

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АМПЛИТУДНО-ФАЗОВЫХ ПАРАМЕТРОВ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ В КАЧЕСТВЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА



© А.Е. Южакова<sup>1\*</sup>, А.А. Нелаева<sup>2</sup>, Ю.В. Нелаева<sup>2</sup>, Д.Г. Губин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Многопрофильный консультативно-диагностический центр, Тюмень, Россия

<sup>2</sup>Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

**Обоснование.** При развитии висцерального ожирения на фоне инсулинорезистентности (ИР) прогрессируют липо- и глюкозотоксичность в тканях, что нарушает метаболический баланс организма и является основным фактором развития сахарного диабета 2 типа (СД2). На сегодняшний день растет количество публикаций, освещающих вопрос роли циркадианных ритмов в контроле глюконеогенеза и липогенеза. В контексте развития СД2 все чаще упоминают процесс рассогласования ритмов (десинхроноз), для диагностики которого применяется расчет амплитудно-фазовых параметров. Таким образом, изучение нарушений циркадианных ритмов с помощью амплитудно-фазовых параметров и факторов, влияющих на них, представляет особый интерес у лиц с висцеральным ожирением, предиабетом, так как полученные данные могут быть применены в качестве маркеров доклинической диагностики СД2.

**Цель.** Выявить значимые различия параметров (амплитуды, акрофазы) циркадианных ритмов (гликемии натощак, базальной температуры тела, частоты сердечных сокращений) как маркеров десинхроноза в группах без нарушений углеводного обмена, но с наличием висцерального ожирения, предиабетом (нарушение гликемии натощак, тест нарушенной толерантности к глюкозе) и СД2.

**Материалы и методы.** Исследование проведено у лиц, имеющих висцеральное ожирение, а также наличие предиабета или СД2, со стажем заболевания не более 5 лет. В соответствии с дизайном исследования каждые 3 ч в течение суток участники в домашних условиях производили самостоятельные измерения гликемии (с помощью индивидуальных глюкометров), базальной температуры тела (БТТ) в подмышечной впадине (с применением ртутного термометра) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) (с помощью электронного тонометра) с фиксацией результатов в дневниках самоконтроля. Оценку циркадианных ритмов изучаемых показателей осуществляли с использованием основных хронобиологических параметров (MESOR — Midline Estimating Statistic of Rhythm, амплитуды колебаний ритма, акрофазы — времени максимума функции) с помощью косинор-анализа с построением эллипсов доверия.

**Результаты.** Из 120 участников исследования женщин было 73%, а мужчин — 27%. Средний возраст участников — 58,6 [52,2; 56,7] года, ИМТ — 31,3 [29,7; 33,9] кг/м<sup>2</sup> и наличие висцерального ожирения — объем талии 100 [93,8; 104,7] см. При проведении косинор-анализа суточные ритмы физиологических показателей гликемии натощак, БТТ и ЧСС имеют отклонения от нормальных уже в группе с висцеральным ожирением без нарушений углеводного обмена и предиабетом в виде сокращения амплитуды суточных ритмов ( $p < 0,001$ ) со смещением их акрофаз ( $p < 0,001$ ), отсутствия динамики снижения ночной БТТ ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Интегральные амплитудно-фазовые параметры циркадианных ритмов физиологических показателей (гликемии натощак, БТТ, ЧСС) как маркеры десинхроноза могут применяться при наличии висцерального ожирения для доклинической диагностики предиабета и СД2, что будет иметь профилактическую направленность. Данный метод хронодиагностики может быть полезен в центрах здоровья и профилактики для лиц, входящих в группу риска развития СД2.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ожирение; предиабет; сахарный диабет 2 типа; циркадианные ритмы; амплитуда; акрофаза; десинхроноз.

## USING AMPLITUDE-PHASE PARAMETERS OF CIRCADIAN RHYTHMS AS DIAGNOSTIC MARKERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS

© Anna E. Yuzhakova<sup>1\*</sup>, Alsu A. Nelaeva<sup>2</sup>, Yuliya V. Nelaeva<sup>2</sup>, Denis G. Gubin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Multiprofile Consultative and Diagnostic Center, Tyumen, Russia

<sup>2</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

**BACKGROUND:** With the development of visceral obesity, against the background of insulin resistance (IR), lipo- and glucose toxicity in tissues progresses, which disrupts the metabolic balance of the body, and is the main factor in the development of type 2 diabetes mellitus (DM2). To date, a growing number of publications highlighting the role of circadian rhythms in the control of gluconeogenesis and lipogenesis. In the context of the development of DM2, the process of rhythm mismatch (desynchronization) is increasingly mentioned, for the diagnosis of which the calculation of amplitude-phase parameters is used. Thus, the study of circadian rhythm disturbances using amplitude-phase parameters and factors influencing them is of particular interest in individuals with visceral obesity and prediabetes, since the data obtained can be used as markers for pre-clinical diagnosis of DM2.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



**AIM:** To identify significant differences in the parameters (amplitude, acrophase) of circadian rhythms (fasting glycemia, basal body temperature, heart rate) as markers of desynchronization in groups without carbohydrate metabolism disorders, but with the presence of visceral obesity, prediabetes (impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance test) and DM2 and obesity.

**MATERIALS AND METHODS:** The study was conducted in individuals with visceral obesity, as well as the presence of prediabetes or DM2, with a disease experience of not more than 5 years. In accordance with the study design, every 3 hours during the day, the participants made self-measurements of blood glucose at home (using individual glucometers), basal body temperature (BTT) in the armpit (using a mercury thermometer) and heart rate (HR) (with the help of an electronic tonometer), with the fixation of the results in self-control diaries. To assess the reliability of the circadian rhythms of the studied indicators, the interpretation of chronobiological parameters (MESORa-Midline Estimating Statistic of Rhythm; amplitude; acrophase) was carried out using a single cosinor analysis.

**RESULTS:** Of the 120 study participants, 73% were women and 27% were men. Mean age of participants was 58.6 [52.2; 56.7] years, BMI 31.3 [29.7; 33.9] and presence of visceral obesity WC 100 [93.8; 104.7]. When conducting cosinor analysis, the daily rhythms of physiological indicators of fasting glycemia, BTT and heart rate differ from normal already in the group with visceral obesity without carbohydrate metabolism disorders and prediabetes, in the form of a decrease in the amplitude of daily rhythms ( $p < 0.001$ ), with a shift in their acrophases ( $p < 0.001$ ), no dynamics of night BBT decrease ( $p < 0.001$ ).

