

# Гликемический контроль у больных сахарным диабетом 1-го типа при длительном мониторингировании глюкозы в режиме реального времени в сравнении с самоконтролем уровня глюкозы крови\*

J.C. PICKUP, S.C. FREEMAN, A.J. SUTTON

## Резюме

**Цель.** Определение клинической эффективности длительного мониторингирования глюкозы в режиме реального времени и сравнение с самоконтролем уровня глюкозы крови у больных сахарным диабетом 1-го типа.

**Дизайн.** Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований.

**Источники данных.** Кокрановские базы данных рандомизированных контролируемых исследований, поисковые системы Ovid Medline, Embase, Google Scholar, материалы, прилагаемые производителями к мониторам для длительного контроля глюкозы, а также литература, на которую имеются ссылки в статье.

**Рассматриваемые исследования.** Рандомизированные контролируемые исследования продолжительностью два и более месяца, проводившиеся с участием мужчин и небеременных женщин с сахарным диабетом 1-го типа, у которых сравнивали длительный контроль глюкозы в режиме реального времени и самоконтроль уровня глюкозы крови, при этом способ введения инсулина был аналогичен в обеих группах.

**Анализ.** Двухэтапный мета-анализ индивидуальных данных каждого пациента с оценкой конечного значения уровня гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) и площади под кривой гипогликемии (концентрация глюкозы  $<3,9$  ммоль/л) в процессе лечения, после которого проводился одноэтапный метарегрессионный анализ детерминант уровня  $HbA_{1c}$  и гипогликемии.

**Результаты.** Определено шесть исследований, в которых 449 пациентов были рандомизированы в группу длительного мониторингирования глюкозы и 443 – в группу самоконтроля уровня глюкозы крови. В целом, средняя разница содержания  $HbA_{1c}$  при длительном мониторингировании глюкозы по сравнению с самооценкой ее уровня в крови составила 0,3% (95% доверительный интервал от -0,43% до -0,17%) (-3,0; от -4,3 до -1,7 ммоль/л). Общее уменьшение площади под кривой гипогликемии составило -0,28 (от -0,46 до -0,09), что соответствовало уменьшению медианы времени гипогликемии на 23% при длительном мониторингировании глюкозы по сравнению с самоконтролем ее уровня в крови. С помощью наиболее точной регрессионной модели было показано, что исходное значение площади под кривой гипогликемии лишь слабо зависит от влияния длительного мониторингирования глюкозы на конечные показатели гликемии, а факт применения датчика не связан с развитием в дальнейшем гипогликемии.

**Выводы.** Длительное мониторингирование глюкозы ассоциируется с достоверным снижением уровня  $HbA_{1c}$ , причем наиболее существенным оно является у лиц с более высокими исходными значениями  $HbA_{1c}$  и более частым использованием сенсорных датчиков. При длительном мониторингировании глюкозы наблюдалось также уменьшение продолжительности эпизодов гипогликемии. Наибольшей экономической эффективности от длительного мониторингирования глюкозы удавалось достичь у лиц с сахарным диабетом 1-го типа, у которых при проведении интенсивной инсулинотерапии в течение продолжительного времени невозможно было установить адекватный контроль уровня глюкозы крови, а также у тех больных, которые чаще применяли этот метод контроля глюкозы.

Метод длительного мониторингирования уровня глюкозы основан на использовании проводного типа датчика, чувствительного к содержанию глюкозы, который имплантируется подкожно и мониторит концентрацию глюкозы в интерстициальной жидкости человека с сахарным диабетом (СД). Методика была введена в клиническую практику в 1999 году и исходно предусматривала кратковременный контроль глюкозы с ретроспективным анализом ее содержания [1], при этом анализ тенденции содержания глюкозы позволял медицинскому работнику советовать какие-либо изменения в лечении. В настоящее время стала доступной модификация длительного мониторингирования глюкозы в режиме реального времени, позволяющая получать данные о направленности, выраженности, частоте и продолжительности колебаний содержания глюкозы в промежутки времени от одного измерения к другому, что помогает пациенту самостоятельно контролировать течение СД [2]. Однако только в последнее время в рандомизированных контролируемых исследованиях были получены доказательства эффективности длительно-

го мониторингирования глюкозы в улучшении гликемического контроля по сравнению с традиционным самостоятельным определением уровня глюкозы крови у больных СД 1-го типа [3–8]. В этих исследованиях среднее снижение уровня гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) при длительном мониторингировании глюкозы по сравнению с самоопределением ее уровня в крови составляло от 0,1% до 0,6% (1–6 ммоль/моль) и зависело от возраста (в исследовании Juvenile Diabetes Research Foundation trial [5]); у лиц младше 25 лет не наблюдалось значимого снижения  $HbA_{1c}$ ; и особенно – продолжительности использования сенсорных датчиков: у пациентов, которые пользовались длительным мониторингированием глюкозы в течение  $\geq 70\%$  всего времени наблюдения, в целом, отмечались лучшие показатели снижения уровня  $HbA_{1c}$  [3, 7–9].

