Check for updates

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»

© М.Б. Анциферов[1], Г.Р. Галстян[2], А.В. Зилов[3], Александр Ю.Майоров[2], Т.Н. Маркова[4,6], Н.А. Демидов[5], О.М. Котешкова[1], ДН. Лаптев[2], А.В. Витебская[3], Я.Г. Алексеева[7], С.И. Ставцева[7]

[1] Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия
[2] Национальный медицинский центр эндокринологии», Москва, Россия
[3] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, Москва, Россия
[4] Городская клиническая больница №52, Москва, Россия
[5] Городская больница г. Московский ДЗМ, Москва, Россия
[6] Московский государственный медико-стоатологический университет им. А.И.Евдокимова, Москва, Россия
[7] Ново Нордиск», Москва, Россия

19 июня 2018 г. в Москве состоялось заседание Научно-консультативного совета под председательством д.м.н., профессора Г.Р. Галстяна и к.м.н., доцента А.В. Зилова, посвященное обсуждению возможностей улучшения результатов лечения сахарного диабета (СД) путем использования вариабельности гликемии (ВГ) в качестве дополнительного критерия эффективности контроля гликемии (в первую очередь, на фоне инсулинотерапии), а также одной из целей лечения у пациентов с нестабильной гликемией.

Целью рабочей встречи была выработка стратегии внедрения ВГ в качестве предиктора и дополнительного критерия при оценке эффективности и безопасности сахароснижающей терапии с целью совершенствования фармакотерапии СД и снижения общей и сердечно-сосудистой смертности при этом заболевании.

Задачи:

– провести комплексный анализ данных о взаимосвязи между ВГ и неблагоприятными исходами СД, такими как гипогликемия, микро- и макрососудистые осложнения СД, сердечно-сосудистая и общая смертность;

– аккумулировать и проанализировать опубликованные данные и имеющийся опыт снижения ВГ и улучшения исходов СД на фоне различных вариантов инсулинотерапии;

– сравнить существующие методики мониторинга гликемии и оценки ВГ, их валидность и доступность в реальной практике в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения;

– проанализировать информативность, клиническую и прогностическую значимость различных параметров оценки ВГ и определить их обоснованный «минимум» для комплексной оценки ВГ в качестве критерия оценки эффективности лечения СД и предикторов негативных исходов СД.

В рамках дискуссии были заслушаны следующие доклады:

– Вариабельность гликемии: Клиническое и прогностическое значение. Виды вариабельности гликемии. (к.м.н., доцент Зилов А.В.).

– Методы оценки вариабельности гликемии в клинических исследованиях и рутинной практике (д.м.н., профессор Маркова Т.Н.).

– Действующие международные и национальные рекомендации по мониторингу гликемии (д.м.н., профессор Галстян Г.Р.).

– Особенности вариабельности гликемии и ее оценки у детей и подростков (к.м.н. Витебская А.В.).

Ключевые слова: Вариабельность гликемии, HbA1c, глюкоза плазмы натощак, постпрандиальная гликемия, коэффициент вариации, непрерывный мониторинг глюкозы, самостоятельно измеренная глюкоза крови.

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»

© Mikhail B. Antsiferov[1], Gagik R. Galstyan[2], Alexey V. Zilov[3], Aleksandr Y. Mayorov[2], Tatiana N. Markova[4,6], Nikolay A. Demidov[5], Olga M. Koteshkova[1], Dmitry N. Laptev[2], Alisa V. Vitebskaya[3], Yana G. Alekseeva[7], Svetlana I. Stavtseva[7]

[1]Moscow Health Care Department, Endocrinology Dispanserium, Moscow, Russia
[2]Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation
[3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
[4]City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia
[5]Troitsky and Novomoskovsky Administrative District, Moscow, Russia
[6]«A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia
[7]Novo Nordisk, Moscow, Russia

June 19, 2018 the meeting of the Scientific Advisory Board took place in Moscow, chaired by Professor G.R. Galstyan, (co-chair – A.V. Zilov) devoted to the discussion of the possibilities of improving the results of treatment of diabetes mellitus (DM) by con-

Copyright © 2019 by the MediaSphere
Licensee: CC BY-NC-ND
doi: 10.14341/probl10197
Проблемы эндокринологии 2019. – Т. 65. – №3. – С. 204–211
Problems of Endocrinology 2019;65(3):204-211

