

Вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа

И. А. Бондарь¹✉Д. В. Гражданкина²И. П. Краснопевцева³

¹ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, ibondar2008@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4641-3874>

² Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, graghdankina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6219-1426>

³ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, k.i.p@ngs.ru, <https://orcid.org/0009-0007-7626-712>

Резюме

Введение. Вариабельность гликемии является новым фактором риска развития сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. Клинические показатели, ассоциированные с повышением вариабельности гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа, изучены недостаточно.

Цель работы. Оценить факторы, взаимосвязанные с повышением вариабельности гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы. Обследованы 88 больных сахарным диабетом 2-го типа (средний возраст — $55,3 \pm 5,5$ лет, 65% женщин) с длительностью заболевания от 0,6 до 20 лет. Монотерапию метформином получали 10 больных сахарным диабетом 2-го типа, метформин в комбинации с препаратами сульфонилмочевины — 26 человек, инсулинотерапию в сочетании с метформином — 44 человека, инсулинотерапию — 8 человек. Критерии исключения: хроническая болезнь почек от 3а стадии до 5-й, тяжелая соматическая патология. Вариабельность гликемии определяли с помощью расчета стандартного отклонения и коэффициента вариации гликемии, которую измеряли в лаборатории 3–4 раза в сутки в течение трех дней. Проводили поиск взаимосвязи коэффициента вариации гликемии с клинико-лабораторными показателями и различными режимами сахароснижающей терапии.

Результаты. Выявлена положительная корреляция коэффициента вариации гликемии с длительностью СД 2-го типа ($r_s = 0,28$, $p < 0,01$) и уровнем суточной альбуминурии ($r_s = 0,27$, $p = 0,011$) и отрицательная — с уровнем общего холестерина ($r_s = -0,26$, $p = 0,012$) и холестерина липопротеидов низкой плотности ($r_s = -0,32$, $p < 0,01$). Не обнаружено взаимосвязи коэффициента вариации гликемии с возрастом, индексом массы тела, уровнем гликированного гемоглобина HbA_{1c} , тощачковым и постпрандиальным уровнем гликемии, расчетной скоростью клубочковой фильтрации, показателями инсулинорезистентности. Выявлена тенденция к обратной корреляции коэффициента вариации гликемии с уровнем С-пептида ($r_s = -0,24$, $p = 0,071$) и инсулина ($r_s = -0,25$, $p = 0,082$). Коэффициент вариации гликемии был выше ($p < 0,01$) у больных сахарным диабетом 2-го типа на традиционной и интенсивной инсулинотерапии (23,5% [19,3; 29,5] и 22% [20,1; 31,7] соответственно), чем на терапии метформином (14,8% [9,8; 16,9]) или лечении метформином в комбинации с препаратами сульфонилмочевины (18,3% [14,8; 24,6]). Коэффициент вариации гликемии $> 36\%$ выявлен у 12 больных сахарным диабетом 2-го типа и был взаимосвязан с более высокими показателями суточной альбуминурии по сравнению с коэффициентом вариации гликемии $< 36\%$ (95 мг/сут [55,8; 150] против 25,5 мг/сут [11,5; 137,7], $p = 0,036$).

Заключение. Основным клиническим фактором, взаимосвязанным с повышением вариабельности гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа, является микроальбуминурия. Увеличение колебаний гликемии определяется у больных сахарным диабетом 2-го типа на инсулинотерапии чаще, чем при лечении метформином в комбинации с препаратами сульфонилмочевины или на монотерапии метформином.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, вариабельность гликемии, коэффициент вариации, микроальбуминурия, инсулинотерапия

Для цитирования: Бондарь И. А., Гражданкина Д. В., Краснопевцева И. П. Вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Лечащий Врач. 2024; 12 (27): 39–45. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.006>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus

Irina A. Bondar¹ ✉Darya V. Grazhdankina²Irina P. Krasnopevtseva³¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, ibondar2008@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4641-3874>² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, grazhdankina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6219-1426>³ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, k.i.p@ngs.ru, <https://orcid.org/0009-0007-7626-7122>

Abstract

Background. Glycemic variability (GV) is a new risk factor for the development of vascular complications in patients with diabetes mellitus (DM). Clinical indicators associated with increased GV in patients with type 2 DM have not been sufficiently studied.

Objective. To evaluate factors associated with increased GV in patients with type 2 DM.

Materials and methods. We examined 88 patients with type 2 DM (mean age $55,3 \pm 5,5$ years, 65% women) with disease duration from 0,6 to 20 years. Ten patients with type 2 DM received only metformin (MF), 26 – MF in combination with sulfonylureas, 44 – insulinotherapy in combination with MF, and 8 – insulinotherapy. Patients with chronic kidney disease stages 3a-5, severe somatic pathology were excluded. GV was determined by calculating the standard deviation (SD) and coefficient of variation (CV) of glycemia, which was measured in the laboratory 3-4 times a day for 3 days. The relationship between CV and clinical and laboratory parameters and various glucose-lowering therapy regimens was searched for.

