

РЕФЕРЕНСНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ СУТОЧНЫХ, ДНЕВНЫХ И НОЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ ГЛИКЕМИИ У ЛИЦ С НОРМАЛЬНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ К ГЛЮКОЗЕ



© Ю.Ф. Семёнова, В.В. Климонтов*

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

ОБОСНОВАНИЕ. Вариабельность уровня глюкозы (ВГ) признана фактором риска микрососудистых и макрососудистых осложнений сахарного диабета и гипогликемии. Для оценки ВГ предложен ряд индексов, однако общепринятые нормальные референсные значения этих индексов отсутствуют.

ЦЕЛЬ. Установить референсные значения суточных, дневных и ночных параметров ВГ по данным непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) у лиц молодого и среднего возраста с нормальной толерантностью к глюкозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. У 50 человек, 20 мужчин и 30 женщин в возрасте от 22 до 56 лет, с нормальными показателями перорального глюкозотолерантного теста и гликированного гемоглобина A1c, проведен «слепой» 6–7-дневный НМГ. Параметры ВГ: стандартное отклонение (SD), коэффициент вариабельности (CV), среднюю амплитуду колебаний гликемии (MAGE), 2-часовой индекс длительного повышения гликемии (CONGA), индекс лабильности (LI), J-индекс, скорость изменений уровня глюкозы (MAG), M-value, индекс риска гипергликемии (HBGI), индекс риска гипогликемии (LBGI) рассчитывали для суточных записей, дневных (6.00–23.59) и ночных (0.00–5.59) ч.

РЕЗУЛЬТАТЫ. 95% доверительные интервалы для суточных записей составили: средний уровень глюкозы 5,2–6,6 ммоль/л, SD 0,5–1,3 ммоль/л, CV 9,1–23,2%, MAGE 1,2–3,2 ммоль/л, CONGA 4,3–5,9 ммоль/л, MAG 0,5–2,1 ммоль/л/ч, LI 0,1–1,3 (ммоль/л)²/ч, J-индекс 11,3–18,6 (ммоль/л)², M-value 0,4–4,4, HBGI 0,1–1,9, LBGI 0,3–3,2. Были установлены следующие дневные показатели: средний уровень глюкозы 5,3–6,7 ммоль/л, SD 0,5–1,4 ммоль/л, CV 8,7–24,5%, MAGE 1,2–3,4 ммоль/л, CONGA 4,3–5,9 ммоль/л, MAG 0,6–2,5 ммоль/л/ч, LI 0,2–1,6 (ммоль/л)²/ч, J-индекс 11,2–19,6 (ммоль/л)², M-value 0,2–3,8, HBGI 0,1–1,9, LBGI 0,3–3,0. Значения ночных показателей: средний уровень глюкозы 4,7–6,4 ммоль/л, SD 0,3–0,9 ммоль/л, CV 5,3–17,9%, MAGE 0,7–2,7 ммоль/л, CONGA 4,1–5,8 ммоль/л, MAG 0,3–1,8 ммоль/л/ч, LI 0,05–0,8 (ммоль/л)²/ч, J-индекс 8,5–17,5 (ммоль/л)², M-value 0,2–5,2, HBGI 0–0,9, LBGI 0,3–3,6.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные референсные значения индексов ВГ целесообразно учитывать в научных исследованиях и в клинической практике при интерпретации результатов НМГ у лиц молодого и среднего возраста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вариабельность гликемии; непрерывный мониторинг глюкозы; толерантность к глюкозе; гипергликемия; гипогликемия; сахарный диабет

REFERENCE VALUES OF 24-HOUR, DAY-TIME AND NOCTURNAL GLUCOSE VARIABILITY PARAMETERS IN SUBJECTS WITH NORMAL GLUCOSE TOLERANCE

© Julia F. Semenova, Vadim V. Klimontov*

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: Glucose variability (GV) is recognized as a risk factor for microvascular and macrovascular complications of diabetes and hypoglycemia. A number of indices have been proposed to assess GV, but there are no generally accepted normal reference values for these indices.

