

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»**

На правах рукописи

СЕМЁНОВА ЮЛИЯ ФЕДОРОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ОЦЕНКИ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА
НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ**

3.1.19. Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор РАН
Климонтов Вадим Валерьевич

Научный консультант:

Доктор технических наук
Бериков Владимир Борисович

Новосибирск - 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Сахарный диабет 1 типа: распространенность и медико-социальная значимость проблемы	15
1.2. Методы оценки гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом	17
1.3. Параметры непрерывного мониторинга глюкозы у лиц без сахарного диабета.....	26
1.4. Анализ факторов, влияющих на параметры вариабельности гликемии у больных сахарным диабетом 1 типа.....	32
1.5. Время в гликемических диапазонах и вариабельность уровня глюкозы: ассоциации с осложнениями сахарного диабета	40
1.6. Оценка вариабельности гликемии в прогнозировании эпизодов гипогликемии у больных сахарным диабетом 1 типа	43
Заключение	52
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	53
2.1. Дизайн исследования	53
2.2. Клиническая характеристика обследованных.....	57
2.3. Методы исследования.....	62
2.3.1. Общеклинические методы	62
2.3.2. Специальные методы исследования.....	64
2.3.3. Построение моделей машинного обучения.....	67
2.4. Статистическая обработка материала	69
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	72
3.1. Референсные интервалы времени в гликемических диапазонах и вариабельности уровня глюкозы у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе	72
3.2. Параметры НМГ у здоровых людей: связь с композитным составом тела, секрецией инсулина и чувствительностью к инсулину	76

3.3 Анализ времени в гликемических диапазонах и вариабельности уровня глюкозы у больных СД 1 типа	83
3.4. Факторы, ассоциированные с высокой вариабельностью уровня глюкозы, у больных СД 1 типа	119
3.5. Методы машинного обучения в прогнозировании эпизодов ночной гипогликемии у больных сахарным диабетом 1 типа	129
ОБСУЖДЕНИЕ	133
ВЫВОДЫ	149
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	152
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	153
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	156

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет (СД) является значимым неинфекционным заболеванием человека (Global Report on Diabetes, WHO, 2016). Согласно оценке экспертов Международной Федерации диабета, общее число больных СД в мире достигло 537 миллионов человек. Ожидается, что к 2030 году число больных СД увеличится до 643 миллионов (IDF Diabetes Atlas, 2021). По данным Федерального регистра больных СД, в России зарегистрировано более 4 969 тыс. пациентов, в том числе более 277 тыс. - с СД 1 типа (<https://sd.diaregistry.ru/>). Медицинская и социальная значимость СД определяется хроническими сосудистыми осложнениями (Дедов И.И. и соавт., 2021).

Достижение и сохранение оптимального гликемического контроля - необходимое условие для предотвращения развития острых и хронических осложнений СД, повышения качества и увеличение продолжительности жизни больных. В связи с этим, разработка методов всесторонней оценки качества гликемического контроля остается одним из приоритетов в диабетологии. В настоящее время в качестве стандартного интегрального метода оценки эффективности лечения СД используется гликированный гемоглобин A1c (HbA1c). Данный показатель имеет известные ограничения: HbA1c не отражает размах колебаний уровня глюкозы, наличие эпизодов гипогликемии, может быть недостаточно информативен у больных с гемоглобинопатиями, анемией и в ряде других состояний (Дедов И.И. и соавт., 2019, 2022; Wang M. и соавт., 2021).

Вместе с тем, накапливается все больше данных о роли вариабельности уровня глюкозы (ВГ) как фактора риска осложнений СД (Климонтов В.В. и соавт., 2016; Jun J.E. и соавт., 2019; Monnier L. и соавт., 2021; Chen J. и соавт., 2022). Высокая ВГ – установленный фактор риска гипогликемии, в том числе в ночные часы (Klimontov V.V. и соавт., 2017; Zinman B. и соавт., 2018; DeVries J. и соавт., 2019). Учет ВГ необходим для правильного подбора сахароснижающей

терапии (Umpierrez G.E. и соавт., 2018; Kovatchev B. и соавт., 2019). Наибольшую проблему ВГ представляет для больных СД 1 типа, получающих базис-болюсную инсулинотерапию (DeVries J. и соавт., 2019).

Это определяет актуальность совершенствования подходов к оценке качества гликемического контроля у больных СД 1 типа с учетом параметров ВГ.

Степень разработанности темы исследования

Непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ) открыл принципиально новые возможности в оценке качества контроля гликемии у больных СД. Благодаря НМГ, появилась возможность получения большого объема данных о суточных колебаниях глюкозы, межсуточных трендах, эпизодах гипогликемии и гипергликемии (Reddy M. и соавт., 2018; Rodbard D. и соавт., 2023). В последние годы сформировались концепции времени в гликемических диапазонах и концепция ВГ, существенно изменившие методологию оценки качества контроля гликемии у пациентов с СД. Обе концепции нашли отражение в международном консенсусе по НМГ (Danne T. и соавт., 2017) и консенсусе по времени в диапазоне (Battelino T. и соавт., 2019), в российских и зарубежных клинических рекомендациях (Клинические рекомендации «СД 1 типа у взрослых» РАЭ, 2022; American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes, 2023). Данные НМГ позволяют не только оценивать, но и прогнозировать уровень глюкозы у больных СД, при этом для высокоточного прогнозирования применяют технологии машинного обучения (МО) (Mujahid O. и соавт., 2021; Kodama S. и соавт., 2021).

Вместе с тем, многие проблемы остаются нерешенными. В частности, не установлено, какой именно аспект ВГ (дисперсия значений, амплитуда колебаний, скорость изменения уровня глюкозы, эпизоды гипергликемии и гипогликемии) имеет наиболее существенное значение для формирования осложнений СД. Соответственно, нет единого мнения о том, какие из многочисленных характеристик ВГ имеют наибольшее клиническое значение. Отсутствуют

общепринятые референсные значения параметров ВГ у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. Требуется уточнить значимость различных факторов, способствующих формированию феномена высокой ВГ на фоне лечения СД 1 типа. В числе актуальных задач - совершенствование математического аппарата и компьютерных технологий для анализа флуктуаций гликемии в различные периоды суток, разработка все более надежных алгоритмов высокоточного прогнозирования колебаний глюкозы с помощью алгоритмов МО. Решение указанных задач имеет большое значение для повышения эффективности и безопасности лечения СД 1 типа.

Гипотеза исследования:

у больных сахарным диабетом 1 типа параметры вариабельности уровня глюкозы, рассчитанные по данным непрерывного мониторинга и характеризующие дисперсию значений, амплитуду колебаний, скорость изменения уровня глюкозы, отражают клинические и патофизиологические особенности заболевания, эффективность инсулинотерапии, риск сосудистых осложнений и гипогликемии.

Цель исследования:

оптимизировать подходы к оценке качества гликемического контроля у больных сахарным диабетом 1 типа на основе анализа вариабельности гликемии.

Задачи исследования

1. Установить референсные значения суточных, дневных и ночных параметров вариабельности уровня глюкозы по данным непрерывного мониторинга у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе.

2. Определить ассоциации параметров вариабельности уровня глюкозы с функцией бета-клеток, чувствительностью к инсулину и композитным составом тела у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе.

3. Оценить суточные, дневные и ночные параметры времени в гликемических диапазонах и вариабельности уровня глюкозы у больных сахарным диабетом 1 типа в зависимости от длительности заболевания, остаточной функции бета-клеток, массы и композитного состава тела, наличия осложнений и характеристик инсулинотерапии.

4. Выявить факторы, ассоциированные с высокой вариабельностью уровня глюкозы в ночные и дневные часы у больных сахарным диабетом 1 типа.

5. Разработать подходы к прогнозированию эпизодов ночной гипогликемии у больных сахарным диабетом 1 типа на основе данных непрерывного мониторинга глюкозы и алгоритмов машинного обучения.

Научная новизна

Впервые определены референсные значения основных математических индексов ВГ и показателей времени в гликемических диапазонах в разные периоды суток (ночные и дневные часы) у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. Показано, что среди лиц с нормальной толерантностью к глюкозе лица с избыточной массой тела имеют более высокий среднесуточный уровень глюкозы, а также более высокие значения индексов, чувствительных к гипергликемии (HBGI, J-индекс, CONGA), по сравнению с лицами с нормальной массой тела. Выявлены положительные корреляции общей массы жировой ткани (ЖТ), массы ЖТ на туловище и в центральной области живота со среднесуточным уровнем глюкозы и отрицательные – со временем в диапазоне гипогликемии (Time Below Range, TBR), индексом M-value. Установлена отрицательная корреляция между массой ЖТ и коэффициентом вариации (CV). Показаны ассоциации между параметрами НМГ, уровнем инсулина натощак и индексом НОМА-β.

Получены новые данные о вкладе клинических факторов (длительность СД, остаточная функция бета-клеток, наличие ожирения, особенности инсулинотерапии) в формирование суточной динамики глюкозы у больных СД 1 типа. Показано, что меньшая (до 5 лет) длительность заболевания ассоциирована с лучшими показателями времени в целевом диапазоне, а наличие остаточной секреции инсулина (определяемого уровня С-пептида натощак и/или после еды) ассоциировано с более низкими значениями индексов, отражающих гипергликемию и ВГ. Больные СД 1 типа с избыточной массой тела имеют более высокие значения параметров НМГ, отражающих гипергликемию и более низкие значения параметров, отражающих гипогликемию. Пациенты на постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ), по сравнению с больными, получающими лечение в режиме многократных инъекций инсулина (МИИ), имеют лучшие показатели времени в целевом диапазоне (Time in Range, TIR), а также индексов ВГ.

Впервые идентифицированы клинические факторы риска высокой дисперсии значений глюкозы, высокой амплитуды колебаний и скорости изменений уровня глюкозы у больных СД 1 типа. Показано, что высокая ВГ, оцененная по этим характеристикам, ассоциирована с нормальной или пониженной массой тела, отсутствием остаточной секреции инсулина, сохранной функцией почек, терапией в режиме МИИ, применением супрафизиологических доз инсулина, нецелевыми значениями HbA1c.

Показано, что наличие микрососудистых осложнений (диабетической ретинопатии (ДР), нефропатии (ДН), кардиоваскулярной автономной нейропатии (КАН)) у больных СД 1 типа ассоциировано с более высокими значениями параметров НМГ, отражающих гипергликемию, в то время как нарушенное распознавание гипогликемии (НРГ) ассоциировано с высокими значениями ВГ и низкими значениями TIR.

