

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВЫСОКОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬЮ ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



© В.В. Климонтов*, Ю.Ф. Семенова, А.И. Корбут

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Высокая вариабельность гликемии (ВГ) признана фактором риска сосудистых осложнений сахарного диабета (СД) и гипогликемии. В настоящее время мало известно о факторах, влияющих на ВГ у больных СД.

ЦЕЛЬ. Определить факторы, ассоциированные с высокой ВГ, у взрослых больных СД 1 типа (СД1).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено одноцентровое поперечное наблюдательное исследование. Включались госпитализированные больные СД 1 типа от 18 до 65 лет на базис-болюсной инсулинотерапии. Коэффициент вариации (CV), среднюю амплитуду колебаний глюкозы (MAGE), среднюю скорость измерения глюкозы (MAG) в ночные и дневные часы рассчитывали по данным непрерывного мониторинга глюкозы. Высокими считали значения CV, MAGE, MAG в пределах верхнего квартиля.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включены 400 человек, в том числе 111 — на постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ). Больные с высокой ВГ имели более низкие значения С-пептида натощак и после еды и более высокие дозы инсулина. По данным ROC-анализа, суточная доза инсулина $\geq 0,69$ Ед/кг и расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) $\geq 90,5$ мл/мин $\times 1,73$ м² были ассоциированы с высокими ночными значениями CV. Дозы базального инсулина $\geq 0,292$ Ед/кг и болюсного инсулина $\geq 0,325$ Ед/сут показали связь с ночной MAGE. Индекс массы тела (ИМТ) $\leq 23,2$ кг/м², окружность талии $\leq 80,5$ см, суточная доза инсулина $\geq 0,69$ Ед/кг, HbA_{1c} $\geq 8,3\%$ и рСКФ $\geq 89,5$ мл/мин $\times 1,73$ м² повышали вероятность высоких значений MAG ночью. Высокие дневные значения CV были ассоциированы с суточной дозой инсулина $\geq 0,675$ Ед/кг, суточной дозой базального инсулина $\geq 0,286$ Ед/кг. Вероятность высокой MAGE была повышена при HbA_{1c} $\geq 8,24\%$ и дозе базального инсулина $\geq 0,286$ Ед/кг. Факторами риска высокой MAG в дневные часы являлись: ИМТ $\leq 23,2$ кг/м², окружность талии $\leq 80,5$ см, суточная доза инсулина $\geq 0,69$ Ед/кг, суточная доза болюсного и базального инсулина $\geq 0,325$ и $\geq 0,29$ Ед/кг соответственно, HbA_{1c} $\geq 8,33\%$. Больные на ППИИ имели меньшие показатели MAGE ($p < 0,001$) и MAG ($p = 0,008$) по сравнению с больными на множественных инъекциях инсулина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Высокая ВГ при СД1 ассоциирована с отсутствием остаточной секреции инсулина, нормальной или пониженной массой тела, сохранной функцией почек, применением супрафизиологических доз инсулина, нецелевыми значениями HbA_{1c}. Пациенты на ППИИ имеют меньшую ВГ, чем больные на множественных инъекциях инсулина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; инсулинотерапия; вариабельность гликемии; непрерывный мониторинг глюкозы; постоянная подкожная инфузия инсулина

FACTORS ASSOCIATED WITH HIGH GLUCOSE VARIABILITY IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES

© Vadim V. Klimontov*, Julia F. Semenova, Anton I. Korbut

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (RICEL — Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: High glucose variability (GV) is recognized as a risk factor for vascular diabetic complications and hypoglycemia. Factors affecting GV in patients with diabetes needed to be clarified.

AIM: To determine the factors associated with high GV in adult patients with type 1 diabetes.

MATERIALS AND METHODS: We conducted a single center cross-sectional observational study. In-patients with type 1 diabetes aged 18 to 65 years on basal bolus insulin therapy were included. Day-time and nocturnal Coefficient of Variation (CV), Mean Amplitude of Glycemic Excursions (MAGE), Mean Absolute Glucose (MAG) were calculated from continuous glucose monitoring data. The values of CV, MAGE, MAG within the upper quartile were considered high.

RESULTS: The study included 400 individuals, including 111 on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). Patients with high GV had lower fasting and postprandial C-peptide levels and higher insulin doses. According to ROC analysis, daily insulin dose > 0.69 U/kg and estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥ 90.5 ml/min $\times 1.73$ m² were associated with high nocturnal CV values. Dose of basal insulin ≥ 0.292 U/kg and bolus insulin ≥ 0.325 U/day were associated with nocturnal MAGE. Body mass index (BMI) ≤ 23.2 kg/m², waist circumference ≤ 80.5 cm, daily insulin dose ≥ 0.69 U/kg, HbA_{1c} $\geq 8.3\%$, eGFR ≥ 89.5 ml/min $\times 1.73$ m² increased risk of high MAG at night. High day-time CV values were associated with daily insulin dose ≥ 0.675 U/kg and daily dose of BI ≥ 0.286 U/kg. The risk of high MAGE was increased with HbA_{1c} $\geq 8.24\%$ and basal insulin dose ≥ 0.286 U/kg. BMI ≤ 23.2 kg/m², waist circumference ≤ 80.5 cm, daily insulin dose ≥ 0.69 U/kg, daily dose of bolus and basal



insulin ≥ 0.325 and ≥ 0.29 U/kg respectively, and $HbA_{1c} \geq 8.33\%$ were the risk factors for high day-time MAG. Patients on CSII had lower MAGE ($p < 0.001$) and MAG ($p = 0.008$) compared to those on multiple daily injections.

CONCLUSION: In type 1 diabetes, high GV is associated with undetectable residual insulin secretion, normal or reduced body weight, preserved kidney function, supraphysiological doses of insulin, and non-target HbA_{1c} . Patients on CSII have a lower GV than those on multiple daily injections.

KEYWORDS: type 1 diabetes; insulin therapy; glucose variability; continuous glucose monitoring; continuous subcutaneous insulin infusion

ОБОСНОВАНИЕ

Вариабельность гликемии (ВГ) — один из основных параметров качества гликемического контроля у больных сахарным диабетом (СД). Растущий интерес к ВГ объясняется накоплением данных о патофизиологическом и клиническом значении этого феномена, широким внедрением в практику непрерывного мониторинга уровня глюкозы (НМГ), совершенствованием аналитических подходов к анализу флуктуаций гликемии.

Установлено, что аномально высокая ВГ ассоциирована с широким спектром биохимических, клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза диабетических ангиопатий. В их числе окислительный стресс, неферментативное гликирование, хроническое воспаление, дисфункция эндотелия, нарушения гемостаза и ангиогенеза, дисфункция митохондрий, стресс эндоплазматического ретикулума, активация апоптоза, эпигенетические механизмы и изменения экспрессии генов [1, 2]. Результаты клинических исследований указывают на значимость ВГ как фактора риска сосудистых осложнений и гипогликемии [3, 4]. Соответственно, ВГ все чаще рассматривают как одну из терапевтических целей при СД [5]; оценка ВГ включена в международный консенсус по НМГ [6].

