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], А.Ю. Майоров[2], Т.Н. Маркова[4,6], Н.А. Демидов[5], О.М. Котешкова[1], Д.Н. Лаптев[2], А.В. Витебская[3]

[1]Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва
[2]Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва
[3]Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва
[4]Городская клиническая больница №52, Москва
[5]Больница г. Московский Департамента здравоохранения города Москвы, Москва
[6]Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

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 гипогликемией; 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; проанализировать информативность, клиническую и прогностическую значимость различных параметров оценки ВГ; определить обоснованный «минимум» комплексной оценки ВГ как критерия 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; HbA_{1c}; глюкоза плазмы натощак; постпрандиальная гликемия; коэффициент вариации; непрерывный мониторинг глюкозы; самостоятельно измеренная глюкоза крови; инсулин деглудек

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], Alexander Y. Mayorov[2], Tatyana N. Markova[4,6], Nikolay A. Demidov[5], Olga M. Koteshkova[1], Dmitry N. Laptev[2], Alisa V. Vitebskaya[3]

[1]Moscow Health Care Department, Endocrinology Dispanserium, Moscow, Russia
[2]Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
[3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
[4]City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia
[5]Moskovskiy City Hospital of Moscow Health Department, Moscow, Russia
[6]A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

The Scientific Advisory Board, chaired by Professor G. R. Galstyan (cochair - A.V. Zilov), met in Moscow on 19 June 2018 to discuss the possibilities of improving the results of diabetes mellitus (DM) treatment by considering glycaemic variability (GV) as an additional criterion for effective glycaemic control (especially in patients receiving insulin therapy) and as one of the goals of treatment in patients with unstable glycaemia.

© Russian Association of Endocrinologists, 2019
Received: 29.05.2019. Accepted: 14.06.2019.
BY NC ND

The purpose of the working meeting was to develop a strategy for the introduction of GV as a predictor and as an additional criterion for assessing the effectiveness and safety of hypoglycaemic therapy to improve the pharmacotherapy of diabetes and reduce cardiovascular and total mortality.

The aims of the working meeting were to conduct a comprehensive data analysis of the relationship between GV and hypoglycaemia; to gather and analyse published data and the experience of decrease in GV and improved outcomes of diabetes against the background of different types of insulin therapy; to compare existing methods of glycaemia monitoring and GV assessment and examine their validity and availability in real practice in the context of limited budget and to analyse the informativeness and clinical and prognostic significance of various parameters of GV assessment and to determine their reasonable 'minimum' for a comprehensive assessment of GV as a criterion for evaluating the effectiveness of DM treatment and the predictors of negative diabetes outcomes.

The following reports were presented during the discussion: 'Glycemic variability: clinical and prognostic value. Types of glycemic variability' (Candidate of Medical Sciences, assistant Professor Zilov A.V.); 'Methods of assessment of variability of glycemia in clinical trials and routine practice' (PhD, Professor Markova T. N.); 'Current international and national recommendations on glycemic monitoring' (PhD, Professor Galstyan G. R.) and 'Peculiarities of glycemic variability and its evaluation among children and adolescents' (Candidate of Medical Sciences Vitebskaya A.V.).

KEYWORDS: variability of glycemia; fasting plasma glucose; postprandial glycemia; HbA1c; coefficient of variability; continuous glucose monitoring (CGM); self-measured blood glucose; diabetes mellitus; insulin degludec