sideration of «variability of glycemia» (VG) as an additional criterion of the glycemic control effectiveness (especially of insulin therapy) as well as one of the goals of treatment in patients with unstable glycemia.
The purpose of the working meeting was to develop a strategy for the introduction of VG as a predictor and an additional criterion in assessing the effectiveness and safety of hypoglycemic therapy to improve the pharmacotherapy of diabetes and reduce cardiovascular and total mortality.
Aims:
– to conduct a comprehensive data analysis of the relationship between VG and adverse DM outcomes, such as hypoglycemia, micro-and macrovascular complications, cardiovascular and total mortality;
– to accumulate and analyze published data and the experience of decrease of VG and improving outcomes of diabetes on the background of different versions of insulin therapy;
– to compare existing methods of glycaemia monitoring and VG assessment, their validity and availability in real practice in the context of limited budget;
– to analyze the informativeness, clinical and prognostic significance of various parameters of VG assessment and determine their reasonable «minimum» for a comprehensive assessment of VG as a criterion for evaluating the effectiveness of treatment of DM and predictors of negative diabetes outcomes.
The following reports were heard during the discussion:
Glycemic variability: clinical and prognostic value. Types of glycemic variability. (Alexey V. Zilov, MD, PhD in Medicine, Assistant Professor).
Methods of assessment of variability of glycemia in clinical trials and routine practice (Tatiana N. Markova, MD, PhD in Medicine, Professor).
Current international and national recommendations on glycemic monitoring (Gagik R. Galstyan, MD, PhD in Medicine, Professor).
Peculiarities of glycemic variability and its evaluation among children and adolescents (Alisa V. Vitebskaya, MD, PhD in Medicine).

Keywords: glycemia variability, fasting plasma glucose, postprandial glycemia, HbA1c, coefficient of variability, continuous glucose monitoring, self-measured blood glucose, diabetes mellitus

Доцент А.В. Зилов представил данные ряда исследований, согласно которым стандартный подход к оценке эффективности лечения сахарного диабета (СД) по уровню HbA1c предполагает контроль среднего уровня гликемии, но не учитывает размах и частоту ее колебаний. Кроме того, традиционно используемые критерии оценки гликемического контроля [HbA1c, глюкоза плазмы натощак (ГПН) и постпрандиальная гликемия (ППГ)] имеют ограниченную информативность в отношении оценки риска неблагоприятных исходов при СД. В то же время повышенная вариабельность гликемии (ВГ) четко связана с риском развития тяжелой гипогликемии, нарушением гормонального ответа на гипогликемию и может являться предиктором нарушенного распознавания гипогликемий в долгосрочной перспективе. ВГ все чаще рассматривается как самостоятельный предиктор микро- и макрососудистых осложнений СД, общей и сердечно-сосудистой смертности при СД2 [1-3]. Наряду с избыточным гликозилированием вследствие хронической гипергликемии осложнения СД2 развиваются в результате оксидативного стресса, который активируется под влиянием гипергликемии и значительных колебаний уровня глюкозы крови [4-6]. Кроме того, выраженная ВГ, как и постпрандиальная гипергликемия, приводит к истощению функции бета-клеток и снижнгтю их массы [7-9]. Имеются данные, указывающие, что не уровень HbA1c, а именно ВГ значимо связана с известными факторами риска атеросклероза (толщина комплекса интима-медиа каротидных артерий и эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии) и отдельно — коронарного атеросклероза; ВГ индуцирует апоптоз и дисфункцию эндотелия [10]. Это позволяет предполагать, что высокая ВГ способствует развитию атеросклероза при СД2 независимо от других факторов риска. В ряде исследований продемонстрирована более сильная связь сердечно-сосудистой смертностью при СД2 с ВГ натощак, чем с уровнем ГПН [11-13]. Некоторые исследования также показывают, что ВГ является значимым предиктором смертности у пациентов в критическом состоянии независимо от средней гликемии [14].

Внедрение технологии непрерывного мониторирования уровня глюкозы крови (НМГ; Conscious glucose monitoring – CGM) позволило подробно изучить временную структуру гликемических кривых. Доказана эффективность НМГ в плане улучшения показателей гликемии, выявления ночной или ранней утренней гипергликемии (феномен «утренней зари»), скрытой и бессимптомной гипогликемии, сниженного порога чувствительности к гипогликемии, высокой ВГ и др.

Проф. Т.Н. Маркова проанализировала информативность различных критериев оценки ВГв сравнительном аспекте [15-17]. Традиционной мерой ВГ является стандартное отклонение (standard deviation – SD), характеризующее степень разброса значений гликемии (табл. 1), а «золотым стандартом» оценки ВГ — коэффициент вариации (coefficient of variation – CV), показывающий, какой процент от среднего значения гликемии составляет SD; CV рассчитывается по фор-

 DOI: https://doi.org/10.14341/probl10197

муле: CV = SD / mean ´ 100% и при стабильном СД не превышает 36%. CV ⩾ 36% свидетельствует о нестабильной гликемии [18]. Часто используемым показателем ВГ является и средняя амплитуда колебаний гликемии (mean amplitude of glycemic excursions – MAGE). MAGE обычно используется для анализа данных НМГ, тогда как SD и CV – для анализа результатов самоконтроля глюкозы крови (СКГК). Еще одним показателем ВГ является площадь под кривой (area under the curve – AUC) гипо- и гиперглиенмии Для оценки ВГ в течение суток также используется индекс непрерывного частично перекрывающегося изменения гликемии (continuous overlapping net glycemic action – CONGA), который представляет собой величину дисперсии (стандартное отклонение) разницы значений гликемии (в абсолютных величинах) в данный момент времени и n часов назад **(табл. 1)**.

