dane na ten temat nie są znane. Z uwagi na potencjalne ryzyko związane z wystąpieniem epizodów hipoglikemii zapobieganie im oraz ich wykrywanie jest jednym z głównych celów opieki nad chorymi na cukrzycę. Dlatego właśnie CGMS może stać się użytecznym narzędziem służącym wczesnemu wykrywaniu bezobjawowych niedocukrzeń, choć obecnie niewiele wiadomo na temat problemów technicznych związanych z praktycznym zastosowaniem tego systemu.

Celem badania było uzyskanie odpowiedzi na pytanie: czy CGMS jest bardziej przydatne do samo-

kontroli przy podejmowaniu decyzji dotyczących zmiany sposobu leczenia, mającej na celu poprawę wyrównania metabolicznego u chorych na cukrzycę typu 1; jaka jest częstość bezobjawowych niedocukrzeń u chorych na cukrzycę typu 1 i 2; jaka jest częstość problemów technicznych przy stosowaniu CGMS.

Material i metody

W badaniu wzięło udział 105 osób (75 chorych na cukrzycę typu 1, 30 chorych na cukrzycę typu 2). Chorych na cukrzycę typu 1, z niezadowalającym poziomem wyrównania metabolicznego losowo przydzielono do grupy, w której stosowano CGMS ($n = 40$) lub do grupy kontrolnej, badającej glikemii metodą samokontroli ($n = 35$). Pacjentom założono aparat CGMS na okres 3 dni. Uzyskane w ten sposób informacje stanowiły podstawę do podjęcia decyzji o zmianie sposobu leczenia. Wartości glikemii z każdego dnia poddano analizie w 5 punktach czasowych: między śniadaniem a obiadem, między obiadem a kolacją, między kolacją a zaśnieciem, między zaśnieciem a 4.00 rano, między 4.00 rano a śniadaniem. W ten sposób uzyskano dane dotyczące reakcji chorych na niedocukrzeń i wysiłek fizyczny oraz częstości nierozpoznanych niedocukrzeń. Pacjenci z grupy kontrolnej przez 3 dni wykonywali co najmniej 8 pomiarów na dobę — przed każdym posiłkiem, 2 godziny po posiłkach, przed zaśnieciem i o 4.00 rano. Na podstawie informacji uzyskanych tymi metodami podejmowano decyzje o zmianie leczenia.

Wszystkich chorych poddano kontroli klinicznej 2–4 razy w ciągu następujących 2–3 miesięcy po zmianie terapii. Podczas tych wizyt pielęgniarka prowadziła indywidualne szkolenia oraz oceniała dietę chorych, wysiłek fizyczny i sposób leczenia hipoglikemii.

Aparat CGMS wszystkim pacjentom zakładała ta sama przeszkolona pielęgniarka. W czasie badania chorzy mieli prowadzić normalny tryb życia i kontynuować dotychczasowy sposób leczenia. Zostali oni poinstruowani, aby co najmniej 4 razy dziennie dokonywać pomiaru glikemii i odnotowywać, o jakiej porze miały miejsce sytuacje wpływające na jej wartość (posiłki, wysiłek fizyczny, niedocukrzeń, podanie insuliny, przyjęcie leków doustnych), oznaczać stężenie glukozy i wprowadzać dane do aparatu CGMS. Glikemie oraz towarzyszące im zdarzenia pacjenci zapisywali w notatniku. W tym okresie stosowali oni jeden typ glukometru. Przez całą dobę mogli kontaktować się telefonicznie z lekarzem, który odpowiadał na pytania i pomagał rozwiązywać problemy techniczne, wynikające ze stosowania CGMS. Po 3 dniach obserwacji chorzy zgłaszali się ponownie do kliniki w celu zdjęcia aparatów. Uzyskane dane zapisano w pamięci komputera i poddano analizie. Pacjenci z grupy kontrolnej podczas 3 dni intensywnych pomiarów także zapisywali w notatniku dane dotyczące posiłków, wysiłku fizycznego i innych zdarzeń, które mogły wpłynąć na wartość glikemii. Stężenie HbA_{1c} oznaczono w systemie DCA 2000 (przedział referencyjności 3–6%; Bayer, Tarrytown, NY) w momencie rozpoczęcia badania i 3 miesiące po zmianie leczenia.