Разработан метод высокоточного прогнозирования ночной гипогликемии (НГ) у больных СД 1 типа в режиме реального времени на основе параметров НМГ, клинических данных и алгоритмов МО, включая «случайный лес» (Random

Forest, RF), логистическую линейную регрессию с регуляризацией (Logistic Linear Regression with Lasso regularization, LogRLasso) и искусственную нейронную сеть (Artificial Neural Networks, ANN). Впервые исследована результативность включения в модели широкого набора клинических данных и параметров ВГ, рассчитанных на основе данных НМГ, а также применение методов сэмплинга (балансировки выборки), для повышения точности прогноза гипогликемии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы состоит в выявлении факторов, оказывающих влияние на суточные флуктуации уровня глюкозы у здоровых лиц и у пациентов с СД 1 типа. Показано влияние функции бета-клеток, чувствительности к инсулину, особенностей композитного состава тела (КСТ) на суточную динамику гликемии у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. Описаны особенности суточной динамики уровня глюкозы в дневные и ночные часы у больных СД 1 типа в зависимости от длительности заболевания, остаточной функции бета-клеток, наличия ожирения, хронических осложнений СД, режима инсулинотерапии. Уточнено клиническое значение времени в гликемических диапазонах и математических индексов ВГ как факторов, ассоциированных с хроническими осложнениями СД. Разработаны новые подходы к прогнозированию НГ в режиме реального времени у больных СД 1 типа на основе параметров ВГ и алгоритмов МО.

Практическая значимость работы состоит в оптимизации подходов к оценке качества гликемического контроля у больных СД 1 типа на основе анализа ВГ. Разработана компьютерная программа для углубленного анализа данных НМГ (*CGMEX*, свидетельство о государственной регистрации RU 2021616872), позволяющая рассчитывать параметры времени в диапазонах в разное время суток, вычислять индексы ВГ, характеристики эпизодов гипо- и гипергликемии. Определены референсные значения дневных и ночных параметров ВГ у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. Идентифицированы факторы,

ассоциированные с достижением/недостижением целевых значений времени в целевом диапазоне и ВГ (по CV). Выделены факторы, ассоциированные с высокой ВГ у больных СД 1 типа. Показана значимость супрафизиологических доз инсулина как фактора риска высокой ВГ. Установлены преимущества режима ППНН перед режимом МНН по влиянию на параметры ВГ. Идентифицированы характеристики гликемического контроля, которые в наибольшей степени ассоциированы с развитием ДР, ДН, КАН и НРГ. Разработан метод высокоточного прогнозирования НГ у больных СД 1 типа в режиме реального времени на основе параметров НМГ, клинических данных и алгоритмов МО. Для практического здравоохранения разработаны рекомендации по анализу данных НМГ с учетом оценки ВГ.

Методология и методы диссертационного исследования

Исследовательская деятельность была направлена на получение данных о характеристиках динамики уровня глюкозы в разное время суток у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе и у больных СД 1 типа на инсулинотерапии. Работа выполнена как одномоментное одноцентровое сравнительное исследование. Объект исследования: лица с нормальной толерантностью к глюкозе без ожирения и больные СД 1 типа на базис-болюсной инсулинотерапии (основная группа). В группу с нормальной толерантностью к глюкозе включено 50 человек, в основную группу - 400. Всем участникам исследования проведено детальное клинико-лабораторное исследование в условиях научно-исследовательской клиники, включавшее НМГ, исследование HbA_{1c}, оральный глюкозотолерантный тест (ОГГТ, у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе), исследование уровня С-пептида и инсулина, КСТ, скрининг/мониторинг осложнений СД (в основной группе). Предмет исследования: суточные, дневные и ночные параметры времени в гликемических диапазонах, параметры ВГ, параметры эпизодов гипогликемии и гипергликемии, рассчитанные по данным НМГ (всего 156 параметров); параметры ОГГТ;

параметры КСТ; стандартные клинико-лабораторные параметры (у больных СД, всего 149 параметров).

Положения, выносимые на защиту

1. Параметры variability уровня глюкозы у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе выше в дневные часы, чем в ночные, и ассоциированы с массой тела, массой и распределением жировой ткани, секрецией инсулина.

2. На variability уровня глюкозы и время в целевом диапазоне у больных сахарным диабетом 1 типа оказывают влияние: длительность сахарного диабета, наличие остаточной секреции инсулина, масса тела, функция почек, режим инсулинотерапии, дозы инсулина.

3. Алгоритмы машинного обучения (прежде всего Random Forest), оперирующие данными непрерывного мониторинга глюкозы и клиническими данными, обеспечивают высокоточное прогнозирование эпизодов ночной гипогликемии в режиме реального времени у больных сахарным диабетом 1 типа.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с паспортом специальности 3.1.19. Эндокринология, п. 5 – Разработка научных, методологических и клинических подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, других методов исследования и современных технологий.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Обоснованность и достоверность результатов проведенного исследования

определяется соответствием дизайна поставленным целям и задачам, достаточным объемом выборок, качественным и полным обследованием участников исследования, применением актуальных методов исследования и статистического анализа данных, включая технологии искусственного интеллекта.

Работа выполнена в рамках проекта «Разработка персонализированных подходов к анализу вариабельности гликемии у больных сахарным диабетом 1 типа на основе математических методов и искусственного интеллекта», поддержанного грантом Российского научного фонда (№15-20-00057).

Проведение исследования одобрено этическим комитетом НИИКЭЛ - филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 158 от 01.06.2020 г.).

Апробация результатов диссертационного исследования состоялась на заседании научно-медицинского совета НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН 16.05.2023 г. (протокол №5 от 16.05.2023 г.).

Публикации результатов исследования. Основные результаты диссертационного исследования изложены в 21 печатной работе. По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации, 12 публикаций в журналах, индексируемых в Scopus и/или Web of Science. Написана глава в монографии, изданы методические рекомендации по анализу вариабельности гликемии.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференции по передовым технологиям и лечению диабета (Advanced Technologies & Treatments for Diabetes Conference, Барселона/онлайн, 27-30 апреля 2022), на 81-й научной сессии Американской диабетической ассоциации (онлайн, 25-29 июня 2021), на 57 конгрессе Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (онлайн, 28 сентября – 1 октября 2021), на XII международной мультikonференции «Биоинформатика регуляции геномов и структурная/системная биология» (BGRS/SB-2020, Новосибирск, 6-10 июля 2020), XXVIII Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием

«Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (Москва, 5–8 сентября 2022), на конференциях по диагностике и лечению сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21-м веке: от теории к практике» (Москва, 23–24 сентября 2021, почетная грамота за лучший постерный доклад; Москва, 7–8 сентября 2022), на IV и V Российской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет: от мониторинга к управлению» (Новосибирск, онлайн, 26-27 мая 2021, 19-20 апреля 2023), на конференции «Фундаментальные исследования в эндокринологии: Современная стратегия развития и технологии персонализированной медицины» (Новосибирск, 26-27 ноября 2020), на Урало-Сибирской конференции по вычислительным технологиям в когнитивных науках, геномике и биомедицине (Ural-Siberian Conference on Computational Technologies in Cognitive Science, Genomics and Biomedicine (CSGB), Новосибирск – Екатеринбург / онлайн, 4-8 июля 2022).

Внедрение результатов исследования

Данные исследования внедрены в учебный процесс на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», на кафедре внутренних болезней Института медицины и психологии В. Зельмана ФГАОУ ВО «Новосибирский государственный национальный исследовательский университет». Материалы исследования включены в методические рекомендации для врачей «Анализ вариабельности гликемии» (ИПЦ НГУ, 2022). Полученные результаты используются в работе эндокринологического и консультативного отделений клиники НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН.

Личный вклад автора

Автор участвовала в разработке дизайна, формулировке цели и задач работы. Автором самостоятельно проведен анализ литературных данных, отбор и клиническое обследование участников исследования, выполнены специальные инструментальные исследования (установка систем и анализ данных НМГ), статистическая обработка и анализ полученных данных. Разработка программы экспертного анализа данных НМГ и моделей прогноза гипогликемии проводилась совместно с д-ром техн. наук В.Б. Бериковым, Р.М. Козинец, канд. техн. наук О.А. Кутненко.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 155 страницах, содержит 49 таблиц, 12 рисунков. Список литературы содержит 250 источников, из них 34 – на русском языке.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Сахарный диабет 1 типа: распространенность и медико-социальная значимость проблемы

Глобальная медицинская, социальная и экономическая проблема - СД. По результатам оценки экспертов Международной Диабетической Федерации (IDF) общее число больных СД в мире составило 537 миллионов человек в 2021 году, согласно прогнозам, к 2030 году это число увеличится до 643 миллионов, а в 2045 году достигнет 783 миллионов человек (IDF Diabetes Atlas, 2021).

Сахарный диабет 1 типа - наиболее тяжелая форма заболевания с абсолютной недостаточностью инсулина. Согласно отчету IDF, в 2022 году было зарегистрировано 530 тысяч новых случаев с СД 1 типа, из них 201 тысяча диагностирована у лиц моложе 20 лет (IDF-T1D-Index-Report, 2022). Число больных СД 1 типа в возрасте до 19 лет составило более 1,2 миллиона человек (IDF Diabetes Atlas, 2021). Общая численность больных СД, зарегистрированных в Федеральном регистре СД Российской Федерации, на 01.01.2021 составила 4 799 552 человек (3,23% всего населения страны), из них пациентов с СД 1 типа — 265,4 тысяч (Дедов И.И. и соавт., 2021).

По данным IDF, в 2021 году примерно 6,7 миллиона взрослых в возрасте 20–79 лет умерли от диабета или его осложнений. Примерно треть (32,6%) всех смертей при СД возникает у лиц трудоспособного возраста (IDF Diabetes Atlas, 2021). Согласно данным Российского федерального регистра больных СД, в 2020 г. зарегистрировано 3932 случая смерти пациентов с СД 1 типа, смертность составила 2,7/100 тыс. населения. Ведущей причиной смерти являлась патология системы кровообращения (инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, хроническая сердечно-сосудистая недостаточность и острые сердечно-сосудистые события). Доля пациентов с СД 1 типа, умерших от острых и хронических осложнений диабета (комы, гангрены, терминальная стадия ДН)

составила 9,4%. Средняя длительность заболевания на момент смерти пациентов с СД 1 типа составляет 19 лет (Дедов И.И. и соавт., 2021).

Хронические осложнения СД ухудшают прогноз и качество жизни при данном заболевании. Данные федерального регистра больных СД свидетельствуют о высокой распространенности осложнений у больных СД 1 типа: распространенность диабетической полинейропатии (ДПН) составляет 43,3%, ДН - 25,9%, ДР - 31,7% (Дедов И.И. и соавт., 2021). При выборочных скрининговых исследованиях в субъектах РФ обнаруживается еще более высокая частота осложнений: по результатам работы мобильного медицинского центра, частота ДР составила 62-72,7%, ДН - 38,3-43,8%, ДПН - 61-62,8%, синдрома диабетической стопы (СДС) - 5-13,6% (Викулова О.К. и соавт., 2021).

Очевидна связь между качеством гликемического контроля и риском осложнений СД. В таких значимых исследованиях, как Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) и Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), доказано, что достижение целевого уровня HbA_{1c} у больных СД 1 типа, находящихся на интенсивной инсулинотерапии, связано со снижением риска микрососудистых осложнений, сердечно-сосудистых событий и увеличением продолжительности жизни (Rosa L.C. и соавт., 2019; Vebu I. и соавт., & DCCT/EDIC Research Group, 2020). Однако в реальной клинической практике процент пациентов, достигающих хороших показателей гликемического контроля, по-прежнему остается невысоким. По данным национального регистра СД, доля больных СД 1 типа с HbA_{1c} <7% в России составляет 36,9%, при этом 18,7% больных имеют HbA_{1c} ≥9% (Дедов И.И. и соавт., 2021).