Основными преимуществами перечисленных методов оценки ВГ являются простота расчёта и отсутствие специальных требований к частоте и длительности контроля гликемии, а недостатками – ограниченная информативность, так как данные параметры не учитывают частоту колебаний гликемии и не отражают диапазон значений (гипо-, гипер- или нормогликемии), в пределах которых эти колебания происходят.

Общим «слабым местом» традиционных показателей ВГ является более сильная корреляция с гипергликемией и недостаточная чувствительность к гипогликемиям. Преодолеть ограничения традиционных методов оценки ВГ позволяет использование дополнительных критериев: индекса лабильности гликемии (lability index – LI), который позволяет выявить категорию пациентов с высоким риском тяжелой гипогликемии; индекса риска гипогликемии (low blood glucose index – LBGI), при значении которого >1,1 с достаточно высокой степенью достоверности прогнозируется риск тяжелой гипогикемии (до 57%) [19], индексп риска гипергликемии (high blood glucose index – HBGI), а также среднесуточного диапазона риска (average daily risk range – ADRR) – высоко чувствительного показателя суммарного риска гипо- и гипергликемии, позволяющего выявить категорию пациентов с высокой лабильностью гликемии [20]. Использование LI вместе со специально разработанной шкалой HYPO (учитывающей частоту, тяжесть гипогликемий и нарушение их распознавания) позволял выявить пациентов с высоким риском тяжелой гипогликемии [21].

Для оценки межсуточных колебаний (day-to-day variability) гликемии рекомендуется использовать среднюю разницу значений гликемии (mean of daily differences – MODD), измеренных в одно и то же время в течение 2-х последовательных дней; данный показатель часто используется при анализе данных СКГК [22].

Влияние различных показателей ВГ на общий риск развития гипогликемии и риск ночной гипогликемии представлен на **рис. 1** [23].

Кроме перечисленных критериев оценки ВГ могут использоваться некоторые показатели метаболического контроля, например, маркеры оксидативного стресса, такие как содержание 8-изо-PGF2a в суточной моче [24], а также уровень 1,5-ангидроглюцитола (1,5-AG), характеризующий изменении уровня глюкозы в сыворотке в течение нескольких дней [25]. Однако рутинное использование данных маркеров ограничено.

Проф. Т.Н. Маркова представила и данные, демонстрирующие негативное влияние высокой ВГ на частоту и риск неблагоприятных исходов СД. Согласно ретроспективному анализу результатов исследований SWITCH 1 и SWITCH 2, высокая межсуточная ВГ (по ГПН) независимо от используемого базального инсулина,является значимым фактором риска гипогликемии (общий риск и риск ночной симптоматической гипогликемии) у пациентов с СД1 и СД2, а также предиктором тяжелой гипогликемии при СД1 [26]. Повышенная ВГв течение дня (суточный профиль ГК в 9 точках по данным СКГК) также значимо коррелирует с общим риском гипогликемии и риском ночной гипогликемии [27].

Дополнительный анализ данных исследования DEVOTE показал, что высокая ВГ связана с риском тяжелой гипогликемии **(рис. 2)**, а также риском общей смертности [13].

Таблица 1. **Основные параметры вариабельности гликемии (адаптировано из [16])**

Параметр	Название	Характеристика	Применение
SD	Стандартное отклонение	Степень разброса (дисперсии) значений гликемии	НМГ, СКГК
MAGE	Средняя амплитуда колебаний гликемии	При вычислении игнорируются все колебания с амплитудой <1 SD	НМГ
AUC	Площадь под кривой гипогликемии и гипергликемии	Применяется для оценки краткосрочных изменений гликемии (гипогликемии или постпрандиальных подъемов ГК)	НМГ
CONGA	Индекс длительного повышения гликемии	SD различий гликемии в данный момент времени и *n* часов назад	НМГ
LBGI	Индекс риска гипогликемии	Логарифмирование кривой гликемии	НМГ, СКГК
HBGI	Индекс риска гипергликемии		
ADRR	Среднесуточный диапазон риска	Сумма рисков гипогликемии и гипергликемии	НМГ, СКГК

Примечание: НМГ — непрерывное мониторирование гликемии; СКГК — самоконтроль глюкозы крови.