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. Доцент А.В. Зилов представил данные ряда исследований, демонстрирующих, что стандартный подход к оценке эффективности лечения сахарного диабета (СД) по уровню гликированного гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}) предполагает контроль среднего уровня гликемии, но не учитывает амплитуду и частоту ее колебаний. Кроме того, традиционно используемые критерии оценки гликемического контроля (HbA_{1c}, гликемия плазмы натощак (ГПН) и постпрандиальная гликемия (ППГ)) имеют ограниченную информативность для оценки риска развития неблагоприятных исходов при СД. В свою очередь, установлено, что высокая вариабельность гликемии (ВГ) имеет четкую взаимосвязь с риском развития тяжелой гипогликемии, нарушением физиологического ответа на гипогликемию и может являться предиктором нарушенного распознавания гипогликемий в долгосрочной перспективе. В то время как эффективность достижения строгого контроля гликемии (HbA_{1c} <7,0% согласно критериям Американской диабетической ассоциации (ADA)) в отношении смертности больных СД 2 типа (СД2) от сердечно-сосудистых событий продолжает обсуждаться, ВГ все чаще рассматривается как самостоятельный предиктор микро- и макрососудистых осложнений СД, общей и сердечно-сосудистой смертности при СД2 [1–3]. В настоящее время изучены механизмы негативного влияния выраженной ВГ на возникновение и прогрессирование осложнений СД. Установлено, что, наряду с избыточным гликированием 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, так же как и ППГ, является самостоятельным повреждающим фактором, приводящим к нарушению функции бета-клеток, ее истощению и снижению массы бета-клеток [7–9]. ВГ имеет значимую взаимосвязь с известными факторами риска атеросклероза (толщина комплекса интима-медиа каротидных артерий и эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии) и отдельно коронарного атеросклероза, а также в большей степени индуцирует апоптоз и дисфункцию эндотелия, чем уровень HbA_{1c} [10]. Это позволяет предположить, что высокая ВГ может способствовать развитию атеросклероза при СД2 независимо от других факторов риска. В ряде исследований продемонстрирована более сильная корреляция между ВГ натощак и сердечно-сосудистой смертностью при СД2, чем между уровнем ГПН и сердечно-сосудистой смертностью [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; continuous glucose monitoring – CGM) предоставило возможность подробного изучения временной структуры гликемических кривых. Доказана эффективность применения НМГ для улучшения показателей гликемии во многих клинических ситуациях: для выявления ночной или ранней утренней гипергликемии (феномен «утренней зари»), скрытой и бессимптомной гипогликемии, сниженного порога чувствительности к гипогликемии, высокой ВГ и др.

Профессор Т.Н.Маркова представила сравнительный анализ информативности использования различных критериев оценки ВГ [15–17]. Традиционной мерой ВГ является стандартное отклонение (standard deviation – SD), характеризующее степень разброса значений гликемии (табл. 1). «Золотым стандартом» оценки ВГ является коэффициент вариации (coefficient of variation – CV), показывающий, какой процент от среднего значения гликемии составляет SD; рассчитывается по формуле: CV=SD/men×100%, где при стабильном СД CV не превышает 36%. В свою очередь, CV ≥36% свидетельствует о нестабильной гликемии [18]. Также часто используемым показателем ВГ является средняя амплитуда коле-

Таблица 1. Основные параметры вариабельности гликемии [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

Примечания: НМГ – непрерывное мониторирование гликемии; СКГК – самоконтроль глюкозы крови.

баний гликемии (mean amplitude of glycemic excursions – MAGE). Показатель MAGE обычно используется для анализа данных НМГ, в то время как SD и CV – для анализа результатов самоконтроля глюкозы крови (СКГК). Еще одним показателем ВГ является площадь под кривой (area under the curve – AUC). 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 расчета и отсутствие специальных требований к частоте и длительности контроля гликемии; 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 оценки: индекс лабильности гликемии (lability index – LI), который позволяет выявить категорию пациентов с высоким риском тяжелой гипогликемии; индекс риска гипогликемии (low blood glucose index – LBGI), который, если его значение >1,1, также позволяет с достаточно высокой степенью достоверности прогнозировать риск тяжелой гипогликемии (до 57%) [19]; индекс риска гипергликемии (high blood glucose index – HBGI), а также показатель среднесуточного диапазона риска (average daily risk range – ADRR) – высокочувствительный инструмент для оценки суммарного риска гипо- и гипергликемии, который позволяет выявить категорию пациентов с высокой лабильностью гликемии [20]. Использование LI вместе со специально разработанной шкалой HYPO, учитывающей частоту, тяжесть и нарушение распознавания гипогликемий, позволял выявить пациентов с высоким риском тяжелой гипогликемии [21].