Улучшение гликемического контроля без увеличения риска гипогликемии является приоритетной задачей в оптимизации лечения СД 1 типа (Batellino T. и соавт., 2019). Гипогликемия остается значимым препятствием в управлении СД. В исследовании SWITCH 1 частота симптомной гипогликемии у больных СД 1 типа на разных базальных инсулинах составила от 2200,9 до 2462,7 эпизодов на 100 пациентов-лет (Lane W. и соавт., 2017). В исследовании Pedersen-Bjergaard U. и соавт., частота тяжелой гипогликемии составила в среднем 0,7 эпизода на

пациента в год (Pedersen-Vjergaard U. и соавт., 2022). Повторные эпизоды тяжелой гипогликемии приводят к НРГ, которое, по разным оценкам, формируется у 12,9–63,0% больных СД 1 типа. Данное осложнение, в свою очередь, является важнейшим фактором риска тяжелой гипогликемии (Климонтов В.В., 2018).

Таким образом, СД 1 типа остается важной медико-социальной проблемой. Значительная распространенность заболевания, частота осложнений и недостаточная эффективность лечения определяют необходимость поиска новых методов оценки и управления гликемическим контролем при СД 1 типа.

1.2. Методы оценки гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом

Гликированный гемоглобин A1c. В настоящее время основным показателем в оценке гликемического статуса является HbA1c (Клинические рекомендации «СД 1 типа у взрослых» РАЭ, 2022; Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД, 2022; American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes, 2023). В многочисленных исследованиях доказана значимость HbA1c как маркера гликемического контроля, риска диабетических осложнений и смертности при СД.

В исследовании DCCT показано, что больные СД 1 типа с более низким уровнем HbA1c, находящиеся на интенсивной инсулинотерапии, имеют меньший риск развития и более медленные темпы прогрессирования ДР, ДН и ДПН, в сравнении с пациентами с менее жесткими целями лечения (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993). По результатам наблюдательной фазы данного исследования EDIC, отмечен длительный положительный эффект интенсивного лечения СД 1 типа на темпы прогрессирования ДН и ДР, несмотря на отсутствие значимых различий в уровне HbA1c между группами пациентов через 8 и 17 лет после окончания активной фазы исследования (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group et al., 2000, 2014; Writing Team for the DCCT/EDIC Research Group,

2003;). Такой длительный устойчивый эффект на прогрессирование осложнений СД связывают с феноменом «метаболической памяти» (Черников А.А. и соавт., 2017). Распространенность и частота ДПН, КАН оставалась значительно ниже в группе интенсивной терапии DCCT по сравнению с группой традиционной терапии в течение 13–14 лет (Martin, CL., DCCT/EDIC Research Group., 2014). Результаты 30-летнего наблюдения в рамках исследований DCCT и EDIC показали, что, несмотря на сглаживание различий по HbA1c между группой интенсивного и традиционного лечения ($7,8 \pm 0,9\%$ и $8,2 \pm 0,9\%$ соответственно, $p < 0,0001$), у пациентов с СД 1 типа на интенсивной терапии частота сердечно-сосудистых осложнений была меньше на 30% ($p=0,016$), нефатального инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых причин - на 32% ($p=0,07$) (Writing Team for the DCCT/EDIC Research Group, 2016).

Уровень HbA1c хорошо известен как обязательный параметр гликемического контроля и индикатор материнских и неонатальных осложнений у беременных с СД (American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2021). В настоящее время определены строгие целевые уровни HbA1c у женщин с СД, планирующих беременность или беременных (Meek C. и соавт., 2021). Достижение целевого показателя HbA1c во время беременности ассоциировано с лучшими перинатальными исходами (Tundidor D. и соавт., 2021).

Накапливается все больше данных о том, что не только средний уровень, но и вариабельность HbA1c является фактором риска сосудистых осложнений у больных СД 1 типа. В многолетнем многоцентровом наблюдательном исследовании Finnish Diabetic Nephropathy Study (FinnDiane) было показано негативное влияние вариабельности уровня HbA1c на риск развития ДН, ДР и сердечно-сосудистых заболеваний у 2107 больных СД 1 типа (все $p < 0,001$) (Waden J. и соавт., 2009; Nietala K. и соавт., 2013). Последующие данные этого исследования показали, что уровень HbA1c связан с заболеванием периферических артерий, а значительная вариабельность HbA1c ассоциирована с высокой смертностью у пациентов с длительностью заболевания более 50 лет

(Harjutsalo V. и соавт., 2021). В ходе observationalного исследования, включавшего 6048 пациентов с СД 1 типа, показана прямая связь изменчивости уровня HbA1c с более высокой смертностью (Walker G. и соавт., 2017).

Представленные исследования свидетельствуют о неоспоримой значимости HbA1c как маркера гликемического контроля. Вместе с тем, данный показатель дает представление лишь о среднем уровне глюкозы за последние 2–3 месяца и не несет информацию о степени изменчивости гликемии.

Самоконтроль глюкозы крови. Одним из традиционных методов оценки гликемического контроля остается самоконтроль глюкозы крови (СГК). Данный метод в настоящее время является необходимым элементом для оценки качества гликемического контроля, эффективности проводимого лечения. В действующих алгоритмах даны рекомендации по проведению СГК и индивидуальным целевым значениям глюкозы крови (Дедов И.И. и соавт., 2022; 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD, 2020; American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes, 2023). Результаты СГК представляют собой значение гликемии в конкретно измеренной точке и могут быть использованы для принятия терапевтических решений. Однако полученные данные СГК не дают информацию об изменчивости уровня глюкозы, наличии эпизодов гипогликемии. Важным для правильной интерпретации результатов СГК является структурность проведения измерений и приверженность пациента (Петунина Н.А. и соавт., 2018; Lv W. и соавт., 2021). Имеются данные о эффективности СГК, как метода мониторинга компенсации СД 1 типа, при соблюдении алгоритма измерений и терапевтического обучения пациентов (Самойлова Ю.Г. и соавт., 2023). В настоящее время ведутся разработки стандартизированного подхода к оценке данных СГК с возможным определением ВГ и показателей времени в диапазонах по полученным данным (Анциферов М.Б. и соавт., 2021; Демидов Н.А. и соавт., 2021; Судницына А.С. и соавт., 2021).

Непрерывный мониторинг глюкозы. Наиболее полный анализ и всесторонняя оценка гликемического контроля стала наиболее возможной с развитием и

совершенствованием технологий НМГ. С момента возникновения прототипа технологии в 70-х годах прошлого века, достигнут значительный прогресс в разработке систем НМГ. Современные системы характеризуются высокой точностью измерений, имеют компактные размеры и небольшую массу, достаточно продолжительный срок жизни биосенсоров, некоторые системы не требуют калибровки, создаются улучшенные программные продукты для обработки данных, у большинства систем имеется возможность дистанционной передачи данных.

Технологии НМГ по принципу работы биосенсора подразделяются на неинвазивные, малоинвазивные и инвазивные. В неинвазивном мониторинге отсутствует травматизация кожных покровов, детекция глюкозы происходит в биожидкостях: пот, слюна, слезная жидкость, либо трансдермально. Малоинвазивные системы подразумевают размещение сенсора на поверхности тела, проникновение в кожу при этом не осуществляется или производится на минимальную глубину. При использовании инвазивных систем сенсор имплантируется в подкожную клетчатку (Тарасов Ю.В. и соавт., 2015; Villena Gonzales W. и соавт., 2019). Технологии неинвазивного или малоинвазивного НМГ, определяющих уровень глюкозы трансдермально в интерстициальной жидкости, в поте, слюне, слезной жидкости, эмали зубов, в выдыхаемом воздухе продолжают активно совершенствоваться, однако пока не вошли в широкую клиническую практику (Bruen D. и соавт., 2017). В настоящее время преимущественно используются системы инвазивного НМГ. Последние, в свою очередь, разделяют на предназначенные для профессионального (ретроспективного, «слепого») и пользовательского (персонального) НМГ. Системы профессионального НМГ постоянно собирают информацию о содержании глюкозы в интерстициальной жидкости, но не отображают их в режиме реального времени, данные предоставляются после снятия системы, ретроспективно. Данный вид мониторинга дает информацию о трендах уровня глюкозы, без их влияния на поведение больного (Galindo R.J. и соавт., 2020). Системы для НМГ в «слепо» режиме в настоящее время применяются редко,

предпочтение отдается пользовательскому (персональному) НМГ. Пользовательский НМГ включает мониторинг в режиме реального времени (НМГ-РВ) и мониторинг с периодическим сканированием данных, или флэш-мониторинг (Christiansen M.P. и соавт., 2017; Edelman S.V. и соавт., 2018; Abraham S.B. и соавт. 2021). Многие инсулиновые помпы также используются в системах НМГ-РВ. В России для этой цели обычно применяются помпы Medtronic MiniMed Paradigm Real-Time MMT-722/522, MMT-754, 640G (ММТ 1751), 780G (Medtronic, США). Для флэш-мониторинга уровня глюкозы применяются системы FreeStyle Libre, FreeStyle Libre 2, FreeStyle Libre 3 (Abbott, США) (Lee I. и соавт., 2021; Zafar H. и соавт., 2022; <https://www.medtronic-diabetes.com/ru-RU/carelink>; <https://www.librelinkup.ru>; <https://www.libreview.ru>).

В настоящее время НМГ – важное дополнение к традиционному СГК с помощью глюкометра. Согласно действующим Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД, НМГ может быть проведен в следующих клинических ситуациях: уровень HbA_{1c} >7,5% или выше другого индивидуального целевого показателя; более одного эпизода тяжелой гипогликемии в течение года; наличие частых эпизодов легкой гипогликемии; НРГ; высокая ВГ (Дедов И.И. и соавт., 2022). Технологии НМГ открыли возможности для вычисления большого количества математических метрик, описывающих колебания уровня глюкозы. Вместе с тем, была актуализирована проблема стандартизации отчетов НМГ и выбора наиболее важных критериев для клинической практики и научных исследований. В 2012 г. были предложены первые рекомендации по стандартизации отчетов НМГ и определен целевой диапазон глюкозы 3,9–10 ммоль/л (70–180 мг/дл) (Bergenstal R. и соавт., 2013). В международном консенсусе 2017 г. структурированы рекомендации по оценке гликемических диапазонов, внедрено понятие времени в диапазоне выше целевого (Time Above Range, TAR), времени в диапазоне ниже целевого (Time Below Range, TBR) и времени в целевом диапазоне (Time in Range, TIR), выбраны критерии для оценки ВГ. Целевой диапазон значений для расчета TIR устанавливается в пределах 3,9–10 ммоль/л (70–180 мг/дл), для определенных

групп больных, данный диапазон может быть изменен: 3,9–7,8 ммоль/л (70–140 мг/дл). Диапазоны ниже и выше целевого делятся на 2 уровня: диапазон 3,0–3,8 ммоль/л включительно соответствует гипогликемии 1-го уровня (L-1), диапазон <3 ммоль/л – гипогликемии 2-го уровня (L-2); диапазон гипергликемии 10,1–13,9 ммоль/л включительно соответствует гипергликемии 1-го уровня, >13,9 ммоль/л – гипергликемии 2-го уровня (Danne T. и соавт., 2017). В 2019 г. был принят следующий консенсус, где сформулированы рекомендации по выбору целевых значений времени в диапазонах у разных категорий больных СД (Таблица - 1.2.1).