Проблема высокой ВГ наиболее актуальна для пациентов с СД 1 типа (СД1), имеющих низкую остаточную секрецию инсулина [7]. Терапия инсулином не в полной мере имитирует эндогенную секрецию инсулина и может быть сопряжена с ростом ВГ. В рандомизированных клинических исследованиях зафиксированы различия в параметрах ВГ у больных СД1 в зависимости от вида пролонгированного и быстродействующего инсулина [8–10]. Показано, что постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ) ассоциирована с более низкой ВГ [11]. В настоящее время очень мало исследований, оценивающих ВГ у больных СД1 в условиях реальной клинической практики. Актуальной задачей остается идентификация факторов, которые определяют формирование паттерна высокой ВГ у больных СД1.

ЦЕЛЬ

Определить факторы, ассоциированные с высокой ВГ у взрослых больных СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проводилось на базе клиники НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН с февраля 2017 г. по декабрь 2020 г.

Изучаемая популяция

В исследование были включены пациенты с СД1, получавшие плановую специализированную или высоко-

технологичную помощь в условиях эндокринологического отделения клиники.

Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет, СД1, базис-болюсная инсулинотерапия, наличие данных НМГ длительностью не менее 72 ч.

Критерии исключения: беременность, терминальная стадия хронической болезни почек, сопутствующие заболевания, оказывающие влияние на метаболизм глюкозы: тяжелые инфекции, интоксикации, злокачественные новообразования, заболевания печени с печеночной недостаточностью, синдромы мальабсорбции, наследственные синдромы с нарушением обмена моно- и дисахаридов и др., лечение глюкокортикоидами, цитостатиками, иммуносупрессантами, проведение антиретровирусной терапии в течение 3 мес или более перед исследованием, наличие противопоказаний к проведению НМГ.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

В исследование включались все пациенты, соответствовавшие критериям включения и не имевшие критериев исключения, наблюдавшиеся в течение указанного периода.

Дизайн: одноцентровое одномоментное (поперечное) исследование.

Методы

Всем участникам исследования после подписания информированного согласия проводились сбор анамнеза, физикальное, лабораторное, инструментальное обследование, направленные на оценку качества контроля СД, скрининг/мониторинг осложнений и ассоциированных состояний. Обследования проводились в соответствии с текущей версией Алгоритмов оказания специализированной медицинской помощи больным СД [12].

Лабораторное обследование включало определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов, мочевой кислоты, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле CKD-EPI. Указанные биохимические исследования проводили на аппарате Beckman-Coulter AU-480 (Япония) с использованием тест-систем производителя аппарата. Образцы крови для определения уровня С-пептида брали из локтевой вены натощак и через 120 мин после завтрака, полученный биоматериал замораживали и хранили при -30°C до проведения анализа. Концентрацию С-пептида измеряли на иммунологическом анализаторе Immulite 2000 XPi (Siemens Healthineers, Германия) методом хемилюминесцентного твердофазного анализа.

НМГ проводился в режиме реального времени с использованием систем ММТ-722 и ММТ-754 (Medtronic, США). Перед началом мониторинга пациентам давались

инструкции по правилам калибровки и другим аспектам процедуры. Калибровка осуществлялась глюкометрами OneTouch® Verio®Pro+ (Lifescan, США) и тест-полосками к этим глюкометрам. Длительность НМГ составляла в среднем 7 дней. Больные во время наблюдения вели дневники самоконтроля, где отображали информацию о питании, дозах инсулина. Формирование первичных отчетов НМГ выполнено с помощью программного обеспечения CareLink® Pro (Medtronic, США) в форматах pdf и Excel. Все записи CGM просматривались индивидуально для выявления и устранения калибровочных ошибок и дефектов записей. Дневные и ночные интервалы с дефектами записи более 30 мин исключались из анализа.

Расчет времени в целевом диапазоне (Time In Range: TIR; 3,9–10 ммоль/л), времени в диапазоне выше целевого (Time Above Range: TAR; >10 ммоль/л), времени в диапазоне ниже целевого (Time Below Range: TBR; <3,9 ммоль/л) проводили с помощью программы экспортного анализа данных НМГ CGMEX [13]. Для оценки ВГ рассчитывали: коэффициент вариабельности (Coefficient of Variation, CV), среднюю амплитуду колебаний гликемии (Mean Amplitude of Glycemic Excursions, MAGE) и скорость изменений уровня глюкозы (Mean Absolute Glucose rate of change, MAG). Расчет параметров ВГ проводился с помощью калькулятора EasyGV v. 9.0.R2 [14]. Все показатели рассчитывали отдельно для дневных (6.00–23.59) и ночных (0.00–5.59) часов.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoft Inc, 2011, США). Гипотезу о нормальном распределении проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Учитывая, что распределение большинства изученных признаков не соответствовало закону нормального распределения, при описании количественных признаков приводили медианы, 25-е и 75-е процентиля, а также минимальные и максимальные значения. Значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для выделения факторов, ассоциированных с высокой ВГ, нами использован квартильный анализ. При этом сравнивали различия по клиническим и лабораторным данным пациентов, имеющих высокую и низкую ВГ. Под высокой ВГ понимали значения CV, MAGE и MAG, лежащие в пределах верхнего (четвертого) квартиля, под низкой — значения, лежащие в пределах нижнего (первого) квартиля.

Для определения «отрезных» точек факторов, ассоциированных с высокой ВГ, проводили ROC-анализ с применением программного пакета IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США). В ходе анализа рассчитывали площадь под ROC-кривой (AUC), 95% доверительный интервал (ДИ) и p -значения. Результат оценивали как значимый, если AUC с нижней границей 95% ДИ $> 0,5$, а значение $p < 0,05$. Значения отрезной точки были выбраны с чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp) $> 0,5$.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Этическим комитетом НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН (протокол №1 от 14.01.2017). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика больных СД 1 типа, включенных в исследование