AIM: To establish the reference values of 24-hour, day-time and nocturnal GV parameters derived from continuous glucose monitoring (CGM) data in young and middle-aged subjects with normal glucose tolerance.

MATERIALS AND METHODS: A blind 6–7-day CGM was performed in 50 subjects, 20 men and 30 women, aged from 22 to 56 years, with normal values of the oral glucose tolerance test and glycosylated hemoglobin A1c. GV parameters: Standard Deviation (SD), Coefficient of Variation (CV), Mean Amplitude of Glycemic Excursions (MAGE), 2-hour Continuous Overlapping Net Glycemic Action (CONGA), Lability Index (LI), J-index, Mean Absolute Glucose rate of change (MAG), M-value, High Blood Glucose Index (HBGI), Low Blood Glucose Index (LBGI) were calculated for 24-hour records, day-time (6.00–23.59) and night (0.00–5.59) hours.



RESULTS: 95% confidence intervals for 24-hour records were: mean glucose 5.2–6.6 mmol/L, SD 0.5–1.3 mmol/L, CV 9.1–23.2%, MAGE 1.2–3.2 mmol/L, CONGA 4.3–5.9 mmol/L, MAG 0.5–2.1 mmol \times L⁻¹ \times h⁻¹, LI 0.1–1.3 (mmol/L)² \times h⁻¹, J-index 11.3–18.6 (mmol/L)², M-value 0.4–4.4, HBGI 0.1–1.9, LBGI 0.3–3.2. The following day-time values were estimated: mean glucose 5.3–6.7 mmol/L, SD 0.5–1.4 mmol/L, CV 8.7–24.5%, MAGE 1.2–3.4 mmol/L, CONGA 4.3–5.9 mmol/L, MAG 0.6–2.5 mmol \times L⁻¹ \times h⁻¹, LI 0.2–1.6 (mmol/L)² \times h⁻¹, J-index 11.2–19.6 (mmol/L)², M-value 0.2–3.8, HBGI 0.1–1.9, LBGI 0.3–3.0. The values for nocturnal hours were: mean glucose 4.7–6.4 mmol/L, SD 0.3–0.9 mmol/L, CV 5.3–17.9%, MAGE 0.7–2.7 mmol/L, CONGA 4.1–5.8 mmol/L, MAG 0.3–1.8 mmol \times L⁻¹ \times h⁻¹, LI 0.05–0.8 (mmol/L)² \times h⁻¹, J-index 8.5–17.5 (mmol/L)², M-value 0.2–5.2, HBGI 0–0.9, LBGI 0.3–3.6.

CONCLUSION: The obtained reference values of the GV indices should be taken into account in research and in clinical practice when interpreting the results of CGM in young and middle-aged people.

KEYWORDS: *glucose variability; continuous glucose monitoring; glucose tolerance; hyperglycemia; hypoglycemia; diabetes*

ОБОСНОВАНИЕ

Концепция вариабельности гликемии (ВГ) привлекает все большее внимание исследователей. Растущий объем данных свидетельствует, что высокая изменчивость уровня глюкозы при сахарном диабете (СД) вовлечена в патогенез ангиопатий [1] и может быть независимым фактором риска микрососудистых и макрососудистых осложнений [2, 3]. У больных СД, получающих инсулин, ВГ является предиктором эпизодов гипогликемии [4]. В связи с этим параметры ВГ все чаще используются для оценки качества контроля гликемии у больных СД как в научных исследованиях, так и в реальной клинической практике [5]. Возможности анализа ВГ значительно расширились в последние два десятилетия, с появлением технологий непрерывного мониторинга уровня глюкозы (НМГ). Современные клинические рекомендации по интерпретации данных НМГ включают параметры ВГ в число стандартных метрик гликемического контроля [6].

Несмотря на стремительно растущий объем информации о ВГ у больных СД, лишь немногие работы посвящены изучению феномена ВГ у здоровых людей. В нескольких исследованиях изучались параметры среднесуточной гликемии и ВГ по данным НМГ у лиц без СД [7–10]. Результаты этих исследований заметно отличались, что может объясняться как различиями в технологиях НМГ, так и особенностями обследованных. В исследовании N. Hill и соавт. [7] афроамериканцы показали более высокие значения ряда индексов ВГ, чем европеиды и азиаты. Это указывает на целесообразность изучения ВГ в различных популяциях. В России, насколько нам известно, опубликовано лишь одно исследование, посвященное анализу ВГ у лиц без СД [11].