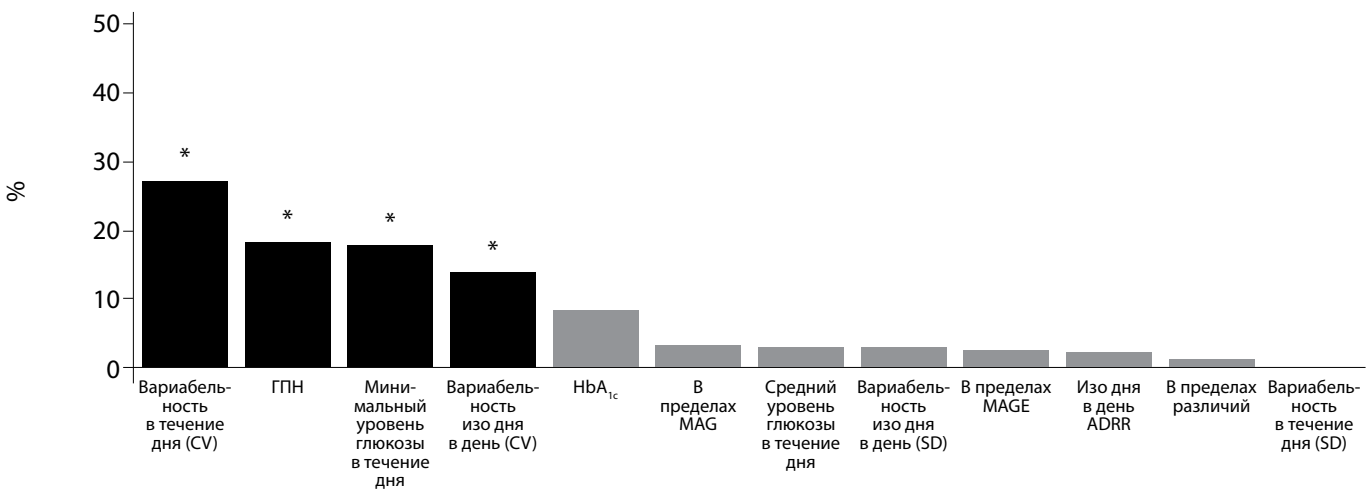

Рис. 1. Относительное влияние различных показателей вариабельности гликемии на общий риск симптоматической и ночной симптоматической гипогликемии (через 24 нед инсулинотерапии) [23].

Примечания: *статистически значимо; ADRR ADRR (average daily risk range) – среднесуточный диапазон риска; CV – коэффициент вариации; CI – доверительный интервал; ГПН – глюкоза плазмы натощак; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; MAG (mean absolute glucose change) – средние абсолютные изменения уровня глюкозы; MAGE (mean amplitude of glycaemic excursions) – средняя амплитуда колебаний гликемии; SD – стандартное отклонение.

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

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

Профессор Т.Н.Маркова обратила внимание, что, кроме перечисленных показателей, для оценки ВГ могут использоваться некоторые показатели метаболического контроля, например, маркеры оксидативного стресса, такие как 8-изо-простагландин-F2ą (8-изо-PGF2ą), определяемый в суточной порции мочи и представляющий собой совокупность продуктов свободнорадикального окисления арахидоновой кислоты и отражающий степень активности оксидативного стресса [24], а также уровень 1,5-ангидроглюцитола (1,5-AG, 1-деокси-D-глюкозы) – высокочувствительный показатель транзиторной гипергликемии, характеризующий изменения уровня глюкозы в сыворотке крови в течение нескольких дней [25]. Однако рутинное использование данных маркеров ограничено.

В своем выступлении профессор Т.Н. Маркова также представила данные, демонстрирующие негативное влияние высокой ВГ на частоту и риск неблагоприятных исходов СД. Так, ретроспективные анализы исследований SWITCH 1 и SWITCH 2 показали, что, независимо от используемого базального инсулина, высокая межсуточная ВГ (по ГПН) является значимым фактором риска гипогликемии (общий риск и риск ночной симптоматической гипогликемии) у пациентов с СД 1 типа (СД1) и СД2, а также предиктором тяжелой гипогликемии при СД1 [26]. Повышенная ВГ в 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 продемонстрировал, что высокая ВГ взаимосвязана с риском тяжелой гипогликемии (рис. 2), а также общей смертности [13].