U wszystkich poddanych obserwacji pacjentów analizowano częstość bezobjawowych niedocukrzeń wykrytych za pomocą CGMS (za niedocukrzeń uznano wartości glikemii < 60 mg/dl). Grupa ta obejmowała 40 chorych na cukrzycę typu 1 stosujących CGMS oraz wszystkich 30 chorych na cukrzycę typu 2. Charakterystykę kliniczną chorych opisano w tabeli 1.

Analizę statystyczną przeprowadzono z zastosowaniem oprogramowania SPSS/PC+ (wersja 10.0). Dane opisowe wyrażono jako średnie \pm odchylenie

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna chorych włączonych do badania

	Chorzy na cukrzycę typu 1 monitorowani z zastosowaniem CGMS	Chorzy na cukrzycę typu 1 niemonitorowani — grupa kontrolna	Chorzy na cukrzycę typu 2 monitorowani z użyciem CGMS
n	40	35	30
Płeć (M/K)	18/22	17/18	17/13
Wiek (lata)	36,5 \pm 12	41 \pm 10	58 \pm 11
Czas trwania cukrzycy (lata)	17 \pm 12	21 \pm 10	12 \pm 8
HbA _{1c} (%)	8,3 \pm 1,6	8,0 \pm 1,4	7,4 \pm 1,6
Leczenie	Wszyscy z MII	Wszyscy z MII	9 stosujących leki doustne, 20 — MII, 1 — CSII

Jeśli nie zaznaczono inaczej, dane są przedstawione jako średnie \pm SD; leki doustne: metformina lub metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika; MII (*multiple insulin injection*) — metoda wielokrotnych wstrzyknięć insuliny; CSII (*continuous subcutaneous insulin infusion*) — ciągły podskórny wlew insuliny

standardowe (95-procentowy przedział ufności). Testu *par t* użyto w celu porównania stężenia HbA_{1c} przed i po badaniu, a także wieku pacjentów i czasu trwania cukrzycy w poszczególnych grupach. Do porównania rozkładu płci zastosowano test Fishera. Za istotne statystycznie uznano $p < 0,05$.

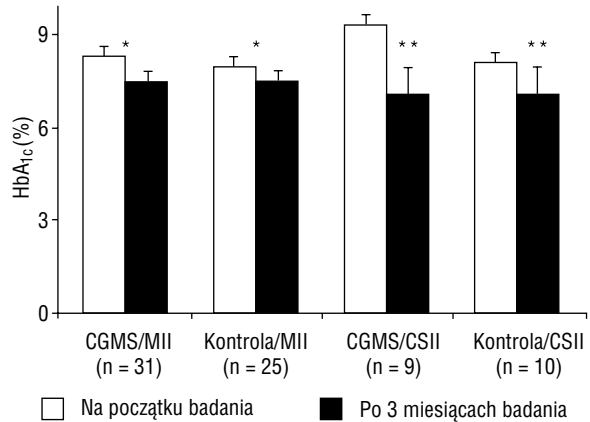
Wyniki

Porównując obie grupy chorych na cukrzycę typu 1 przed badaniem, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dotyczących wieku, rozkładu płci ani wartości HbA_{1c} (tab. 1).

Zapisy glikemii uzyskane w grupie chorych na cukrzycę typu 1 stosujących CGMS poddano analizie, w wyniku której zmieniono leczenie w następujący sposób: u 31 pacjentów dostosowano rodzaj i dawkę insuliny do uzyskanego profilu glukozy; u 9 pacjentów rozpoczęto leczenie ciągłym podskórnym wlewem insuliny (CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*) z użyciem pomp insulinowych *Disetronic H-TRON plus V100, MiniMed 507C* lub *MiniMed 508*. Zapotrzebowanie podstawowe i bolusy dla poszczególnych chorych wyliczono z zastosowaniem algorytmów firm *Disetronic* lub *MiniMed* [17, 18] oraz przystosowano do zapisów CGMS.

W grupie kontrolnej chorych na cukrzycę typu 1 decyzję o zmianie leczenia podejmowano na podstawie 8-punktowych profili glikemii (pomiaru wykonywane przez pacjentów z krwi włosniczkowej). Dokonano następujących zmian: u 25 pacjentów zmodyfikowano rodzaj i dawkowanie insuliny, a u 10 pacjentów rozpoczęto leczenie z użyciem CSII. Wlew podstawowy i bolusy obliczano podobnie jak w grupie CGMS i indywidualnie dostosowywano do profilu glikemii.