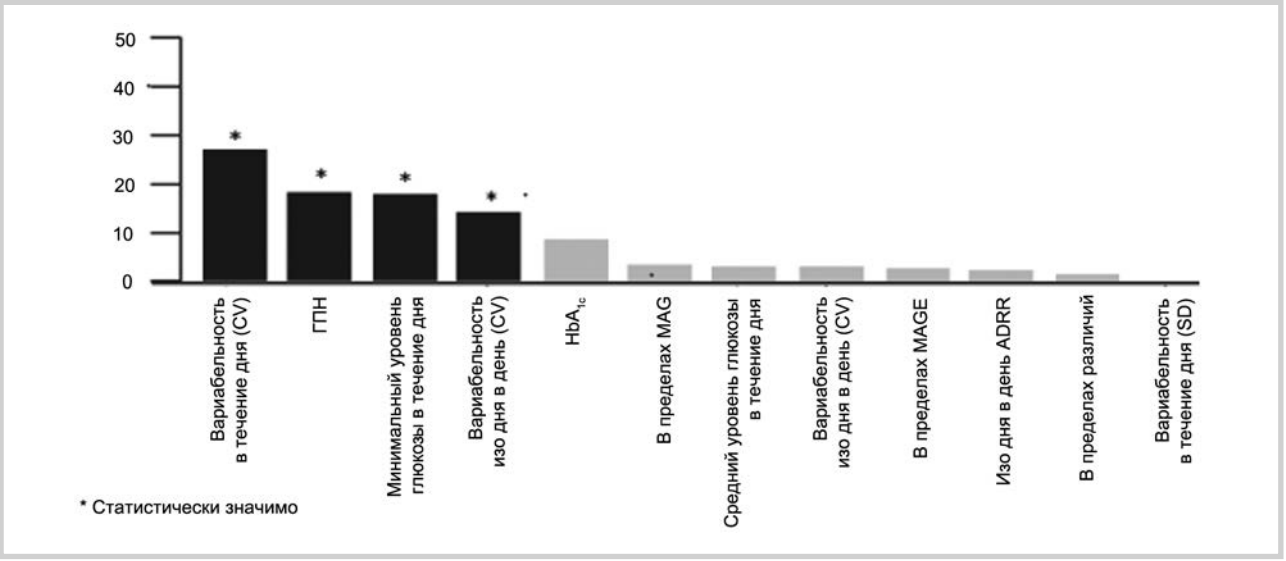

Рис. 1. Относительное влияние различных показателей вариабельности гликемии на общий риск симптоматической и риск ночной симптоматической гипогликемии (через 24 нед. инсулинотерапии) (адаптировано из [23]).

ADRR (average daily risk range) – среднесуточный диапазон риска; CV – коэффициент вариации; CI – доверительный интервал; ГПН – глюкоза плазмы натощак; HbA1c – гликированный гемоглобин; MAG (mean absolute glucose change) – средние абсолютные изменение уровня глюкозы; MAGE (mean amplitude of glycaemic excursions) – средняя амплитуда колебаний гликемии; SD – стандартное отклонение.

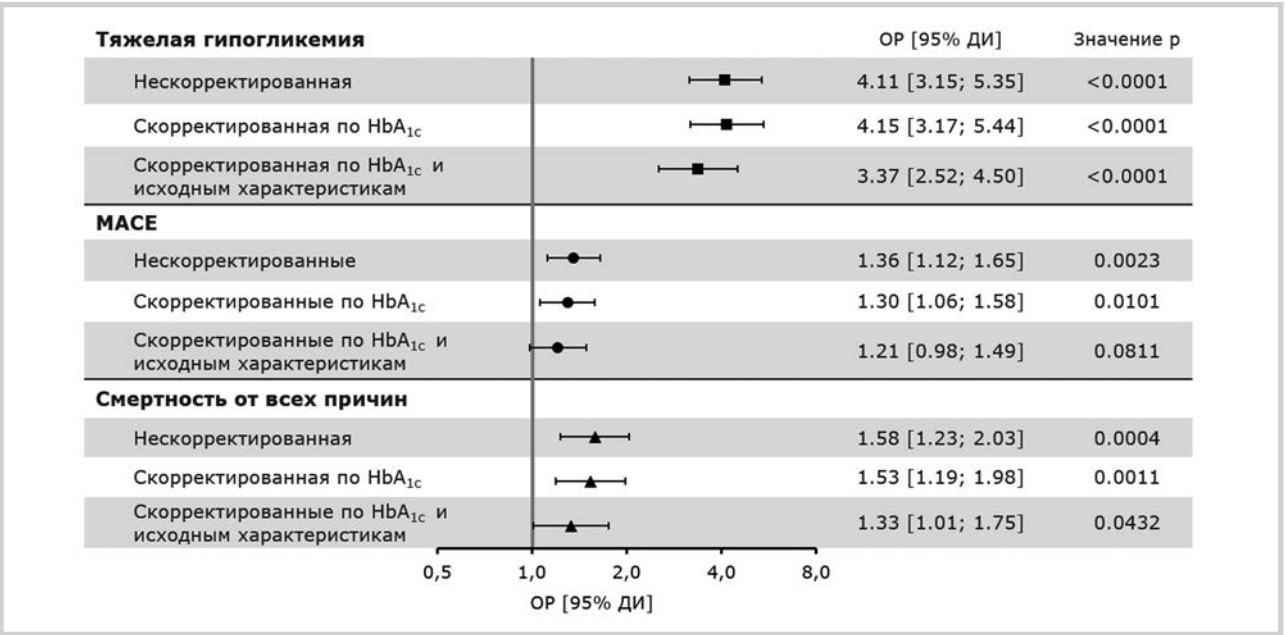

***Рис. 2.* Взаимосвязь между высокой межсуточной вариабельностью ГПН и неблагоприятными исходами (адаптировано из [13]).**

Скорректировано по HbA1C и исходным характеристикам (исследуемый продукт, пол, регион, возраст на момент начала исследования, статус курения на момент начала исследования, продолжительность диабета в начале исследования, факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, инсулин-наивные и почечная функция [рСКФ] в начале исследования).