**CONCLUSION:** Integral amplitude-phase parameters of circadian rhythms of physiological parameters (fasting glycemia, basal body temperature, heart rate), as markers of desynchronization, can be used in the presence of visceral obesity for preclinical diagnosis of prediabetes and DM2, which will have a preventive focus. This method of chronodiagnostics can be useful in health and prevention centers for people at risk of developing DM2.

**KEYWORDS:** obesity; prediabetes; type 2 diabetes; circadian rhythms; amplitude; acrophase; desynchronization.

## ОБОСНОВАНИЕ

Неуклонный рост распространенности висцерального ожирения представляет угрозу здоровью, так как является основным фактором риска многих хронических заболеваний, в частности сахарного диабета 2 типа (СД2) [1, 2]. Так, при развитии висцерального ожирения на фоне инсулинорезистентности (ИР) прогрессируют липо- и глюкозотоксичность в тканях, что нарушает метаболический баланс организма в целом [2, 3]. Данный механизм можно сравнить с «бомбой замедленного действия», ведь в таком метаболическом неблагополучии до постановки диагноза СД2 человек может находиться в течение 10–15 лет [4]. Для того чтобы предотвратить точку невозврата, современные принципы диагностики должны рассматривать дополнительные ранние маркеры, сигнализирующие о начавшемся неблагополучии. На сегодняшний день растет количество публикаций, освещающих вопрос роли циркадианных ритмов в контроле глюконеогенеза и липогенеза [5]. В контексте развития СД2 все чаще упоминают рассогласование ритмов (десинхроноз), которое может происходить под действием внешних (например, нарушение гигиены сна) и внутренних факторов (например, ИР) [6–8]. Для диагностики десинхроноза применяется расчет амплитудно-фазовых параметров, так как именно амплитуда ритма при использовании корректного математического анализа является важнейшим интегральным показателем циркадианных ритмов [9]. Таким образом, изучение нарушений циркадианных ритмов с помощью амплитудно-фазовых параметров и факторов, влияющих на них, представляет особый интерес у лиц с висцеральным ожирением, предиабетом, так как полученные данные могут быть применены в качестве маркеров доклинической диагностики СД2.

## ЦЕЛЬ

Выявить значимые различия параметров (амплитуды, акрофазы) циркадианных ритмов (гликемии натощак, базальной температуры тела, частоты сердечных сокраще-

ний) как маркеров десинхроноза в группах без нарушений углеводного обмена, но с наличием висцерального ожирения, предиабетом (нарушение гликемии натощак, тест нарушенной толерантности к глюкозе) и СД2.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* ГАУЗ ТО «Многопрофильный консультативно-диагностический центр».

*Время исследования.* 10.2016–04.2017. Для получения более достоверных результатов был выбран осенне-зимний период, так как, согласно литературным данным, он соответствует наиболее высоким колебаниям суточного ритма глюкозы натощак у лиц с СД2 и без него [10, 11].

### Изучаемые популяции (одна или несколько)

Изучались 3 популяции.

1. С висцеральным ожирением, без нарушений углеводного обмена.

*Критерии включения для 1-й популяции:* возраст 50–65 лет, окружность талии (ОТ) у женщин более 80 см и у мужчин более 94 см, ожирение 1-й степени.

*Критерии исключения для 1-й популяции:* ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, острый и перенесенный инфаркт миокарда, ранние нарушения углеводного обмена, СД1 и СД2, вирусные гепатиты, артериальная гипертония 2–3-й степени, ожирение 2–3-й степени.

2. С висцеральным ожирением и предиабетом (нарушение гликемии натощак, тест нарушенной толерантности к глюкозе, их сочетание).

*Критерии включения для 2-й популяции:* возраст 50–65 лет, ОТ у женщин более 80 см и у мужчин более 94 см, ожирение 1-й степени, стаж предиабета не более 5 лет.

*Критерии исключения для 2-й популяции:* ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового

кровообращения, острый и перенесенный инфаркт миокарда, СД1 и СД2, вирусные гепатиты, артериальная гипертония 2–3-й степени, ожирение 2–3-й степени.

3. С висцеральным ожирением и с наличием СД2.

**Критерии включения для 3-й популяции:** возраст 50–65 лет, ОТ у женщин более 80 см и у мужчин более 94 см, ожирение 1-й степени, стаж СД2 не более 5 лет.

**Критерии исключения для 3-й популяции:** ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, острый и перенесенный инфаркт миокарда, СД 1 типа, вирусные гепатиты, артериальная гипертония 2–3-й степени, ожирение 2–3-й степени.

#### **Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)**

Произвольный.

#### **Дизайн исследования**

Одноцентровое интервенционное одномоментное трехвыборочное несравнительное.

#### **Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)**

В соответствии с дизайном исследования каждые 3 ч в течение 1 сут участники в домашних условиях производили самостоятельные измерения гликемии натощак, базальную температуру тела (БТТ) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) с фиксацией результатов в дневниках самоконтроля и заполняли опросник-тест Хорна–Остберга на бумажном носителе для определения хронотипа.

#### **Методы**

Для соответствия критериям включения/исключения участники исследования заполняли анкету с указанием возраста, антропометрических параметров (вес, кг; рост, см; ОТ, см), даты постановки диагноза нарушений углеводного обмена, анамнестических данных (наличие артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, острого/перенесенного инфаркта миокарда в течение 1 года, острого нарушения мозгового кровообращения, вирусных гепатитов), кроме того, проводился анализ первичной медицинской документации.

Для реализации поставленной цели нами были проанализированы суточные ритмы интегральных физиологических показателей — гликемии натощак, БТТ и ЧСС. Выбор данных показателей был обусловлен тем, что высокая ЧСС в покое и низкая вариабельность сердечного ритма относятся к доступным маркерам вегетативного дисбаланса при наличии висцерального ожирения и СД2 [12, 13]. А суточный ритм БТТ/кожи является золотым стандартом в хронофизиологии и применяется для оценки энергетического обмена и функционирования эндокринной системы [14].