В современных рекомендациях справедливо подчеркивается важность оценки параметров НМГ у больных СД в дневные и ночные часы [6]. Между тем референсные значения параметров ВГ в различное время суток у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе не определены. Указанные положения послужили обоснованием для проведения нашего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить референсные значения суточных, дневных и ночных параметров ВГ по данным НМГ у лиц молодого и среднего возраста с нормальной толерантностью к глюкозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование выполнено в НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск). Набор участников проводился в период с июня 2020 г. по май 2021 г.

Исследуемая популяция

В исследование включались мужчины и женщины, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании и соответствовавшие следующим критериям включения: 1) возраст от 18 до 65 лет; 2) европеоидное происхождение; 3) уровень гликированного гемоглобина A1c (HbA_{1c}) <6%; 4) нормальные показатели глюкозы натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой в пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ).

Критериями исключения являлись: 1) беременность; 2) ожирение: индекс массы тела (ИМТ) \geq 30 кг/м²; 3) профессиональные занятия спортом; 4) сопутствующие заболевания, способные оказать существенное влияние на уровень глюкозы: тяжелые инфекции, интоксикации в момент исследования или на протяжении предыдущих 3 мес, злокачественные новообразования, заболевания печени с печеночной недостаточностью, синдромы мальабсорбции, наследственные синдромы с нарушением обмена моно- и дисахаридов, выраженные нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/м²) и др.; 5) лечение глюкокортикоидами, цитостатиками, иммуносупрессантами, проведение антиретровирусной терапии в течение 3 мес или более перед исследованием; 6) наличие противопоказаний к проведению НМГ.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Выборка формировалась произвольным образом из числа сотрудников НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН.

Дизайн исследования: одноцентровое интервенционное одномоментное (поперечное) исследование на одной популяции.

Описание медицинского вмешательства

Всем потенциальным участникам исследования после подписания информированного согласия проводился сбор анамнеза, демографических и антропометрических данных. При соответствии критериям включения 1–2 и отсутствии критериев исключения выполняли ПГТТ с 75 г глюкозы, а также исследование уровня HbA_{1c} для оценки соответствия критериям включения 3 и 4. При нормальных результатах определения HbA_{1c} и ПГТТ проводили НМГ.

Методы

Уровень HbA_{1c} определяли иммунотурбидиметрическим методом на аппарате Beckman-Coulter AU-480 (Япония), с использованием тест-систем производителя аппарата. ПГТТ проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Результаты определения уровня HbA_{1c} и ПГТТ интерпретировали согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [12].

«Слепой» (профессиональный) НМГ осуществляли с помощью системы для мониторингования iPro2 и программного обеспечения CareLink® iPro (Medtronic, США). Длительность НМГ составляла 6–7 дней. Перед началом мониторинга участникам предоставляли инструкции по правилам калибровки и другим аспектам процедуры. Калибровка осуществлялась глюкометрами OneTouch® Verio®Pro+ и тест-полосками к этим глюкометрам. НМГ выполнялся на фоне привычного режима питания, физической активности и рабочего графика.