Примечание: *межсуточная ВГ рассчитывается путем логарифмической трансформации стандартных отклонений средних геометрических значений ГПН за неделю (по данным самоконтроля гликемии); **ВГ в течение дня рассчитывается как среднее геометрическое значение абсолютной разницы для каждого 9-точечного профиля.

Проф. Т.Н. Маркова обратила внимание участников совещания на возможное влияние препаратов и лечебной технологии (например, использование помпы) на ВГ. Известно, что при введении одной и той же дозы разных препаратов инсулина и даже одного и того же инсулина метаболические эффекты существенно различаются у разных людей и даже у одного человека. Эти различия могут быть связаны с особенностями фармакокинетики или фармакодинамики препаратов инсулина [28]. Вариабельность

 DOI: https://doi.org/10.14341/probl10197

действия инсулина определяет вариабельность гликемии на фоне проводимой инсулинотерапии и предсказуемость терапевтического эффекта. Улучшенный фармакокинетический и фармакодинамический профиль базальных аналогов инсулина позволяет максимально точно имитировать «базальную» секрецию эндогенного инсулина в течение суток, повышает безопасность препаратов инсулина и обеспечивает возможность достижения более оптимального гликемического контроля (по HbA1c) и более строгого контроля глюкозы крови натощак путем увеличения терапевтического коридора за счет снижения риска гипогликемии (главным образом ночных и тяжелых эпизодов).

Из доступных в настоящее время базальных аналогов инсулина наиболее низкую вариабельность действия имеет деглудек [29,30]. В нескольких исследованиях (включая исследования с перекрестным дизайном) показано, что деглудек обладает значимо более низкой вариабельностью сахароснижающего действия, чем инсулинв гларгин 100 ЕД/мл и детемир. Его применение вместо других базальных инсулинов позволяет снизить повышенную ВГ [31-33]. Исследование DEVOTE подтвердило, что именно более низкая вариабельность фармакологического профиля и действия инсулина деглудек определяет снижение риска ночных и тяжелых гипогликемий и сердечно-сосудистую безопасность данного базального инсулина [34].

Во время дискуссии главный эндокринолог Троицкого и Новомосковского административного округа г. Москвы, к.м.н. Демидов Н.А. и заведующая отделением обучения и лечения диабета ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы», к.м.н. Котешкова О.М. высказали мнение, что не следует ждать разработки международных рекомендаций по включению ВГ в критерии оценки эффективности сахароснижающей терапии. Введение ВГ в национальные клинические рекомендации уже в краткосрочной перспективе может помочь снизить смертность, частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и связанных с ними госпитализаций, а также улучшить прогноз СД у пациентов с нестабильным гликемическим контролем или не достигших индивидуальных целей контроля из-за наличия гипогликемических состояний и высокого сердечно-сосудистого риска. Эксперты предложили разработать универсальную методику для оценки ВГ, доступную для использования в рутинной практике для повышения эффективности лечения и качества оказания медицинской помощи пациентам с СД и апробировать ее в лечебных учреждениях г. Москвы.

Проф. Галстян Г.Р. представил обзор международного консенсуса по использованию непрерывного мониторинга гликемии (International Consensus on use of continuous glucose monitoring) [35] и возможностей использования различных критериев оценки ВГ на основании данных СКГК. Он подчеркнул важность использования ВГ при оценке качества контроля гликемии, риска гипогликемии, а также при коррекции терапии в случае расхождений между фактическим уровнем HbA1c и его средним расчетным значением (рA1c). Согласно консенсусу, НМГ в сочетании с HbA1c следует рассматривать у всех пациентов с СД, получающих интенсивную инсулинотерапию и не достигающих целевой гликемии, особенно при наличии гипогликемий.

Электронный отчет амбулаторного гликемического профиля отражает ключевые показатели НМГ **(табл. 2)** [36].

Проф. Галстян Г.Р. еще раз подчеркнул, что представленные предыдущими докладчиками методы оценки ВГ позволяют количественно судить о колебаниях гликемии в разных диапазонах значений и в разные временные отрезки [27]. Самым простым и распространенным методом оценки ВГ является расчет SD и CV. Использование CV (SD/mean) имеет преимущества, поскольку является относительным показателем среднего, что позволяет более точно описывать экскурсии гликемии. «Золотым стандартом» оценки ВГдолжен служить показатель MAGE. Негативные эффекты отмечаются при MAGE >3,4 ммоль/л; MAGE ⩾4 ммоль/л указывает на высокую ВГ [37].

Заведующая отделением детской эндокринологии Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО 1 МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России к.м.н. Витебская А.В. представила обзор особенностей достижения адекватного гликемического контроля у детей и подростков с СД 1 типа, обратив внимание на изменение потребности в инсулине в разные возрастные периоды и роль ВГ как объекта терапии у данной категории больных. Кроме того, был освещен собственный опыт улучшения контроля у пациентов путем снижения ВГ с помощью дифференцированного персонифицированного подхода к выбору техники инсулинотерапии и инсулиновых препаратов.