Results. There was a positive correlation of CV with the duration of type 2 DM ($r_s = 0,28$, $p < 0,01$), with the level of daily albuminuria ($r_s = 0,27$, $p = 0,011$) and a negative correlation with the level of total cholesterol ($r_s = -0,26$, $p = 0,012$) and low-density lipoprotein cholesterol ($r_s = -0,32$, $p < 0,01$). There was no relationship between CV and age, body mass index, HbA_{1c}, fasting and postprandial glycemic levels, estimated glomerular filtration rate, and insulin resistance indicators. A tendency towards an inverse correlation of CV with the level of C-peptide ($r_s = -0,24$, $p = 0,071$) and insulin ($r_s = -0,25$, $p = 0,082$) was revealed. CV was higher ($p < 0,01$) in patients with type 2 DM on conventional and intensive insulinotherapy (23,5% [19,3; 29,5] and 22% [20,1; 31,7], respectively) than on MF therapy (14,8% [9,8; 16,9]) or treatment of MF in combination with sulfonylureas (18,3% [14,8; 24,6]). CV > 36% was detected in 12 patients with type 2 DM and was associated with higher rates of daily albuminuria compared with CV < 36% (95 mg/day [55,8; 150] vs. 25,5 mg/day [11,5; 137,7], $p = 0,036$).

Conclusion. The main clinical factor associated with increased GV in patients with type 2 DM is the presence of microalbuminuria. An increase in glycemic fluctuations is detected in patients with type 2 DM on insulinotherapy more often than on treatment with MF in combination with sulfonylureas or MF monotherapy.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; glycemic variability; coefficient of variation; microalbuminuria; insulinotherapy

For citation: Bondar I. A., Grazhdankina D. V., Krasnopevtseva I. P. Glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Lechaschi Vrach.* 2024; 12 (27): 39-45. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.006>

Conflict of interests. Not declared.

Сахарный диабет (СД) 2-го типа является социально значимым заболеванием с высокой распространенностью в Российской Федерации и во всем мире [1, 2]. СД 2-го типа часто начинается бессимптомно, что затрудняет его своевременную диагностику и повышает риск развития микро- и макрососудистых осложнений [3, 4].

Стратегии контроля углеводного обмена у больных СД должны быть направлены на три основных компонента дисгликемии, способствующие развитию и прогрессированию ангиопатий: хроническую гипергликемию, гипогликемию и вариабельность гликемии (ВГ) [5]. Высокая ВГ увеличивает риск гипогликемии и транзиторной гипергликемии, что впоследствии приводит к развитию сосудистых осложнений СД через эндотелиальную дисфункцию, развивающуюся вследствие окислительного стресса, выработки провоспалительных

цитокинов, эпигенетических изменений [6].

Исследования *in vivo* на моделях животных и *in vitro* на клетках эндотелия пупочной вены, сетчатки и коронарных артерий показали более тесную взаимосвязь ВГ (по сравнению с хронической гипергликемией) с эндотелиальной дисфункцией [7, 8].

ВГ обычно определяют путем измерения колебаний уровня глюкозы или других параметров гомеостаза глюкозы в течение заданного интервала времени. Существует две категории ВГ: краткосрочная, представленная колебаниями уровня глюкозы в течение дня или между разными днями, и долгосрочная ВГ, основанная на серийных определениях гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), глюкозы плазмы натощак или постприандиальной гликемии в течение более длительного времени [5]. Краткосрочную ВГ можно оценить с помощью данных, полученных при регулярном самоконтроле гликемии,

и более точно — при непрерывном мониторингировании глюкозы в интерстиции с пятиминутными интервалами, что позволяет провести достаточно большое число измерений глюкозы, охватывающих как дневное, так и ночное время [9].

На сегодняшний день существуют различные математические индексы оценки ВГ, но нет единого мнения о том, какой из них является наиболее точным и оптимальным [10]. Традиционными методами определения ВГ являются расчет стандартного отклонения (SD) и коэффициента вариации (CV) глюкозы крови или интерстициальной жидкости. SD — это распределение измеренных значений глюкозы относительно среднего. Чем меньше SD, тем более стабильный уровень глюкозы у пациента. SD зависит от среднего уровня глюкозы: чем выше средний уровень глюкозы, тем выше SD. CV глюкозы показывает, какой процент от среднего составляет SD, и, таким

образом, корректирует зависимость SD от среднего уровня глюкозы [11]. Пороговое значение CV глюкозы для разделения лабильного и стабильного гликемического контроля составляет 36%, так как при превышении данного значения частота эпизодов гипогликемии значительно возрастает, особенно у больных СД 1-го и 2-го типа на инсулинотерапии [9, 12].

Клинические факторы, ассоциированные с повышением ВГ у больных СД 2-го типа, изучены недостаточно, что явилось предпосылкой к проведению данного исследования.