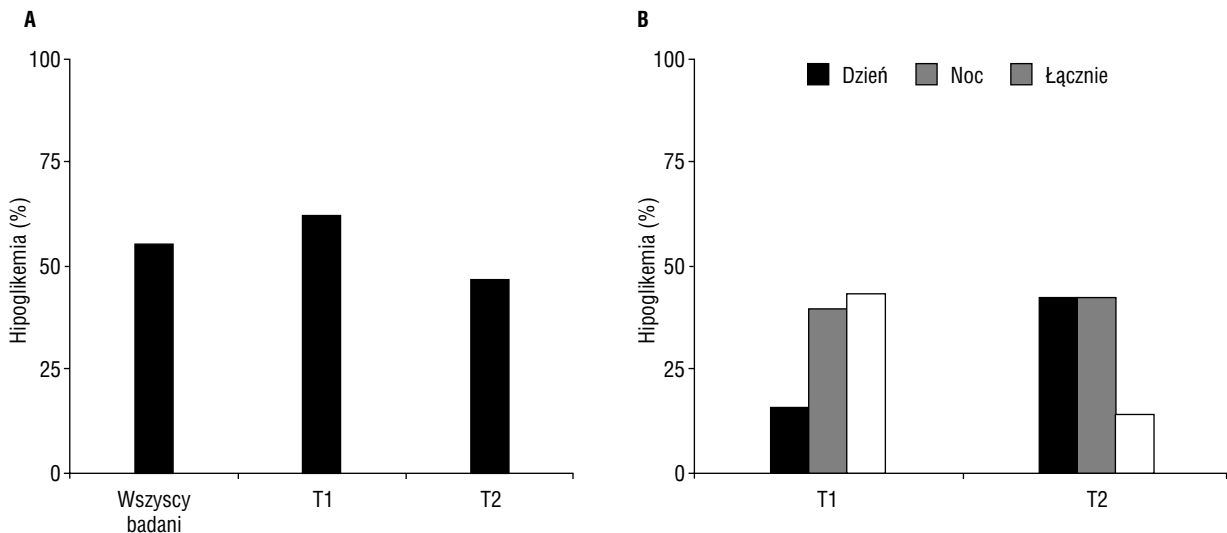
Po 3 miesiącach od zmiany w terapii u wszystkich pacjentów ponownie oznaczono stężenie HbA_{1c}. W obu badanych grupach zaobserwowano jego istotne obniżenie. U chorych na cukrzycę typu 1 zmniejszyło się ono z $8,3 \pm 1,6$ do $7,5 \pm 1,2\%$ ($p < 0,01$), a u pacjentów z grupy kontrolnej z $8,0 \pm 1,4$ do $7,5 \pm 0,8\%$ ($p < 0,01$). W podgrupie pacjentów, która rozpoczęła leczenie z użyciem CSII, osiągnięto największą poprawę wyrównania metabolicznego. U chorych monitorowanych CGMS stężenia HbA_{1c} obniżyły się z $9,4 \pm 2$ do $7,2 \pm 1,4\%$ ($p < 0,01$), a w grupie kontrolnej z $8,1 \pm 1,8$ do $7,1 \pm 0,6\%$ ($p < 0,01$). Istotne zmniejszenie tych wartości wykazano również w podgrupie pacjentów leczonych metodą wielokrotnych wstrzyknięć (z $8,0 \pm 1,4$ do $7,6 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$), w podgrupie monitorowanej wcześniej za pomocą CGMS oraz z $8,0 \pm 1,3$ do $7,6 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$) w grupie kontrolnej (ryc. 1).