Наибольший экономический эффект длительного мониторингирования глюкозы удается получить при целевом его применении именно у тех пациентов, у которых ожидается лучший результат. По обобщенным результатам обнародованных исследований

\* Материал переведен и адаптирован редакцией журнала «Ліки України». Статья впервые опубликована в журнале British Medical Journal: John C. Pickup, Suzanne C. Freeman, Alex J. Sutton. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient data // BMJ. – 2011. – Vol. 343. – P. d3805. – doi: 10.1136/bmj.d3805.

[10] крайне сложно оценить информацию о влиянии уровня  $HbA_{1c}$ , применения сенсорных датчиков и других обстоятельств на исход длительного мониторинга глюкозы. С этой целью был проведен мета-анализ индивидуальных данных пациентов, принимавших участие в тех рандомизированных контролируемых исследованиях длительного мониторинга глюкозы в режиме реального времени и его сравнении с самоконтролем уровня глюкозы крови, в которых были доступны данные о возрасте, продолжительности СД, количестве дней использования датчика в неделю, исходных показателях  $HbA_{1c}$  каждого участника.

## Методы мета-анализа

При проведении мета-анализа использовались индивидуальные данные пациентов [11]. В результате поиска в Кокрановских базах данных рандомизированных контролируемых исследований, системах Ovid Medline, Embase, Google Scholar, анализа материалов, прилагаемых производителями к мониторам для длительного контроля глюкозы, а также литературы, на которую имеются ссылки в статьях, были выявлены исследования, опубликованные до июня 2010 года, которые соответствовали критериям включения. Решение о возможности использования данных того или иного исследования принималось двумя независимыми рецензентами (J.C.P. и S.C.F.).

Для включения отбирались только рандомизированные и контролируемые исследования, в которых сравнивались способы контроля гликемии и частота гипогликемии у лиц с СД 1-го типа, получавших интенсивную инсулинотерапию (кратные инъекции инсулина либо длительную подкожную инфузию инсулина), в которых в ходе наблюдения в течение минимум 2 месяцев применялось длительное мониторинг глюкозы в режиме реального времени или самоконтроль уровня глюкозы крови. В анализ не включались наблюдательные исследования, исследования с кратким периодом наблюдения (<2 месяцев), исследования с вовлечением женщин в период беременности, лиц с СД 2-го типа, являющиеся продолжением ранее проведенных исследований, использовавшие ретроспективное длительное мониторинг глюкозы с определением ее содержания не в режиме реального времени, а также исследования, в которых в разных группах применялись разные схемы введения инсулина (например, кратные инъекции инсулина с самостоятельным определением уровня глюкозы в крови сравнивались с длительной подкожной инфузией инсулина и длительным мониторингом глюкозы) [12, 13]. Качество исследований оценивалось с помощью шестикомпонентной шкалы по методу Jadad и соавторов [14].

## Выделение и пополнение данных

Данные об отдельных участниках были получены от исследователей, учредителей и спонсоров исследований, являвшихся собственниками результатов, либо от координирующих центров. При запросе информации у соответствующих источников требовались данные относительно возраста, длительности СД, особенностей контроля лечения (длительное мониторинг глюкозы или самостоятельное определение глюкозы крови), при-

менения сенсорных датчиков (количество дней в неделю), об исходных и конечных показателях  $HbA_{1c}$ , а также исходном и конечном количестве эпизодов тяжелой гипогликемии и гипогликемии, определенной как площадь под кривой содержания глюкозы в крови <3,9 ммоль/л (70 мг/дл). Площадь под кривой рассчитывалась в каждом исследовании от момента начала слепого длительного мониторинга глюкозы до его окончания (средняя продолжительность составила 7 дней).

Не были получены полные данные о каждом больном относительно эпизодов тяжелой гипогликемии, поэтому два независимых рецензента занимались извлечением этих данных из текста, таблиц и графиков опубликованных материалов исследований. Разногласия в интерпретации полученных данных разрешались путем выработки консенсуса в результате дискуссии.

## Оценка исходов

Оценивалась адекватность гликемического контроля на момент окончания исследования, при этом использовались показатели  $HbA_{1c}$  – его содержание и изменение по сравнению с исходными, площадь под кривой гипогликемии в конце исследования и ее изменения по сравнению с исходными значениями. В качестве вторичного исхода рассматривалась частота тяжелой гипогликемии на момент окончания исследования и ее изменения по сравнению с началом исследования. Согласно рекомендациям Американской ассоциации диабета к тяжелой была отнесена гипогликемия, требующая помощи третьих лиц [15]. Не анализировались любые другие результаты, полученные при длительном мониторинге глюкозы, в том числе время, в течение которого сохранялся целевой уровень глюкозы, поскольку не были получены полные данные об этих измерениях от исследователей.