Во время общей дискуссии заведующий отделом прогнозирования и инноваций диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, д.м.н. Майоров А.Ю. и заведующий отделением сахарного диабета детей и подростков ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» к.м.н. Лаптев Д.Н. еще раз подчеркнули, важность использования ВГ для оценки качества гликемического контроля у пациентов с СД (включая детей и подростков).

Подводя итоги заседания, проф. Г.Р. Галстян подчеркнул, что ограничениями для использования перечисленных параметров оценки ВГ являются:

Необходимость длительного мониторирования глюкозы крови с использованием системы НМГ (оптимальная рекомендуемая длительность мониторирования 14 дней).

Таблица 2. **Ключевые показатели для анализа данных непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) в отчете амбулаторного гликемического профиля (адаптировано из [32])**

Данные	Консенсус ATTD
Первичная вариабельность гликемии	CV
Стабильная гликемия	CV <36%
Нестабильная гликемия	CV ⩾36%
Вторичная вариабельность гликемии	SD
pA1C	√ (вычислено)
3 временных блока:	
– сон,	00:00–06:00
– бодрствование	06:00–12:00
– 24 ч	00:00–24:00
Рекомендуемая полнота данных	
период сбора (минимальное количество недель)	2
процент ожидаемых показаний НМГ (минимальный %)	70–80 (10 из 14 дней)
Эпизоды гипогликемии/гипергликемии (минимальное кол-во минут) (с определением начала и конца)	15 минут
Площадь под кривой	√ (вычислено)
Риск гипогликемии и гипергликемии	Рекомендованный индекс риска гипогликемии (LBGI)/ индекс риска гипергликемии (HBGI) рекомендован
Стандартизованная визуализация данных НМГ	Рекомендован АГП

Примечание: НМГ — непрерывное мониторирование гликемии; SD — стандартное отклонение; CV — коэффициент вариабельности; pA1c — рассчетный гликированный гемоглобин; АГП — амбулаторный гликемический профиль.

Необходимость контроля точности оценки НМГ путем сопоставления показателей прибора НМГ с соответствующими референсными значениями при помощи методов линейного регрессионного анализа, анализа погрешностей с использованием зон различной клинической достоверности; как следствие, необходимость сочетания НМГ с СКГК (дополнительные контрольные замеры уровня глюкозы капиллярной крови не реже 4 раз в день). При этом калибровка сама может быть причиной снижения точности результатов мониторирования гликемии.

Необходимость специального обучения врачей-эндокринологов и, при необходимости, врачей других специальностей основам интерпретации и анализа данных, а также принципам коррекции лечения на основании данных мониторинга глюкозы.

Необходимость обучения пациентов использованию НМГ с помощью структурированных программ и повышения приверженности и вовлеченности пациента в процесс лечения.

Заключение

С учетом представленной информации и международных рекомендаций, с целью улучшения качества медицинской помощи больным, снижения общей и сердечно-сосудистой смертности, количества и тяжести осложнений у пациентов с СД Российской Федерации, эксперты пришли к следующим выводам:

Необходимо рекомендовать использование ВГ как дополнительного критерия эффективности проводимой терапии и качества гликемического контроля наряду с определением уровня HbA1c у всех пациентов с СД 1 и 2 типа на интенсивной инсулинотерапии, не достигающих целевой гликемии, а также у пациентов на любом режиме инсулинотерапии, не достигших целей гликемии из-за наличия гипогликемических состояний.

Необходимо разработать унифицированную методику оценки ВГ, приемлемую для рутинной практики, путем сравнения различных показателей ВГ, рассчитанных с использованием стандартного метода НМГ (2, 5, 7 и 14 дней) и СКГК (с различной кратностью измерения уровня гликемии) как альтернативного вспомогательного метода.

При определении лечебной тактики и выбора предпочтительного фармакологического препарата (или комбинаций) следует учитывать особенности отдельных препаратов. Предпочтение следует отдавать препаратам, обладающим минимальной вариабельностью фармакодинамического профиля и сахароснижающего эффекта в течение дня (Within – Day) и в отдельные дни (Day-to-Day).

Для повышения осведомленности врачей различных специальностей необходимо разработать структурированную программу обучения проведению, интерпретации и анализу данных НМГ, принципам использования данных мониторинга глюкозы крови и ВГ при коррекции терапии с учетом персонифицированных целей лечения СД с целью унификации и стандартизации используемых методов мониторинга гликемии в клинической практике, повышения эффективности лечения СД в РФ и повышения приверженности и вовлеченности пациента в процесс лечения.