Все участники исследования были обучены самостоятельному измерению гликемии с помощью индивидуальных глюкометров («Сателлит», Россия), БТТ в подмышечной впадине с применением ртутного термометра (AMRUS TVY-120, США) и ЧСС с помощью полуавтоматического тонометра (AND UA-604, Россия). В соответствии с дизайном исследования каждые 3 ч в течение 1 сут

участники в домашних условиях производили самостоятельные измерения данных показателей с фиксацией результатов в дневниках самоконтроля. Для исключения возможности фазового сдвига циркадианного ритма, связанного с особенностями режима сна и хронотипа, все участники заполняли дневник с фиксацией времени отхода ко сну и опросник-тест Хорна–Остберга [15]. По количеству набранных баллов в тесте Хорна–Остберга выделяют 3 основных хронотипа: определенно утренний тип — 70–86; умеренный утренний тип — 59–69, «жаворонки», умеренный вечерний тип — 31–41; определенно вечерний тип 16–39, «совы» и промежуточный тип — 42–58, «голуби». Тест состоит из 19 уточняющих вопросов, позволяющих определить организацию физиологических функций организма и его способность к адаптации. Для оценки хронобиологических параметров (амплитуды, акрофазы, MESOR — Midline Estimating Statistic of Rhythm) изучаемых суточных ритмов гликемии, БТТ и ЧСС применялся косинор-анализ с пакетом программ rCATkit, University of Minnesota [16]. Входной информацией для него стали хронограммы на основе 8 измерений, где амплитуда и акрофаза были представлены в виде доверительного интервала.

#### **Статистический анализ**

Математическая обработка данных осуществлялась в программах SPSS 22.0, STATISTICA 6. Данные в работе представлены в виде абсолютных чисел и средних значений, для сравнения выборок использовался дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, критическое значение уровня значимости считали равным 0,05. Хронобиологические параметры (MESOR; амплитуда; акрофаза) исследовали с помощью косинор-анализа с проведением F-теста для оценки достоверности ритма, параметрического теста Бингама [16]. Расчет необходимого объема выборки осуществляли с учетом литературных данных о распространенности нарушений углеводного обмена [1] и с помощью формулы [17]:

$$n = t^2 \times M \times (100 - M) / \Delta^2,$$

где n — значение выборки; t — доверительный коэффициент (1,96); M — полученный процент от общего объема обследованных; Δ — размер неточности (5%). Далее подвыборка была сформирована произвольным способом из участников, отвечающих критериям включения.

#### **Этическая экспертиза**

Локальный Этический комитет при ФГБОУ ВО «ТюмГМУ» Минздрава России 17.09.2016 принял положительное решение относительно возможности проведения данного клинического исследования. Исследование проводилось с заполнением информированного согласия на участие всех обследованных лиц.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

В исследование были включены лица (n=120) в возрасте от 50 до 65 лет, с наличием висцерального ожирения — ОТ 98,0 [90,2; 103,7] см в группе без нарушений углеводного обмена (n=40), ОТ 98,0 [89,0; 104,7] см с предиабетом (n=40) и ОТ 104,1 [102,3; 105,7] см в группе с СД2 (n=40) (p<0,0001), средним ИМТ 31,35±3,80 кг/м<sup>2</sup>, из них 75% женщин и 25% мужчин. С помощью данных

теста Хорна–Остберга удалось выявить, что 63% участников исследования имели промежуточный хронотип («голуби»), 24% — утренний («жаворонки») и 13% — вечерний («совы»). Тем не менее во всех группах были зафиксированы поздний отход ко сну (22.50–00.29 ч, 22.30–00.29 ч и 22.45–00.29 ч соответственно;  $p < 0,001$ ) и увеличение продолжительности сна (08.14 ч, 09.00 ч и 08.38 ч;  $p = 0,002$ ). Для лучшей визуализации полученных результатов основные хронобиологические параметры суточных ритмов гликемии натошак, БТТ и ЧСС у лиц без ожирения и нарушений углеводного обмена приведены в таблице 1.

Суточный паттерн гликемии натошак в исследовании выглядел следующим образом: изменение циркадианных ритмов гликемии натошак фиксировалось у обследованных в виде смещения времени начала утреннего подъема гликемии (08.00 ч,  $p < 0,001$ ), смещения ее максимальных значений (акрофазы) без нарушений углеводного обмена (21.30–02.00 ч;  $p < 0,001$ ), при предиабете (15.30–23.00 ч;  $p = 0,013$ ) и СД2 (13.00–19.00 ч;  $p = 0,009$ ); снижение амплитуды гликемии натошак в группах  $0,25^\circ$ ;  $0,36^\circ$  и  $0,47^\circ$  соответственно,  $p < 0,001$ . По литературным данным, подъем уровня глюкозы в крови совпадает с пробуждением, что происходит в результате активации гипоталамо-печеночной связи, опосредованно, через мелатонин, с включением глюконеогенеза. Фактическое время пробуждения у 90% лиц с утренним и 54% с промежуточным хронотипом приходилось на временной интервал 6.00–7.00 ч, что позволяет говорить об изменении циркадианного ритма гликемии натошак [18].

При проведении косинор-анализа в группах без нарушений углеводного обмена, с предиабетом и СД2 было выявлено, что MESOR гликемии натошак оставался высоким как в период бодрствования, так и в период сна [F (1,58)=11,55;  $p = 0,0012$ ], амплитуда уменьшалась [F (1,58)=5,39;  $p = 0,024$ ], акрофаза смещалась [F (2,114)=3,70;  $p = 0,0278$ ]. Для наглядности значения MESOR, амплитуды и акрофазы гликемии натошак в группах представлены на рисунке 1.