На основании данных НМГ проводили расчет следующих параметров: средний уровень глюкозы, стандартное отклонение (Standard Deviation, SD), коэффициент вариации (Coefficient of Variation, CV), средняя амплитуда колебаний гликемии (Mean Amplitude of Glycemic Excursions, MAGE), 2-часовой индекс длительного повышения гликемии (Continuous Overlapping Net Glycemic Action, CONGA), индекс лабильности (Lability Index, LI), J-индекс, скорость изменений уровня глюкозы (Mean Absolute Glucose rate of change, MAG), M-value, индекс риска гипергликемии (High Blood Glucose Index, HBGI), индекс риска гипогликемии (Low Blood Glucose Index, LBGI). В данной панели индексов SD и CV отражают разброс значений уровня глюкозы, MAGE оценивает амплитуду колебаний, MAG — скорость изменения уровня глюкозы, LBGI и HBGI — риск чрезмерно высокого или низкого уровня глюкозы соответственно, CONGA, J-индекс, LI и M-value являются мерой и качества контроля гликемии, и ВГ [13]. Расчет параметров ВГ проводился с помощью калькулятора EasyGV v. 9.0, предложенного N. Hill и соавт. [7]. Время в целевом диапазоне (Time In Range: TIR; 3,9–10 ммоль/л), время в диапазоне выше целевого (Time Above Range: TAR; >10 ммоль/л), время в диапазоне ниже целевого (Time Below Range: TBR; <3,9 ммоль/л) определяли с помощью программы экспертного анализа данных НМГ CGMEX [14], в соответствии с рекомендациями международного консенсуса по анализу времени в диапазонах [15]. Все показатели рассчитывали для суточных записей, дневных (6.00–23.59) и ночных (0.00–5.59) ч.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoftInc, 2011, США). Нормальность распределения 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. При планировании исследования проведена оценка минимально необходимого размера выборки согласно ранее описанным принципам [16]. При расчете значениями минимально необходимого числа наблюдений использованы следующие параметры: допустимая погрешность $\alpha=10\%$, уровень надежности $1 - \beta=80\%$; размер и значение признака в генеральной совокупности не известны. Получено минимальное число наблюдений — 41 человек. Учитывая данные об эпидемиологии нарушений углеводного обмена в российской популяции [17], количество обследованных пациентов увеличено на 20%, итоговое количество обследованных больных составило 50 человек. Референсные значения индексов ВГ устанавливались непараметрическим методом путем расчета 95% доверительных интервалов (ДИ), согласно рекомендациям Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [18]. Взаимосвязь признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Этическим комитетом НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН (протокол №158 от 01.06.2020).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На этапе скрининга обследованы 56 человек, 6 из них не прошли на дальнейшие этапы исследования, так как не соответствовали критериям включения 3 или 4 (аномальный результат HbA_{1c} и/или ПГТТ). Таким образом, в окончательный анализ были включены 50 человек, 20 мужчин и 30 женщин. Клиническая характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных

Параметр	Медиана (25; 75 перцентиль)	Min-Max
Возраст, годы	39 (31; 44)	20–56
ИМТ, кг/м ²	24,4 (21,6; 26,1)	18,3–29,8
Окружность талии/окружность бедер	0,8 (0,73; 0,87)	0,7–0,96
HbA_{1c} , %	5,36 (5,1; 5,5)	4,9–5,95
Глюкоза плазмы до нагрузки глюкозой, ммоль/л	5,5 (5,2; 5,7)	4,2–6,0
Глюкоза плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой, ммоль/л	5,9 (4,9; 6,7)	3,7–7,7

Медиана среднего уровня глюкозы в дневные часы составила 5,8 ммоль/л, в ночные часы — 5,5 ммоль/л, значения 95% ДИ — 5,3–6,7 и 4,7–6,4 ммоль/л соответственно. Медианы CV в дневные и ночные часы составили 12,7 и 10,5% соответственно, 95% ДИ — 8,7–24,5 и 5,3–17,9%. Медиана MAGE в дневные часы оказалась равной 1,76 ммоль/л, в ночные — 1,5 ммоль/л, 95% ДИ составили 1,2–3,4 и 0,7–2,7 ммоль/л соответственно. Среднесуточные, ночные и дневные значения уровня глюкозы и показателей ВГ представлены в табл. 2.

Достоверные различия между дневными и ночными параметрами показали: средний уровень глюкозы ($p < 0,001$), SD ($p < 0,001$), CV ($p < 0,001$), MAGE ($p < 0,001$), LI ($p < 0,001$), J-индекс ($p < 0,001$), MAG ($p < 0,001$), M-value ($p = 0,04$), HbG1 ($p < 0,001$), LbG1 ($p = 0,04$).