Таблица 1.2.1 - Целевые значения времени в диапазонах у больных сахарным диабетом

Категории больных СД	TIR, %	TAR L-1, %	TAR L-2, %	TBR L-1, %	TBR L-2, %
Пациенты с СД1* и СД2 (без факторов риска)	3,9–10 ммоль/л > 70%	> 10,0 ммоль/л <25%**	> 13,9 ммоль/л <5%	<3,9 ммоль/л <4%***	<3,0 ммоль/л <1%
Пациенты с СД1 и СД2 (пожилой возраст и/или с факторами риска)	3,9–10 ммоль/л > 50%	> 10,0 ммоль/л <50%	> 13,9 ммоль/л <10%	<3,9 ммоль/л <1%	-
Пациентки с СД1 и беременностью‡	3,5–7,8 ммоль/л > 70%	> 7,8 ммоль/л <25%	-	<3,5 ммоль/л <4%***	<3,0 ммоль/л <1%
Пациентки с СД2 и беременностью или пациентки с гестационным диабетом§	3,5–7,8 ммоль/л	> 7,8 ммоль/л	-	<3,5 ммоль/л	<3,0 ммоль/л

Примечание – * - для возраста <25 лет, если целевой показатель HbA1c составляет 7,5%, необходимо установить TIR примерно на 60%; ** - включая значения глюкозы >13,9%; *** - включая значения глюкозы <3%; ‡ - уровень глюкозы физиологически ниже во время беременности; § - процентное соотношение TIR основано на ограниченных доказательствах. Необходимы дополнительные исследования.

Рекомендовано использовать данные НМГ, прежде всего TIR, как инструмент для принятия решений по коррекции терапии. У большинства пациентов целесообразно применять пошаговый подход к оптимизации гликемического контроля, основанный на времени в диапазонах (Battelino T. и соавт., 2019).

Время в гликемических диапазонах. В последние годы накапливаются данные о значимости TIR как инструмента оценки контроля углеводного обмена у больных СД (Суплотова Л.А. и соавт., 2021). По обобщенным данным 18 исследований (анализировались данные пациентов с СД 1 и 2 типа, n=1137), отмечена значимая отрицательная корреляция между TIR и HbA1c: снижение TIR на каждые 10% соответствовало увеличению HbA1c на 0,8% (Vigersky R. и соавт., 2019). Показано, что линейная зависимость между TIR и средним уровнем глюкозы сохраняется в достаточно широком диапазоне (4,4–12,2 ммоль/л). Данная связь более значимая, когда медианный уровень глюкозы близок к 6,7 ммоль/л (Rodbard D. и соавт., 2020).

В проспективном исследовании, включавшем пациентов с СД 1 типа на ППИИ с функцией НМГ-РВ, более низкие значения TIR были связаны с наличием микрососудистых осложнений и риском госпитализации по поводу гипогликемии или кетоацидоза (El Malahi A. и соавт., 2022). В другом исследовании было показано, что увеличение TIR после перевода больных СД 1 типа на ППИИ с НМГ-РВ связано со снижением альбуминурии (Ranjan A. и соавт., 2020). У беременных женщин с СД 1 типа величина TIR на поздних сроках гестации имела обратную связь с риском макросомии; TIR на всех сроках беременности имел обратную связь с риском неонатальных осложнений (Kristensen K. и соавт., 2019). У пациенток с TIR менее 70% чаще наблюдались осложнения с артериальной гипертензией во время беременности (Fishel Bartal M. и соавт., 2023). В масштабном когортном исследовании (Китай, n=6625), длившемся почти 7 лет, выявлено, что риск смерти от любых причин и от сердечно-сосудистых заболеваний был обратно связан с начальным значением TIR (Lu J. и соавт., 2021).

Показатели времени в гликемических диапазонах используются в клинических исследованиях для оценки эффективности и безопасности терапии СД. В одном из рандомизированных исследований (США), было показано, что при использовании НМГ более 6 месяцев, достигаются лучшие значения TIR у больных СД 2 типа на базальном инсулине, чем при СГК (59% и 43% соответственно, $p < 0,001$) (Martens T. и соавт., 2021). По результатам многоцентрового рандомизированного исследования, в котором проведено сравнение безопасности ППИИ с гибридной системой замкнутого контура и ППИИ с функцией НМГ у детей с СД 1 типа, было показано, что ППИИ с замкнутым контуром явилась более эффективной и безопасной; на данной терапии были достигнуты лучшие показатели TIR и TAR на 8,7% и 8,5% соответственно ($p < 0,001$) (Ware J. и соавт., 2022).

Показатели TIR, TAR, TBR используются как первичные или вторичные конечные точки в клинических исследованиях лекарственных препаратов, применяемых для лечения СД. Примером может служить исследование SWITCH PRO, в котором анализировали время в диапазоне при терапии инсулином деглудек 100 ЕД/мл и инсулином гларгин 100 ЕД/мл у пациентов с СД 2 типа (Goldenberg R.M. и соавт., 2021). В исследовании InRange проведен многосторонний анализ эффективности и безопасности инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина деглудек 100 ЕД/мл в лечении взрослых больных СД1, в качестве первичной точки оценивался TIR (Battelino T. и соавт., 2023).

Важным является вопрос о методе расчета TIR, сопоставимы ли показатели TIR, рассчитанные по данным НМГ и СГК. В недавнем обзоре приведены результаты таких работ (Суплотова Л.А. и соавт., 2022).

Таким образом, параметры времени в гликемических диапазонах являются перспективными показателями качества гликемического контроля у больных СД.

Вариабельность уровня глюкозы. Благодаря НМГ активно изучается феномен ВГ, как не менее важный элемент оценки гликемического контроля. Первые труды, изучающие ВГ и её роль в развитии осложнений диабета, появились в середине XX века, первые индексы ВГ появились в 1960-х гг. В

настоящее время предложено несколько десятков математических индексов, характеризующих различные аспекты ВГ. Некоторые из этих индексов оценивают дисперсию значений глюкозы: CV (Coefficient of Variation), стандартное отклонение (SD, Standard Deviation). Индекс средней амплитуды колебаний гликемии (MAGE, Mean Amplitude of Glucose Excursions) дает представление о амплитуде колебаний. В узком смысле ВГ характеризуют индексы среднечасовой скорости изменения гликемии (MAG, Mean Absolute Glucose) и лабильности (LI, Lability Index). Ряд математических индексов более чувствительны преимущественно к гипергликемии: индекс CONGA (Continuous Overlapping Net Glycemic Action), индекс риска гипергликемии (HBGI, High Blood Glucose Index), M-value, J-индекс. Индекс риск гипогликемии (LBGI) чувствителен к гипогликемии (Климонтов В.В. и соавт., 2022).

В международном консенсусе по анализу НМГ в качестве основного показателя ВГ указан CV, значения показателя $>36\%$ рассматриваются как признак нестабильного уровня глюкозы (Danne T. и соавт., 2017). По результатам рабочей встречи российских экспертов по вопросу «Актуальные проблемы вариабельности гликемии как нового критерия гликемического контроля и безопасности терапии сахарного диабета» было рекомендовано применять параметры ВГ как дополнительный критерий гликемического контроля и эффективности проводимого лечения у больных СД 1 типа и 2 типа (Анциферов М.Б. и соавт., 2019).

С целью оценки среднесрочной ВГ может использоваться определение фруктозамина (ФА), гликированного альбумина в динамике (Безденежных Н. А. и соавт., 2017). У больных СД 1 типа выявлена прямая корреляция уровнями гликированных белков в сыворотке крови и TIR (Ohigashi M. и соавт., 2021). В действующих Алгоритмах специализированной помощи имеется рекомендации по исследованию ФА в случае некоторых состояний, которые могут повлиять на достоверность HbA_{1c} (Дедов И.И. и соавт., 2022).

Среднесрочным индикатором контроля гликемии является 1,5-ангидроглицитол, чувствительный к гипергликемии, отражает колебания

глюкозы за 1–2 недели до исследования. Когда уровень глюкозы в плазме крови превышает почечный порог для глюкозы, уровень 1,5-ангидроглюцитола в плазме падает за счет ингибирования его реабсорбции глюкозой. Ограничением для использования данного биомаркера может быть почечный канальцевый ацидоз, терминальная стадия почечной недостаточности, ренальная глюкозурия, применение некоторых лекарственных препаратов (Климонтов В.В. и соавт., 2020).

Таким образом, современные технологии мониторинга глюкозы и математического анализа колебаний гликемии позволяют дать подробную характеристику качества гликемического контроля у больных СД.

1.3. Параметры непрерывного мониторинга глюкозы у лиц без сахарного диабета

Появление метода НМГ позволило изучать колебания уровня глюкозы не только у больных СД, но и у здоровых лиц. Изучение динамики глюкозы у лиц с нормальной толерантностью к углеводам важно, как для понимания закономерностей регуляции гомеостаза глюкозы в различных физиологических состояниях, так и для установления нормативных (референсных) значений параметров НМГ.

В таблице 1.3.1 представлены результаты первых исследований, в которых оценивались различные параметры НМГ у лиц без СД (Mazze R.S. и соавт., 2008; Zhou J. и соавт., 2009; Nomura K. и соавт., 2011; Hill N.R. и соавт., 2011; Hanefeld M. и соавт., 2014). Как видно из таблицы, цифровые значения параметров НМГ варьировали в разных исследованиях.

В одном из недавних исследований проанализированы результаты НМГ у 153 здоровых участников в возрасте от 7 до 80 лет. У большинства обследованных среднесуточный уровень глюкозы составил 5,4–5,5 ммоль/л (за исключением лиц старше 60 лет, у которых средний уровень глюкозы сенсора составил 5,8 ммоль/л). Величина TIR в диапазоне 3,9–7,8 ммоль/л составила 96%.