Суточный паттерн БТТ имел более выраженные отличия между группами с предиабетом и СД2 [F (1,483)=81,50;  $p < 0,0001$ ]. Так, произошло смещение времени начала роста БТТ в группах без нарушений углеводного обмена с 02.00 ч, предиабета с 08.00 ч и СД2 с 05.00 ч ( $p < 0,001$ ); уровень срединной ритма БТТ в группах составил  $36,1^\circ$ ,

$36,2^\circ$ ,  $36,4^\circ$  соответственно ( $p < 0,001$ ); снижение амплитуды БТТ суточного ритма  $0,21^\circ$ ,  $0,18^\circ$ ,  $0,048^\circ$  соответственно ( $p = 0,004$ ). Косинор-анализ показал изменения суточного паттерна БТТ, а именно срединный ритм был значительно выше в группе с СД2, чем в группе с предиабетом [F (1,69)=9,02;  $p = 0,0037$ ], и наоборот, суточная амплитуда ( $p = 0,004$ ) и акрофаза в группе с СД2 были минимальными ( $p = 0,01$ ) [F (2,136)=4,53;  $p = 0,0012$ ] (рис. 2).

Суточный паттерн ЧСС в группах был представлен увеличением значения среднесуточного уровня ЧСС ( $65,1 \pm 0,11$ ,  $70,9 \pm 0,24$  и  $77,3 \pm 0,13$  в минуту соответственно;  $p < 0,001$ ), со снижением суточной амплитуды ( $4,7$ ,  $3,1$  и  $1,65$  соответственно;  $p < 0,001$ ) и фазовой стабильности ( $16$ – $17.00$ ,  $13$ – $18$  и  $10$ – $14.30$  ч соответственно;  $p < 0,001$ ). С помощью косинор-анализа удалось обнаружить статистически значимые изменения в группе с предиабетом, так, MESOR увеличился по сравнению с группой без нарушений углеводного обмена [F (1,58)=9,87;  $p < 0,0026$ ], амплитуда уменьшилась [F (1,58)=4,67,  $p = 0,0035$ ], акрофаза сместилась [F (2,114)=3,95,  $p = 0,022$ ]. А в группе СД2 данные параметры показали более выраженные отклонения — MESOR [F (1,69)=13,88;  $p = 0,0004$ ], амплитуда [F (1,69)=4,90;  $p < 0,003$ ] и акрофаза [F (2,136)=4,44;  $p < 0,014$ ] (рис. 3).

Нежелательных явлений в ходе проводимого исследования зафиксировано не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Репрезентативность выборок

Набор лиц, принявших участие в исследовании, осуществлялся в городских поликлиниках города Тюмени. Полученные данные можно экстраполировать на популяцию возрастного диапазона от 50 до 65 лет с наличием висцерального ожирения и/или наличием нарушений углеводного обмена, при условии отсутствия ночных смен в графике работы (т.к. данное исследование у данной категории людей не проводилось).

### Сопоставление с другими публикациями

В зарубежных научных публикациях (Zimmet P. et al., 2019) сообщается, что нарушение суточных ритмов может предшествовать развитию нарушений углеводного обмена [20], что удалось продемонстрировать и в нашей работе. Хотелось бы подчеркнуть, что на момент проведения

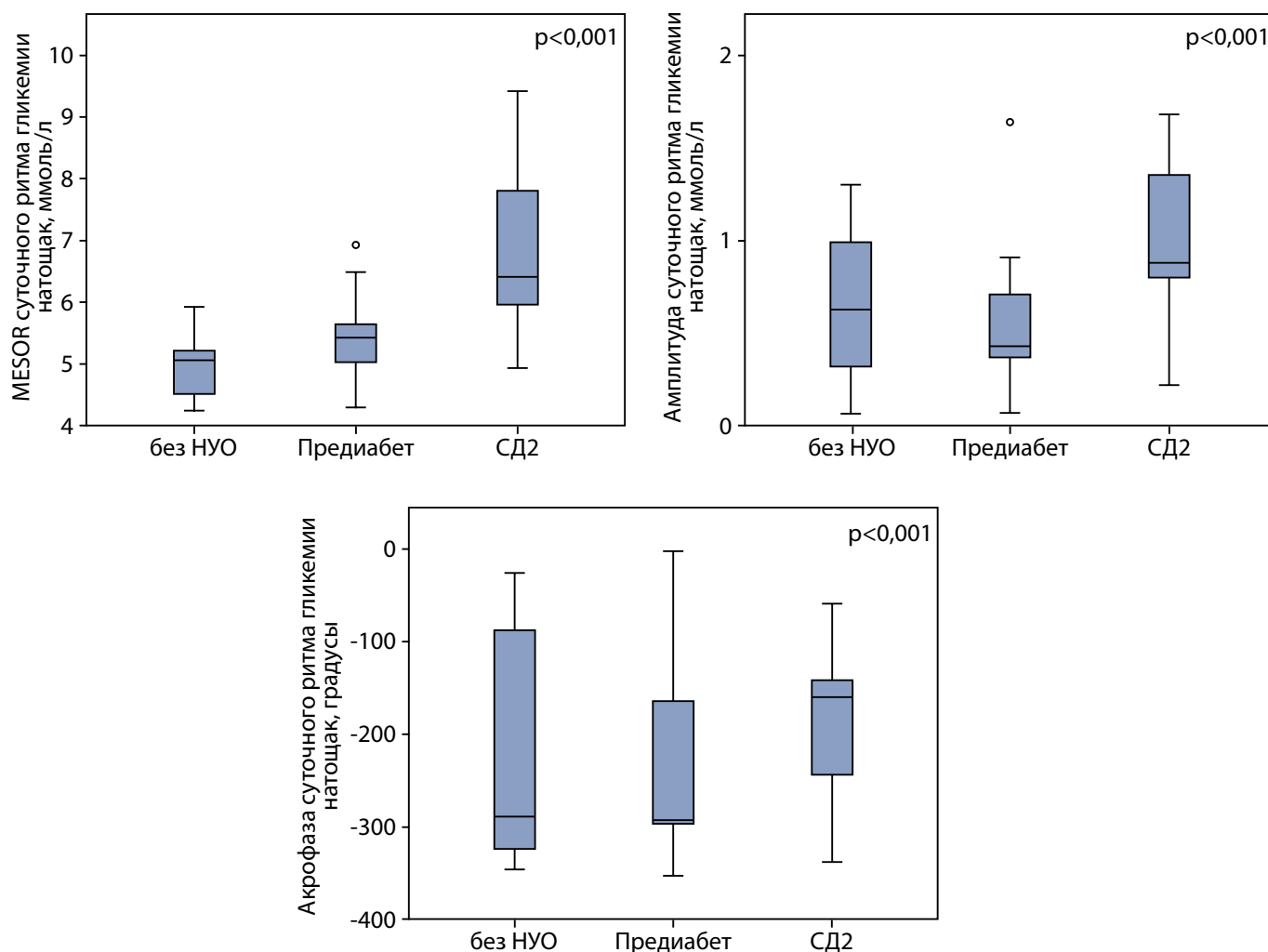
Таблица 1. Характеристика хронобиологических параметров суточных ритмов