Целью данного исследования было оценить факторы, взаимосвязанные с повышением ВГ у больных СД 2-го типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одномоментное одностороннее сравнительное исследование больных СД 2-го типа, которые проходили полное клинико-лабораторное обследование и лечение в эндокринологическом и кардиологическом отделениях Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» в 2009–2011 гг. Критерии включения: больные СД 2-го типа в возрасте от 40 до 65 лет с различной длительностью заболевания с момента постановки диагноза на различных режимах терапии инсулином и/или пероральными сахароснижающими препаратами. Критерии исключения: наличие хронической болезни почек (ХБП) от 3а до 5-й стадий, анемии, установленных онкологических заболеваний, синдрома диабетической стопы, хронической сердечной недостаточности III–IV функциональных классов, тяжелой дыхательной недостаточности. Исследование одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и соответствовало этическим нормам Хельсинкской декларации (2013). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Обследованы 88 больных СД 2-го типа (средний возраст — 55,3 ± 5,5 лет, 65% женщин). Диагноз СД 2-го типа установлен в соответствии с критериями комитета экспертов Всемирной

организации здравоохранения по СД (1999 г.). Длительность СД 2-го типа составила от 0,6 до 20 лет: до 10 лет — у 57 человек (64,8%), более 10 лет — у 31 человека (35,2%). Все больные имели гипертоническую болезнь (ГБ), длительность которой в среднем составила 14,5 ± 9,3 года, избыточную массу тела или ожирение. Дислипидемия — повышение уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сочетании с гипертриглицеридемией или без таковой была у 80 больных СД 2-го типа (90,9%). Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) были у 38 больных СД 2-го типа (43,2%): стабильная ишемическая болезнь сердца (СИБС) — у 34 человек (38,6%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — у 6 человек (6,8%), заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК) — у 7 человек (8%). Наличие ГБ, СИБС, ЗАНК устанавливали в соответствии с текущими Российскими клиническими рекомендациями. Диагностику ретинопатии и периферической нейропатии проводили офтальмолог и невролог. Для определения автономной нейропатии выполняли ортостатическую пробу, пробу Вальсальвы и измерение вариации частоты сердечных сокращений во время медленного глубокого дыхания при записи электрокардиограммы.

Монотерапию метформином (МФ) получали 10 больных СД 2-го типа (11,4%), комбинацию препаратов сульфонилмочевины и МФ — 26 (29,5%), инсулинотерапию в сочетании с МФ — 44 (50%), монотерапию инсулином — 8 человек (9,1%). Интенсифицированную базис-болюсную инсулинотерапию проводили 16 больным СД 2-го типа, традиционную инсулинотерапию — 36 пациентам, 21 из которых назначен базальный инсулин в сочетании с инъекциями инсулина короткого действия перед завтраком и ужином или инсулин смешанного действия 2 раза в сутки, 18 больных — базальный инсулин. Инсулин средней продолжительности действия (НПХ) получали 40 человек (76,9%), аналоги инсулина длительного действия — 12 человек (23,1%). Средняя суточная доза инсулина составила 0,4 ± 0,2 ЕД/кг массы тела.

За эпизоды гипогликемии принимали снижение уровня глюкозы менее 3,9 ммоль/л по данным индивидуального глюкометра. Эпизоды гипогликемии без потери сознания с частотой возникновения не реже одного раза

в месяц наблюдались у 38 больных СД 2-го типа (40,4 %). Эпизодов тяжелой гипогликемии, требующей постоянной помощи для купирования, у больных СД 2-го типа не отмечалось. Все больные СД 2-го типа получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II в составе антигипертензивной терапии, 60 человек — β-адреноблокаторы, 29 — дигидропиридиновые антагонисты кальция, 54 — тиазидовые и тиазидоподобные диуретики. Статины на момент включения в исследование получали 35 больных СД 2-го типа, антиагреганты — 38 человек.

Состояние углеводного обмена оценивали по показателям глюкозы капиллярной крови натощак и через 2 часа после еды, по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), который определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на автоматическом анализаторе D-10 фирмы BIO-RAD. Функцию почек оценивали при расчете скорости клубочковой фильтрации (pCKФ) по формуле CKD-EPI (A. S. Levey и соавт., 2009). Суточную альбуминурию определяли количественным иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе OLIMPUS-640. Уровень С-пептида и инсулина определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате BIO-RAD model 680 с помощью наборов DRG-C-peptide и DRG-insulin. Инсулинорезистентность (ИР) оценивали:

- по индексу HOMA-IR, рассчитанному по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕД/мл)/22,5; за ИР принимали повышение индекса HOMA-IR > 2,77;
- по индексу триглицериды/глюкоза по формуле: Ln (триглицериды (мг/дл) × глюкоза плазмы крови натощак (мг/дл)/2).

ВГ определяли с помощью расчета SD и CV гликемии, которую измеряли в лаборатории 3–4 раза в сутки в течение трех последовательных дней. SD гликемии рассчитывали по формуле:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (G_t - G)^2}{k - 1}},$$

где G_t — значение гликемии в определенный момент; G — среднее значение гликемии; k — число измерений. CV гликемии рассчитывали по формуле: $CV = (SD/G) \times 100\%$.