В исследование включены 400 больных СД1, 256 мужчин и 144 женщин от 18 до 65 лет (медиана — 36 лет). Длительность СД варьировала от 1 года до 55 лет (медиана — 16 лет). Все больные получали базис-болюсную терапию препаратами инсулина, из них в режиме многократных ежедневных инъекций инсулина (МИИ) — 289 человек, в режиме ППИИ — 111. Больные на МИИ получали следующие виды базального инсулина: гларгин 100 Ед/мл ($n=116$), гларгин 300 Ед/мл ($n=89$), детемир ($n=47$), деглудек 100 Ед/мл ($n=24$) и НРН-инсулин ($n=13$). В качестве болюсного инсулина использовались ультракороткие аналоги аспарт, лизпро, глулизин ($n=287$) или инсулины короткого действия ($n=2$). Пациенты на ППИИ получали следующие препараты короткодействующего инсулина: аспарт ($n=62$), лизпро ($n=45$), глулизин ($n=4$). Инсулин вводился посредством помпы Accu-Check Combo (Roche, Германия; $n=48$), помп производства Medtronic (США): MMT-712 ($n=4$), MMT-715 ($n=6$), MMT-722 ($n=41$), MMT-754 ($n=9$), MiniMed 640G ($n=2$), помпы Dana I (Advanced Therapeutics Ltd, Великобритания, $n=1$). Средний уровень HbA_{1c} составил 8,1 (7,1; 9,2)% [медиана (25; 75 перцентиль)]. У большинства пациентов диагностированы осложнения СД и ассоциированные состояния: диабетическая ретинопатия ($n=235$), хроническая болезнь почек ($n=251$), диабетическая периферическая нейропатия ($n=390$), диабетическая автономная нейропатия ($n=292$), нарушение распознавания гипогликемии ($n=134$), синдром диабетической стопы ($n=34$), неалкогольная жировая болезнь печени ($n=132$), артериальная гипертензия ($n=147$), ишемическая болезнь сердца ($n=20$), дислипидемия ($n=331$). Нормальную массу тела имели 225 пациентов, сниженную — 19, избыточную — 102, ожирение — 54.

Длительность НМГ варьировала от 3 до 16 дней (медиана — 6,9). Показатель TIR составил 71,9 (57,7; 84,1) %, TAR — 23,8 (11,9; 40,3)%, TBR — 0,7 (0,0; 2,7)%, CV — 30,4 (27,6; 34,1)%, MAGE — 4,1 (3,4; 4,8) ммоль/л, MAG — 2,0 (1,7; 2,4) ммоль/л/ч. Пациенты на ППИИ имели меньшие показатели MAGE и MAG по сравнению с больными на МИИ: 3,7 (2,9; 4,5) и 4,3 (3,5; 4,9) ммоль/л, $p < 0,001$; 1,9 (1,5; 2,4) и 2 (1,8; 2,3) ммоль/л/ч, $p = 0,008$ соответственно. Межгрупповое различие по CV не достигло степени статистической значимости: 29,9 (27,3; 33,2) и 31 (27,6; 34,2) %, $p = 0,09$.

Факторы, ассоциированные с высокой ВГ

Больные СД1 с высокими значениями CV в ночные часы, по сравнению с пациентами с низкими значениями, получали более высокие суточные дозы базального инсулина, демонстрировали меньшие уровни С-пептида натощак и после еды, мочевой кислоты, а также более высокие уровни HbA_{1c} и рСКФ. Показатели TAR, TBR в ночные часы были выше, а TIR — ниже у больных с высокими значениями CV (табл. 1). Пациенты с высокими дневными значениями CV получали большие дозы базального и болюсного инсулина, имели меньшие концентрации С-пептида, мочевой кислоты и более высокий уровень HbA_{1c} . Различия по TIR, TAR и TBR были аналогичны тем, что выявлены в ночные часы (табл. 2).

Таблица 1. Клинические и лабораторные параметры больных сахарным диабетом 1 типа с низкими (Q1) и высокими (Q4) значениями CV в ночные часы

| Параметр | CV<20,2% (Q1) n=100 | CV>31,8% (Q4) n=100 | p |
|--|------------------------|------------------------|---------|
| Возраст, годы | 36 (29; 45) | 34 (25; 46) | 0,44 |
| ИМТ, кг/м ² | 23,3 (20,6; 26,4) | 23,9 (21,4; 27,5) | 0,28 |
| ОТ, см | 79 (71,5; 93) | 83 (71; 94) | 0,8 |
| Длительность СД, годы | 15 (5,5; 22) | 15 (10,5; 22) | 0,16 |
| Суточная доза базального инсулина, Ед/кг | 0,25 (0,2; 0,35) | 0,29 (0,24; 0,4) | 0,002 |
| Суточная доза болюсного инсулина, Ед/кг | 0,31 (0,23; 0,38) | 0,32 (0,25; 0,41) | 0,21 |
| Суточная доза инсулина, Ед/кг | 38 (26; 54) | 43 (33,3; 61) | 0,02 |
| HbA _{1c} , % | 7,9 (6,8; 9,4) | 8,3 (7,5; 9,5) | 0,03 |
| С-пептид натощак, нг/мл | 0 (0; 0,19) | 0 (0; 0) | 0,003 |
| С-пептид через 2 ч после еды, нг/мл | 0 (0; 1,19) | 0 (0; 0) | 0,03 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,0 (4,3; 6,0) | 4,6 (4,0; 5,6) | 0,03 |
| Холестерин ЛПНП, ммоль/л | 3,1 (2,6; 3,8) | 2,9 (2,4; 3,6) | 0,12 |
| Холестерин ЛПВП, ммоль/л | 1,5 (1,2; 1,7) | 1,4 (1,2; 1,6) | 0,23 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,1 (0,74; 1,38) | 0,98 (0,75; 1,48) | 0,88 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 261 (221; 331) | 244 (197; 283) | 0,01 |
| рСКФ, мл/мин/1,73 м ² | 86,5 (75,0; 97,0) | 94,0 (82,0; 109,0) | 0,004 |
| TIR в ночные часы, % | 88,8 (69,6; 96,3) | 67,8 (55,2; 76,3) | <0,0001 |
| TAR в ночные часы, % | 3,5 (0,0; 22,5) | 22,6 (13,6; 38,7) | <0,0001 |
| TBR в ночные часы, % | 0,0 (0,0; 0,6) | 1,5 (0,0; 5,1) | <0,0001 |

Примечания (здесь и в табл. 2–6): данные представлены как медианы (25; 75 процентиля). ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; СД — сахарный диабет; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации CV — коэффициент вариации; Q1 — первый квартиль; Q4 — четвертый квартиль; TAR — время в диапазоне гипергликемии; TBR — время в диапазоне гипогликемии; TIR — время в целевом диапазоне. Достоверность различий оценена по критерию Манна-Уитни.

Таблица 2. Клинические и лабораторные параметры больных сахарным диабетом 1 типа с низкими (Q1) и высокими (Q4) значениями CV в дневные часы