## Статистический анализ

Проведен мета-анализ индивидуальных данных пациентов по показателям  $HbA_{1c}$  и площади под кривой гипогликемии. Изначально проводилось моделирование индивидуальных данных пациента для каждого исследования с использованием модели линейной регрессии, включая элементы различия между длительным мониторингом глюкозы и самоконтролем уровня глюкозы крови и исходные данные. Используя мета-анализ случайных эффектов, в дальнейшем комбинировались эти характеристики для расчета общего эффекта, устойчивость характеристик изучалась с помощью мета-анализа на модели с фиксированным эффектом. Такая стратегия расчетов часто упоминается как двухэтапный подход к синтезу данных [11]. Таким же образом выводились данные и для показателей площади под кривой гипогликемии.

Для изучения влияния показателей пациента на исход был проведен одноэтапный метарегрессионный анализ, для которого была создана единая большая база по индивидуальным данным пациентов. На этом этапе для определения конечных значений  $HbA_{1c}$  и площади под кривой гипогликемии применялся метод Байеса (Bayesian), используя исходные значения  $HbA_{1c}$ , продолжительность применения сенсорных датчиков, возраст пациента, длительность СД и взаимодействие между указанными

ковариантами и исходными значениями  $HbA_{1c}$ . Были объединены все коварианты в индивидуальных моделях, после чего созданы наиболее подходящие модели, включавшие все интересующие переменные.

Объединив данные всех исследований, был проведен расчет соотношения частоты возникновения тяжелой гипогликемии с учетом количества случаев тяжелой гипогликемии и количества пациенто-лет в каждой группе исследования [18]. С помощью распределения Poisson и метода логистических связей была создана усредненная линейная смешанная модель случайных эффектов, которая позволяла оценить влияние лечения на частоту событий [18].

Потенциальные систематические ошибки в публикациях выявлялись с помощью визуальной оценки разработанных контурных диаграмм [19]. Гетерогенность исследований оценивалась с помощью  $I^2$  статистики [20], при этом значения более 50% указывали на значимую гетерогенность, более 75% – на выраженную.

Для двухэтапного анализа индивидуальных данных пациентов и анализа случаев тяжелой гипогликемии применялась версия 11 программы «Statistica». Для обеспечения конвергентности наиболее сложных моделей был увеличен размер выборки до 400.000. Детали статистической обработки данных могут быть предоставлены по запросу.

## Результаты

Исходный поиск в литературных источниках позволил выявить 30 исследований, в которых сравнивался контроль гликемии у больных СД с помощью длительного мониторинга глюкозы и самостоятельного определения ее уровня в крови.

## Характеристики исследования

Подходящими для включения в мета-анализ были признаны шесть рандомизированных контролируемых исследований [3–8]. По шкале качества все шесть исследований были оценены на 3 (из 6 возможных) в связи с отсутствием двойного слепого принципа их проведения и недостаточного сокрытия некоторой информации. В таблице 1 представлены основные характеристики исследований. Все они проводились в параллельных группах, были рандомизированными и контролируруемыми, включали лиц с СД 1-го типа. Продолжительность исследований колебалась от 13 до 26 недель, частота выбывания пациентов составляла от 1,6 до 12,9%. Введение инсулина в трех исследованиях осуществлялось с помощью длительной подкожной инфузии, в трех других исследованиях применялась как длительная инфузия инсулина, так и кратное подкожное его введение. Индивидуальные данные больных об уровнях  $HbA_{1c}$  и площади под кривой гипогликемии были получены во всех шести исследованиях.

## Обобщенные средние изменения уровня $HbA_{1c}$

Информация относительно содержания  $HbA_{1c}$  была получена о 892 пациентах с СД 1-го типа, рандомизированных в группы

длительного мониторинга глюкозы ( $n=449$ ) и самоконтроля уровня глюкозы в крови ( $n=443$ ). Применение двухэтапной оценки с помощью модели случайных эффектов позволило установить, что общее снижение  $HbA_{1c}$  при длительном мониторинге глюкозы составило 0,3% по сравнению с самостоятельным определением уровня глюкозы в крови (95% ДИ от -0,43 до -0,17%) (3,0; от -4,3 до -1,7 ммоль/моль).