Статистический анализ данных выполняли с помощью программы

Таблица 1. Корреляция коэффициента вариации гликемии с клиническими показателями больных СД 2-го типа [таблица составлена авторами] / Correlation of the coefficient of variation of glycemia with clinical parameters of patients with type 2 diabetes mellitus [table compiled by the authors]

Параметр	Значение	Связь с CV гликемии (rs)	p
Возраст, лет	54,5 [51; 59]	0,01	0,931
Длительность СД 2-го типа, лет	8,5 [5; 12]	0,28	< 0,01
ИМТ, кг/м ²	34 [30; 37]	0,05	0,642
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,7 [6,6; 9,2]	0,12	0,313
Глюкоза через 2 часа после еды, ммоль/л	8,8 [7,0; 10,1]	0,06	0,524
HbA _{1c} , %	9,6 [8,2; 11,3]	0,07	0,512
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 [4,5; 6,2]	-0,26	0,012
Триглицериды, ммоль/л	2 [1,4; 2,9]	-0,03	0,788
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,9 [2,4; 3,6]	-0,32	< 0,01
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	0,9 [0,7; 1,1]	-0,12	0,246
С-пептид, нг/мл	2,2 [1,6; 3,5]	-0,24	0,071
Инсулин, мкЕД/мл	13,6 [8,6; 18,3]	-0,25	0,082
Индекс НОМА-IR	4,7 [2,9; 6,4]	0,17	0,216
Индекс триглицериды/глюкоза	5,1 [4,9; 5,3]	0,03	0,914
рСКФ, мл/мин × 1,73 м ²	76 [68,5; 84]	0,14	0,347
Альбуминурия, мг/сут	28,7 [12; 143,9]	0,27	0,011
Суточная доза инсулина, ЕД/кг массы тела	0,4 [0,3; 0,5]	0,14	0,292

Statistica 13. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы и 25-75% квартилей (Me [Q1; Q3]), категориальные признаки – в виде абсолютных значений и процентов. Взаимосвязь между парами дискретных качественных признаков проводили при анализе таблиц сопряженности. Проверку гипотез о равенстве групповых средних и дисперсий всех количественных признаков проводили с помощью дисперсионного анализа, критерия Краскела – Уоллиса и Ван дер Вердена. Для оценки взаимосвязи CV гликемии с клинико-лабораторными параметрами у больных СД 2-го типа использовали корреляционный анализ по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены данные корреляционного анализа по Спирмену CV гликемии с клинико-лабораторными показателями больных СД 2-го типа. Выявлена прямая корреляция CV гликемии с длительностью СД 2-го типа ($rs = 0,28$, $p < 0,01$), а также с уровнем суточной альбуминурии ($rs = 0,27$, $p = 0,01$). Не обнаружено статистиче-

ски значимой взаимосвязи CV гликемии с возрастом, индексом массы тела (ИМТ), HbA_{1c}, уровнем глюкозы натощак и через 2 часа после еды, рСКФ, показателями ИР. У больных СД 2-го типа, получавших инсулинотерапию ($n = 52$), не выявлено корреляции CV гликемии с суточной дозой инсулина на кг массы тела. Определена тенденция к обратной корреляции CV гликемии с уровнем С-пептида ($rs = -0,24$, $p = 0,071$) и инсулина ($rs = -0,25$, $p = 0,082$). Установлена отрицательная взаимосвязь CV гликемии с уровнем общего холестерина ($rs = -0,26$, $p = 0,012$) и холестерина липопротеидов низкой плотности ($rs = -0,32$, $p < 0,01$). При этом CV гликемии был

выше у больных СД 2-го типа на терапии статинами ($n = 33$), чем при отсутствии таковой ($n = 55$): 24,7% [17,2; 32,3] против 19% [13,5; 24,7], $p = 0,019$.

При сравнении показателей ВГ в зависимости от проводимой сахароснижающей терапии обнаружено, что у больных СД 2-го типа, исходно получавших традиционную инсулинотерапию или интенсифицированную инсулинотерапию, показатели SD и CV гликемии были выше по сравнению с больными СД 2-го типа на терапии препаратами сульфонилмочевины в комбинации с МФ и монотерапии МФ (табл. 2).