| Параметр | CV<27,4% (Q1) n=100 | CV>34,5% (Q4) n=100 | p |
|--|------------------------|------------------------|---------|
| Возраст, годы | 36 (30; 46) | 33 (25; 51,5) | 0,43 |
| ИМТ, кг/м ² | 23,1 (21,07; 26,75) | 23,3 (20,9; 27,5) | 0,65 |
| ОТ, см | 79,5 (72,0; 91,0) | 80,0 (71,0; 94,0) | 0,87 |
| Длительность СД, годы | 15 (6; 24,5) | 16 (11; 24,5) | 0,17 |
| Суточная доза базального инсулина, Ед/кг | 0,24 (0,18; 0,36) | 0,32 (0,24; 0,39) | 0,002 |
| Суточная доза болюсного инсулина, Ед/кг | 0,29 (0,22; 0,39) | 0,32 (0,26; 0,4) | 0,02 |
| Суточная доза инсулина, Ед | 35,6 (26; 54,1) | 42,8 (35; 55,6) | 0,007 |
| HbA _{1c} , % | 7,9 (6,6; 9,33) | 8,3 (7,52; 9,4) | 0,023 |
| С-пептид натощак, нг/мл | 0 (0; 0,22) | 0 (0; 0,1) | 0,003 |
| С-пептид через 2 ч после еды, нг/мл | 0 (0; 1,15) | 0 (0; 0,1) | 0,05 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,0 (4,3; 6,2) | 5,0 (4,1; 5,9) | 0,43 |
| Холестерин ЛПНП, ммоль/л | 3,1 (2,4; 3,9) | 3,0 (2,4; 3,7) | 0,61 |
| Холестерин ЛПВП, ммоль/л | 1,5 (1,3; 1,8) | 1,5 (1,3; 1,7) | 0,77 |
| Триглицериды, ммоль/л | 0,97 (0,65; 1,33) | 0,98 (0,74; 1,49) | 0,26 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 261 (212; 321) | 235 (192; 288) | 0,02 |
| рСКФ, мл/мин/1,73 м ² | 84,0 (69,0; 98,0) | 90,5 (75,0; 100,0) | 0,11 |
| TIR в дневные часы, % | 82,6 (63,5; 91,8) | 65,6 (55,1; 72,6) | <0,0001 |
| TAR в дневные часы, % | 16,7 (5,2; 35,5) | 29,8 (20,6; 42,7) | <0,0001 |
| TBR в дневные часы, % | 0,16 (0,0; 1,45) | 1,16 (0,18; 3,4) | <0,0001 |

Пациенты с высокой MAGE в ночные часы были старше, имели большую длительность СД, более низкий уровень С-пептида натощак, более высокие показатели HbA_{1c} , TAR и меньший TIR по сравнению с больными с низкими значениями MAGE (табл. 3). В зависимости от дневной MAGE различия выявлены по этим критериям, а также по уровню мочевого кислоты (табл. 4). Суточные дозы инсулина были значимо выше у больных с высокой MAGE в ночные и дневные часы (табл. 3 и 4).

Пациенты с высокими значениями MAG в ночные часы имели более низкий индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), уровни холестерина и мочевого кислоты, более высокий уровень HbA_{1c} по сравнению с пациентами с низкими значениями MAG (табл. 5). Суточные дозы базального инсулина были выше у больных с высокой MAG. Пациенты с высокими дневными значениями MAG, в сравнении с пациентами с низкими значениями, получали более высокие суточные дозы болюсного и базального инсулина, при этом имели меньший ИМТ, ОТ и концентрацию мочевого кислоты, более высокие значения рСКФ и HbA_{1c} (табл. 6). Особенности TIR и TAR были сходными с теми, что отмечались при анализе других индексов ВГ.

С помощью ROC-анализа установлены «отрезные точки» для ряда клинических и лабораторных параметров, ассоциированных с высокой ВГ (табл. 7, 8). Суточная доза инсулина $\geq 0,69$ Ед/кг и рСКФ $\geq 90,5$ мл/мин $\times 1,73$ м² были ассоциированы с высокими значениями CV в ночные часы. Дозы базального и болюсного инсулина ($\geq 0,292$ и $\geq 0,325$ соответственно) показали связь с ночной MAGE.

ИМТ $\leq 23,2$ кг/м², ОТ $\leq 80,5$ см, суточная доза инсулина $\geq 0,69$ Ед/кг, $HbA_{1c} \geq 8,3\%$, рСКФ $\geq 89,5$ мл/мин $\times 1,73$ м² повышали вероятность высоких значений MAG ночью. Высокие дневные значения CV были ассоциированы с суточной дозой инсулина $\geq 0,675$ Ед/кг, суточной дозой базального инсулина $\geq 0,286$ ЕД/кг. Вероятность высокой MAGE была повышена при $HbA_{1c} \geq 8,24\%$ и дозе базального инсулина $\geq 0,286$ Ед/кг. Факторами риска высокой MAG в дневные часы являлись: ИМТ $\leq 23,2$ кг/м², ОТ $\leq 80,5$ см, суточная доза инсулина $\geq 0,69$ Ед/кг, суточная доза болюсного инсулина $\geq 0,325$ ЕД/кг, суточная доза базального инсулина $\geq 0,29$ Ед/кг, $HbA_{1c} \geq 8,33\%$.

Нежелательные явления

В ходе НМГ зафиксирован 1641 эпизод гипогликемии длительностью 15 мин и более, в том числе 252 эпизода с уровнем глюкозы $< 3,0$ ммоль/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании мы идентифицировали факторы, ассоциированные с высокой ВГ, у больных СД1. Полученные данные позволяют считать, что высокая ВГ при СД1 ассоциирована с отсутствием остаточной функции β -клеток, резистентности к инсулину, сохранной функцией почек, применением супрафизиологических доз инсулина, повышением времени в диапазонах гипер- и гипогликемии (TAR и TBR) и нецелевыми значениями HbA_{1c} и TIR. Пациенты на ППИИ имеют меньшую ВГ, чем больные на МИИ.

Таблица 3. Клинические и лабораторные параметры больных сахарным диабетом 1 типа с низкими (Q1) и высокими (Q4) значениями MAGE в ночные часы

| Параметр | MAGE<2,61 ммоль/л (Q1) | MAGE>5,33 ммоль/л (Q4) | p |
|--|------------------------|------------------------|--------|
| | n=100 | n=100 | |
| Возраст, годы | 36 (27; 43) | 40 (27; 54) | 0,04 |
| ИМТ, кг/м ² | 23,5 (21,4; 26,7) | 24,3 (21,1; 27,2) | 0,78 |
| ОТ, см | 83,0 (72,0; 93,0) | 82,0 (78,0; 91,0) | 0,93 |
| Длительность СД, годы | 14 (7; 22) | 16 (11; 27) | 0,04 |
| Суточная доза базального инсулина, Ед/кг | 0,27 (0,18; 0,36) | 0,31 (0,25; 0,41) | 0,001 |
| Суточная доза болюсного инсулина, Ед/кг | 0,31 (0,21; 0,37) | 0,34 (0,27; 0,44) | 0,0003 |
| Суточная доза инсулина, Ед | 37,5 (27,5; 54,2) | 44,5 (35; 62) | 0,006 |
| HbA_{1c} , % | 7,63 (6,44; 8,96) | 8,5 (7,6; 9,8) | 0,0001 |
| С-пептид натощак, нг/мл | 0 (0; 0,18) | 0 (0; 0) | 0,006 |
| С-пептид через 2 ч после еды, нг/мл | 0 (0; 0,53) | 0 (0; 0) | 0,13 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,0 (4,3; 5,8) | 4,8 (4,0; 5,8) | 0,26 |
| Холестерин ЛПНП, ммоль/л | 3,1 (2,4; 3,7) | 2,8 (2,2; 3,7) | 0,13 |
| Холестерин ЛПВП, ммоль/л | 1,5 (1,2; 1,7) | 1,3 (1,2; 1,7) | 0,17 |
| Триглицериды, ммоль/л | 0,94 (0,72; 1,36) | 1,1 (0,77; 1,48) | 0,12 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 261 (207; 312) | 245 (208; 294) | 0,22 |
| рСКФ, мл/мин/1,73 м ² | 88,5 (75; 98) | 89 (75; 103) | 0,83 |
| TIR в ночные часы, % | 85,8 (66,4; 94,3) | 57,9 (48,5; 74) | 0,0001 |
| TAR в ночные часы, % | 5,3 (0,0; 27,9) | 34,8 (19,6; 48,7) | 0,0001 |
| TBR в ночные часы, % | 0 (0; 5,1) | 0 (0; 2) | 0,19 |