Таблица 1.3.1 – Параметры НМГ у лиц без СД
 [Климонтов В.В., Мякина Н.Е., 2016, с изменениями]

Исследование	Mazze R.S.	Zhou J.	Nomura K.	Hill N.	Hanefeld M.
Год исследования	2008	2009	2011	2011	2014
Количество участников	n=32	n=434	n=29	n=70	n=28
Пол, м/ж	11/21	213/221	25/4	39/39	13/15
Возраст, лет	44±13	43 ± 14	38 ± 6,9	27,9 ± 5,2	55-70
Длительность НМГ, дни	28±4 дн.	3 дн.	2 дн.	3 дн.	2 дн.
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	5,67±0,39	5,8 ± 0,6	6,4 ± 0,8	5,1 ± 0,5	5,84 ± 0,52
SD, ммоль/л	1,0±0,22	0,78 ± 0,32	1,2 ± 0,4	1,5 ± 0,7	0,85 ± 0,32
MAG, ммоль/л*час	0,17±0,05	-	-	1,3 ± 0,4	-
MAGE, ммоль/л	-	-	2,3 ± 0,8	1,4 ± 0,7	1,6 ± 0,69
J-индекс, (ммоль/л) ²	-	-	19 ± 4,5	14,3±4,7	-
HBGI	-	-	0,5 (0,3; 1,0)	0,2±3,8	-
LBGI	-	-	0,4 (0,2; 1,4)	3,1±1,9	-
ADRR	-	-	4,6 (2,6; 7,3)	0,5±4 ,1	-
GRADE	-	-	3,0±1,3	0,4±2,1	-
CV, %	-	-	19,6 (11,9; 23,8)	29,4	-
CONGA	-	-	1,1±0,4 (24 ч)	4,6±0,5 (2 ч)	-
AUC 24 ч	-	-	155±19	-	-
% времени в диапазоне 3,9–7,8 ммоль/л	93±5	-	-	-	-
% времени в диапазоне > 7,8 ммоль/л	4±4	муж.4,2±5,9 жен.4,0±5,7	16 (5; 27)	-	5,7 ± 6,6

Продолжение таблицы 1.3.1

Исследование	Mazze R.S.	Zhou J.	Nomura K.	Hill N.	Hanefeld M.
Год исследования	2008	2009	2011	2011	2014
% времени в диапазоне >10,0 ммоль/л	0,2±0,5	-	0 (0;1)	-	-
% времени в диапазоне <3,9 ммоль/л	-	муж. 2,7±6,1; жен. 2,1 ± 4,4	-	-	-
LI, ммоль/л) ² /ч	-	-	-	0,4 ± 2,2	-
MODD, ммоль/л	-	-	1,3 ± 0,5	0,8 ± 1,4	-
M-value, ммоль/л	-	-	7,3 ± 3,2	4,7 ± 3,8	-

Примечание – Данные представлены как среднее ± SD, или как медиана (25-й; 75-й процентиль).

Время, проведенное в диапазоне более 7,8 ммоль/л - 2,1% (в среднем 30 мин в сутки), а время, проведенное с уровнем глюкозы <3,9 ммоль/л - 1,1% (15 мин/сут). Величина CV составила 17 ± 3% (Shah V.N. и соавт., 2019).

В другом исследовании, проведенном в детской популяции (n=39, здоровые дети), средний уровень глюкозы составил 5,7 ммоль/л, TIR в диапазоне 3,9-7,8 ммоль/л: 96%, CV: 17 ± 3%, TAR >7,8 ммоль/л: 3,4% (49 мин/день), а TBR <3,9 ммоль/л: 0,4% (6 мин/день) (DuBose S.N. и соавт., 2022). Имеются данные о некоторых различиях значений параметров ВГ среди представителей разных этнических групп. N. Hill и соавт. сравнили показатели НМГ у азиатов, афроамериканцев и европеоидов. Оказалось, что наибольшую дисперсию значений глюкозы (SD) и показатели ВГ (LI, MAG, ADRR) имеют афроамериканцы (табл. 1.3.2). У азиатов выявлены более высокие средние значения J-индекса и более низкие значения LBG1, что может объясняться более высоким средним уровнем глюкозы. Европеоиды, в сравнении с представителями других рас, имели наименьшие значения SD и ADRR, по большинству других

показателей они занимали среднее положение между азиатами и афроамериканцами (Hill N.R. и соавт., 2011).

Вопрос о референсных значениях индексов ВГ остается открытым. В ряде исследований установлены «нормальные» значения индексов ВГ у здоровых людей. Сообщалось, что индекс MAGE у лиц без СД принимает значения от 0 до 2,8 ммоль/л, нормальный диапазон MAG у лиц без СД составляет 0,5-2,2 ммоль/л, ADRR – 0-8,7 усл. ед., LBGI – 0-6,9, HBGI – 0-7,7 усл. ед. (Hill NR. и соавт., 2011), значение GRADE <5 соответствует нормальной гликемии (Hill NR. и соавт., 2007).

Таблица 1.3.2 – Значения индексов ВГ у лиц без СД в разных этнических группах [Hill N.R. и соавт., 2011]

Параметры	Этническая группа			
	Азиаты	Афроамериканцы	Европеиды	Все
SD, ммоль/л	1,7 (0,9)	1,9 (1,1)	1,5 (0,7)	1,5 (0,7)
CONGA, ммоль/л	4,8 (0,4)	4,7 (0,4)	4,6 (0,6)	4,6 (0,5)
LI, (ммоль/л) ² /ч	0,2 (3,5)	0,5 (3,7)	0,4 (1,9)	0,4 (2,2)
J-индекс, (ммоль/л) ²	16,0 (3,5)	16,7 (5,5)	13,7 (4,9)	14,3 (4,7)
LBGI	2,0 (1,1)	3,7 (2,9)	3,5 (1,9)	3,1 (1,9)
HBGI	0,3 (3,8)	0,5 (2,0)	0,4 (4,2)	0,2 (3,8)
GRADE	0,2 (2,0)	0,5 (2,2)	0,4 (2,0)	0,4 (2,1)
MODD, ммоль/л	0,7 (1,4)	0,9 (1,7)	0,8 (1,3)	0,8 (1,4)
MAGE, ммоль/л	1,3 (0,7)	1,3 (1,1)	1,4 (0,5)	1,4 (0,7)
ADRR	0,6 (2,8)	1,3 (2,3)	0,4 (4,5)	0,5 (4,1)
M-value	2,6 (1,8)	5,5 (5,0)	5,5 (4,1)	4,7 (3,8)
MAG, ммоль/л*час	1,1 (0,6)	1,6 (0,8)	1,4 (0,3)	1,3 (0,4)

Примечание – Данные представлены как среднее (стандартное отклонение).

Очевидно, что референсные интервалы показателей должны быть установлены для каждого вида НМГ и для каждой популяции. В работе А.С. Судницыной и соавт. (на сегодняшний день единственной в России) определены значения параметров ВГ по данным «слепого» НМГ у лиц без нарушений углеводного обмена. В данном исследовании приняли участие 30 человек без нарушений углеводного обмена, 9 мужчин и 21 женщина, медиана возраста составила 31,5

года, мониторинг проведен системой *Medtronic iPro2*, продолжительность НМГ составила 6 дней. Медиана уровня глюкозы составила 5 ммоль/л, TIR (3,9–10 ммоль/л) – 98%. Параметры ВГ приведены в табл. 1.3.3 (Судницына А.С. и соавт., 2020).

Таблиц 1.3.3 – Значения показателей ВГ по данным профессионального НМГ
[Судницына А.С. и соавт., 2020]

Параметр	Медиана, n=30	Q1; Q3
Глюкоза сенсора, ммоль/л	5,0	4,8; 5,4
TIR, %	98,0	95,0; 99,0
TAR, %	0,0	0,0; 0,0
TBR, %	1,5	1,0; 5,0
GMI, %	5,4	5,3; 5,6
CV, %	13,6	11,6; 15,1
J-индекс, (ммоль/л) ²	10,4	9,4; 13,1
M-value, ммоль/л	3,7	1,8; 4,4
HBGI	0,7	0,6; 0,9
LBGI	2,9	1,5; 3,2
ADRR	1,1	1,0; 2,3
CONGA, ммоль/л	4,6	4,5; 5,0
SD, ммоль/л	0,7	0,6; 0,9
MAGE, ммоль/л	1,5	1,2; 1,7
MAG, ммоль/л*час	0,7	0,6; 0,9

Примечание – Данные представлены как медиана (25-й; 75-й процентиль).

Факторы, влияющие на ВГ у здоровых людей. Наибольшие значения на колебания глюкозы у здоровых лиц оказывают приемы пищи. В настоящее время проводятся исследования по изучению влияния разного качественного состава пищи на показатели ВГ. В исследовании PREDICT 1, у 1002 здоровых людей установили значительную межиндивидуальную вариабельность подъема глюкозы в ответ на идентичные приемы пищи и индивидуальную вариабельность после одинаковых приемов пищи в разное время суток по данным НМГ (Berry S.E. и соавт., 2020). Изучается влияние диет с различной калорийностью и составом пищи на параметры НМГ у здоровых людей. В рандомизированном исследовании выявлено снижение уровня тощаковой гликемии и AUC глюкозы на фоне

низкокалорийной диеты (1200 ккал/сут) у женщин с ожирением без нарушения углеводного обмена (Lee H.O. и соавт., 2014). В другой работе не получено достоверных различий в уровне глюкозы при использовании диет с разным содержанием углеводов/жиров/белков у женщин с ожирением или избыточной массой тела, без нарушений углеводного обмена (сравнивались составы 45:40:15 и 60:20:20) (Rajaie S. и соавт., 2014).

На фоне диеты с высоким содержанием жира (65% от суточного рациона) было отмечено повышение уровня глюкозы у здоровых лиц с нормальной толерантностью к глюкозе (Parry S.A. и соавт., 2017). У здоровых мужчин с ожирением или избыточной массой тела на фоне диеты с высоким содержанием углеводов отмечено наибольшее повышение уровня глюкозы, питание же с высоким содержанием жиров существенно не влияло на колебания уровня глюкозы в крови (Parr E. и соавт., 2018).

Физическая нагрузка является еще одним фактором, влияющим на динамику уровня глюкозы. Показано, что умеренная физическая нагрузка (ходьба) после еды значительно уменьшает постпрандиальные экскурсии глюкозы у людей с нормальной толерантностью к глюкозе (Manohar C. и соавт., 2012). Длительная интенсивная физическая нагрузка может приводить к гипогликемии у здоровых людей (Sengoku Y. и соавт., 2015). Обзор клинических исследований, оценивавших влияние физических нагрузок на ВГ, представлен в работе (Sparks J. и соавт., 2021).

Выше уже отмечалась зависимость параметров ВГ от этнической группы (расы). Имеются данные о зависимости ВГ от пола. Например, показаны различия в динамике постпрандиальных колебаний глюкозы у мужчин и женщин после приема жиров (González-Rodríguez M. и соавт., 2019). Анализ ВГ натощак у здоровых лиц азиатской популяции показал половые различия по значению CV, который был на 34,1% выше у мужчин, чем у женщин (Lartey A.H. и соавт., 2021). Половые различия в параметрах ВГ можно отчасти объяснить различием в секреции половых гормонов, чувствительности к инсулину, особенностями КСТ.