Не обнаружено различий по CV гликемии у больных СД 2-го типа, получавших в составе инсулинотерапии инсулины средней продолжительности действия и аналоги инсулина длительного действия (23,3% [19,2; 30,4] против 23,2% [19,3; 26,7], $p = 0,691$). Выявлена тенденция к более высоким значениям CV гликемии у больных СД 2-го типа, имевших гипогликемии в анамнезе, по сравнению с больными СД 2-го типа с неустановленными эпизодами гипогликемии (24,6% [16,9; 31,4] против 18,8% [13,7; 24,6], $p = 0,057$). Выраженную декомпенсацию углеводного обмена (HbA_{1c} > 9%) имели 55 из 88 больных СД 2-го типа (62,5%); большая часть из них получала лечение инсулином ($n = 41$), меньшая ($n = 14$) – таблетированную сахароснижающую терапию ($\chi^2 = 14,5$, $p < 0,01$). Не выявлено статистически значимых различий по CV гликемии у больных СД 2-го типа с уровнем HbA_{1c} > 9% и < 9% (23,0% [15,8; 23,1] против 18,4% [13,8; 24,6], $p = 0,123$). Имелась тенденция к более высокой частоте эпизодов гипогликемии в анамнезе у больных СД 2-го типа с уровнем HbA_{1c} > 9% по сравнению с больными СД 2-го типа, у которых HbA_{1c} был < 9% (50,9% случаев против 30,3% случаев, $\chi^2 = 3,6$, $p = 0,059$).

Таблица 2. Взаимосвязь проводимой сахароснижающей терапии с показателями вариабельности гликемии у больных СД 2-го типа [таблица составлена авторами] / Relationship between ongoing glucose-lowering therapy and indicators of glycemic variability in patients with diabetes mellitus [table compiled by the authors]

Показатель	МФ (n = 10)	Препараты сульфонилмочевины (n = 26)	Традиционная инсулинотерапия (n = 36)	Интенсифицированная инсулинотерапия (n = 16)	p
SD гликемии, ммоль/л	1,4 [0,7; 1,5]	1,6 [1,1; 1,9]	2,1 [1,7; 2,7]	2,1 [1,7; 2,7]	< 0,01
CV гликемии, %	14,8 [9,8; 16,9]	18,3 [14,8; 24,6]	23,5 [19,3; 29,5]	22 [20,1; 31,7]	< 0,01

CV гликемии > 36% был выявлен у 12 больных СД 2-го типа. Восемь из 12 больных с высокой ВГ получали инсулинотерапию, 2 человека — глибенкламид и еще двое — глимеиприд. Регулярный самоконтроль гликемии с помощью глюкометра проводил только один больной с CV гликемии > 36%. Семь из 12 больных СД 2-го типа с высокой ВГ имели длительность СД 2-го типа с момента постановки диагноза более 10 лет. Все больные СД 2-го типа с CV гликемии > 36% имели рСКФ менее 90 мл/мин/1,73 м², и у 9 из 12 больных была суточная альбуминурия более 30 мг. Эпизоды гипогликемии в анамнезе были у 7 из 12 больных СД 2-го типа с высокой ВГ. Больные СД 2-го типа с высокой ВГ имели установленные АССЗ в 6 случаях из 12, автономную нейропатию — в 5 из 12, ретинопатию — в 2 из 12, периферическую нейропатию — в 10 из 12. При сравнении больных СД 2-го типа с CV гликемии > 36% и < 36% обнаружено, что суточная альбуминурия была выше

при лабильном гликемическом контроле, чем при стабильном; по остальным показателям не было статистически значимой разницы между группами (табл. 3).

Пример расчета CV гликемии

Больная А., 64 года, длительность СД 2-го типа с момента постановки диагноза — 14 лет. Проводимое лечение: Хумулин М3 (инсулин двухфазный человеческий генно-инженерный) — 29 ЕД за 30 минут до завтрака, 15 ЕД — за 30 минут до ужина, МФ — 850 мг 1 раз в сутки. Показатели гликемии в первые сутки: 15,1 ммоль/л, 8,9 ммоль/л, 9,1 ммоль/л; во вторые сутки: 6,3 ммоль/л, 13,7 ммоль/л, 6,0 ммоль/л, 9,8 ммоль/л; в третьи сутки: 7,3 ммоль/л, 10,5 ммоль/л, 8,1 ммоль/л, 6,2 ммоль/л.

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (G_t - G)^2}{k - 1}},$$

где G = 9,2 ммоль/л, сумма (G_t - G)² = 88 ммоль/л, k = 11. SD = 2,96 ммоль/л. CV = (SD/G) × 100%. CV = (2,96 ммоль/л / 9,2 ммоль/л) × 100% = 32,2%,

что свидетельствует о колебаниях гликемии. Автоматический расчет SD и CV гликемии возможен с помощью калькулятора EasyGV, разработанного исследовательской группой Оксфордского университета (Великобритания) и находящегося в свободном доступе в интернете [13].

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании проведена оценка клинических факторов, ассоциированных с повышением вариабельности гликемии у больных СД 2-го типа и обнаружена взаимосвязь увеличения CV гликемии с суточной микроальбуминурией, инсулинотерапией и длительностью СД 2-го типа.