Медиана TIR в течение суток составила 99,2 (95% ДИ — 92,3–100)%. Кратковременные экскурсии глюкозы в диапазоне более 10 ммоль/л зафиксированы у 11 человек в дневные часы после еды; значения не превышали 13,9 ммоль/л. Эпизоды снижения уровня глюкозы

Таблица 2. Суточные, дневные и ночные значения параметров вариабельности глюкозы у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе

Параметр	Медиана	95% ДИ
Суточные параметры		
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	5,8	5,2–6,6
SD, ммоль/л	0,7	0,5–1,3
CV, %	12,7	9,1–23,2
MAGE, ммоль/л	1,8	1,2–3,2
CONGA, ммоль/л	5,1	4,3–5,9
MAG, ммоль/л/ч	0,8	0,5–2,1
LI, (ммоль/л) ² /ч	0,3	0,1–1,3
J-индекс, (ммоль/л) ²	13,7	11,3–18,6
M-value	1,0	0,4–4,4
HbG1	0,4	0,1–1,9
LbG1	0,9	0,3–3,2
Параметры в дневные часы		
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	5,8	5,3–6,7
SD, ммоль/л	0,7	0,5–1,4
CV, %	12,7	8,7–24,5
MAGE, ммоль/л	1,76	1,2–3,4
CONGA, ммоль/л	5,1	4,3–5,9
MAG, ммоль/л/ч	0,9	0,6–2,5
LI, (ммоль/л) ² /ч	0,42	0,2–1,6
J-индекс, (ммоль/л) ²	14,1	11,2–19,6
M-value	0,9	0,2–3,8
HbG1	0,47	0,1–1,9
LbG1	0,87	0,3–3,0
Параметры в ночные часы		
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	5,5	4,7–6,4
SD, ммоль/л	0,59	0,3–0,9
CV, %	10,5	5,3–17,9
MAGE, ммоль/л	1,5	0,73–2,7
CONGA, ммоль/л	4,9	4,1–5,8
MAG, ммоль/л/ч	0,67	0,3–1,8
LI, (ммоль/л) ² /ч	0,2	0,05–0,8
J-индекс, (ммоль/л) ²	11,6	8,5–17,5
M-value	1,3	0,2–5,2
HbG1	0,23	0,0–0,9
LbG1	1,4	0,3–3,6

Таблица 3. Суточные, дневные и ночные значения параметров времени в диапазонах у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе

Параметр	Медиана	95% ДИ
Суточные параметры		
TIR, %	99,2	92,3–100
TAR, %	0	0–1,1
TBR, %	0	0–5,9
Параметры в дневные часы		
TIR, %	98,9	93,1–100
TAR, %	0	0–1,5
TBR, %	0	0–4,8
Параметры в ночные часы		
TIR, %	97,2	90,9–100
TAR, %	0	0
TBR, %	0	0–6,2

Примечание. Здесь и в таблице 4: TIR — время в целевом диапазоне; TAR — время в диапазоне выше целевого; TBR — время в диапазоне ниже целевого.

<3,9 ммоль/л зафиксированы у 20 человек, данные эпизоды были кратковременными и преимущественно регистрировались в ночное время, значения уровня глюкозы при этом не снижались ниже 3,0 ммоль/л. Суточные, дневные и ночные показатели TIR, TAR, TBR суммированы в табл. 3.

В корреляционном анализе суточные значения CONGA, J-индекса и M-value демонстрировали сильные положительные связи со среднесуточной гликемией (табл. 4). Напротив, CV, MAGE, MAG и LI не показали связей со средним уровнем глюкозы. Показатель TIR продемонстрировал слабые обратные корреляции с большинством индексов ВГ: SD, CV, MAGE, LBGI,

M-value, CONGA, HBGI и LI. Величина TAR положительно коррелировала с SD, CV, MAGE, HBGI, MAG, LI и J-индексом. Значение TBR наиболее тесно положительно коррелировало с LBGI и M-value ($r=0,7$; $p<0,0001$), более слабые корреляции выявлены с индексами SD, CV, MAGE, MAG и LI; отрицательная корреляция выявлена с CONGA.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании впервые определены суточные, дневные и ночные значения индексов ВГ у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. Для анализа