## Независимые факторы, определяющие уровень $HbA_{1c}$

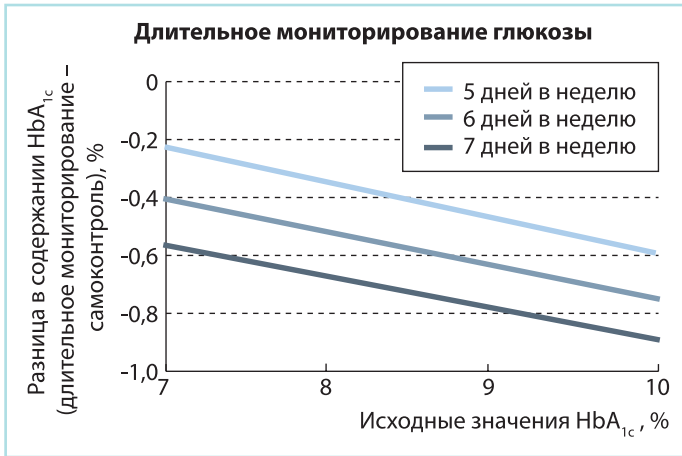
При использовании индивидуальных данных пациентов из всех исследований в одноэтапном анализе удалось создать наиболее адекватную регрессионную модель для определения окончательных показателей  $HbA_{1c}$  при длительном мониторинге глюкозы и самоконтроле уровня глюкозы в крови, в которой учитывалось влияние исходного значения  $HbA_{1c}$ , возраста пациентов, лечения и частоты применения сенсорных датчиков глюкозы (табл. 1). Наибольшее влияние наблюдалось со стороны исходных значений  $HbA_{1c}$  и частоты использования датчиков, а также их зависимости от применяемой терапии. Хотя в модель был включен возраст, его влияние оказалось относительно незначительным: увеличение возраста на каждый год повышало эффективность длительного мониторинга глюкозы на 0,002%  $HbA_{1c}$  (0,02 ммоль/моль) по сравнению с самоконтролем.

Не было получено подтверждения влияния внешних факторов на изучаемые параметры.

На рисунке 1 представлена модель, с помощью которой можно оценить взаимосвязь между эффектами длительного мониторинга глюкозы/самостоятельного контроля уровня глюкозы в крови и исходными значениями  $HbA_{1c}$  при разном режиме использования сенсорных датчиков на примере пациента в возрасте 40 лет с СД 1-го типа. Как самооценка уровня глюкозы крови, так и длительное мониторинг глюкозы были эффективны в снижении содержания  $HbA_{1c}$  во все периоды исследований, но длительное мониторинг глюкозы способствовало более

**Таблица 1.** Коэффициенты регрессии для наиболее оптимальной модели, разработанной для определения конечных значений  $HbA_{1c}$  (%) при проведении одноэтапного мета-анализа индивидуальных данных пациентов. Данные представлены в виде: медиана средних значений (95% доверительный интервал)

Коэффициент	Среднее (95% ДИ)
Исходное значение $HbA_{1c}$	0,744 (0,655 – 0,832)
Возраст	-0,003 (-0,006 – 0,0009)
Общий эффект лечения	1,491 (0,508 – 2,508)
Взаимодействие лечение – возраст	-0,002 (-0,007 – 0,004)
Взаимодействие лечение – применение сенсорных датчиков	-0,150 (-0,194 – -0,106)
Общее взаимодействие лечение – исходный уровень $HbA_{1c}$	-0,126 (-0,257 – 0,0007)
Вариабельность между исследованиями (показатель гетерогенности)	0,017 (0,0007 – 0,0511)
Вариабельность между исследованиями взаимодействия лечение – исходный уровень $HbA_{1c}$ (показатель гетерогенности)	0,002 (0,0004 – 0,017)



**Рис. 1.** Модель, оценивающая различия в содержании HbA<sub>1c</sub> при применении длительного мониторирования глюкозы и самоконтроля глюкозы в крови с учетом исходных значений HbA<sub>1c</sub> и частоты применения сенсорных датчиков на примере 40-летнего участника исследования с СД 1-го типа. Пример: при исходных значениях HbA<sub>1c</sub> 8% (64 ммоль/моль) ожидается его снижение на 0,35% (4 ммоль/моль) при использовании сенсорного датчика в течение 5 дней в неделю и повышение на 0,65% (7 ммоль/моль) при использовании датчика 7 дней в неделю