Таблица 4. Клинические и лабораторные параметры больных сахарным диабетом 1 типа с низкими (Q1) и высокими (Q4) значениями MAGE в дневные часы

| Параметр | MAGE<3,87 ммоль/л (Q1) n=100 | MAGE>6,22 ммоль/л (Q4) n=100 | p |
|--|---------------------------------|---------------------------------|---------|
| Возраст, годы | 33 (27; 38,5) | 36,5 (27,5; 50,5) | 0,05 |
| ИМТ, кг/м ² | 22,9 (21,03; 26,5) | 23,5 (20,8; 26,9) | 0,68 |
| ОТ, см | 80,0 (71,0; 93,0) | 80,0 (76,0; 90,0) | 0,91 |
| Длительность СД, годы | 15 (6; 22) | 16 (11; 26,5) | 0,05 |
| Суточная доза базального инсулина, Ед/кг | 0,24 (0,18; 0,33) | 0,3 (0,23; 0,4) | 0,0003 |
| Суточная доза болюсного инсулина, Ед/кг | 0,26 (0,19; 0,35) | 0,33 (0,27; 0,41) | 0,0001 |
| Суточная доза инсулина, Ед | 32 (25,9; 44,7) | 43 (33,9; 55) | 0,0002 |
| HbA _{1c} , % | 7,1 (6,3; 8,9) | 8,5 (7,6; 9,7) | <0,0001 |
| С-пептид натощак, нг/мл | 0 (0; 0,18) | 0 (0; 0) | 0,004 |
| С-пептид через 2 ч после еды, нг/мл | 0,3 (0; 1,15) | 0 (0; 0) | 0,09 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,05 (4,3; 5,9) | 5,02 (4,3; 5,7) | 0,49 |
| Холестерин ЛПНП, ммоль/л | 3,05 (2,6; 3,8) | 2,95 (2,52; 3,54) | 0,4 |
| Холестерин ЛПВП, ммоль/л | 1,48 (1,29; 1,82) | 1,45 (1,27; 1,66) | 0,37 |
| Триглицериды, ммоль/л | 0,94 (0,66; 1,33) | 0,95 (0,76; 1,44) | 0,18 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 257 (209; 320) | 235 (184; 294) | 0,01 |
| pСКФ, мл/мин/1,73 м ² | 91,0 (75,0; 103,0) | 86,0 (73,0; 100,0) | 0,62 |
| TIR в дневные часы, % | 85,6 (79,6; 92,5) | 56,6 (48,5; 67,3) | <0,0001 |
| TAR в дневные часы, % | 9,0 (3,9; 18,5) | 40,8 (30,3; 51,3) | <0,0001 |
| TBR в дневные часы, % | 0,65 (0,0; 2,26) | 0,24 (0,0; 1,48) | 0,06 |

Таблица 5. Клинические и лабораторные параметры больных сахарным диабетом 1 типа с низкими (Q1) и высокими (Q4) значениями MAG в ночные часы

| Параметр | MAG<1,15 ммоль/л/ч (Q1) n=100 | MAG>2,08 ммоль/л/ч (Q4) n=100 | p |
|--|----------------------------------|----------------------------------|---------|
| Возраст, годы | 36 (29; 46,5) | 33 (25; 46) | 0,15 |
| ИМТ, кг/м ² | 23,9 (21,8; 28,1) | 23,02 (19,8; 26,7) | 0,04 |
| ОТ, см | 86,5 (72,0; 98,0) | 78,0 (70,0; 89,0) | 0,03 |
| Длительность СД, годы | 15 (7; 25) | 15 (11; 22,5) | 0,48 |
| Суточная доза базального инсулина, Ед/кг | 0,25 (0,18; 0,34) | 0,3 (0,23; 0,4) | 0,005 |
| Суточная доза болюсного инсулина, Ед/кг | 0,29 (0,21; 0,36) | 0,32 (0,25; 0,42) | 0,06 |
| Суточная доза инсулина, Ед | 38 (26; 56,6) | 40 (30,8; 52) | 0,28 |
| HbA _{1c} , % | 7,76 (6,6; 9,2) | 8,6 (7,5; 9,9) | 0,0003 |
| С-пептид натощак, нг/мл | 0 (0; 0,17) | 0 (0; 0) | 0,24 |
| С-пептид через 2 ч после еды, нг/мл | 0 (0; 1,03) | 0 (0; 0) | 0,17 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,4 (4,4; 6,2) | 5,0 (4,3; 5,7) | 0,049 |
| Холестерин ЛПНП, ммоль/л | 3,3 (2,7; 3,9) | 3,1 (2,6; 3,7) | 0,12 |
| Холестерин ЛПВП, ммоль/л | 1,5 (1,3; 1,8) | 1,4 (1,2; 1,7) | 0,16 |
| Триглицериды, ммоль/л | 0,98 (0,69; 1,51) | 1,07 (0,82; 1,47) | 0,18 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 260 (218; 320) | 236 (198; 302) | 0,049 |
| pСКФ, мл/мин/1,73 м ² | 87 (73; 100) | 92 (75; 107) | 0,15 |
| TIR в ночные часы, % | 86,3 (80,1; 95,8) | 60,3 (43,2; 75,8) | <0,0001 |
| TAR в ночные часы, % | 4,4 (0,0; 15,2) | 31,1 (13,6; 51,6) | <0,0001 |
| TBR в ночные часы, % | 0,0 (0,0; 3,05) | 0,69 (0,0; 3,95) | 0,21 |