Параметры	Гликемия натошак	Базальная температура тела	Частота сердечных сокращений
MESOR	$4,4 \pm 0,09$ ммоль/л	$36,8^\circ\text{C}$	$72,58 \pm 1,72$ уд/мин
Амплитуда	Вариабельна	От $3,0$ до $6,5^\circ$	$10,23 \pm 1,29$ уд/мин
Акрофаза	16.00–20.00 ч	12.00–18.00 ч	13–17 ч
Рост уровня показателей	С 06.00 ч	С 04.00 ч	После пробуждения
Тенденция к снижению показателей	С 20.00 ч	С 18.00 ч	С 21.00 ч

Примечание: MESOR — среднесуточный уровень исследуемого показателя.

Данные представлены в виде абсолютных и средних значений, уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .





**Рисунок 1.** Значения суточного ритма гликемии в группах.

**Примечание.** Без НУО — без нарушений углеводного обмена; предиабет — нарушение гликемии натощак, тест нарушенной толерантности к глюкозе и их сочетание; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

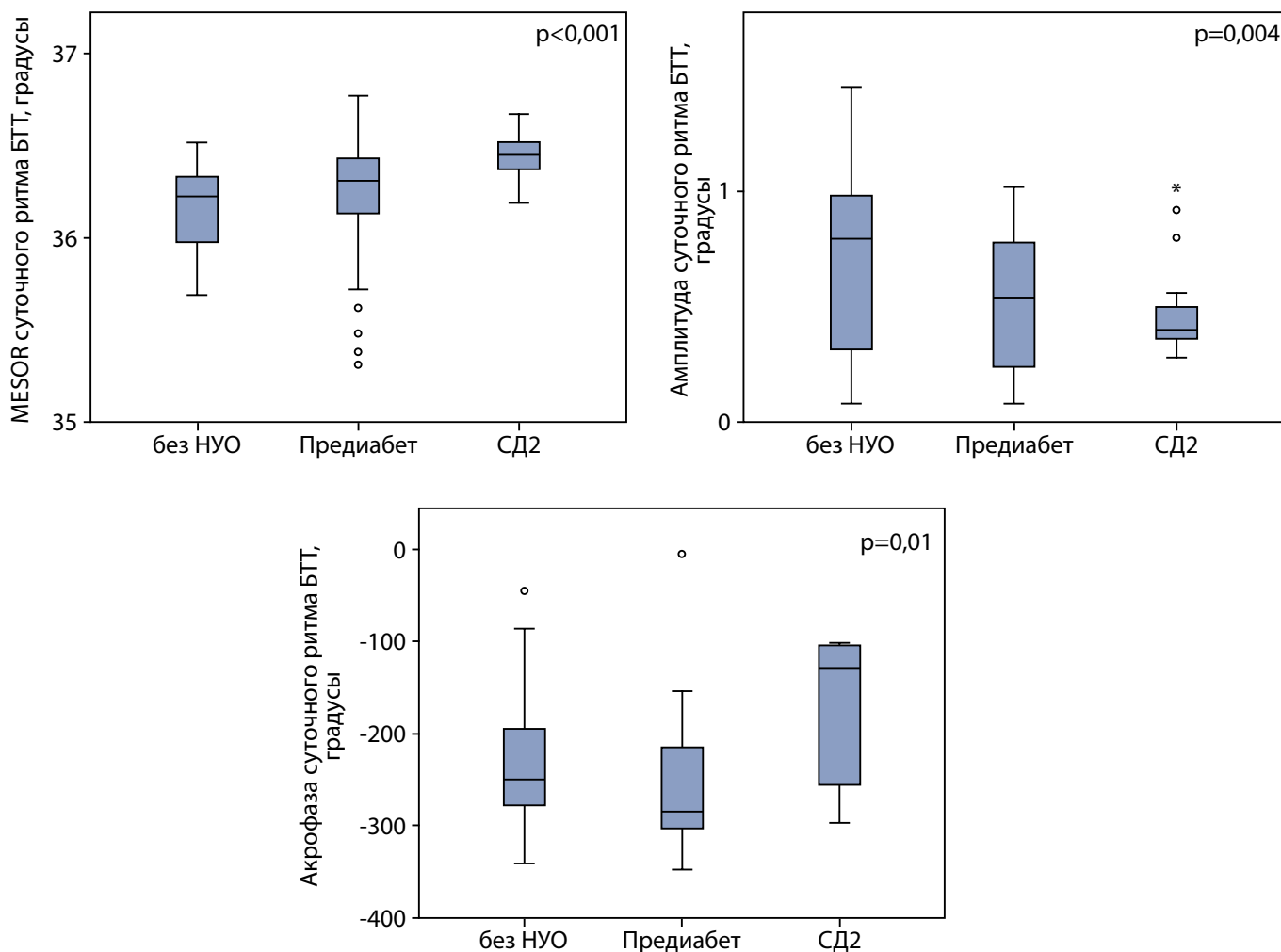
MESOR — среднесуточное значение ритма гликемии натощак; амплитуда суточного ритма гликемии натощак — максимальная величина отклонения показателя в обе стороны от MESOR; акрофаза суточного ритма гликемии натощак — момент времени максимального значения показателя в периоде. Данные представлены в виде медианы [25; 75 процентиль], уровень статистической значимости  $p < 0,001$ .