Таким образом, применение НМГ дает ценную информацию о гомеостазе глюкозы и влиянии на него разнообразных эндогенных и экзогенных факторов у лиц без СД. Вместе с тем изучение динамики глюкозы у лиц с нормальной толерантностью к углеводам важно с точки зрения отработки нормативных (референсных) значений разнообразных параметров ВГ. Имеющиеся в настоящее время данные разных исследований по этому вопросу не вполне соотносятся друг с другом. Различия результатов могут объясняться как применением разных систем НМГ и программ для обработки данных, так и популяционными различиями обследуемых. В России было проведено лишь одно исследование, в котором ставилось целью определение референсных интервалов параметров гликемического контроля у лиц без СД. Очевидно, что значения этих параметров различаются во время сна и бодрствования. Однако до настоящего времени нормативные значения параметров НМГ в дневные и ночные часы у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе не установлены. Это делает актуальным дальнейшее изучение параметров НМГ у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе в российской популяции.

1.4. Анализ факторов, влияющих на параметры variability гликемии у больных сахарным диабетом 1 типа

Поскольку глюкоза занимает центральное место в энергетическом обмене и является эссенциальным поставщиком энергии для головного мозга, колебания уровня глюкозы в крови контролируются сложной системой нейрогуморальной регуляции. Эта система обеспечивает поддержание колебаний глюкозы в крови в нормальных пределах в условиях влияния многих эндогенных и экзогенных факторов. Прием пищи, физические нагрузки, цикл «сон-бодрствование», менструальный цикл оказывают влияние на флуктуации глюкозы в физиологических условиях. У больных СД к этим факторам добавляются другие, специфичные для заболевания: дефицит инсулина, инсулинорезистентность, нарушения секреции инкретинов и амилина, лечение, осложнения, поведение,

связанное с диабетом и др. (Климонтов В.В. и соавт., 2016). Рассмотрим более подробно факторы, влияющие на ВГ у больных СД 1 типа.

Остаточная функция бета-клеток. Абсолютный дефицит инсулина является одним из основных факторов, повышающим уровень, амплитуду и период флюктуаций глюкозы у больных СД 1 типа. В сравнительном исследовании, включавшем пациентов с СД 1 типа (n=510), латентным аутоиммунным СД взрослых – аутоиммунный СД взрослых (Latent Autoimmune Diabetes in Adults, LADA) (n=105) и СД 2 типа (n=227), была продемонстрирована отрицательная корреляция между уровнем С-пептида и CV, при этом у больных СД 2 типа отмечались наибольшие значения С-пептида натощак и через 2 часа после еды, наибольшие значения TIR и более низкие показатели CV (все $p < 0,001$), при сравнении с больными СД 1 типа и LADA (Zhang L. и соавт., 2022). В настоящее время установлено, что темпы снижения инсулин-продуцирующей функции поджелудочной железы варьируют у разных больных СД 1 типа. В исследовании Joslin Medalist Study (Medalists) при анализе 1019 пациентов с СД 1 типа с длительностью заболевания более 50 лет определяемая секреция С-пептида ($>0,05$ нг/мл) выявлена у 32,4% пациентов. По результатам посмертного гистологического исследования поджелудочной железы (n=68), во всех образцах находились инсулин-положительные клетки, при этом в 14 образцах выявлены множественные островки с многочисленными инсулин-положительными клетками (Yu M.G. и соавт., 2019).

Остаточная секреция инсулина может иметь важное значение для сохранения физиологической ВГ. По данным Gibb F.W. и соавт., больные СД 1 типа с сохранным С-пептидом (10-200 пмоль/л), по сравнению с пациентами с неопределяемым уровнем эндогенного инсулина, имели меньшие значения времени в диапазоне глюкозы $<3,9$ ммоль/л ($p < 0,001$), меньшее количество эпизодов гипогликемии за 2 недели ($p < 0,001$), более низкие значения SD и CV ($p=0,017$ и $p < 0,001$ соответственно) (Gibb F.W. и соавт., 2020). В другом исследовании у пациентов с СД 1 типа с наличием секреции С-пептида значение TIR было выше по сравнению с больными с низким уровнем гормона ($p < 0,001$), а

величина TAR оказалась значительно ниже у лиц с остаточной секрецией ($p < 0,001$). Сохраненный С-пептид был ассоциирован с более низкой ВГ, оцененной по SD ($p < 0,001$) (Liu W. и соавт., 2022). По данным Carr A. и соавт., повышение уровня С-пептида у больных СД 1 типа на каждые 100 пмоль/л ассоциировано с увеличением TIR на 2,4% ($p = 0,01$) и уменьшением TAR L-1 и TAR L-2 на 2,6% ($p = 0,02$) и 1,3% ($p = 0,04$) соответственно, а также со снижением SD на 0,14 ммоль/л ($p = 0,02$) (Carr A. и соавт., 2021). Показано, что масса бета-клеток оказывает благоприятное влияние на HbA1c и TIR у больных СД 1 типа (Jansen T.J. и соавт., 2023).

Масса тела и инсулинорезистентность. Масса, распределение ЖТ и чувствительность к инсулину могут быть значимы как факторы, влияющие на ВГ у больных СД. Сообщалось о наличии положительной ассоциации между массой ЖТ и показателем TAR у лиц с СД 1 типа (Lipsky L.M. и соавт., 2016). В одном из исследований были показаны отрицательные ассоциации индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ) с чувствительностью к инсулину у больных СД 1 типа, данные получены в результате эугликемического гиперинсулинемического клэмпа (Chan CL. и соавт., 2017). В многоцентровом перекрестном исследовании ($n = 207$, больные СД 1 типа) было продемонстрировано, что у пациентов с метаболическим синдромом отмечались более высокие значения HbA1c и CV, в многофакторном регрессионном анализе метаболический синдром оказался фактором риска высокого CV ($\geq 36\%$) у больных СД 1 типа (Guo K. и соавт., 2022).

Диета. Качественный состав, калорийность пищи, частота пищевой нагрузки - являются важными элементами, влияющим на динамику уровня глюкозы. В рандомизированном перекрестном исследовании оценено влияние диет с разным содержанием углеводов в утренние и вечерние часы на такие параметры ВГ, как CV, MAGE и SD у пациенток с гестационным СД. Прием пищи с высоким содержанием углеводов утром приводил к более высокой ВГ, по сравнению с диетой с низким потреблением углеводов утром и более высоким потреблением углеводов вечером (Rasmussen L. и соавт., 2020). Прием пищи с высоким содержанием белка и низким содержанием углеводов, особенно на завтрак,

приводит к снижению AUC постпрандиальной гликемии у пациенток с гестационным СД (Trout К.К. и соавт., 2022).

Физическая активность. Влияние физической активности на ВГ у пациентов с СД неоднозначно. В зависимости от вида и интенсивности физических нагрузок возможны различные флуктуации глюкозы: аэробные упражнения легкой и умеренной интенсивности снижают уровень глюкозы, в то время как интенсивные аэробные и анаэробные упражнения и длительные физические нагрузки могут его повышать (Moser O. и соавт., 2020). Показано, что регулярные физические нагрузки у больных СД ассоциированы с более высоким TIR и меньшей MAGE и TAR (Zhu X. и соавт., 2021). Пациенты с СД 1 типа с остаточной секрецией инсулина (С-пептид ≥ 30 пмоль/л) после физической нагрузки средней интенсивности имеют меньшие значения TBR ($p=0,01$), SD ($p<0,001$), CV ($p<0,001$) по данным НМГ, в сравнении с больными с секрецией С-пептида <30 пмоль/л (McCarthy O. и соавт., 2021). Изучается влияние физической нагрузки на ВГ у детей и подростков с СД 1 типа: установлено, что физическая активность умеренной интенсивности отрицательно коррелирует с CV по данным НМГ ($r=-0,59$; $p=0,04$), комбинированные физические нагрузки средней и высокой интенсивности имеют более сильную отрицательную ассоциацию с CV ($r=-0,86$; $p=0,03$). В регрессионном анализе комбинированные нагрузки оказались предиктором высокой ВГ (Jaggers J.R. и соавт., 2023).

Имеется достаточно большое количество исследований, подтверждающих благоприятное влияние регулярных физических нагрузок на снижение уровня HbA_{1c} у больных СД (Schubert-Olesen O. и соавт., 2022). Известно, что физические нагрузки у больных СД 1 типа ассоциированы с риском гипогликемии (Bohn B. и соавт., 2015). Предшествующие эпизоды гипогликемии, НРГ, и пожилой возраст потенциально повышают риск гипогликемии во время и после физической нагрузки (Lin Y.K. и соавт., 2019; Moser O. и соавт., 2020). В настоящее время разработаны рекомендации по оптимизации режима физических нагрузок с целью уменьшения риска гипогликемии (Moser O. и соавт., 2020).

Инсулинотерапия. У больных СД 1 типа на ВГ непосредственный эффект оказывает инсулин. Базальный инсулин преимущественно влияет на ночную ВГ и динамику гликемии в дневные часы в тощаковом состоянии. В многоцентровом рандомизированном исследовании (n=32, пациенты с СД 1 типа) было показано некоторое различие по влиянию на гликемию инсулина деглудек и гларгин: достоверные различия получены по среднему значению уровня глюкозы (p=0,04) и значению SD (p=0,03), не выявлено различий в значении CV (Nakamura T. и соавт., 2015). В исследовании InRange проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности инсулина гларгин U300 и инсулина деглудек U100 (n=343, пациенты с СД 1 типа), при этом не выявлено достоверных различий по значениям TIR, SD, среднему уровню глюкозы, CV, эпизодам гипогликемии по данным НМГ между группами пациентов на терапии инсулином гларгин U300 и деглудек U100 (Battelino T. и соавт., 2023). В недавней обзорной статье приведены данные по большому количеству состоявшихся и планируемых клиническим исследованиям по анализу влияния базальных инсулинов (гларгин, гларгин U300, деглудек) на ВГ (Mader J. и соавт., 2022).

Прандиальные инсулины в основном влияют на дневные экскурсии уровня глюкозы. Динамика гликемии на фоне прандиального инсулина зависит от многих факторов: фармакологические особенности препарата, адекватность дозы базального инсулина, расчетной дозы вводимого инсулина, которая формируется исходя из знаний и умений пациента, адекватных расчетных показателях углеводного коэффициента и коэффициента чувствительности к инсулину, целевой гликемии, физической активности и т.д. Оценить непосредственное действие прандиальных инсулинов на ВГ представляется довольно сложным, учитывая приведенное количество влияющих факторов. Тем не менее, имеются данные клинических исследований по сравнению аналоговых инсулинов с человеческими инсулинами короткого типа действия: у больных СД 1 типа при использовании прандиальных аналогов отмечались более низкие значения HbA1c и более низкий риск тяжелой или НГ, по сравнению с больными, получающими инсулин короткого типа действия (Janez A. и соавт., 2020). Недавний мета-анализ

представил, что пациенты с СД 1 типа на ППИИ, применяющие быстродействующие аналоги инсулина, имели более низкие значения постпрандиальной гликемии, чем больные на МИИ и использующие человеческий инсулин короткого типа действия (Norgaard К. и соавт., 2018). В клиническом исследовании проведен анализ влияния и действия быстродействующего инсулина аспарт со «стандартным» инсулином аспарт, показано некоторое преимущество по скорости нормализации постпрандиальной гликемии, эффект препаратов на уровень глюкозы и CV был аналогичным (Heise Т. и соавт., 2017).