Rycina 1. Obniżenie stężenia HbA_{1c} u chorych na cukrzycę typu 1 po 3 miesiącach od zmiany leczenia; istotne różnice obserwowano we wszystkich badanych grupach; poprawa wyrównania metabolicznego była większa u tych pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie z użyciem pompy insulinowej, niezależnie od metody kontroli glikemii; CGMS — pacjenci monitorowani z użyciem CGMS; CSII — pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie z zastosowaniem pompy insulinowej; MII — pacjenci leczeni metodą wielokrotnych wstrzyknięć; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$;

U 55,7% pacjentów monitorowanych z użyciem CGMS (39 osób) wykryto łącznie 81 epizodów bezobjawowych niedocukrzeń (stężenie glukozy < 60 mg/dl), trwających od 20 minut do 7 godzin (średni czas trwania epizodu 214 ± 288 min). Epizody te pojawiały się z częstością 62,5% u chorych na cukrzycę typu 1 i 46,6% u chorych na cukrzycę typu 2. Ich rozkład w czasie doby różnił się w zależności od typu cukrzycy. U 16% chorych na cukrzycę typu 1 niedocukrzeń występowały w ciągu dnia, u 40% — tylko w nocy, u pozostałych 44% — zarówno w ciągu dnia, jak i w nocy. U chorych na cukrzycę typu 2 częstość bezobjawowych niedocukrzeń w ciągu dnia i w nocy była identyczna (42,8%), natomiast tylko u 14,3% pacjentów hipoglikemie występowały przez całą dobę. W grupie chorych na cukrzycę typu 2, w której stwierdzono bezobjawowe niedocukrzeń, znajdowało się 5 pacjentów otrzymujących doustne leki hipoglikemizujące (pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą) (ryc. 2). Nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących płci, wieku, czasu trwania, częstości powikłań cukrzycy, sposobu leczenia oraz stężeń HbA_{1c} między pacjentami, u których występowały bezobjawowe niedocukrzeń a osobami bez takich epizodów.

Chorzy byli zadowoleni ze stosowania aparatów CGMS. Ta metoda pomiarów okazała się dla wielu z nich wiarygodna i satysfakcjonująca. Tylko 5 pacjentów miało trudności ze zrozumieniem instrukcji obsługi urządzeń. Zauważono także pewne



Rycina 2.A. Odsetek chorych na cukrzycę typu 1 i 2, u których stwierdzono występowanie bezobjawowych niedocukrzeń w pomiarach CGMS; **B.** Rozkład dobowy bezobjawowych niedocukrzeń wykrytych za pomocą CGMS u chorych na cukrzycę typu 1 (T1) i typu 2 (T2); epizody bezobjawowych hipoglikemii występowały częściej w nocy niż w ciągu dnia i częściej u chorych na cukrzycę typu 1 niż u chorych na cukrzycę typu 2, szczególnie dotyczyło to godzin nocnych

problemy techniczne dotyczące zastosowania CGMS. U pierwszych badanych w ciągu co najmniej pierwszej doby wystąpiły wyraźne rozbieżności między wynikami uzyskanymi za pomocą CGMS a wynikami uzyskanymi w samokontroli. Problem ten częściowo rozwiązano, zwiększając liczbę pomiarów wprowadzanych do CGMS przez pacjenta do przynajmniej 5 lub 6 na dobę. Na początku pojawiły się również trudności ze zmianą daty o północy, jednak wprowadzenie nowego oprogramowania (wersja 1,7a) ułatwiło tę czynność. U chorych nie stwierdzono żadnych zmian na skórze (podrażnień, uczuleń itp.), jednak 8 zgłosiło pewien dyskomfort związany z założonym aparatem. W 6 przypadkach z powodu błędnego odczytu („error”) wymieniono czujnik bezpośrednio po jego założeniu. W 28 przypadkach zapis został przerwany na kilka godzin (od 15 min do 21 h, średni czas trwania przerwy 422 ± 392 min) bez szczególnej, jawnej przyczyny, a także bez uaktywnienia alarmu. W 5 przypadkach, na skutek du-

żych różnic między odczytem sensora a wprowadzonymi wynikami samokontroli, włączył się alarm.

Dane dotyczące wartości uzyskanych metodą CGMS oraz metodą samokontroli przedstawiono w tabeli 2. Średni czas trwania zapisu wyniósł 68 ± 15 godzin. U 61 z wszystkich 70 badanych współczynniki korelacji były zadowalające. Nie stwierdzono istotnych różnic między średnimi wartościami glikemii uzyskanymi metodą CGMS oraz metodą samokontroli, jednak zakres uzyskanych wartości był szerszy w przypadku zastosowania CGMS.