Для обеспечение координационной, методической и образовательной деятельностей необходимо

создание экспертной группы, работу которой будет координировать ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Предполагается, что внедрение ВГ в качестве терапевтической цели при лечении СД позволит повысить эффективность и безопасность лечения пациентов с этим заболеванием, изменить прогноз, уменьшить общую и сердечно-сосудистую смертность, снизить частоту и выраженность тяжелых осложнений, улучшить качество жизни пациентов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Статья является резюме заседания экспертного совета, проведенного при поддержке компании «Ново Нордиск». Компания не оказывала влияние на выбор, анализ и интерпретацию представленных в рамках заседания данных.

Благодарности: Авторы выражают благодарность Алексеевой Яне Геннадьевне за помощь при подготовке статьи. (Yana G.Alekseeva MD PhD, ORCID 0000-0002-5014-9239 SPIN4954-0700 e-mail alexeeva.jga@gmail.com)

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(4):288–298. doi: https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01160.x.
2. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2359–2365. doi: https://doi.org/10.2337/dc14-0199.
3. Hirsch IB. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Of course it does! *Diabetes Care*. 2015;38(8):1610–1614. doi: https://doi.org/10.2337/dc14-2898.
4. Wentholt IM, Kulik W, Michels RP, et al. Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(1):183–190. doi: https://doi.org/10.1007/s00125-007-0842-6.
5. Siegelaar SE, Barwari T, Kulik W, et al. No relevant relationship between glucose variability and oxidative stress in well-regulated type 2 diabetes patients. *J Diabetes Sci Tech*. 2011;5(1):86–92. doi: https://doi.org/10.1177/193229681100500112.
6. Ohara M, Fukui T, Ouchi M, et al. Relationship between daily and day-to-day glycemic variability and increased oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;122:62–70. doi: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.09.025.
7. Kohnert KD, Augstein P, Zander E, et al. Glycemic variability correlates strongly with postprandial beta-cell dysfunction in a segment of type 2 diabetic patients using oral hypoglycemic agents. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1058–1062. doi: https://doi.org/10.2337/dc08-1956.
8. Kohnert KD, Freyse EJ, Salzsieder E. Glycaemic variability and pancreatic b-cell dysfunction. *Curr Diabetes Rev*. 2013;8(5):345–354. doi: https://doi.org/10.2174/157339912802083513.
9. Kim MK, Jung HS, Yoon CS, et al. The effect of glucose fluctuation on apoptosis and function of INS-1 pancreatic beta cells. *Korean Diabetes J*. 2010;34(1):47–54. doi: https://doi.org/10.4093/kdj.2010.34.1.47.
10. Zhang X, Xu X, Jiao X, et al. The effects of glucose fluctuation on the severity of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2013;2013:576916. doi: https://doi.org/10.1155/2013/576916.
11. Muggeo M, Zoppini G, Bonora E, et al. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2000;23(1):45–50. doi: https://doi.org/10.2337/diacare.23.1.45.
12. Lin CC, Li CI, Yang SY, et al. Variation of fasting plasma glucose: a predictor of mortality in patients with type 2 diabetes. *Am J Med*. 2012;125(4):416.e9-18. doi: https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.07.027.
13. Zinman B, Marso SP, Poulter NR, et al. 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
14. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36(11):3008–3013. doi: https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31818b38d2
15. DeVries JH. Glucose variability: where it is important and how to measure it. *Diabetes*. 2013;62(5):1405–1408. doi: https://doi.org/10.2337/db12-1610
16. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений // Сахарный диабет. — 2014. — Т.17. — №2. — С. 76–82. [Klimontov VV, Myakina NE. Glycaemic variability in diabetes: a tool for assessing the quality of glycaemic control and the risk of complications. *Diabetes mellitus*. 2014;17(2):76–82. (In Russ).]. doi: https://doi.org/10.14341/dm2014276-82
17. Bergenstal RM. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Simply put, there are better glycemic markers! *Diabetes Care*. 2015;38(8):1615–1621. doi: https://doi.org/10.2337/dc15-0099
18. Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, et al. Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(7):832–838. doi: https://doi.org/10.2337/dc16-1769
19. Kovatchev BP, Cox DJ, Farhy LS, et al. Episodes of severe hypoglycemia in type 1 diabetes are preceded and followed within 48 hours by measurable disturbances in blood glucose. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4287–4292. doi: https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6999
20. Patton SR, Clements MA. Average daily risk range as a measure for clinical research and routine care. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(5):1370–1375. doi: https://doi.org/10.1177/193229681300700529
21. Ryan EA, Shandro T, Green K, et al. Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. *Diabetes*. 2004;53(4):955–962. doi: https://doi.org/10.2337/diabetes.53.4.955
22. Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability: does it matter. *Endocr Rev*. 2010;31(2):171–182. doi: https://doi.org/10.1210/er.2009-0021.
23. Qu Y, Jacober SJ, Zhang Q, et al. Rate of hypoglycemia in insulin-treated patients with type 2 diabetes can be predicted from glycemic variability data. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(11):1008–1012. doi: https://doi.org/10.1089/dia.2012.0099
24. Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295(14):1681–1687. doi: https://doi.org/10.1089/dia.2012.0099