Опосредованное влияние инсулинотерапии на ВГ может быть обусловлено наличием участков липогипертрофии в местах инъекций инсулина. Формирование липогипертрофии нарушает абсорбцию инсулина из мест введения и является фактором риска «необъяснимой» гипогликемии у больных СД, получающих инсулин (Климонтов В.В. и соавт., 2018; Gupta SS. и соавт., 2018; Gradel А. и соавт., 2018).

Помповая инсулинотерапия - один из наиболее эффективных методов лечения СД 1 типа. Режим инсулинотерапии в виде ППИИ является более физиологичным, по сравнению с режимом МИИ, так как базальная подача инсулина может регулироваться для разных временных интервалов, с учетом циркадных изменений чувствительности к инсулину (Шестакова М.В., 2014; Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, & Houlden, R. L., 2018; National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022).

По результатам мета-анализа, показано преимущество ППИИ перед режимом МИИ в достижении целевых значений HbA1c, без возрастания риска гипогликемии, у детей и взрослых с СД 1 типа (Benkhadra К. и соавт., 2017). В исследовании REPOSE сравнивалась эффективность ППИИ и МИИ после прохождения структурированного обучения режиму дозирования инсулина (n=235, больные СД 1 типа): улучшение контроля гликемии и снижение частоты эпизодов тяжелой гипогликемии было достигнуто в обеих группах (p=0,1) (Heller S. и соавт., 2017). В исследовании SCIP1 RCT на детской популяции не показано

преимуществ ППИИ над режимом МИИ (Blair J. и соавт., 2018). В ретроспективном когортном исследовании у больных СД 1 типа на ППИИ отмечались более низкие уровни HbA1c по сравнению с группой больных на МИИ в течение 3-летнего периода наблюдения ($p=0,03$). Больные на ППИИ имели значимо более низкий средний уровень глюкозы и индикатор управления глюкозой (GMI) (Babiker A. и соавт., 2022). В двухлетнем исследовании оценивались параметры ВГ (SD, MAGE, CONGA, HBGI, LBGI, MAGE) у пациентов с СД 1 типа на ППИИ (помпы с функцией НМГ-РВ) и МИИ после курса структурированного обучения. Изучаемые параметры в течение исследования достоверно снизились в обеих группах от исходных значений (все $p<0,05$). Уровень глюкозы натощак, доза инсулина и количество эпизодов гипогликемии снизились в большей степени у пациентов на ППИИ по сравнению с пациентами на МИИ (Maiorino M.I. и соавт., 2018).

В рандомизированном исследовании показано, что более высокие значения TIR и более низкие значения HbA1c, TBR и TAR достигаются у больных СД 1 типа на терапии с помощью помп с замкнутым контуром по сравнению с терапией помпами с функцией НМГ-РВ. По значению CV пациенты не имели различий (Tauschmann M. и соавт., 2018). Подобные результаты получены и в других исследованиях (Boughton C. и соавт., 2021; 2022; Ware J. и соавт., 2022).

Непрерывный мониторинг глюкозы. Недавние исследования продемонстрировали клиническую эффективность использования НМГ-РВ у пациентов с СД 1 и СД 2 типа независимо от режима инсулинотерапии (Heinemann L. и соавт., 2018). У больных СД 1 типа при использовании флеш-мониторинга выявлено достоверное снижение среднего уровня глюкозы по сравнению с исходными данными, числа эпизодов гипогликемии и уровня HbA1c (Al Nayek A.L. и соавт., 2022). У больных СД 1 и 2 типа ($n=2013$), проведение НМГ-РВ по сравнению с СГК значительно снижало уровень HbA1c, глюкозы в плазме натощак и через 2 часа после приема пищи, а также количество эпизодов гипогликемии (Gao Y. и соавт., 2022). В

рандомизированном контролируемом исследовании DIAMOND у больных СД в

группе с НМГ наблюдалось большее снижение частоты гипогликемических событий, чем у участников без НМГ (Riddlesworth T. и соавт., 2017). У пациентов с СД 1 типа с плохим контролем углеводного обмена, получающих МИИ, использование НМГ в течение 26 недель привело к снижению уровня HbA1c (Lind M. и соавт., 2017).

Осложнения СД. Диабетическая автономная нейропатия (ДАН) может оказывать влияние на суточную динамику гликемии у больных СД. У больных СД прослеживается определенная связь между функцией автономной нервной системы и ВГ (Jaiswal M. и соавт., 2014; Климонтов В.В. и соавт., 2016). Известно, что между вегетативной нервной системой и метаболизмом глюкозы имеется регуляторная взаимосвязь (Matsushita Y. и соавт., 2019; Thorens B. и соавт., 2014). В EURODIAB IDDM Complications Study ДАН являлась независимым фактором риска тяжелой гипогликемии у больных СД 1 типа (Stephenson JM. и соавт., 1996).

Одним из проявлений ДАН является гастропарез. При снижении скорости опорожнения желудка формируется своеобразный профиль ВГ с отсроченными и длительными колебаниями гликемии после приемов пищи (Lupoli R., 2019).

Имеются данные о взаимосвязи показателей ВГ и функции почек у больных с СД. Так, в одном из исследований (n=101, участвовали женщины с СД 2 типа на МИИ) установили достоверную связь с фильтрационной функцией почек и значениями ВГ. У больных со сниженным клиренсом креатинина отмечались более низкие значения HbG1, J-индекса, MAG и M-value по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Данные изменения могут быть обусловлены уменьшением глюкозурии и снижением глюконеогенеза в почках (Климонтов В.В. и соавт., 2015). Известно, что при хронической болезни почек (ХБП) меняется чувствительность к эндогенному и экзогенному инсулину, а также имеется замедление катаболизма инсулина. Данные факторы могут влиять на снижение ВГ, но в то же время имеются данные о увеличении эпизодов гипогликемии у пациентов с СД и ХБП (Климонтов В.В. и соавт., 2016). Имеются сообщения, что у пациентов с СД, находящихся на гемодиализе, регистрируются более низкие значения MAGe и среднесуточного уровня глюкозы в дни диализа,

по сравнению с недиализными днями (Wang F. и соавт., 2022; Vomholt T. и соавт., 2023).

Таким образом, на ВГ у больных СД 1 типа могут оказывать влияние многочисленные факторы: остаточная эндогенная продукция инсулина, масса тела и инсулинорезистентность, особенности питания, режим инсулинотерапии и виды инсулинов, применение НМГ-РВ, осложнения СД. Разнообразие факторов, влияющих на ВГ, ставит вопрос о ранжировании данных факторов, выделении среди них наиболее значимых. Необходимо также установить, на какие характеристики ВГ оказывают влияние те или иные факторы.

1.5. Время в гликемических диапазонах и вариабельность уровня глюкозы: ассоциации с осложнениями сахарного диабета

Время в гликемических диапазонах: связь с развитием сосудистых осложнений СД. Появляется все больше новых данных о влиянии параметров времени в гликемических диапазонах на развитие осложнений СД. В исследовании El Malahi A. и соавт., установлена ассоциация TIR с ДР, ДН и ДПН (El Malahi A. и соавт., 2022). В другой работе было показано, что у больных с СД 1 типа на ППИИ в сочетании с НМГ-РВ альбуминурия снижалась на 19% при повышении значения TIR на каждые 10% (Ranjan A.G. и соавт., 2020). Beck R.W. и соавт. проанализировали связь показателя TIR с развитием и прогрессированием ДР и ДН у больных СД 1 типа, участвовавших в исследовании DCCT. Показатель TIR рассчитывали по результатам дискретных измерений глюкозы в семи точках в день, медиана TIR составила $41 \pm 16\%$. Риск развития и прогрессирования ДР увеличивался на 64%, ДН - на 40% на каждые 10% снижения TIR (все $p < 0,001$) (Beck R.W. и соавт., 2019).

В настоящее время имеется достаточно большое количество данных, подтверждающих связь времени в диапазонах с сосудистыми осложнениями у больных СД 2 типа: в крупном исследовании ($n=3262$) выявлена ассоциация TIR с ДР (Lu J. и соавт., 2018), в проспективном исследовании (Япония, $n=999$)

установлено, что значение TIR является фактором прогрессирования ДР и альбуминурии (Wakasugi S. и соавт., 2021). Длительность СД и хронические осложнения (ДН и ДПН) ассоциированы с более низким TIR у больных СД 2 типа (Kuroda N. и соавт., 2021). Подтверждена обратная связь между величиной TIR и развитием макроангиопатии (Lu J. и соавт., 2020; Wang Y. и соавт., 2022).

ВГ как фактор риска осложнений СД. Патогенетические механизмы влияния ВГ на органы мишени хорошо изучены. Наибольшее значение в качестве медиаторов эффектов ВГ имеют: хроническое воспаление, окислительный стресс, неферментативное гликирование, изменения гемостаза и нарушения ангиогенеза, дисфункция эндотелия (Umpierrez G.E. и соавт., 2018; Klimontov V.V. и соавт., 2021; Monnier L. и соавт., 2021). В ряде экспериментальных исследований подтверждено негативное влияние чрезмерных колебаний гликемии на эндотелиальные клетки, нейроны и подоциты (Wu N. и соавт., 2016; Wang H. и соавт., 2021; Hu Zhangjie и соавт., 2021).

Имеются данные о том, что и кратковременная ВГ, и вариабельность HbA1c связаны с повышенным риском микрососудистых и макрососудистых осложнений у пациентов с СД. Данные о влиянии ВГ на развитие и прогрессирование хронических осложнений у больных СД 1 типа противоречивы. Так, в исследовании Soupal J. и соавт., зафиксированы более высокие значения ВГ (SD, CV, MAGE) у пациентов с СД 1 типа с микрососудистыми осложнениями по сравнению с пациентами без осложнений; при этом не выявлены значимые различия между группами по уровню HbA1c (Soupal J. и соавт., 2014). Показана связь ВГ с развитием нейродегенерации сетчатки до появления характерных признаков ДР на глазном дне у больных СД 1 типа, которая проявлялась отрицательной корреляцией между LBG1 и толщиной слоя нервных волокон сетчатки ($r=-0,382$, $p=0,03$) и положительной корреляцией между индексом CONGA и толщиной внутреннего ядерного слоя ($r=0,4$, $p=0,025$) (Picconi F. и соавт., 2017). Stem M.S. и соавт. выявили значимую корреляцию индексов LBG1 и AUC в гипогликемическом диапазоне со степенью истончения сетчатки по данным оптической когерентной томографии (Stem M.S. и соавт., 2016). В работе

Sartore G. и соавт., ВГ (оценивалась по индексам CONGA, SD и HBGI) оказалась независимым от HbA1c фактором риска развития ДР у больных СД 1 и 2 типа (Sartore G. и соавт., 2013). В недавней работе получены данные о влиянии ВГ на развитие ДР у пациентов с LADA (n=192) и СД 2 типа (n=2927); параметры SD, CV и MAGE были рассчитаны по данным НМГ. По результатам многофакторного логистического регрессионного анализа, не было выявлено значимости показателей ВГ как факторов риска ДР у больных с LADA, в то время как в группе пациентов с СД 2 типа SD было достоверно связано с ДР (Lu J. и соавт., 2019).