Wnioski

Badanie to opracowano w celu zbadania rzeczywistej użyteczności metody CGMS przy podejmowaniu decyzji o zmianie sposobu leczenia u chorych na cukrzycę typu 1, gdy występują trudności w uzyskaniu dobrego wyrównania metabolicznego. Badanie rozpoczęto według protokołu, na podstawie którego chorych na cukrzycę typu 1 przydzielano me-

Tabela 2. Podsumowanie danych technicznych uzyskanych z pomiarów przeprowadzonych metodą CGMS i przy użyciu glukometrów w okresie obserwacji u 70 badanych

	Liczba odczytów	Średnia wartość glikemii [mg/dl]	Zakres wartości		Współczynnik korelacji odczytów	Różnica bezwzględna	Liczba skorelowanych odczytów
			Minimum	Maksimum			
CGMS	816 ± 179	171 ± 80	52 ± 21	348 ± 74	} $0,82 \pm 0,13$	} 19 ± 7	} 16 ± 5
Glukometr	19 ± 6	172 ± 45	$74 \pm 34^*$	$295 \pm 74^*$			

Dane przedstawiono jako średnie \pm odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*); * $p < 0,05$

tołą randomizacji do grupy stosującej CGMS lub do grupy kontrolnej. Spadek stężenia HbA_{1c} oceniano 3 miesiące po dokonaniu zmian w leczeniu. Opieka medyczna w obu grupach była taka sama. Wyrównanie metaboliczne po włączeniu do badania również było porównywalne. Uzyskane wyniki są zgodne z wynikami opublikowanymi w innych pracach, w których wykazano użyteczność CGMS przy podejmowaniu decyzji o sposobie leczenia jako metody umożliwiającej poprawę wyrównania metabolicznego cukrzycy [12, 13, 15]. Ostateczne dane wykazują, że taką samą poprawę można uzyskać dzięki częstym pomiarom glikemii „z palca” i intensywnej opiece medycznej. W podgrupie pacjentów badanych 2-krotnie (przed i po zmianie leczenia) profil glikemii był lepszy w drugim okresie. Poprawę wyrównania cukrzycy oceniano na podstawie obniżenia stężenia HbA_{1c}, ale częste pomiary glikemii we krwi kapilarnej u pacjentów z grupy kontrolnej wystarczały do uzyskania analogicznego spadku stężenia HbA_{1c}.

Dotychczas nie opublikowano dowodów na to, że leczenie za pomocą pompy insulinowej pozwala uzyskać lepsze wyrównanie metaboliczne niż za pomocą metody wielokrotnych wstrzyknięć [19, 20]. Wyniki wykazują, że u pacjentów stosujących pompy insulinowe można w większym stopniu obniżyć stężenie HbA_{1c}. W tej podgrupie chorych wcześniejsze monitorowanie za pomocą CGMS nie dawało dodatkowych korzyści przy ustalaniu podstawowego wlewu insuliny. Taką samą poprawę kontroli metabolicznej uzyskano u pacjentów, u których dawki podstawowe obliczono na podstawie algorytmów teoretycznych.

Najciekawszą obserwacją było potwierdzenie niedoszacowania obecności nierozpoznawalnych niedocukrzeń, zwłaszcza w godzinach nocnych, w populacji chorych na cukrzycę. W jednym z ostatnich doniesień [21] stwierdzono zaniżanie glikemii przez sensory CGMS szczególnie w niskich zakresach, jednak w innych badaniach [22] wykazano prawidłowość pomiarów CGMS przy niedocukrzeniach. W kilku innych badaniach [15, 16, 23, 24] wykazano dużą częstość klinicznie niewykrywalnych niedocukrzeń u chorych na cukrzycę typu 1, natomiast w badaniu autorów wykazano częste występowanie takich epizodów także u chorych na cukrzycę typu 2. W przypadku cukrzycy typu 1 niewątpliwie takich epizodów było więcej, szczególnie w godzinach nocnych. Jednak liczba osób chorych na cukrzycę typu 2, u których występowały niedocukrzenia w godzinach nocnych, była również duża. Część z nich nie stosowała insulinoterapii, ale przyjmowała krótkodziałające pochodne sulfonilomocznika (glimepiryd, glipizyd

i gliklazyd). Zgłaszana częstość hipoglikemii wywołanych pochodnymi sulfonilomocznika wynosi 19 przypadków na 1000 pacjentów rocznie [25] (dane dotyczące stosowania preparatów długodziałających — chlorpropamidu i glibenklamidu). Wyniki tego badania wskazują na to, że rzeczywista częstość niedocukrzeń związana z leczeniem pochodnymi sulfonilomocznika może być istotnie większa.

W populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, która charakteryzuje się wysokim ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej i udaru mózgu, unikanie epizodów hipoglikemii jest szczególnie ważne. Incydenty niedokrwienne mogą być bowiem prowokowane zmianami hemodynamicznymi i hemostatycznymi związanymi z niedocukrzeniem — ostry stres wywołany hipoglikemią nakłada się na istniejące uszkodzenie układu naczyniowego [25]. Ostatnio opublikowano artykuł poświęcony niedocukrzeniom w cukrzycy, gdzie opisano występowanie niewykrywalnych hipoglikemii u pacjentów z długotrwałą cukrzycą typu 2, u których doszło do upośledzenia wydzielania insuliny [26]. W badanej grupie czas trwania cukrzycy typu 2 nie był szczególnie długi, nie stwierdzono także istotnego zmniejszenia wydzielania insuliny. Przez wiele lat uważano, że to neuropatia autonomiczna stanowi przyczynę braku łatwo rozpoznawalnych objawów niedocukrzenia. Ostatnio publikowane wyniki badań wskazują jednak, że jatrogenne hipoglikemie prowadzą zarówno do defektywnej przeciwregulacji glikemii (przez zmniejszenie odpowiedzi epinefryny wobec braku odpowiedzi glukagonu), jak i do braku poczucia hipoglikemii (przez zmniejszenie odpowiedzi układu sympatycznego — włączając także nadnercza) [27]. W badaniu autorów przeprowadzono także ocenę układu autonomicznego — wstępne wyniki analiz świadczą o braku istotnych różnic w występowaniu neuropatii autonomicznej między podgrupą pacjentów, u których występowały incydenty bezobjawowych niedocukrzeń, a podgrupą, w której takie incydenty nie występowały (dane nieopublikowane). Nie wyciągnięto jednak jeszcze ostatecznych wniosków, ponieważ nie wszystkich pacjentów przebadano pod kątem występowania neuropatii autonomicznej. Porównując obie grupy, nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących płci, wieku, czasu trwania choroby, stężeń HbA_{1c}, obecności powikłań cukrzycy — retinopatii oraz nefropatii.

Zagadnienie występowania problemów technicznych związanych ze stosowaniem aparatów CGMS oraz skutków takich pomiarów nie doczekało się wyczerpującego opracowania [21, 28, 29]. Prawdopodobnie wraz z rozpowszechnieniem jego sto-

sowania problemy te mogą się pojawiać coraz częściej. Częściowo trudności te można rozwiązać poprzez szkolenia kadry medycznej oraz odpowiednie przygotowanie pacjentów. Istotnym problemem okazała się konieczność wprowadzania danych z glukometru, które stosowano do samokontroli, co miało służyć kalibracji aparatu CGMS. W instrukcji zalecano, aby czynność tę wykonywać 4 razy na dobę. Okazało się to niewystarczające, ponieważ powinno się wprowadzić co najmniej 5, a w idealnych warunkach nawet 6 pomiarów na dobę. Dopiero taka liczba kalibracji pozwala na uzyskanie optymalnej korelacji wyników.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że w badaniu autorów zastosowanie CGMS przy podejmowaniu decyzji dotyczących zmiany sposobu leczenia nie spowodowało lepszego wyrównania cukrzycy niż w przypadku kierowania się wynikami częściej samokontroli. Istotne okazało się wykazanie częstego występowania niedocukrzeń (beobjawowych, nocnych hipoglikemii) u chorych na cukrzycę typu 2, przyjmujących doustne leki hipoglikemizujące.