25. Seok H, Huh JH, Kim HM, et al. 1,5-anhydroglucitol as a useful marker for assessing short-term glycemic excursions in type 1 diabetes. *Diabetes Metab J*. 2015;39(2):164–170. doi: https://doi.org/10.4093/dmj.2015.39.2.164
26. Bailey TS, Bhargava A, DeVries JH, et al. Day-to-day variability of fasting self-measured plasma glucose (SMPG) correlates with risk of hypoglycemia in adults with type 1 (T1D) or type 2 diabetes (T2D). *Diabetes*. 2017;66(Suppl 1):A104-105(394-P). doi: https://doi.org/10.2337/db17-381-663
27. Bailey TS, Bhargava A, DeVries JH, et al. Within-day variability based on 9-point profiles correlates with risk of overall and nocturnal hypoglycemia in adults with type 1 (t1d) and type 2 diabetes (T2D). *Diabetes*. 2017;66(Suppl 1):A107(404-P). doi: https://doi.org/10.2337/db17-381-663
28. Vora J, Heise T. Variability of glucose-lowering effect as a limiting factor in optimizing basal insulin therapy: a review. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(8):701–712. doi: https://doi.org/10.1111/dom.12087
29. Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamics variability than insulin glargine under steadystate conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(9):859–864. doi: https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01627.x
30. Heise T, Nørskov M, Nosek L, et al. Insulin degludec: lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(7):1032–1039. doi: https://doi.org/10.1111/dom.12938
31. 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
32. Takahashi H, Nishimura R, Onda Y, et al. Comparison of glycemic variability in Japanese patients with type 1 diabetes receiving insulin degludec versus insulin detemir using continuous glucose monitoring: a randomized, cross-over, pilot study. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(4):335–342. doi: https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1293652
33. Henao-Carrilloa DC, Muñoza OM, Gómeza AM, et al. Reduction of glycemic variability with degludec insulin in patients with unstable diabetes. *J Clin Transl Endocrinol*. 2018;12:8–12. doi: https://doi.org/10.1016/j.jcte.2018.03.003
34. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(8):723–732. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615692
35. 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
36. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the Ambulatory Glucose Profile (AGP). *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(3):198–211. doi: https://doi.org/10.1089/dia.2013.0051.
37. Su G, Mi S, Tao H, et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:19. doi: https://doi.org/10.1186/1475-2840-10-19.

Рукопись получена: 27.05.2019
Одобрена к публикации: 05.06.2019
Опубликована online: 31.07.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9944-2997; eLibrary SPIN-код: 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6581-4521; eLibrary SPIN-код: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com.

Зилов Алексей Вадимович, к.м.н, доцент [Alexey V. Zilov, MD, PhD, assistant professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3494-8011; eLibrary SPIN-код: 8575-1247; e-mail: azilov@hotmail.com.

Майоров Александр Юрьевич, д.м.н. [Aleksandr Y. Mayorov, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5825-3287; e-mail: education@endocrincentr.ru.

Маркова Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор [Tatiana N. Markova, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4882-8494; eLibrary SPIN-код: 5914-2890; e-mail: markovatn18@yandex.ru.

Лаптев Дмитрий Никитич, к.м.н. [Dmitry N. Laptev, MD, PhD]; eLibrary SPIN-код: 2419-4019; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4316-8546; e-mail: laptevdn@ya.ru.

Витебская Алиса Витальевна, к.м.н. [Alisa V. Vitebskaya, MD, PhD]; eLibrary SPIN-код: 9857-9551; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5689-0194; e-mail: dr.vitebskaya@mail.ru.

Котешкова Ольга Михайловна, к.м.н. [Olga M. Koteshkova, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8428-4116; e-mail: koala58@mail.ru.

Демидов Николай Александрович, к.м.н. [Nikolay A. Demidov, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8289-0032; eLibrary SPIN-код: 7715-4508; e-mail: nicolay13@mail.ru.

Алексеева Яна Геннадьевна, к.м.н. [Yana G. Alekseeva, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5014-9239; eLibrary SPIN: 4954-0700 e-mail alexeeva.jga@gmail.com

Ставцева Светлана Ивановна [Svetlana I. Stavtseva, MD]; адрес: Россия, 121614 Москва, Крылатская, д.15 корп. 5 [address: 15 bld. 5, Krylatskaya street, Moscow, 121614, Russia]; e-mail: svpo@novonordisk.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Зилов А.В., Майоров А.Ю., Маркова Т.Н., Демидов Н.А., Котешкова О.М., Лаптев Д.Н., Витебская А.В., Алексеева Я.Г., Ставцева С.И. 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» // Проблемы эндокринологии. — 2019. — Т. 65. — №3. — С. 204-211. doi: https://doi.org/10.14341/probl10197

TO CITE THIS ARTICLE:

Antsiferov MB, Galstyan GR, Zilov AV, Mayorov AY, Markova TN, Demidov NA, Koteshkova OM, Laptev DN, Vitebskaya AV, Litvinova AA, Stavtseva SI. 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". *Problems of Endocrinology*. 2019;65(3):204-211. doi: https://doi.org/10.14341/probl10197