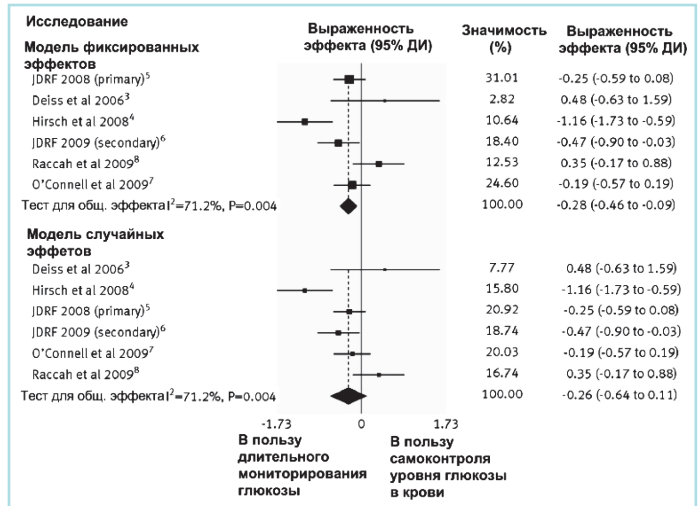
выраженному снижению данного показателя, при этом лучшие результаты наблюдались при более частом применении датчика и при исходно более высоких уровнях HbA<sub>1c</sub>.

### Средние изменения площади под кривой гипогликемии

У подавляющего большинства участников исследований исходно регистрировались низкие уровни гипогликемии: медиана площади под кривой гипогликемии составляла 0,17 (интерквартильный диапазон 0,02–0,83). При проведении мета-анализа с двухэтапным подходом и фиксированным эффектом (рис. 2) общее уменьшению площади под кривой гипогликемии составило -0,276 (от -0,463 до -0,089). У данной категории участников исследований эти значения соответствовали снижению среднего времени гипогликемии на 23%. При использовании двухэтапного подхода с применением модели со случайными эффектами аналогичное уменьшение площади под кривой гипогликемии было отмечено в тех случаях, когда больные пользовались длительным мониторированием глюкозы.

### Независимые детерминанты площади под кривой гипогликемии

Использование одноэтапного подхода к оценке индивидуальных данных пациентов всех исследований позволило разработать наиболее подходящую комбинированную модель детерминант, определяющих окончательные показатели площади под кривой гипогликемии в процессе длительного мониторирования глюкозы и при самоконтроле ее уровня. С ее помощью было установлено незначительное влияние на эти параметры исходной частоты гипогликемии и длительности СД и более выраженное влияние возраста и частоты применения сенсорных датчиков (табл. 2).



**Рис. 2.** Двухэтапный мета-анализ индивидуальных показателей площади под кривой гипогликемии в ходе длительного мониторирования глюкозы и при самоконтроле уровня глюкозы в крови

### Формула модели, применявшейся для прогнозирования конечных значений HbA<sub>1c</sub> (%)

При длительном мониторировании глюкозы:

$$\alpha(i) + 1,491 + (0,618 \times \text{исходный показатель HbA}_{1c}) - (0,150 \times \text{применение датчика}) - (0,005 \times \text{возраст})$$

При самоконтроле уровне глюкозы крови:

$$\alpha(i) + (0,744 \times \text{исходный показатель HbA}_{1c}) - (0,003 \times \text{возраст}),$$

где  $\alpha(i)$  – индивидуальный исходный эффект для каждого из шести исследований, обобщенное исходное значение, полученное с помощью регрессионных моделей в каждом из исследований, составило 2,026.

### Мета-анализ обобщенных данных относительно тяжелой гипогликемии по результатам опубликованных исследований

На рисунке 3 показано, что общая частота тяжелой гипогликемии при длительном мониторировании глюкозы существенно не отличается от таковой при самоконтроле уровня глюкозы в крови: 1,40 (0,87–2,25; p=0,17). В другом исследовании [4] было отмечено значительно большее количество случаев тяжелой гипогликемии при длительном мониторировании по сравнению с самоконтролем глюкозы (отношение частоты 4,0), хотя доверительный интервал значений в данном случае был достаточно широк.

### Обсуждение результатов

Проведенный мета-анализ индивидуальных данных пациентов шести рандомизированных контролируемых исследований показал, что применение длительного мониторирования глюкозы при СД 1-го типа позволяет снизить содержание HbA<sub>1c</sub> на 0,3%



**Таблиця 2.** Коэффициенты регрессии для наиболее оптимальной модели, разработанной для определения конечных значений площади под кривой гипогликемии при проведении одноэтапного мета-анализа индивидуальных данных пациентов. Данные представлены в виде: медиана средних значений (95% доверительный интервал)