Данные литературы о взаимосвязи высокой ВГ с альбуминурией у больных СД 2-го типа противоречивы. В ретроспективном исследовании S. Sonoda и соавт. не выявлено взаимосвязи между показателями ВГ (SD, средняя амплитуда колебаний гликемии), измеренными с помощью непрерывного мониторинга глюкозы на протяжении ≥ 48 часов, и наличием нейропатии, ретинопатии, нефропатии, уровнем альбуминурии у больных СД 2-го типа (n = 160), средний возраст которых составил 61,4 года, средний уровень HbA_{1c} — 8,7 %, средняя длительность заболевания — 11,4 года [14].

Вероятно, отсутствие взаимосвязи повышения ВГ с нефропатией обусловлено тем, что 40% больных СД 2-го типа в исследовании принимали ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (идППП-4), которые могут сдерживать развитие нефропатии за счет снижения интерстициального фиброза [15]. С другой стороны, Т. Okuno и соавт. определяли CV гликемии натощак с помощью измерения глюкозы 1-3 раза в год на протяжении 84 мес и обнаружили, что повышение ВГ взаимосвязано с развитием микроальбуминурии и протеинурии у больных СД 2-го типа — участников исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [16]. Было установлено, что повышение CV гликемии натощак наиболее тесно ассоциировано с поражением почек у больных СД 2-го типа с менее удовлетворительной компенсацией углеводного обмена, что согласуется с полученными нами данными.

В исследовании А. М. Gómez и соавт. [17] показано, что рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м², HbA_{1c} > 9% и эпизоды гипогликемии в анамнезе являются

Таблица 3. Клиническая характеристика больных СД 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия повышенной вариабельности гликемии [таблица составлена авторами] / Clinical characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus depending on the presence or absence of increased glycemic variability [table compiled by the authors]

Параметр	CV гликемии < 36% (n = 76)	CV гликемии > 36% (n = 12)	p
Возраст, лет	55 [51; 59]	54 [53; 59]	0,802
Длительность СД 2-го типа, лет	8 [5; 12]	11 [6; 12]	0,367
ИМТ, кг/м ²	34 [30; 37,6]	32,1 [29,7; 36]	0,617
Ретинопатия, n (%)	22 (28,2%)	1 (10%)	0,221
Автономная нейропатия, n (%)	39 (51,3%)	5 (41%)	0,502
Периферическая полинейропатия, n (%)	41 (46,6%)	10 (83,3%)	0,055
АССЗ, n (%)	32 (42,1%)	6 (50%)	0,625
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,7 [6,9; 9,2]	7,6 [5,3; 10]	0,532
Глюкоза через 2 часа после еды, ммоль/л	8,7 [6,9; 10,1]	9 [8; 9,7]	0,852
HbA _{1c} , %	9,7 [8,1; 11,4]	9,4 [8,3; 10,7]	0,762
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 [4,6; 6,4]	5 [4,5; 5,7]	0,459
Триглицериды, ммоль/л	2 [1,5; 2,9]	2,3 [1,3; 2,7]	0,890
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,9 [2,4; 3,7]	2,6 [2,1; 3,2]	0,189
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	0,9 [0,7; 1,1]	0,9 [0,6; 1,0]	0,134
С-пептид, нг/мл	2,4 [1,5; 3,5]	1,9 [1,8; 2,3]	0,582
Инсулин, мкЕД/мл	13,6 [8,3; 13,9]	14,9 [8,6; 20,5]	0,583
Индекс НОМА-IR	4,8 [2,9; 6,2]	6 [2,1; 8,3]	0,662
Индекс триглицериды/глюкоза	5,1 [4,9; 5,3]	5,0 [4,8; 5,3]	0,688
рСКФ, мл/мин × 1,73 м ²	76 [69; 84]	74 [67; 78]	0,314
Альбуминурия, мг/сут	25,5 [11,5; 137,7]	95 [55,8; 150]	0,036
Инсулинотерапия, n (%)	43 (56,6%)	8 (66,7%)	0,413
Суточная доза инсулина, ЕД/кг массы тела	0,4 [0,3; 0,5]	0,4 [0,3; 0,5]	0,929
Гипогликемии, n (%)	32 (42,11%)	7 (58,3%)	0,255

независимыми факторами, ассоциированными с высокой ВГ (CV гликемии > 36%) у больных СД 2-го типа ($n = 274$, средний возраст – 67,7 года). Кроме того, была установлена обратная корреляция индексов ВГ с уровнем С-пептида, что вызвало предположение, что инсулинопения служит детерминантой колебания уровня гликемии. Значительная часть больных в исследовании получала инсулинотерапию ($n = 220$). Была определена обратная взаимосвязь высокой ВГ с приемом иДПП-4 и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) у больных СД 2-го типа на лечении инсулином. У больных с CV гликемии > 36% была выше длительность диабета по сравнению с больными с CV гликемии < 36% ($16,5 \pm 9,7$ года против $13,4 \pm 9,4$ года, $p = 0,029$) [17].