Кроме того, профессор Т.Н.Маркова обратила внимание участников совещания на то, что выбор препарата и лечебной технологии (например, использование инсулинового дозатора (помпы)) может влиять на ВГ. Известно, что при введении одной и той же дозы разных препаратов инсулина и даже одного и того же инсулина метаболические эффекты могут существенно различаться у разных людей (межиндивидуальная вариабельность действия) и даже у одного человека (интраиндивидуальная вариабельность действия). Данные различия могут

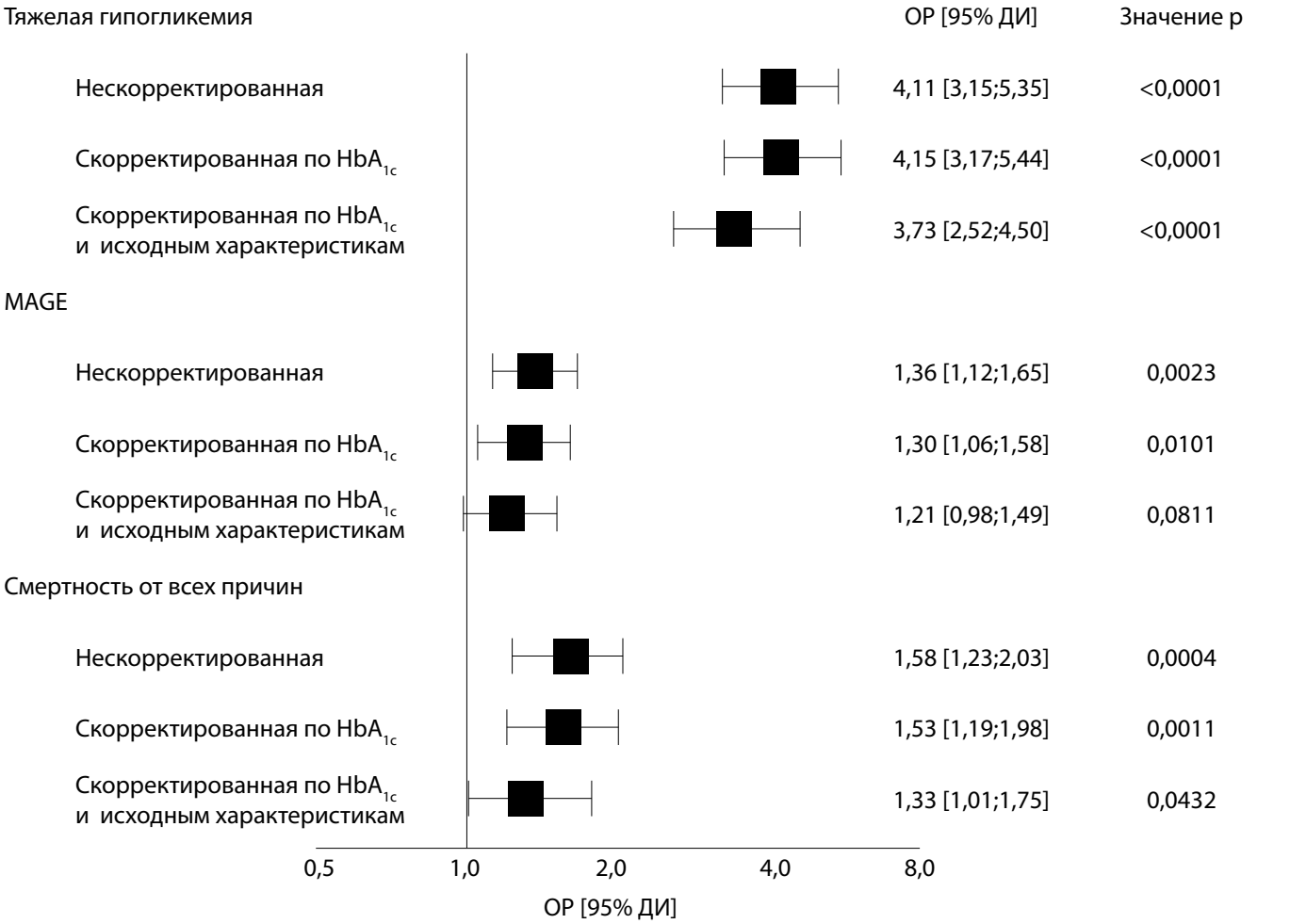

Рис. 2. Взаимосвязь между высокой межсуточной вариабельностью глюкозы плазмы натощак и неблагоприятными исходами [13]. Примечания: скорректировано по уровню HbA_{1c} и исходным характеристикам (исследуемый продукт, пол, регион, возраст на момент начала исследования, статус курения на момент начала исследования, продолжительность диабета в начале исследования, факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, инсулин-наивные и почечная функция [рСКФ] в начале исследования); * 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.