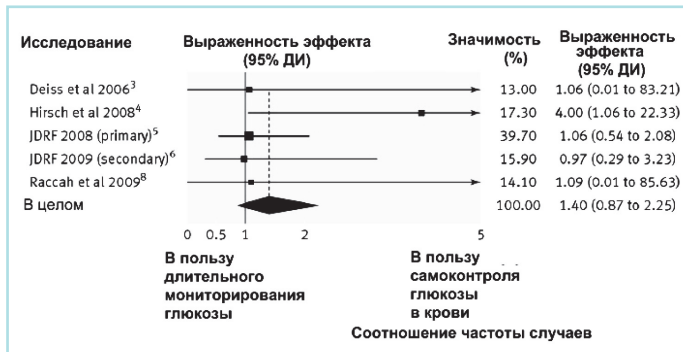
Коэффициент	Среднее (95% ДИ)
Исходное значение площади под кривой гипогликемии [2]*	0,14 (-0,038 – 0,067)
Продолжительность СД	-0,048 (-0,096 – 0,0003)
Продолжительность СД [2]*	0,001 (-0,00007 – 0,0021)
Общий эффект лечения	-0,130 (-0,946 – 0,758)
Взаимодействие лечение – исходное значение площади под кривой гипогликемии	0,091 (-0,088 – 0,269)
Взаимодействие лечение – продолжительность СД	-0,014 (-0,143 – 0,113)
Вариабельность между исследованиями (показатель гетерогенности)	0,034 (0,0008 – 3,713)
Вариабельность между исследованиями взаимодействия лечение – продолжительность СД (показатель гетерогенности)	0,003 (0,0005 – 0,0977)

Примечание: \* – для включения в модель значения были возведены в квадрат, поскольку распределение значений отличалось от нормального; СД – сахарный диабет.

по сравнению с самоконтролем уровня глюкозы крови. В процессе исследования подтверждена выдвинутая гипотеза о том, что улучшение гликемического контроля с помощью длительного мониторинга глюкозы является наиболее значимым у лиц с исходно более высоким уровнем HbA<sub>1c</sub> и чаще использующих сенсорные датчики. Согласно модели, включавшей данные о 892 пациентах, было установлено, что пациент с СД 1-го типа, использующий методику длительного мониторинга глюкозы, может ожидать снижения HbA<sub>1c</sub> на 0,9% (9 ммоль/моль) по сравнению с самоконтролем глюкозы крови при исходном уровне HbA<sub>1c</sub> 10% (86 ммоль/моль); если же исходный уровень HbA<sub>1c</sub> составляет 7% (53 ммоль/моль), то его снижение при длительном мониторинге составит 0,56% (6 ммоль/моль) по сравнению с самоконтролем глюкозы. Уменьшение времени использования сенсорного датчика на каждый один день в неделю снижает эффект воздействия на HbA<sub>1c</sub> на 0,15% (1,5 ммоль/моль).

## Интерпретация

Средняя разница уровня HbA<sub>1c</sub> в 0,3% (3 ммоль/моль) между группами длительного мониторинга глюкозы и самоконтроля глюкозы крови имеет сомнительное клиническое значение в отношении общей популяции пациентов с СД 1-го типа. Тем не менее, неоспоримым является клиническое значение более существенных различий между группами у лиц с высокими исходными значениями HbA<sub>1c</sub>, а также тех, кто чаще пользовался сенсорными датчиками. К примеру, снижение HbA<sub>1c</sub> на 0,9% (9 ммоль/моль) у пациентов с исходно высоким его уровнем ассоциировалось с выраженным уменьшением риска развития диабетических микрососудистых поражений, поскольку взаимосвязь между абсолютным риском и содержанием HbA<sub>1c</sub> является линейной, и наиболее существенное снижение риска наблюдается именно в высоком диапазоне значений HbA<sub>1c</sub> [21].



**Рис. 3.** Обобщенные данные мета-анализа тяжелой гипогликемии при самоконтроле уровня глюкозы в крови в сравнении с длительным мониторингом глюкозы

При исследовании было показано, что увеличение возраста оказывает незначительное влияние на содержание HbA<sub>1c</sub> при длительном мониторинге глюкозы (дополнительное снижение показателя составляло только 0,05% при увеличении возраста на 25 лет), однако оно не зависело от частоты применения датчика. Причиной может быть тот факт, что люди старшего возраста несколько рациональнее используют данные длительного мониторинга глюкозы для коррекции лечения и диеты, что позволяет им более эффективно поддерживать адекватный гликемический профиль.

В процессе исследования также было установлено, что улучшение показателей HbA<sub>1c</sub> при длительном мониторинге глюкозы сопровождается незначительным сокращением времени гипогликемии, которая выражается в уменьшении площади под кривой содержания глюкозы крови <3,9 ммоль/л (70 мг/дл).

Мета-анализ обобщенных данных позволил также выявить, что средняя частота случаев тяжелой гипогликемии существенно не отличается при двух способах контроля глюкозы, но в одном из анализируемых исследований длительное мониторинг все же сопровождалось увеличением частоты выявляемости гипогликемии [4].