**Figure 1.** Values of the daily rhythm of glycemia in groups.

нашего исследования по изучению связи нарушений амплитудно-фазовых интегральных параметров физиологических показателей гликемии натощак, БТТ и ЧСС, отражающих выраженность нарушений углеводного обмена, в международных базах данных аналогичных работ не было. Итак, изменения циркадианного ритма гликемии натощак имеют место уже в группе без нарушений углеводного обмена, что при наличии висцерального ожирения можно объяснить состоянием ИР [3, 20]. Изменения суточного ритма БТТ имеют место у лиц без нарушений углеводного обмена на фоне висцерального ожирения, приобретая более выраженный характер в группе с предиабетом и СД2. Данный феномен, по мнению зарубежных авторов (Bastardot F., 2020; CJ. Morris, 2015), можно объяснить нарушением процессов терморегуляции и теплоотдачи. Так, при ожирении без нарушений углеводного обмена нарушается процесс теплоотдачи на периферии, а при присоединении СД2 снижается способность рассеивания тепла, в том числе за счет развития вегетативной дисфункции, поэтому период преоблада-

ния высокой БТТ увеличивается [21]. Нарушения суточного ритма ЧСС также связаны с состоянием ИР и могут рассматриваться как маркер вегетативной дисфункции как у лиц с висцеральным ожирением, так и при диагностированном СД2 (Аничков Д.А., Шостак Н.А., 2005), а также являться фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов [12].

Важно подчеркнуть, что суточные ритмы описанных физиологических параметров начинают меняться до проявлений СД2 в виде снижения амплитуды суточных ритмов гликемии натощак, БТТ и ЧСС ( $p < 0,001$ ) со смещением их акрофаз ( $p < 0,001$ ), повышением ночной БТТ ( $p < 0,001$ ). Поэтому, по мнению ряда авторов (Harfmann B.D., 2017; Poggiogalle E., 2018; Knutson K.L., 2018), амплитудно-фазовые параметры данных физиологических показателей могут быть рассмотрены в качестве дополнительных маркеров, указывающих на развитие предиабета и СД2 [22–24]. Необходимо помнить, что склонность к возникновению внутренней десинхронизации зависит также от индивидуальных



**Рисунок 2.** Значения суточного ритма базальной температуры в группах.

**Примечание.** Без НУО — без нарушений углеводного обмена; предиабет — нарушение гликемии натощак, тест нарушенной толерантности к глюкозе и их сочетание; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

MESOR — среднесуточное значение ритма гликемии натощак; амплитуда суточного ритма гликемии натощак — максимальная величина отклонения показателя в обе стороны от MESOR; акрофаза суточного ритма гликемии натощак — момент времени максимального значения показателя в периоде. Данные представлены в виде медианы [25; 75 процентиль], уровень статистической значимости  $p < 0,001$  для MESOR,  $p = 0,004$  для амплитуды и  $p = 0,01$  для акрофазы суточного ритма базальной температуры тела.

**Figure 2.** Values of the daily rhythm of basal temperature in groups.

физиологических качеств, в частности хронотипа [25], который, по мнению Kalmbach D.A. (2017) является наследуемым признаком и на 50% зависит от генетических факторов [26, 27], но при этом модулируется и внешними факторами — фотопериодическим режимом, который, в свою очередь, связан с цикличностью сна-бодрствования [28]. В нашем исследовании смещение циркадианных ритмов изученных физиологических показателей было связано с нарушением гигиены сна. Так, независимо от принадлежности к хронотипу у всех участников исследования фиксировались позднее время отхода ко сну и, как следствие, более позднее пробуждение ( $p < 0,001$ ), что могло повлиять и на суточный ритм гликемии натощак, о чем сообщается также в работе Knutson K.L. (2018), и на суточный ритм БТТ, что также описывает автор Panda S. (2016) [22, 29]. Таким образом, на вопросы соблюдения гигиены сна, с учетом индивидуальных особенностей хронотипа, необходимо обратить внимание как на инструмент немедикаментозной профилактики метаболических заболеваний.

#### Клиническая значимость результатов

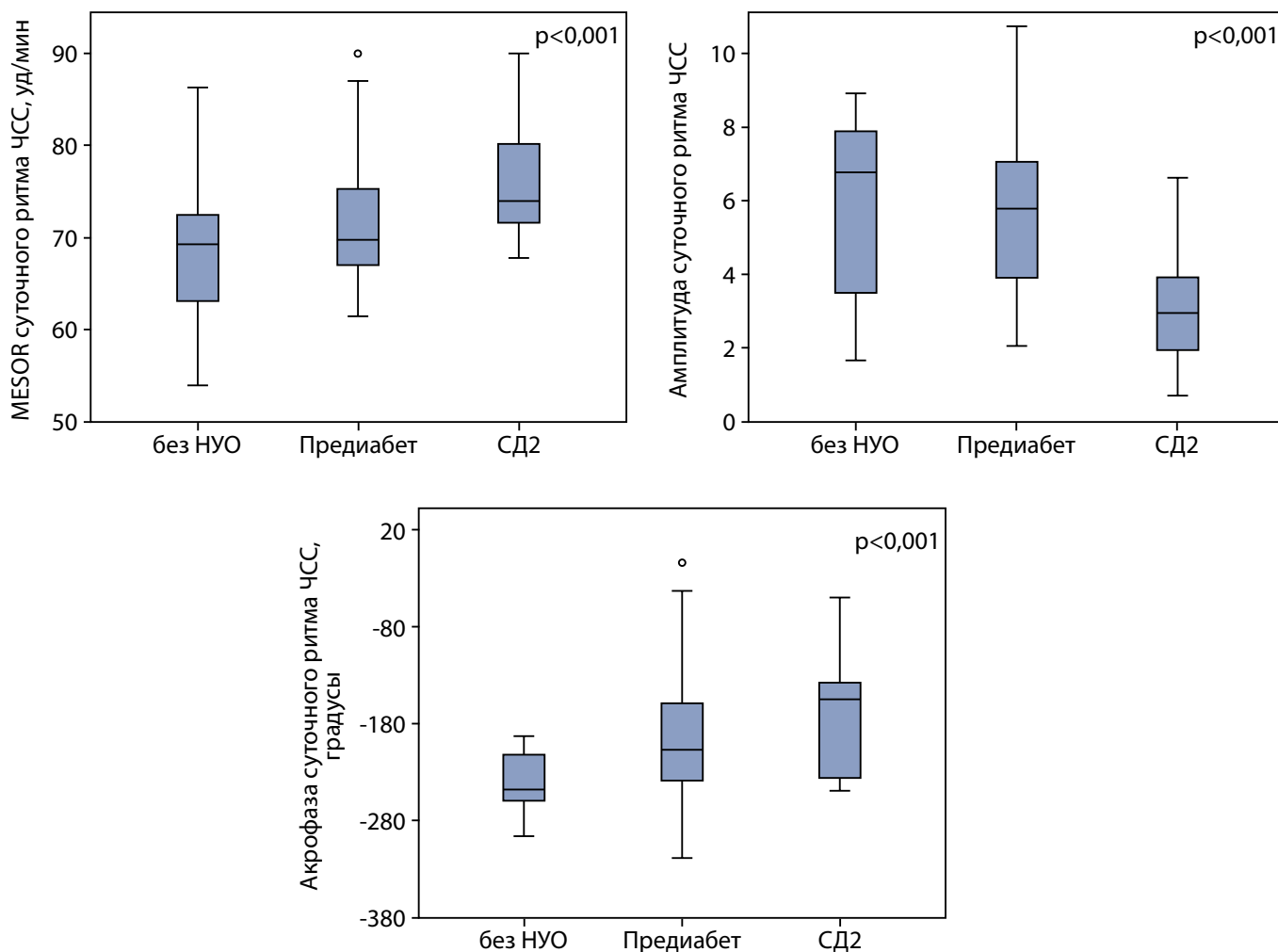
Данное исследование, наряду с другими публикациями, подчеркивает роль циркадианных ритмов, как основы адаптационного механизма в поддержании метаболического равновесия. Полученные результаты могут быть использованы как дополнительный инструмент диагностики десинхроноза еще до развития СД2, что имеет профилактическую направленность.