Таблица 6. Клинические и лабораторные параметры больных сахарным диабетом 1 типа с низкими (Q1) и высокими (Q4) значениями MAG в дневные часы

| Параметр | MAG <1,99 ммоль/л/ч (Q1) n=100 | MAG >2,88 ммоль/л/ч (Q4) n=100 | p |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|---------|
| Возраст, годы | 36 (27,5; 44,5) | 33 (25,5; 44) | 0,36 |
| ИМТ, кг/м ² | 23,3 (21,4; 28,5) | 22,9 (19,8; 25,9) | 0,02 |
| ОТ, см | 86,5 (71; 98) | 78 (70,5; 85) | 0,01 |
| Длительность СД, годы | 15 (8,5; 26,5) | 14,5 (11; 23,5) | 0,8 |
| Суточная доза базального инсулина, Ед/кг | 0,25 (0,18; 0,34) | 0,32 (0,23; 0,39) | 0,003 |
| Суточная доза болюсного инсулина, Ед/кг | 0,28 (0,19; 0,35) | 0,34 (0,26; 0,46) | 0,0002 |
| Суточная доза инсулина, Ед | 34,0 (26; 50) | 41 (32,3; 55) | 0,02 |
| HbA _{1c} , % | 7,82 (6,74; 8,96) | 8,78 (7,59; 9,97) | 0,00004 |
| С-пептид натощак, нг/мл | 0 (0; 0,14) | 0 (0; 0) | 0,52 |
| С-пептид через 2 ч после еды, нг/мл | 0 (0; 0,87) | 0 (0; 0) | 0,32 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,1 (4,1; 6) | 5 (4,4; 5,8) | 0,82 |
| Холестерин ЛПНП, ммоль/л | 3,1 (2,4; 3,9) | 3,0 (2,6; 3,6) | 0,73 |
| Холестерин ЛПВП, ммоль/л | 1,5 (1,2; 1,8) | 1,5 (1,3; 1,7) | 0,89 |
| Триглицериды, ммоль/л | 0,95 (0,69; 1,36) | 1,04 (0,8; 1,4) | 0,15 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 268 (223; 348) | 221 (173; 272) | <0,0001 |
| pСКФ, мл/мин/1,73 м ² | 85 (67; 100) | 92 (79; 106) | 0,03 |
| TIR в дневные часы, % | 83,1 (76,8; 90,3) | 58,1 (42,1; 68,3) | <0,0001 |
| TAR в дневные часы, % | 14,5 (6,7; 23,1) | 39,9 (26,3; 54,8) | <0,0001 |
| TBR в дневные часы, % | 0,7 (0,0; 1,98) | 0,32 (0,0; 2,57) | 0,48 |

Таблица 7. Факторы, ассоциированные с высокой вариабельностью гликемии в ночные часы у больных сахарным диабетом 1 типа

| Фактор | Значение | Se | Sp | AUC±SE, значение p | ОШ, 95% ДИ, значение p |
|-----------------------------------|----------------------------------|------|------|--|------------------------------|
| CV | | | | | |
| Суточная доза инсулина | ≥0,69 Ед/кг | 0,59 | 0,53 | 0,589±0,033 (0,524–0,654), p=0,01 | 1,64 (1,04–2,6), p=0,03 |
| pСКФ | ≥90,5 мл/мин×1,73 м ² | 0,62 | 0,61 | 0,616±0,033 (0,551–0,681), p=0,001 | 1,95 (1,23–3,11), p=0,005 |
| MAGE | | | | | |
| Суточная доза базального инсулина | ≥0,292 Ед/кг | 0,58 | 0,58 | 0,631±0,031 (0,570–0,693), p=0,0001 | 1,95 (1,23–3,1), p=0,005 |
| Суточная доза болюсного инсулина | ≥0,325 Ед/кг | 0,58 | 0,59 | 0,605±0,032 (0,542–0,668), p=0,002 | 1,98 (1,24–3,14), p=0,004 |
| MAG | | | | | |
| ИМТ | ≤23,2 кг/м ² | 0,54 | 0,58 | 0,58±0,035 (0,511–0,648), p=0,02 | 1,62 (1,03–2,56), p=0,04 |
| ОТ | ≤80,5 см | 0,59 | 0,57 | 0,614±0,044 (0,527–0,7), p=0,009 | 1,91 (1,05–3,48), p=0,03 |
| Суточная доза инсулина | ≥0,69 Ед/кг | 0,60 | 0,54 | 0,600±0,032 (0,538–0,663), p=0,003 | 1,74 (1,10–2,75), p=0,02 |
| HbA _{1c} | ≥8,3% | 0,58 | 0,60 | 0,607±0,033 (0,542–0,671), p=0,001 | 2,04 (1,29–3,23), p=0,002 |
| pСКФ | ≥89,5 мл/мин×1,73 м ² | 0,57 | 0,56 | 0,569±0,035 (0,501–0,637), p=0,04 | 1,67 (1,05–2,65), p=0,03 |

Примечание: здесь и в табл. 8 представлены результаты ROC-анализа. ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОШ — отношение шансов; pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; СД — сахарный диабет; AUC — площадь под ROC-кривой; CV — коэффициент вариации; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; MAG — средняя скорость изменения гликемии; MAGE — средняя амплитуда колебаний гликемии; Se — чувствительность; Sp — специфичность.

Таблица 8. Факторы, ассоциированные с высокой вариабельностью гликемии в дневные часы у больных сахарным диабетом 1 типа

| Фактор | Значение | Se | Sp | Площадь под кривой ROC±SE, значение p | ОШ, 95% ДИ, значение p |
|-----------------------------------|-------------------------|------|------|---------------------------------------|----------------------------|
| CV | | | | | |
| Суточная доза инсулина | ≥0,675 Ед/кг | 0,60 | 0,53 | 0,582±0,032 (0,518–0,645), p=0,01 | 1,69 (1,07–2,68), p=0,03 |
| Суточная доза базального инсулина | ≥0,286 Ед/кг | 0,58 | 0,56 | 0,593±0,031 (0,532–0,654), p=0,006 | 1,80 (1,13–2,87), p=0,01 |
| MAGE | | | | | |
| HbA _{1c} | ≥8,24% | 0,61 | 0,58 | 0,631±0,03 (0,572–0,69), p=0,000008 | 2,16 (1,36–3,43), p=0,001 |
| Суточная доза базального инсулина | ≥0,286 Ед/кг | 0,56 | 0,56 | 0,577±0,033 (0,513–0,641), p=0,02 | 1,60 (1,01–2,54), p=0,045 |
| MAG | | | | | |
| ИМТ | ≤23,2 кг/м ² | 0,57 | 0,59 | 0,619±0,034 (0,554–0,685), p=0,0003 | 1,91 (1,21–3,02), p=0,006 |
| ОТ | ≤80,5 см | 0,61 | 0,57 | 0,64±0,042 (0,558–0,722), p=0,002 | 2,04 (1,11–3,76), p=0,02 |
| Суточная доза инсулина | ≥0,69 Ед/кг | 0,65 | 0,55 | 0,600±0,031 (0,539–0,66), p=0,003 | 2,30 (1,44–3,68), p=0,001 |
| Суточная доза болюсного инсулина | ≥0,325 Ед/кг | 0,54 | 0,58 | 0,608±0,033 (0,543–0,674), p=0,001 | 1,63 (1,03–2,58), p=0,04 |
| Суточная доза базального инсулина | ≥0,29 Ед/кг | 0,56 | 0,57 | 0,584±0,033 (0,519–0,649), p=0,01 | 1,72 (1,08–2,74), p=0,02 |
| HbA _{1c} | ≥8,33% | 0,61 | 0,61 | 0,641±0,032 (0,579–0,703), p=0,00002 | 2,48 (1,56–3,95), p=0,0001 |

Репрезентативность выборок

Большое число пациентов, включенных в исследование (400 человек), отобранных с минимальным набором критериев исключения, позволяет считать, что выборка пациентов в целом является репрезентативной в отношении популяции больных СД1 молодого и среднего возраста, получающих плановую специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь в стационарных условиях.