Таблица 4. Корреляции между средней гликемией, временем в диапазонах и суточными параметрами вариабельности глюкозы

Параметр	Средняя гликемия	TIR	TAR	TBR
SD	$r=0,2$ $p=0,2$	$r=-0,4$ $p=0,004$	$r=0,7$ $p<0,0001$	$r=0,4$ $p=0,007$
CV	$r=-0,04$ $p=0,8$	$r=-0,46$ $p=0,001$	$r=0,6$ $p<0,0001$	$r=0,5$ $p=0,0002$
MAGE	$r=0,1$ $p=0,5$	$r=-0,45$ $p=0,001$	$r=0,6$ $p<0,0001$	$r=0,3$ $p=0,03$
CONGA	$r=0,9$ $p<0,0001$	$r=0,3$ $p=0,03$	$r=-0,02$ $p=0,8$	$r=-0,5$ $p=0,0002$
MAG	$r=0,1$ $p=0,3$	$r=-0,14$ $p=0,3$	$r=0,5$ $p=0,0002$	$r=0,4$ $p=0,01$
LI	$r=0,1$ $p=0,4$	$r=-0,3$ $p=0,02$	$r=0,7$ $p<0,0001$	$r=0,3$ $p=0,03$
J-индекс	$r=0,8$ $p<0,0001$	$r=-0,1$ $p=0,4$	$r=0,6$ $p<0,0001$	$r=-0,03$ $p=0,8$
M-value	$r=-0,8$ $p<0,0001$	$r=-0,5$ $p=0,0002$	$r=0,2$ $p=0,2$	$r=0,7$ $p<0,0001$
HBGI	$r=0,3$ $p=0,06$	$r=-0,3$ $p=0,05$	$r=0,7$ $p<0,0001$	$r=0,2$ $p=0,2$
LBGI	$r=-0,7$ $p<0,0001$	$r=-0,5$ $p=0,0002$	$r=0,2$ $p=0,2$	$r=0,7$ $p<0,0001$

Примечание: r — коэффициенты ранговой корреляции Спирмена; p — достоверность коэффициентов корреляции.

ВГ были использованы данные НМГ — эталонного метода оценки колебаний гликемии. Как и следовало ожидать, полученные данные указывают на существенные различия в величине индексов ВГ в различное время суток с преобладанием дневных значений над ночными. Известно, что суточная ВГ формируется различными по своим характеристикам колебаниями уровня глюкозы. Среди них наиболее заметны постпрандиальные осцилляции, колебания, связанные с физической активностью, а также колебания, отражающие особенности циркадного ритма секреции гормонов, регулирующих углеводный обмен [14]. Вероятно, суточная динамика гликемии является более сложной, чем это представляется в настоящее время. Изучение волновой структуры суточной ВГ у здоровых людей и больных СД с помощью метода, известного как Empirical Mode Decomposition (EMD)*, показало наличие 5 типов колебаний уровня глюкозы в различных диапазонах частот с периодом от 0,5 до 12 ч. Колебания с периодом 9–12 ч в целом соответствовали циклу «сон-бодрствование», колебания с периодом 4–5 ч — постпрандиальным колебаниям; физиологическая природа колебаний с периодами около 2, 1 и 0,5 ч нуждается в дальнейших исследованиях [19].

Подобно другим исследованиям [20], у части обследованных лиц с нормальной толерантностью к глюкозе нами зафиксированы кратковременные выходы гликемической кривой за пределы «целевого»** диапазона (3,9–10 ммоль/л). При сопоставлении индексов ВГ с параметрами времени в диапазонах большинство индексов показали связи со значениями времени в диапазонах выше и ниже целевого. Следовательно, как и у больных СД [21], у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе ВГ ассоциирована с гипо- и гипергликемией.