Определенный интерес представляет невозможность установить более выраженное влияние длительного мониторинга глюкозы на показатели площади под кривой гипогликемии при увеличении частоты использования сенсорных датчиков, в отличие от значительной эффективности их применения относительно снижения HbA<sub>1c</sub>. Вероятной причиной является тот факт, что снижение частоты гипогликемии при длительном мониторинге достигалось не коррекцией дозы инсулина либо дополнительным приемом углеводов, а изменением общего отношения больного и повышением доверия к лечению СД, что становилось возможным при применении данного метода контроля глюкозы. Это лишний раз подчеркивает убеждение в том, что длительное мониторинг глюкозы обеспечивает комплексный терапевтический подход, включающий воздействие на поведение больного, его обучение и способность принимать решения. Эффект использования сенсорных датчиков зависит от частоты их применения, количества и качества обучающих мероприятий и способности пациента пользоваться полученными данными. Следует отметить, что инструкции к применению мониторов для длительного контроля глюкозы не являлись стандартизированными, не были

утверждены профессиональными комиссиями и значительно варьировали в разных исследованиях (а в одном из исследований пациенты вообще не получили специальных инструкций по интерпретации данных) [7].

## Ограничения и недостатки мета-анализа

Для оценки качества исследований применялись компоненты анализа, описанные Jadad и соавторами [14], и хотя использованная шкала была общепринятой [22], ее недостатком являлось отсутствие учета степени сокрытия отдельной информации в исследованиях. Все шкалы обычно ограничены качеством сообщений о проводимых исследованиях, поэтому всегда существует потребность в применении альтернативных методов оценки [23]. Шесть исследований, выбранных для анализа, были достаточно четко рандомизированы и имели адекватное описание критериев выбытия из наблюдения. Во всех случаях процент выхода из исследования составлял менее 15% (диапазон 1,6–12,9%), при этом не сообщалось об общих либо специфических причинах. Ни одно из представленных исследований не было двойным слепым, поскольку это не представлялось возможным при длительном мониторинге глюкозы либо самоконтроле уровня глюкозы в крови. Основным недостатком исследования была оценка гипогликемии. Все изменения гипогликемии в проведенном мета-анализе следует интерпретировать с осторожностью, поскольку ни в одном из исследований дизайном не было предусмотрено изучение гипогликемии, а частота уровня глюкозы крови меньше 3,9 ммоль/л и случаев тяжелой гипогликемии была низкой во всех исследованиях. В связи с этим в процессе

исследования нельзя было оценить влияние длительного мониторинга глюкозы у больных с частой гипогликемией и пациентов с СД, склонных к гипогликемии, а также у лиц, не знающих о наличии у них эпизодов гипогликемии. Это существенный недостаток исследования, поскольку основным клиническим показателем к длительному мониторингу глюкозы является именно снижение риска гипогликемии [24]. Поэтому на сегодняшний день существует необходимость в проведении рандомизированного контролируемого исследования по сравнению длительного мониторинга глюкозы и самоконтроля глюкозы крови с целью изучения изменений площади под кривой гипогликемии и частоты тяжелой гипогликемии у пациентов с СД 1-го типа, имеющих повышенный риск этого осложнения.

Еще одним недостатком является тот факт, что при оценке и сравнении площади под кривой гипогликемии при двух способах контроля глюкозы результаты длительного мониторинга анализировались только в начале и в конце исследования (в группе самоконтроля глюкозы крови они были сокрыты), такой период был слишком мал, чтобы оценить истинную частоту гипогликемии в течение всего исследования. Недостаток информации ощущался именно для гипогликемии, а не для уровня  $HbA_{1c}$ , а выраженная гетерогенность исследований может являться отражением вариабельности данных.

## Применение в клинической практике

Применение длительного мониторинга глюкозы в клинической практике остается ограниченным, поскольку доказательства его эффективности появились лишь недавно и значительно варьировали в исследованиях. В результате – затраты здравоохранения и страховые выплаты на использование длительного мониторинга глюкозы пока незначительны, хотя в последнее время отмечается рост частоты применения метода и выделяемых на него средств. Важным результатом проведенного мета-анализа является возможность расчета экономической эффективности длительного мониторинга глюкозы для пациентов различных групп по исходным показателям  $HbA_{1c}$ , частоте применения сенсорных датчиков к глюкозе и возрасту больного. Необходимо отметить, что методика длительного мониторинга глюкозы не может рассматриваться как замена самоконтроля глюкозы крови, она является дополнением. Для калибровки сенсорного датчика применяется моментальное самоопределение глюкозы в крови, и эти затраты должны также учитываться при определении экономической эффективности метода. Наиболее оправданным с экономической и клинической точки зрения является применение длительного мониторинга глюкозы в повседневной практике у лиц с СД 1-го типа, у которых в течение долгого времени повышен уровень  $HbA_{1c}$  (показатель, который является относительно постоянным, несмотря на проведение интенсивной инсулинотерапии с помощью длительных подкожных инфузий инсулина или кратных инъекций), и лиц, готовых часто применять этот метод. Анализ также показал необходимость проведения дальнейших исследований длительного мониторинга глюкозы, особенно среди пациентов, склонных к развитию гипогликемии в период проведения интенсивной инсулинотерапии.