Сопоставление с другими публикациями

В проведенном исследовании впервые оценивались связи параметров ВГ с широким набором клинических и лабораторных характеристик у госпитализированных пациентов с СД1. Оценка ВГ проводилась на основе индексов, характеризующих дисперсию значений (CV), амплитуду колебаний (MAGE) и скорость изменения концентрации глюкозы (MAG). В отличие от других исследований, в нашем проанализированы параметры ВГ раздельно в дневные и ночные часы, учитывая различия в спектре эндогенных и экзогенных факторов, влияющих на колебания уровня глюкозы в разное время суток, а также разницу в абсолютных значениях параметров ВГ в дневные и ночные часы [15]. Еще одной особенностью нашего исследования явился квартильный анализ, позволивший выделить пациентов с высокой и низкой ВГ и сравнить их между собой.

Нами показано, что высокая ВГ ассоциирована с недостижением целевых уровней HbA_{1c}, TIR, а также более высокими значениями TAR и TBR в дневные и ночные часы. Это соответствует данным других исследователей об ассоциации ВГ как с гипер-, так и с гипогликемией [16].

Абсолютный дефицит инсулина является первичным дефектом, который увеличивает уровень и амплитуду колебаний глюкозы у больных СД1. Известно, что темпы снижения инсулинпродуцирующей функции β-клеток при СД1 различны; некоторые пациенты сохраняют остаточную секрецию инсулина даже при очень большой длительности заболевания [17]. Нами установлено, что пациенты с более высоким уровнем С-пептида в состоянии натощак и после еды имеют меньшую ВГ. Это согласуется с данными Gibb F.W. и соавт., свидетельствующими, что наличие секреции С-пептида у больных СД1 ассоциировано с более редкими эпизодами гипогликемии и меньшей ВГ, оцененной по данным флэш-мониторинга [7].

Не только секреция, но и чувствительность к инсулину могут оказывать влияние на ВГ [18]. В нашем исследовании больные с высокой ВГ имели меньший ИМТ, ОТ и более низкий уровень мочевой кислоты, что может указывать на большую чувствительность к инсулину. Ранее с помощью эугликемического гиперинсулинемического клэмпа показано, что ИМТ и ОТ обратно коррелируют с чувствительностью к инсулину у больных СД1 [19].

Высокая ВГ в нашем исследовании была ассоциирована с рСКФ $\geq 89,5$ мл/мин $\times 1,73$ м². С одной стороны, данная взаимосвязь может быть опосредована гипергликемией. Вместе с тем ранее было показано, что снижение функции почек у больных СД 2 типа сопряжено с уменьшением ВГ [20]. Подобный эффект может быть связан с ростом инсулинорезистентности, снижением глюкозурии или уменьшением глюконеогенеза в почках.

В нашей выборке больные с ВГ в пределах верхнего квартиля получали более высокие дозы инсулина, чем больные с наименьшей ВГ. Как и следовало ожидать, различия в ночных параметрах ВГ преимущественно зависели от дозы базального инсулина, в то время как дневные показатели были связаны с дозами и базального, и болюсного инсулина. Анализ ROC-кривых показал, что высокая ВГ ассоциирована с превышением суточных доз инсулина более 0,675–0,69 Ед/кг. Помимо хронической передозировки инсулина (синдром Сомоджи), причиной высокой ВГ у больных с нецелевым HbA_{1c} и TIR на фоне супрафизиологических доз инсулина могут являться липогипертрофии, нарушающие абсорбцию инсулина из мест введения [21]. Этот фактор в данной работе мы не оценивали.

Помповая инсулинотерапия является одной из наиболее перспективных терапевтических опций для больных СД1. Метаанализ 25 рандомизированных клинических исследований показал возможность достижения более низкого уровня HbA_{1c} без повышения частоты эпизодов гипогликемии у детей и взрослых с СД1 на ППИИ в сравнении с режимом множественных инъекций инсулина [22]. Сходные данные получены в России путем анализа данных специализированного регистра детей и подростков с СД1, переведенных на ППИИ [23]. Наши данные свидетельствуют о преимуществах ППИИ с точки зрения влияния на ВГ.

Клиническая значимость результатов

Полученные данные позволяют выделить факторы риска высокой ВГ среди больных СД1 (рис. 1). К ним относятся: отсутствие остаточной секреции инсулина (неопределяемый уровень С-пептида), применение супрафизиологических доз инсулина, высокий уровень HbA_{1c}. Напротив, абдоминальное ожирение, снижение функции почек, терапия с помощью помп (ППИИ) ассоциированы со снижением ВГ у больных СД1. Отрезные точки ряда факторов риска, найденные нами с помощью ROC-анализа, могут использоваться в клинической практике.

Лица с высокой ВГ представляют собой проблемную группу пациентов из-за повышенного риска гипогликемии и экстремальной гипергликемии, трудностей подбора доз инсулина. Снижение среднего уровня глюкозы (HbA_{1c}) без коррекции ВГ у этих пациентов ведет к увеличению риска гипогликемии [24]. Терапевтические воздействия, направленные на минимизацию ВГ, должны являться необходимым этапом в пошаговой коррекции лечения в данной группе.

Ограничения исследования

К числу ограничений исследования следует отнести одномоментный дизайн, не позволяющий судить о причинно-следственных связях между признаками, а также набор больных в одном клиническом центре. Длительность НМГ в нашем исследовании меньше, чем рекомендованная в международном консенсусе по НМГ [6]. Это объясняется, с одной стороны, относительно короткими (в среднем 7–8 дней) сроками госпитализации, а с другой — сложившейся в России реальной клинической практикой. В данном исследовании мы не учитывали влияние на ВГ особенностей питания и физических нагрузок. Заметим, что обследование больных в условиях стационара до известной степени способствовало унификации режима питания и физической активности.



Рис. 1. Факторы, влияющие на вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 1 типа.

Красным цветом обозначены факторы, ассоциированные с повышением ВГ, зеленым — факторы, ассоциированные со снижением ВГ.