#### Ограничения исследования

Ограничением данного исследования может являться некорректное заполнение участниками дневников самоконтроля, с фиксацией в них исследуемых параметров (гликемии натощак, БТТ, ЧСС).

#### Направления дальнейших исследований

Целесообразно дальнейшее исследование нарушений циркадианных ритмов у лиц с наличием висцерального ожирения на более крупной выборке, с приме-



**Рисунок 3.** Значения суточного ритма частоты сердечных сокращений в группах.

**Примечание.** Без НУО — без нарушений углеводного обмена; предиабет — нарушение гликемии натощак, тест нарушенной толерантности к глюкозе и их сочетание; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

MESOR — среднесуточное значение ритма гликемии натощак; амплитуда суточного ритма гликемии натощак — максимальная величина отклонения показателя в обе стороны от MESOR; акрофаза суточного ритма гликемии натощак — момент времени максимального значения показателя в периоде. Данные представлены в виде медианы [25; 75 процентиль], уровень статистической значимости  $p < 0,001$ .

**Figure 3.** Values of the daily rhythm of heart rate in groups.

нением портативного актиметра, суточного контроля гликемии (iPro 2) и холтеровского мониторинга сердца.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование нарушений внутренних циркадианных ритмов с помощью интегральных амплитудно-фазовых параметров физиологических показателей (гликемии натощак, БТТ, ЧСС) на сегодняшний день представляет особый интерес не только с точки зрения науки, но клинической практики. Параметры (амплитуда, акрофаза) циркадианных ритмов как маркеры десинхронизации могут применяться при наличии висцерального ожирения для доклинической диагностики предиабета и СД2, что будет иметь профилактическую направленность. Данный метод хронодиагностики может быть полезен в центрах здоровья и профилактики для лиц, входящих в группу риска развития СД2.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование выполнено при финансовом и инструментальном обеспечении ГАУЗ ТО «Многопрофильный консультативно-диагностический центр».

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

**Участие авторов.** Южакова А.Е. — дизайн исследования, получение и интерпретация результатов, написание статьи; Нелаева А.А. — концепция, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Нелаева Ю.В. — концепция, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Губин Д.Г. — дизайн исследования, анализ данных, написание статьи. 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