### Что на сегодняшний день известно по данной проблеме

Длительное мониторинг глюкозы применяется в клинической практике в течение более 10 лет, но распространенность этого метода пока невелика, а выделяемые на него средства – ограничены.

Полученные в последнее время в рандомизированных контролируемых исследованиях данные о влиянии длительного мониторинга глюкозы в режиме реального времени на показатели  $HbA_{1c}$  значительно варьируют.

### Что нового привнесло проведенное исследование

Длительное мониторинг глюкозы ассоциируется с достоверным снижением уровня  $HbA_{1c}$ , наиболее выраженным у лиц с высокими исходными показателями  $HbA_{1c}$  и пациентов, чаще применяющих сенсорные датчики.

Например, ожидается, что у больных с исходным уровнем  $HbA_{1c}$  10,0% (86 ммоль/моль) с помощью длительного мониторинга глюкозы удастся снизить этот показатель на 0,9% при условии ежедневного использования сенсорного датчика, а также уменьшить длительность эпизодов гипогликемии.

Наиболее экономически выгодно и клинически обоснованно применение длительного мониторинга глюкозы у больных сахарным диабетом 1-го типа с продолжительным повышением уровня  $HbA_{1c}$ , получающих интенсивную инсулинотерапию, а также пациентов, часто использующих сенсорные датчики.

## Література

- Mastrototaro J.J. The MiniMed continuous glucose monitoring system // *Diabetes Technol. Therapeut.* – 2000. – Vol. 2. – P. 13–18.
- Klonoff D.C. Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28. – P. 1231–1239.
- Deiss D., Bollinder J., Riveline J.P. et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29. – P. 2730–2732.
- Hirsch I.B., Abelson J., Bode B.W. et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study // *Diabetes Technol. Therapeut.* – 2008. – Vol. 10. – P. 377–383.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 1464–1476.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. – P. 1378–1383.
- O'Connell M.A., Donath S., O'Neal D.N. et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trials // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 52. – P. 1250–1270.
- Raccach D., Sulmont V., Reznik Y. et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. – P. 2245–2250.
- Juvenile Diabetes Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. – P. 1947–1953.
- Lambert P.C., Sutton A.J., Abrams K.R., Jones D.R. A comparison of summary patient level covariates in meta-regression with individual patient data meta-analyses // *J. Clin. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 55. – P. 86–94.
- Riley R.D., Lambert P.C., Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting // *BMJ.* – 2010. – Vol. 340. – P. 221.
- Hermanides J., Nogaard K., Brutomesso D. et al. Sensor augmented pump therapy substantially lowers HbA1c: a randomized controlled trial // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 52. – P. S43 (Abstract).
- Bergenstall R.M., Tamborlane W.V., Ahmann A. et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin pump therapy in type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363 – P. 311–320.
- Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. et al. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary? // *Control. Clin. Trials.* – 1996. – Vol. 17. – P. 1–12.
- American Diabetes Association Working Group on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28. – P. 1245–1249.
- Spiegelhalter D.J., Best N.G., Carline B.P., Van der Linde A. Bayesian measures of model complexity and fit // *J. Roy Stat. Soc. Series. B.* – 2002. – Vol. 64. – P. 583–640.
- Riley R.D., Steyerberg E.W. Meta-analysis of a binary outcome using individual participant data and aggregate data // *Res. Synth. Meth.* – 2010. – Vol. 1. – P. 2–19.
- Bagos P.G., Nikolopoulos G.K. Mixed-effects Poisson regression models for meta-analysis of follow up studies with constant or varying durations // *Int. J. Biostat.* – 2009. – Vol. 5. – P. 21.
- Egger M., Davey Smith G., Altman D.G. Systematic reviews in health care: meta-analysis in context. – BMJ Publishing Group, 2001.
- Higgins J.P.T., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analysis // *BMJ.* – 2003. – Vol. 327. – P. 557–560.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial // *Diabetes.* – 1996. – Vol. 45. – P. 1289–1298.
- Moher D., Jadad A.R., Tugwell P. Assessing the quality of randomised controlled trials: current issues and future directions // *Int. J. Technol. Assess Healthcare.* – 1996. – Vol. 12. – P. 195–208.
- Higgins J.P.T., Green S. eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
- Hammond P.J., Amiel S.A., Dayan C.M. et al. ABCD position statement on continuous glucose monitoring: use of glucose sensing in outpatient clinical diabetes care // *Pract. Diab. Int.* – 2010. – Vol. 27. – P. 1–3.