Направления дальнейших исследований

Представляется перспективным дальнейшее изучение факторов, влияющих на ВГ у больных СД1, в том числе в условиях повседневной жизни. Заслуживает внимания изучение особенностей ВГ у пациентов с инсулинорезистентностью, хронической болезнью почек и другими осложнениями. Значимость различных характеристик ВГ для развития осложнений СД также нуждается в дальнейших исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют считать, что высокая ВГ при СД1 ассоциирована с низкой остаточной функцией β -клеток, нормальной и пониженной массой тела, сохранной функцией почек, применением супрафизиологических доз инсулина, повышением времени в диапазонах гипер- и гипогликемии (TAR и TBR) и нецелевыми

значениями HbA_{1c} и TIR. Пациенты на ППИИ имеют меньшую ВГ, чем больные на МИИ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №20-15-00057).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Климонтов В.В. — концепция и дизайн исследования, анализ результатов, написание текста; Семенова Ю.Ф. — сбор материала, обработка данных НМГ, анализ результатов, написание текста; Корбут А.И. — статистический анализ, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Saik OV, Klimontov VV. Bioinformatic Reconstruction and Analysis of Gene Networks Related to Glucose Variability in Diabetes and Its Complications. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8691. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21228691>.
- Klimontov VV, Saik OV, Korbut AI. Glucose Variability: How Does It Work? *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):7783. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22157783>
- Monnier L, Colette C, Owens D. Glucose variability and diabetes complications: Risk factor or biomarker? Can we disentangle the "Gordian Knot"? *Diabetes Metab.* 2021;47(3):101225. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2021.101225>
- Sun B, Luo Z, Zhou J. Comprehensive elaboration of glycemic variability in diabetic macrovascular and microvascular complications. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01200-7>
- Wilmot EG, Choudhary P, Leelarathna L, Baxter M. Glycaemic variability: The under-recognized therapeutic target in type 1 diabetes care. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(12):2599-2608. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13842>
- Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus On Use Of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2017;40(12):1631-1640. doi: <https://doi.org/10.2337/Dc17-1600>
- Gibb FW, McKnight JA, Clarke C, Strachan MWJ. Preserved C-peptide secretion is associated with fewer low-glucose events and lower glucose variability on flash glucose monitoring in adults with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2020;63(5):906-914. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05099-3>
- Iga R, Uchino H, Kanazawa K, et al. Glycemic Variability in Type 1 Diabetes Compared with Degludec and Glargine on the Morning Injection: An Open-label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther.* 2017;8(4):783-792. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0269-0>
- Nicolucci A, Ceriello A, Di Bartolo P, et al. Rapid-Acting Insulin Analogues Versus Regular Human Insulin: A Meta-Analysis of Effects on Glycemic Control in Patients with Diabetes. *Diabetes Ther.* 2020;11(3):573-584. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00732-w>
- Pal R, Banerjee M, Bhadada SK. Glycaemic efficacy and safety of mealtime faster-acting insulin aspart administered by injection as compared to insulin aspart in people with diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med.* 2021;38(3):e14515. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14515>
- Reddy M, Godsland IF, Barnard KD, et al. Glycemic Variability and Its Impact on Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;10(1):60-66. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296815601440>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — №51. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(S1):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
- Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2021616872 от 16.04.2021 г. Козинец Р.М., Климонтов В.В., Бериков В.Б., Семенова Ю.Ф. Программа экспертного анализа данных непрерывного мониторинга глюкозы (CGMEX). [Certificate of registration of the computer program RU 2021616872 dated 04/16/2021. Kozinets RM, Klimontov VV, Berikov VB, Semenova YuF. Continuous Glucose Monitoring Expert Analysis Program (CGMEX). (In Russ.)]. Доступно по: <http://sites.icgbio.ru/intellectual-property/cgmex/> Ссылка активна на 21.03.2022.
- 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: <https://doi.org/10.1089/Dia.2010.0247>
- Семенова Ю.Ф., Климонтов В.В. Референсные значения суточных, дневных и ночных показателей вариабельности гликемии у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 104-111. [Semenova JF, Klimontov VV. Reference values of 24-hour, day-time and nocturnal glucose variability parameters in subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes mellitus.* 2022;25(2):104-111. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12793>
- Piona C, Marigliano M, Mozzillo E, et al. High Glycemic Variability Is Associated with Worse Continuous Glucose Monitoring Metrics in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Horm Res Paediatr.* 2021;94(9-10):369-373. doi: <https://doi.org/10.1159/000521430>
- Keenan HA, Sun JK, Levine J, et al. Residual insulin production and pancreatic β -cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes.* 2010;59(11):2846-2853. doi: <https://doi.org/10.2337/db10-0676>
- Klimontov VV, Semenova JF. Glucose variability in subjects with normal glucose tolerance: Relations with body composition, insulin secretion and sensitivity. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(1):102387. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102387>
- Chan CL, Pyle L, Morehead R, et al. The role of glycemia in insulin resistance in youth with type 1 and type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(6):470-477. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12422>
- Климонтов В.В., Мьякина Н.Е. Взаимосвязь вариабельности уровня глюкозы и функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии // *Сахарный диабет.* — 2015. — Т. 18. — №4. — С. 66-71. [Klimontov VV, Myakina NE. The relationships between glucose variability and renal function in type 2 diabetes patients on basal-bolus insulin therapy. *Diabetes mellitus.* 2015;18(4):66-71. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM7181>
- Gupta SS, Gupta KS, Gathe SS, et al. Clinical Implications of Lipohypertrophy Among People with Type 1 Diabetes in India. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(7):483-491. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0074>

22. Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane SU, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(1):77-84. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1039-x>
23. Лаптев Д.Н., Емельянов А.О., Медведева Е.Д., и др. Длительный гликемический контроль и факторы, ассоциированные с ответом на помповую инсулинотерапию у детей // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 122-132. [Laptev DN, Emelyanov AO, Medvedeva ED, et al. Long-term glycemic control and factors, associated with response to pump insulin therapy in children. *Diabetes mellitus*. 2021;24(2):122-132. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12530>
24. Umpierrez GE, Kovatchev B. Glycemic Variability: How to Measure and Its Clinical Implication for Type 2 Diabetes. *Am J Med Sci*. 2018;356(6):518-527. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.09.010>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Климонтов Вадим Валерьевич**, д.м.н., профессор [**Vadim V. Klimontov**, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2 [address: 2, Timakov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630060]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5407-8722>; eLibrary SPIN: 1734-4030; Researcher ID: R-7689-2017; Scopus Author ID: 8295977000; e-mail: klimontov@mail.ru

Семёнова Юлия Федоровна, м.н.с. [Julia F. Semenova, MD, junior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3118-0406>; Scopus Author ID: 55522435000; eLibrary SPIN: 9760-8801; e-mail: ekmxyjr@yandex.ru

Корбут Антон Иванович, к.м.н., с.н.с. [Anton I. Korbut, MD, PhD, senior research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3502-5892>; SPIN: 6313-6018; Researcher ID: R-7923-2017; Scopus Author ID: 57151138800; e-mail: anton.korbut@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Климонтов В.В., Семенова Ю.Ф., Корбут А.И. Факторы, ассоциированные с высокой вариабельностью гликемии у больных сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №4. — С. 347-357. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12888>

TO CITE THIS ARTICLE:

Klimontov VV, Semenova JF, Korbut AI. Factors associated with high glucose variability in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(4):347-357. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12888>