Репрезентативность выборки

При установлении нормальных количественных характеристик ВГ важно исключать субклинические нарушения углеводного обмена. Показано, что ВГ начинает увеличиваться уже на стадии «предиабета» у лиц с нарушенной гликемией натощак и нарушенной толерантностью к глюкозе [22]. В нашем исследовании нарушения обмена глюкозы исключались двойным способом: с помощью ПГТТ и по результатам исследования HbA_{1c} . Для исследования были отобраны лица молодого и среднего возраста, без ожирения и без хронических заболеваний, с легкой или умеренной физической активностью. Наличие строгих критериев включения/исключения позволило уменьшить гетерогенность выборки, однако могло ограничить репрезентативность результатов. Возможно, лица с ожирением, со сменным графиком работы, профессиональные спортсмены, пациенты с нарушениями функции печени, почек и другими хроническими забо-

* EMD — вычислительная процедура, в результате которой исходные данные раскладываются на эмпирические моды или внутренние колебания. Принцип метода: выделение флуктуаций различной размерности, без первичного допущения о длине цикла, линейности и стационарности сигнала.

** Понятно, что о «целевом» диапазоне у здоровых лиц можно говорить с известной мерой условности. Речь в данном случае идет о трансляции понятия «целевой диапазон», принятого в диабетологии, на здоровых лиц.

леваньями могут иметь несколько отличные от полученных нами значения индексов ВГ.

Сопоставление с другими публикациями

Как уже отмечалось, параметры ВГ у лиц без СД были оценены в нескольких исследованиях [7–11]. Наиболее близкие значения средних величин суточного уровня глюкозы, SD и MAGE получены в исследовании M. Hanefeld и соавт. [9], близкие средние значения SD, CV и MAGE — в исследовании А.С. Судницыной и соавт. [11], хотя средний уровень «мониторной» глюкозы в этом исследовании был ниже и составил 5,0 ммоль/л. Диапазон референсных значений индексов ВГ в нашем исследовании оказался несколько шире, что может объясняться иной методикой установления референсных интервалов. Следует заметить, что лишь в 2 исследованиях [10, 11] нарушения углеводного обмена исключались в ходе ПГТТ, а не только по уровню глюкозы натощак. В отличие от цитируемых исследований, мы впервые оценивали не только среднесуточные, но и дневные и ночные значения индексов ВГ.

Ограничения исследования

Наше исследование имеет ряд ограничений. К их числу следует отнести набор участников в одном клиническом центре, относительно небольшую мощность и высокую селективность выборки, ограниченную длительность мониторинга. Исследование выполнено с применением одного вида НМГ и оборудования одного производителя. С учетом установленных критериев исключения, полученные нами результаты не применимы к детям, подросткам, беременным и лицам пожилого возраста.

Клиническая значимость результатов и направления дальнейших исследований

Полученные данные могут использоваться в дальнейших исследованиях феномена ВГ у здоровых, а также при интерпретации результатов НМГ и анализе ВГ у больных СД молодого и среднего возраста. В дальнейших исследованиях представляется перспективным изучение феномена ВГ в различных возрастных, расовых/этнических группах, у профессиональных спортсменов, а также у лиц с хроническими заболеваниями. Изучение влияния на ВГ различных видов диет, состава пищи, физической активности также заслуживает дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные референсные значения индексов ВГ в течение суток, в дневные и ночные часы целесообразно учитывать в научных исследованиях и в клинической практике при интерпретации результатов НМГ у лиц молодого и среднего возраста.

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, анализ результатов, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую над-

лежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают признательность ст.н.с. лаборатории эндокринологии НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН А.И. Корбуту за помощь в статистической обработке материала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Klimontov VV, Saik OV, Korbut AI. Glucose variability: How Does it Works? *Int J MolSci.* 2021;22(15):7783. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22157783>
- 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>
- Климонтов В.В. Влияние вариабельности гликемии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете // *Кардиология.* — 2018. — Т. 58. — №10. — С. 80-87. [Klimontov VV. Impact of Glycemic Variability on Cardiovascular Risk in Diabetes. *Kardiologija.* 2018;58(10):80-87. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/Cardio.2018.10.10152>
- Zinman B, Marso SP, Poulter NR, et al. DEVOTE Study Group. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia.* 2018;61(1):48-57. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4423-z>
- Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Зилов А.В., и др. Резолюция по итогам первой рабочей встречи научно-консультативного совета по вопросу «Актуальные проблемы вариабельности гликемии как нового критерия гликемического контроля и безопасности терапии сахарного диабета» // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — №3. — С. 281-288. [Antsiferov MB, Galstyan GR, Zilov AV, et al. Resolution on the results of the first working meeting of the scientific advisory board «Actual problems of glycemic variability as a new criterion of glycemic control and safety of diabetes therapy». *Diabetes mellitus.* 2019;22(3):281-288. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10227>
- 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>
- 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>
- Nomura K, Saitoh T, Kim GU, Yamanouchi T. Glycemic Profiles of Healthy Individuals with Low Fasting Plasma Glucose and HbA1c. *ISRN Endocrinol.* 2011;2011:435047. doi: <https://doi.org/10.5402/2011/435047>
- Hanefeld M, Sulk S, Helbig M, et al. Differences in Glycemic Variability Between Normoglycemic and Prediabetic Subjects. *J Diabetes Sci Technol.* 2014;8(2):286-290. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296814522739>
- Zhou J, Li H, Ran X, et al. Establishment of normal reference ranges for glycemic variability in Chinese subjects using continuous glucose monitoring. *Med Sci Monit.* 2011;17(1):CR9-CR13. doi: <https://doi.org/10.12659/msm.881318>
- Судницына А.С., Суплотова Л.А., Романова Н.В., Сидоренко К.А. Референсные значения показателей вариабельности гликемии на основании данных профессионального непрерывного мониторинга уровня глюкозы // *Медицинская наука и образование Урала.* — 2020. — Т. 21. — №4. — С.41-46. [Sudnitsyna AS, Suplotova LA, Romanova NV, Sidorenko KA. Glycemic variability reference values based on professional continuous glucose monitoring data. *Medical Science and Education of the Urals.* 2020;21(4):41-46. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.36361/1814-8999-2020-21-4-41-46>
- 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. — №S1. — С.1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(S1):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22S1>
- Климонтов В.В., Мякина Н.Е. *Вариабельность гликемии при сахарном диабете. Монография.* — Новосибирск: ИПЦНГУ; 2016. — 252 с. [Klimontov VV, Myakina NE. *Glucose variability in diabetes. A monograph.* Novosibirsk: IPC NGU; 2016. 252 p. (In Russ.)].
- Козинец Р.М., Климонтов В.В., Бериков В.Б., Семенова Ю.Ф. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2021616872 от 16.04.2021 г. 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 20.07.2021.
- Battelino T, Danne T, Bergenstal R, et al. Clinical Targets For Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From The International Consensus On Time In Range. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1593-1603. doi: <https://doi.org/10.2337/Dc19-0028>
- Койчубеков Б.К., Сорокина М.А., Мхитарян К.Э. Определение размера выборки при планировании научного исследования // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* — 2014. — № 4. — С. 71-74. [Koichubekov BK, Sorokina MA, Mkhitarian KE. Determination of the sample size in planning scientific research. // *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2014;4:71-74 (In Russ.)].
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет.* — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 104-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus.* 2016;19(2):104-112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline. Third Edition CLSI document. 2008. C28-A3.
- Cui X, Abduljalil A, Manor BD, et al. Multi-scale glycemic variability: a link to gray matter atrophy and cognitive decline in type 2 diabetes. *PLoS One.* 2014;9(1): e86284. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086284>
- Nomura K, Saitoh T, Kim GU, Yamanouchi T. Glycemic profiles of healthy individuals with low fasting plasma glucose and HbA1c. *ISRN Endocrinol.* 2011;2011:435047. doi: <https://doi.org/10.5402/2011/435047>
- Klimontov VV, Myakina NE. Glucose variability indices predict the episodes of nocturnal hypoglycemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin. *Diabetes Metab. Syndr.* 2017;11(2):119-124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.08.023>
- Wang C, Lv L, Yang Y, et al. Glucose fluctuations in subjects with normal glucose tolerance, impaired glucose regulation and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(6):810-815. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04205.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Климонт 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: <https://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: ekmxtyjr@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Семенова Ю.Ф., Климонт В.В. Референсные значения суточных, дневных и ночных показателей variability гликемии у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 104-111. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12793>

TO CITE THIS ARTICLE:

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. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12793>