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №1. — С. 5-99. [Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines "Management of obesity and its comorbidities". *Obesity and Metabolism*. 2021;18(1):5-99. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12714>
2. Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Долгих Ю.А. Ожирение — основа метаболического синдрома // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 142-149. [Verbovoy AF, Verbovaya NI, Dolgikh YA. Obesity is the basis of metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):142-149. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12707>
3. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Литвиненко В.М. Гипоадипонектинемия — маркер глюкозо и липотоксичности у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и висцеральным ожирением // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2018. — Т. 7. — №2. — С. 35-45. [Ametov AS, Kamynina LL, Litvinenko VM. Gipoadiponektinemiya — marker glyukozy i lipotoksichnosti u patsientov s sakharnym diabetom tipa 2 i vistseral'nym ozhireniem. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018;7(2):35-45. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-12003>
4. Конгресс, посвященный Всемирному дню борьбы с ожирением 2022. [Kongress, posvyashchenniy Vsemirnomu dnyu bor'by s ozhireniem 2022. (In Russ.)]. Доступно по: <https://therapy.school/events/01032022/>
5. Цветкова Е.С., Романцова Т.И., Рунова Г.Е., и др. Влияние сменного графика работы на показатели метаболического здоровья // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — №3. — С. 11-19. [Tsvetkova ES, Romantsova TI, Runova GE, et al. The influence of shift work on metabolic health. *Obesity and metabolism*. 2019;16(3):11-19. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10015>
6. Knutson KL, Wu D, Patel SR, et al. Association Between Sleep Timing, Obesity, Diabetes: The Hispanic Community Health Study/ Study of Latinos (HCHS/SOL) Cohort Study. *Sleep*. 2017;40(4). doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx014>
7. McHill AW, Wright KP Jr. Role of sleep and circadian disruption on energy expenditure and in metabolic predisposition to human obesity and metabolic disease. *Obes Rev*. 2017;18(S1):15-24. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12503>
8. Stenvers DJ, Scheer FAJL, Schrauwen P, et al. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(2):75-89. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0122-1>
9. Губин Д.Г. Хронодиагностика и хронотерапия — основа персонализированной медицины // *Тюменский медицинский журнал*. — 2019. — Т. 21. — №1. — С. 20-40. Gubin DG. Chronodiagnosics and chronotherapy — frontiers for personalized clinical medicine. *Tyumen Med J*. 2019;21(1):20-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.36361/2307-4698-2019-21-1-20-40>
10. Xue L, Liang H, Jiang X. Circannual temperature-related variation in hemoglobin A1c is unlikely to affect its use as a diagnostic test for type 2 diabetes. *Clin Lab*. 2012;58(5-6):481-488.
11. Gikas A, Sotiropoulos A, Pastromas V, et al. Seasonal variation in fasting glucose and HbA1c in patients with type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2009;3(2):111-114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2009.05.004>
12. Аничков Д.А., Шостак Н.А., Котлярова Л.А., Иванов Д.С. Дисфункция вегетативной нервной системы у больных с метаболическим синдромом: исследование вариабельности сердечного ритма // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2005. — Т. 4. — №4. — С. 85-90. [Anichkov DA, Shostak NA, Kotlyarova LA, Ivanov DS. Autonomous dysfunction in patients with metabolic syndrome: heart rate variability study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4(4):85-90. (In Russ.)].
13. Gubin DG. Chronodiagnosics and chronotherapy — frontiers for personalized clinical medicine. *Tyumen Med J*. 2019;21(1):20-40. doi: <https://doi.org/10.36361/2307-4698-2019-21-1-20-40>
14. Пронина Т.С. Циркадианный ритм температуры тела как характеристика «биологического статуса организма» // *Новые исследования*. — 2020. — Т. 3. — №63. — С. 115-131. [Pronina T.S. Tsirkadiannyi ritm temperatury tela kak kharakteristika «biologicheskogo statusa organizma». *Novye issledovaniya*. 2020;3(63):115-131. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.46742/2072-8840-2020-63-3-115-131>
15. Available at: <https://studylib.ru/doc/4152763/test-horna-ostbergaga-dlya-opredeleniya-zhavoronkov-i-sov>
16. Cornelissen G. Cosinor-based rhythmometry. *Theor Biol Med Model*. 2014;11(1):16. doi: <https://doi.org/10.1186/1742-4682-11-16>.
17. Сепетлиев Д. *Статистические методы в научных медицинских исследованиях*. — М.: Изд-во Медицина; 1968. — 419 с. [Sepetliev D. *Statisticheskie metody v nauchnykh meditsinskikh issledovaniyakh*. Moscow: Meditsina; 1968. 419 p. (In Russ.)].
18. Hutchison AT, Wittert GA, Heilbronn LK. Matching meals to body clocks-impact on weight and glucose metabolism. *Nutrients*. 2017;9:E222. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9030222>
19. Zimmet P, Alberti KGMM, Stern N, et al. The Circadian Syndrome: is the Metabolic Syndrome and much more! *J Intern Med*. 2019;286(2):181-191. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12924>
20. Morris CJ, Yang JN, Garcia JJ, et al. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(17):E2225-E2234. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1418955112>
21. Bastardot F, Marques-Vidal P, Vollenweider P. Association of body temperature with obesity. The CoLaus study. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(5):1026-1033. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0218-7>
22. Harfmann BD, Schroder EA, England JH, et al. Temperature as a Circadian Marker in Older Human Subjects: Relationship to Metabolic Syndrome and Diabetes. *J Endocr Soc*. 2017;1(7):843-851. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2017-00086>
23. Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science*. 2016;354(6315):1008-1015. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aah4967>
24. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*. 2018;84:11-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017>
25. Knutson KL, von Schantz M. Associations between chronotype, morbidity and mortality in the UK Biobank cohort. *Chronobiol Int*. 2018;35(8):1045-1053. doi: <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1454458>
26. Lane JM, Vlasac I, Anderson SG, et al. Genome-wide association analysis identifies novel loci for chronotype in 100,420 individuals from the UK Biobank. *Nat Commun*. 2016;7(1):10889. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms10889>
27. Kalmbach DA, Schneider LD, Cheung J, et al. Genetic Basis of Chronotype in Humans: Insights From Three Landmark GWAS. *Sleep*. 2017;40(2). doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw048>
28. Levandovski R, Sasso E, Hidalgo MP. Chronotype: a review of the advances, limits and applicability of the main instruments used in the literature to assess human phenotype. *Trends Psychiatry Psychother*. 2013;35(1):3-11. doi: <https://doi.org/10.1590/S2237-60892013000100002>
29. Knutson KL, von Schantz M. Associations between chronotype, morbidity and mortality in the UK Biobank cohort. *Chronobiol Int*. 2018;35(8):1045-1053. doi: <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1454458>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

\*Южакова Анна Евгеньевна [Anna E. Yuzhakova, MD]; Тюмень, 625000, ул. Мельникайте, д. 117 [Tyumen, 625000, Melnikaite street, 117]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9790-6885>; e-mail: [agamzina@yandex.ru](mailto:agamzina@yandex.ru)

Нелаева Алсу Асатовна, д.м.н., профессор [Alsu A. Nelaeva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0823-2538>; Scopus Author ID: 726697; eLibrary SPIN-код: 3005-6200,

e-mail: [alsu.nelayeva@mail.ru](mailto:alsu.nelayeva@mail.ru)



**Нелаева Юлия Валерьевна**, к.м.н. [Yulia V. Nelaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9885-8029>;  
Scopus Author ID: 660841; eLibrary SPIN-код: 1243-2550, e-mail: khasanova76@mail.ru

**Губин Денис Геннадьевич**, д.м.н., профессор [Denis G. Gubin, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2028-1033>; Scopus Author ID: 6602281114; Researcher ID: P-9425-2015;  
eLibrary SPIN-код: 5613-6376, e-mail: dgubin@mail.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Южакова А.Е., Нелаева А.А., Нелаева Ю.В., Губин Д.Г. Использование амплитудно-фазовых параметров циркадианных ритмов в качестве диагностических маркеров нарушений углеводного обмена // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №1. — С. 83-91. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12781>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Yuzhakova A.E., Nelaeva A.A., Nelaeva Yu.V., Gubin D.G. Using amplitude-phase parameters of circadian rhythms as diagnostic markers of carbohydrate metabolism disorders. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):83-91. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12781>