PIŚMIENNICTWO

1. DCCT Study Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in IDDM. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
2. UKPDS: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837–853.
3. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 (supl. 1): S23–S31.
4. American Diabetes Association: Self-monitoring of blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 1996; 19 (supl. 1): S62–S66.
5. Boland E.A., Monsod T., Delucia M., Brand C.A., Fernando S., Tamborlane W.V.: Limitations of conventional methods of self monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1858–1862.
6. Summary of safety and effectiveness data for the MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). PMA P980022, Food and Drug Administration (artykuł on-line), 1999. Available from <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p980022.html>
7. Gross T.M., Bode B.W., Einhorn D., Kaye D.M., Reed J.H., White N.H., Mastrototaro J.J.: Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use. *Diabetes Technol. Ther.* 2000; 2: 49–56.
8. Mastrototaro J.J.: The MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 1999; 12: 751–758.
9. Rebrin K., Steil G.M., Van Antwerp W.P., Mastrototaro J.J.: Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring. *Am. J. Physiol.* 1999; 277: E561–E571.
10. Schmidt F., Sluiter W.J., Schoonen A.J.M.: Glucose concentration in subcutaneous extracellular space. *Diabetes Care* 1993; 16: 695–700.
11. Sternberg F., Meyerhoff C., Mennel F.J., Bischof F., Pfeiffer E.F.: Subcutaneous glucose concentration in humans: real estimation and continuous monitoring. *Diabetes Care* 1995; 18: 1266–1269.
12. 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.
13. Bode B.W., Gross T.M., Thornton K.R., Mastrototaro J.J.: Continuous glucose monitoring facilitates sustainable improvements in glycemic control (streszczenie). *Diabetes* 2000; 49 (supl. 1): A393.
14. Bode B.W., Sabbah H., Robertson D.G., Tolbert L.C., Fredrickson L.P.: Clinical decision making: new opportunities for therapeutic changes with continuous glucose sensing. *Diabetes Spectrum* 2000; 13: 171–174.
15. Kaufman F.R., Gibson L.C., Halvorson M., Carpenter S., Fisher L.K., Pitukcheewanont P.: A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 2030–2034.
16. Bolli G.B., Perriello G., Fanelli C.G., De Feo P.: Nocturnal blood glucose control in type 1 diabetes mellitus (praca pogładowa). *Diabetes Care* 1993; 16 (supl. 3): 71–89.
17. Bode B.W.: Establishing and verifying basal rates. W: Fredrickson L. red. *The Insulin Pump Therapy Book*. Los Angeles, 1995: 48–56.
18. Thurm U.: *The ABC of insulin pump therapy*. W: Klinikum Innenstadt. Munich: 57–58.
19. Bell D.S., Ovalle F.: Improved glycemic control with use of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple insulin injection therapy. *Endocr. Pract.* 2000; 6: 357–360.
20. Hanaire-BROUTIN H., Melki V., Bessieres-Lacombe S., Tauber J.P.: Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment: a randomized study: the Study Group for the Development of Pump Therapy in Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2000; 23: 1232–1235.
21. Metzger M., Leibowitz G., Wainstein J., Glaser B., Raz I.: Reproducibility of glucose measurements using the glucose sensor. *Diabetes Care* 2002; 25: 1185–1191.
22. Monsod T.P., Flanagan D.E., Rife F., Saenz R., Caprio S., Sherwin R.S., Tamborlane W.V.: Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia? *Diabetes Care* 2002; 25: 889–893.
23. Gross T.M., Mastrototaro J.J., Fredrickson L.P.: Detection of unseen hypoglycemia using continuous glucose monitoring (streszczenie). *Diabetologia* 2002; 43: A19.
24. Cheyne E., Everett J., Cavan D., Kerr D.: Making sense of type 1 diabetes: unrecognized hypoglycemia during continuous glucose sensing (streszczenie). *Diabetologia* 2000; 43: A790.
25. Frier B.M.: Hypoglycemia and diabetes mellitus. W: Pickup J., Williams G. red. *Textbook of Diabetes*. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1991: 495–506.
26. Segel S.A., Paramore D.S., Cryer P.E.: Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 724–733.
27. Cryer P.E.: Hypoglycemia the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 937–948.
28. Chico A., Subirà M., Novials A.: Sistema de monitorización continua de glucosa: una nueva herramienta para mejorar el control metabólico de los pacientes diabéticos. *Endocrinología y Nutrición* 2001; 48: 266–271.
29. Novials A., Subirà M., Chico A.: Initial experience with the continuous glucose monitoring system (streszczenie). *Diabetologia* 2001; 44: A238.