Таблица 2. Ключевые показатели для анализа данных непрерывного мониторинга глюкозы в отчете амбулаторного гликемического профиля

Данные	Консенсус ATTD
Первичная вариабельность гликемии	CV
Стабильная гликемия	CV <36%
Нестабильная гликемия	CV ≥36%
Вторичная вариабельность гликемии	SD
pA_{1C}	√ (вычислено)
3 временных блока: - сон - бодрствование - 24 ч	 12:00 A.M.–06:00 A.M. 06:00 A.M.–12:00 A.M. 12:00 A.M.–12:00 A.M.
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

Примечания: НМГ – непрерывное мониторирование гликемии; SD – стандартное отклонение; CV – коэффициент вариабельности; pA_{1c} – расчетный гликированный гемоглобин; АГП – амбулаторный гликемический профиль; ATTD - Advanced Technologies & Treatments for Diabetes. Адаптировано из [32].

быть связаны с особенностями фармакокинетики (скорости абсорбции и метаболизма) или фармакодинамики (действие инсулина на чувствительные клетки) препаратов инсулина [28]. В свою очередь, вариабельность действия инсулина определяет ВГ на фоне проводимой инсулинотерапии и предсказуемость терапевтического эффекта. Улучшенные фармакокинетический и фармакодинамический профили базальных аналогов инсулина позволяют максимально точно имитировать «базальную» секрецию эндогенного инсулина в течение суток, определяют улучшенную безопасность современных препаратов инсулина и возможность достижения более оптимального гликемического контроля по HbA_{1c} и более строгого контроля ГКН путем увеличения терапевтического коридора за счет снижения риска гипогликемии (главным образом ночных и тяжелых эпизодов).

При исследовании фармакокинетики различных препаратов инсулина показано, что из доступных в настоящее время для клинического использования базальных аналогов инсулина деглудек имеет наиболее низкую вариабельность действия [29, 30]. В нескольких исследованиях (включая исследования с перекрестным дизайном) было показано, что деглудек обладает значимо более низкой вариабельностью сахароснижающего действия по сравнению с инсулинами гларгин 100 Ед/мл и детемир, а перевод на него с других базальных инсулинов позволяет снизить повышенную ВГ [31–33]. Данные исследования DEVOTE подтверждают, что именно более низкая вариабельность фармакологического профиля и действия инсулина деглудек связана со снижением риска ночных и тяжелых гипогликемий и сердечно-сосудистой безопасностью данного базального инсулина [34].

Во время дискуссии главный эндокринолог Троицкого и Новомосковского административного округа г. Москвы, к.м.н. Н.А. Демидов и заведующая отделением обучения и лечения диабета ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы», к.м.н. О.М.Котешкова высказали мнение, что не следует ждать разработки международных рекомендаций по включению ВГ в качестве целей лечения СД и 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 широкой рутинной практике для повышения эффективности лечения и качества оказания медицинской помощи пациентам с СД и апробировать ее в лечебных учреждениях г. Москвы.

Профессор Г.Р. Галстян представил обзор международного консенсуса по использованию НМГ (ATTD International Consensus on use of continuous glucose monitoring) [35] и возможностей использования различных показателей 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 HbA_{1c} и расчетным средним HbA_{1c} (pA_{1c}), основанным на среднем уровне глюкозы. Согласно консенсусу, НМГ в сочетании с HbA_{1c} следует рассматривать

у всех пациентов с СД1 и СД2, получающих интенсивную инсулинотерапию и не достигающих целевой гликемии, особенно при наличии гипогликемических состояний.

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

В своем докладе профессор Г.Р. Галстян еще раз подчеркнул, что представленные предыдущими докладчиками методы оценки ВГ позволяют количественно судить о колебаниях гликемии в разных диапазонах значений и в разные отрезки времени [27]. Самым простым и распространенным методом оценки ВГ является расчет SD и CV. При этом использование в качестве показателя ВГ CV (SD/mean) имеет преимущества, поскольку является относительным показателем среднего, что делает его более точным описательным методом, характеризующим экскурсию гликемии, чем SD. В то же время «золотым стандартом» оценки ВГ является MAGE. Считается, что негативные эффекты отмечаются при MAGE >3,4 ммоль/л, что позволяет рассматривать MAGE ≥4 ммоль/л как высокую ВГ [37].