В проведенном нами исследовании выявлена статистически значимая корреляция CV гликемии с длительностью СД 2-го типа, но не обнаружено различий по длительности диабета между группами больных СД 2-го типа с CV гликемии > 36% и CV гликемии < 36%. Показана тенденция к обратной взаимосвязи между CV гликемии и уровнем С-пептида, инсулина, а также к более высоким значениям CV гликемии у больных СД 2-го типа с эпизодами гипогликемии в анамнезе по сравнению с больными СД 2-го типа без установленных эпизодов гипогликемии, не достигшая статистической значимости из-за небольшого объема выборки.

В представленном нами исследовании большинство больных СД 2-го типа находились на инсулинотерапии (59,1%), что оказалось ассоциировано с более высокими показателями вариабельности гликемии по сравнению с больными СД 2-го типа на лечении препаратами сульфонилмочевины в комбинации с МФ или монотерапии МФ.

Больные СД 2-го типа не получали антигипергликемических препаратов – иДПП-4, арГПП-1, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), прием которых ассоциирован со снижением ВГ [17, 18]. Механизм действия указанных классов препаратов не приводит к увеличению риска гипогликемии по сравнению с препаратами сульфонилмочевины и инсулина. АрГПП-1 и иДПП-4 стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина и подавляют глюкозозависимую секрецию глюкагона; иДПП-4 воздействуют на синтез эндогенного ГПП-1, увеличивая период его полужизни, в то время как арГПП-1 резистентны к деградации ферментом

ДПП-4 и стимулируют рецепторы ГПП-1. Инсулиннезависимым механизмом действия обладают иНГЛТ-2, снижающие реабсорбцию глюкозы в почечных канальцах. Однако большинство исследований по оценке влияния лечения указанными классами антигипергликемических препаратов на вариабельность гликемии ограничено непродолжительным периодом наблюдения [19].

В данном исследовании 62,5% больных СД 2-го типа имели выраженную декомпенсацию углеводного обмена ($HbA_{1c} > 9\%$). Достижение и поддержание целевого уровня HbA_{1c} у больных СД 2-го типа представляют значительные трудности. В крупном исследовании показано, что за период наблюдения 5 лет у 5047 больных СД 2-го типа (средний возраст – $57,2 \pm 10$ лет, длительность диабета – $4,2 \pm 2,7$ года, средний уровень $HbA_{1c} - 7,5 \pm 0,5\%$), получавших 2000 мг МФ в сутки в комбинации с одним из четырех препаратов – инсулином гларгин 100 ЕД/мл, глимепиридом, лираглутидом и ситаглиптином, уровень $HbA_{1c} < 7\%$ не был достигнут в 71% случаев (в 60% случаев – при исходном уровне $HbA_{1c} < 7,2\%$). Частота эпизодов тяжелой гипогликемии была низкой во всех группах больных СД 2-го типа, но выше на фоне лечения глимепиридом и инсулином гларгин 100 ЕД/мл (2,2% и 1,3% соответственно) [20].

При анализе 24 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по сравнению эффектов аналогов инсулина длительного действия и инсулинов НПХ у больных СД 2-го типа продолжительностью от 24 недель до 5 лет, включавших 3419 больных СД 2-го типа на терапии инсулином гларгин 100 ЕД/мл и 1321 больного – на терапии инсулином Детемир, выявлено снижение частоты подтвержденной гипогликемии и ночной гипогликемии на терапии аналогами инсулина по сравнению с инсулинами НПХ, а также снижение эпизодов тяжелой гипогликемии на терапии инсулином Детемир по сравнению с инсулином НПХ. Но целевые уровни гликемии натощак, постприандальной и ночной гликемии в проведенных исследованиях были приближены к показателям здоровых людей [21]. Поэтому остается неясным, будут ли полученные результаты наблюдаться в реальной клинической практике при менее строгом контроле гликемии.

В метаанализе 13 РКИ, включавших 5401 больного СД 2-го типа, показано, что терапия двухфазным инсулином лизпро (Хумалог Микс 25 и Хумалог Микс 50) была ассоциирована с увеличением частоты эпизодов гипогликемии по сравнению с терапией инсулином гларгин 100 ЕД/мл, но приводила к большему снижению уровня HbA_{1c} [22].

В представленной работе не выявлено различий по CV гликемии у больных СД 2-го типа на лечении инсулинами средней продолжительности действия НПХ и аналогами инсулина длительного действия. Не обнаружено взаимосвязи между высокой вариабельностью гликемии (CV гликемии > 36%) и эпизодами нетяжелой гипогликемии в анамнезе, но определена тенденция к более высоким показателям CV гликемии у больных СД 2-го типа с эпизодами гипогликемии по сравнению с больными СД 2-го типа без подтвержденной симптомной гипогликемии. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования по выявлению взаимосвязи ВГ у больных СД 2-го типа с различными вариантами антигипергликемической терапии.

ВЫВОДЫ

Основным клиническим фактором, взаимосвязанным с повышением вариабельности гликемии у больных СД 2-го типа, является наличие микроальбуминурии. Увеличение колебаний гликемии определяется у больных СД 2-го типа на инсулинотерапии чаще, чем при лечении метформином в комбинации с препаратами сульфонилмочевины или монотерапии метформином. ЛВ

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 183: 109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет.* 2021; 24 (3): 204–221.

- Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K., et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Sakharnyi diabet.* 2021; 24 (3): 204-221. (In Russ.) DOI: 10.14341/DM12759.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016; 19 (2): 104-112.
- Dedov I. I., Shestakova M. V., Galstyan G. R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyi diabet.* 2016; 19 (2): 104-112. (In Russ.) DOI: 10.14341/Dm2004116-17.
4. Ogurtsova K., Guariguata L., Barends N. C., et al. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 183: 109-118. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109118.
5. Ceriello A., Monnier L., Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7 (3): 221-230. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30136-0.
6. Klimontov V. V., Saik O. V., Korbut A. I. Glucose Variability: How Does It Work? *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (15): 77-83. DOI: 10.3390/ijms22157783.
7. Park M. J., Choi K. M. Association between Variability of Metabolic Risk Factors and Cardiometabolic Outcomes. *Diabetes Metab J.* 2022; 46 (1): 49-62. DOI: 10.4093/dmj.2021.0316.
8. Alfieri V., Myasoedova V. A., Vinci M. C., et al. The Role of Glycemic Variability in Cardiovascular Disorders. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (16): 83-93. DOI: 10.3390/ijms22168393.
9. Battelino T., Alexander C. M., Amiel S. A., et al. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023; 11 (1): 42-57. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00319-9.
10. Sun B., Luo Z., Zhou J. Comprehensive elaboration of glycemic variability in diabetic macrovascular and microvascular complications. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20 (1): 9. DOI: 10.1186/s12933-020-01200-7.
11. Martinez M., Santamarina J., Pavesi A., et al. Glycemic variability and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diab Res Care.* 2021; 9: e002032. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-002032.
12. Monnier L., Colette C., Wojtuszczyk A., et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care.* 2017; 40 (7): 832-838. DOI: 10.2337/dc16-1769.
13. Hill N., Nick S., Choudhary P., et al. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther.* 2011; 13 (9): 921-928. DOI: 10.1089/DM12793.
14. Sonoda S., Okada Y., Mori H., et al. Association Between Diabetic Microangiopathies and Glycemic Variability Assessed by Continuous Glucose Monitoring. *J UOEH.* 2018; 40 (1): 11-18. DOI: 10.7888/juoeh.40.11.
15. Groop P. H., Cooper M. E., Perkovic V., et al. Linagliptin and its effects on hyperglycaemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction: the randomized MARLINA-T2D trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19 (11): 1610-1619. DOI: 10.1111/dom.13041.
16. Okuno T., Vansomphone A., Zhang E., et al. Association of Both Short-term and Long-term Glycemic Variability With the Development of Microalbuminuria in the ACCORD Trial. *Diabetes.* 2023; 72 (12): 1864-1869. DOI: 10.2337/db23-0374.
17. Gómez A. M., Henao-Carillo D. C., Taboada L., et al. Clinical Factors Associated with High Glycemic Variability Defined by Coefficient of Variation in Patients with Type 2 Diabetes. *Med Devices (Auckl).* 2021; 14: 97-103. DOI: 10.2147/MDER.S288526.
18. Lee H., Park S. E., Kim E. Y., et al. Glycemic Variability Impacted by SGLT2 Inhibitors and GLP 1 Agonists in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021; 10 (18): 4078. DOI: 10.3390/jcm10184078.
19. Oh S., Purja S., Shin H., et al. Hypoglycemic agents and glycemic variability in individuals with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *DiabVasc Dis Res.* 2022; 19 (3): 14791641221106866. DOI: 10.1177/14791641221106866.
20. GRADE Study Research Group; Nathan D. M., Lachin J. M., Balasubramanyam A., et al. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes — Glycemic Outcomes. *N Engl J Med.* 2022; 387 (12): 1063-1074. DOI: 10.1056/NEJMoa2200433.
21. Semlitsch T., Engler J., Siebenhofer A., et al. (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 11 (11): CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub4.
22. Sun D., Zhang X., Hou X. X. Effects of Insulin Treatment with Glargine or Premixed Insulin Lispro Programs in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Diabetes Technol Ther.* 2018; 20 (9): 622-627. DOI: 10.1089/dia.2018.0132.
- эндокринологии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ibondar2008@gmail.com
- Гражданкина Дарья Владимировна**, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; graghdankina@rambler.ru
- Краснопевцева Ирина Петровна**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; k.i.p@ngs.ru
- Information about the authors:**
- Irina A. Bondar**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; ibondar2008@gmail.com
- Darya V. Grazhdankina**, Assistant of the Department of Endocrinology of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; graghdankina@rambler.ru
- Irina P. Krasnopevtseva**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; k.i.p@ngs.ru

Поступила/Received 12.02.2024
 Поступила после рецензирования/Revised 15.03.2024
 Принята в печать/Accepted 18.03.2024