Заведующая отделением детской эндокринологии Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) к.м.н. А.В. Витебская представила обзор особенностей достижения адекватного гликемического контроля у детей и подростков с СД1, обратив внимание на значение изменения потребности в инсулине в разные возрастные периоды и роль ВГ как терапевтической цели у данной категории больных. Кроме того, был представлен собственный опыт улучшения контроля у пациентов путем снижения ВГ, используя дифференцированный персонифицированный подход при выборе техники инсулинотерапии и инсулиновых препаратов с более низкой вариабельностью действия – аналогов инсулина.

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

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

- необходимость длительного мониторирования глюкозы крови с использованием системы НМГ (оптимальная рекомендуемая длительность мониторирования 14 дней);
- 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 источником и 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 по использованию НМГ с использованием структурированных программ с целью 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 в 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 HbA_{1c} у всех пациентов с СД1 и СД2 на интенсивной инсулинотерапии, не достигающих целевой гликемии, а также у пациентов на любом режиме инсулинотерапии, не достигших целей гликемического контроля из-за наличия гипогликемических состояний.
- Разработать унифицированную методику оценки ВГ, приемлемую для широкого использования в рутинной практике для оценки эффективности лечения и контроля заболевания, а также рисков неблагоприятных исходов СД (в т.ч. гипогликемии), 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 их комбинации) 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 обеспечения координационной, методической и образовательной деятельности необходимо создание экспертной группы, работу которой будет координировать ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России .

Предполагается, что внедрение параметра 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 с СД.

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, Ставцевой Светлане Ивановне и Литвиновой Анастасии Алексеевне за помощь при подготовке статьи (ООО «Ново Нордиск», г. Москва, Россия).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 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 Technol.* 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 K-D, Freyse E-J, Salzsieder E. Glycaemic Variability and Pancreatic ß-cell Dysfunction. *Curr Diabetes Rev.* 2012;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 e419-418. 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., Маякина 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;(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/10.1001/jama.295.14.1681
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 Blood Glucose (SMBG) Associates with Hypoglycemia Risk in Adults with Type 1 (T1D) or Type 2 Diabetes (T2D). *Can J Diabetes.* 2017;41(5):S57. doi: https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.08.154
27. Bailey T, Bhargava A, Devries JH, et al. Within-day Variability Based on 9-point Profiles Associates with Overall and Nocturnal Hypoglycemia Risk in Adults with Type 1 (T1D) or Type 2 Diabetes (T2D). *Can J Diabetes.* 2017;41(5):S7. doi: https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.08.022
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 pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state 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, Norskov 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-Carrillo DC, Munoz OM, Gomez 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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*__Анциферов Михаил Борисович__, д.м.н., профессор [__Mikhail B.Antsiferov__, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 119034, Москва, ул. Пречистенка, д. 37 [address: 37 Prechistenka street, 119034 Moscow, Russian Federation]; ORCID: https://orcid.org/000-0002-9944-2997; eLibrary SPIN: 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: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com
Зилов Алексей Вадимович, к.м.н. [Alexey V. Zilov, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3494-8011; eLibrary SPIN: 8575-1247; e-mail: azilov@hotmail.com
Майоров Александр Юрьевич, д.м.н. [Alexander Y. Mayorov, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9453-8212; eLibrary SPIN: 4275-7779; e-mail: education@endocrincentr.ru
Маркова Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор [Tatyana N. Markova, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4882-8494; eLibrary SPIN: 5914-2890; e-mail: markovatn18@yandex.ru
Демидов Николай Александрович, к.м.н. [Nikolay A. Demidov, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8289-0032, eLibrary SPIN: 7715-4508; e-mail: nicolay13@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
Лаптев Дмитрий Никитич, д.м.н. [Dmitry N. Laptev, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4316-8546; eLibrary SPIN: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru
Витебская Алиса Витальевна, к.м.н. [Alisa V. Vitebskaya, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5689-0194; eLibrary SPIN: 9857-9551; e-mail: dr.vitebskaya@mail.ru

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. 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. doi: 10.14341/DM10227

TO CITE THIS ARTICLE:

Antsiferov MB, Galstyan GR, Zilov AV, Mayorov AY, Markova TN, Demidov NA, Koteshkova OM, Laptev DN, Vitebskaya AV. 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. doi: 10.14341/DM10227