Имеются данные наблюдений, подтверждающие связь ВГ и показателей времени в диапазонах с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и сердечно-сосудистой смертностью у больных СД 1 и 2 типа: у пациентов с СД 2 типа в остром периоде ишемического инсульта была установлена взаимосвязь J-индекса в верхнем квартиле (рассчитанные по СГК) с более высокой сердечно-сосудистой смертностью (Yoon J.E. и соавт., 2017). В исследовании, где приняли участие 327 пациентов с СД 1 и 2 типа и острым коронарным синдромом, многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что $SD > 2,7$ ммоль/л, был независимым предиктором MACE ($p < 0,001$) (Gerbaud E. и соавт., 2019). В когортном исследовании было показано у пациентов с СД 2 типа, что имеется связь более низкого значения TIR с повышенным риском смертности от всех причин и ССЗ (Lu J. и соавт., 2021).

В исследовании Jun J.E. и соавт. SD, CV, MAGE, TBR L-1 и L-2, AUC, LBGI, HBGI и TIR были связаны с КАН у больных СД 1 типа независимо от среднего уровня глюкозы (Jun J.E. и соавт., 2019). Nyiraty S. и соавт. показали значимые корреляции между значениями SD и MAG, рассчитанными по данным НМГ, и показателями диагностических проб на ДАН у больных СД 1 типа (Nyiraty S. и соавт., 2018). В перекрестном наблюдательном исследовании (n=133) была показана деликатная связь MAGE с увеличением вариабельности сердечного ритма у молодых людей с СД 1 типа (Christensen M.M. и соавт., 2020). В другом исследовании CV, MAGE и эпизоды гипогликемии, рассчитанные по данным

НМГ, оказались ассоциированы с ДПН у больных СД 1 типа (Shen Z. и соавт., 2021). В недавнем обзоре приведены имеющиеся данные о связи параметров ВГ и времени в гликемических диапазонах (на основе НМГ) с микро- и макрососудистыми осложнениями СД у пациентов с СД1 (n=663) и СД2 (n=19 909) (Yapanis M. и соавт., 2022).

Таким образом, можно предполагать, что и время в диапазонах, и параметры ВГ могут быть ассоциированы с развитием осложнений СД 1 типа.

1.6. Оценка вариабельности гликемии в прогнозировании эпизодов гипогликемии у больных сахарным диабетом 1 типа

Риск гипогликемии при применении сахароснижающих препаратов является важным ограничивающим фактором при лечении пациентов с СД 1 и 2 типа. По результатам исследования IO HAT (International Operations Hypoglycemia Assessment Tool) в разных когортах выявлена высокая частота гипогликемических явлений у больных на инсулинотерапии (Rudijanto A. и соавт., 2018; Tan N.C. и соавт., 2020; Kern W. и соавт., 2017; Abusnana S. и соавт., 2018).

Доказано, что эпизоды снижения гликемии в пределах гипогликемии опосредуют большое количество преобразований в экспрессии генов сердечно-сосудистой и нервной системах и являются пусковыми элементами для патологических изменений в органах-мишенях (Saik O.V. и соавт., 2021). Гипогликемия ассоциирована с риском тяжелой гипогликемии, жизнеугрожающими аритмиями, сердечно-сосудистой смертностью, снижением когнитивных функций (Battelino T. 2019). Учитывая значимость гипогликемии как неблагоприятного фактора, международная исследовательская группа по гипогликемии (International Hypoglycaemia Study Group) рекомендует чтобы частота выявления концентрации глюкозы $<3,0$ ммоль/л, включалась в отчеты о клинических испытаниях сахароснижающих препаратов, оцениваемых для лечения СД (American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes, 2017).

Гипогликемия как фактор риска повторных эпизодов и тяжелой гипогликемии. Beck R. и соавт., в своем исследовании провели анализ 7-ми точечных профилей глюкозы больных СД 1 типа из базы данных DCCT (n=1441, всего проанализировано 30 586 профилей, эпизоды тяжелой гипогликемии зарегистрированы у 673 (47%) больных). Было установлено, что риск тяжелой гипогликемии был достоверно выше у пациентов, с зарегистрированным хотя бы одним значением уровня глюкозы в гипогликемическом диапазоне (как для уровня глюкозы менее 3,0 ммоль/л, так и для уровня глюкозы менее 3,9 ммоль/л), по сравнению с больными без регистрируемых значений уровня глюкозы в гипогликемическом диапазоне (все $p < 0,001$), риск тяжелой гипогликемии возрастал более чем в три раза, при выявлении в профиле четырех значений в гипогликемическом диапазоне (Beck R. и соавт., 2019). Полученные данные согласуются с более ранними исследованиями, где так же было показано, что зафиксированные значения уровня глюкозы в диапазоне менее 3,9 ммоль/л по данным НМГ и СГК связаны с большим риском тяжелой гипогликемии (Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Fiallo-Scharer R. и соавт., 2011; Kovatchev В.Р. и соавт., 2000). Кроме того, повторяющиеся эпизоды гипогликемии вызывают нарушение контррегуляции глюкозы и способствуют развитию синдрома НРГ (Климонтов В.В., 2018). В свою очередь НРГ связано с повышенным риском клинически значимых гипогликемических событий (Weinstock R.S. и соавт., 2016). В проспективном исследовании DIALOG по изучению распространенности и факторов риска гипогликемии (больные СД 1 и 2 типа на инсулинотерапии, n=3743), было показано, что частота гипогликемии увеличивалась с длительностью диабета и продолжительностью инсулинотерапии. Сильными прогностическими факторами гипогликемии были предшествующая гипогликемия, >2 инъекций инсулина в день, ИМТ <30 кг/м² и продолжительность инсулинотерапии >10 лет (Cariou В. и соавт., 2015).

Гипогликемия как фактор риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В настоящее время имеется множество исследований, которые

подтверждают влияние гипогликемии на развитие нарушений ритма сердца и связь с сердечно-сосудистой смертностью. В своем исследовании Novodvorsky P. и соавт., показали, что гипогликемия является проаритмогенным фактором: у больных СД 1 типа по данным ХМ-ЭКГ и НМГ в течении 96 часов (проанализированы частота аритмий и вариабельность сердечного ритма во время гипогликемии и эугликемии в ночные и дневные часы) брадикардия чаще регистрировалась во время НГ, а эктопия предсердного ритма во время дневной гипогликемии (все $p < 0,05$) по сравнению с нормальными показателями гликемии в ночные и дневные часы (Novodvorsky P. и соавт., 2017). В другом исследовании было показано, что у пациентов с СД 1 типа НГ приводит к морфологическим изменениям и нарушениям процессов реполяризации сердца, что в свою очередь повышает риск внезапной сердечно-сосудистой смерти (Koivikko M. и соавт., 2017). В обзорной статье отражены многочисленные исследования, в которых подтверждено неблагоприятное влияние гипогликемии на развитие нарушений ритма сердца у больных СД (Khan S.G. и соавт., 2017). В экспериментальном исследовании (у здоровых крыс вызывали инсулининдуцированную гипогликемию), было показано, что во время тяжелой гипогликемии, внезапная смерть связана с остановкой дыхания, обусловленная судорожным синдромом и остановкой сердца, в результате аритмии. В продолжении данной работы, было показано, что жизнеугрожающие аритмии, возникающие во время тяжелой гипогликемии, опосредуются парасимпатической нервной системой (Repo S.M. и соавт., 2018; 2019).

ВГ как фактор риска гипогликемии. Чрезмерные флуктуации уровня глюкозы могут быть причиной гипогликемии у пациентов с СД на инсулинотерапии. По результатам SWITCH 1 и SWITCH 2 ($n=395$ и $n=580$) - двойные слепые рандомизированные перекрестные исследования по эффективности и безопасности инсулина деглудек и гларгина U100, показатели ВГ, рассчитанные по данным СГК, оказались связанными с высоким риском симптомной НГ и тяжелой гипогликемией у больных СД 1 и 2 типа, получающих инсулин (DeVries J. и соавт., 2019). В исследовании Weinstock R.S. и соавт.,

(принимали участие больные СД 1 типа старше 60 лет и длительностью заболевания ≥ 20 лет) показали, что у пациентов с тяжелым эпизодом гипогликемии в анамнезе (n=101, основная группа), по сравнению с больными без тяжелой гипогликемии (n=100, контрольная группа), имеется большая частота НГ ($p < 0,001$) и чрезмерная ВГ ($p=0,008$) (Weinstock R.S. и соавт., 2016). В многоцентровом проспективном исследовании, посвященном изучению сердечно-сосудистой безопасности инсулина деглудек и инсулина гларгин у пациентов с СД 2 типа с высоким сердечно-сосудистым риском - DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec vs Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events) (n=7586), установлена достоверная связь ВГ тощаковой гликемии с тяжелой гипогликемией у больных СД 2 типа: риск тяжелой гипогликемии возрастал в 2,7 раза при повышении в 2 раза суточной ВГ натощак (Zinman B. и соавт., 2018).

В ряде исследований оценивалась значимость параметров ВГ, рассчитанных по данным НМГ, в прогнозировании гипогликемии. У больных СД 2 типа сочетание дневных значений МАГ и среднего уровня глюкозы было наиболее важным предиктором НГ (Klimontov V.V. и соавт., 2017).

Учитывая приведенные данные, остается актуальной проблема НГ у больных СД. Пациенты с СД 1 типа, получающие базис-болюсную инсулинотерапию, имеют наибольший риск НГ (Siamashvili M. и соавт., 2021). В связи с этим, разработка методов прогнозирования гипогликемии является важнейшей задачей диабетологии.

Возможности искусственного интеллекта в прогнозировании эпизодов гипогликемии. Развитие технологий искусственного интеллекта (ИИ) и, в частности, МО открыло новые возможности в создании персонализированных алгоритмов прогнозирования уровня глюкозы. МО представляет собой сферу научных исследований для создания математических моделей и методов, способных вычислительным устройствам («машинам») выявлять скрытые закономерности, строить прогнозы и принимать решения с минимальным участием человека. Основные типы задач МО представлены на рис. 1.6.1 (Kim S.

и соавт., 2022). Выделяют несколько подходов для решения задач МО, при этом многие подходы могут дополнять друг друга и комбинироваться между собой (табл. 1.6.1). Для нахождения наиболее верных решений в МО и определения более точной модели используют стохастический градиент (Stochastic Gradient Descent) при обучении нейронных сетей, а генетическое и эволюционное программирование, для анализа больших массивов данных (Flach P. и соавт., 2012).

Прогноз уровня глюкозы важен для определения дозы инсулина. Однако, предсказать гликемию, учитывая наличия множества факторов, связанных с уровнем глюкозы, довольно трудно. Системы ИИ делают возможным прогнозировать изменения уровня глюкозы по предыдущим накопленным данным в индивидуальном порядке, т.е. у определенного пациента. Системы ИИ могут обучаться на основе данных НМГ, флэш-мониторинга, СГК. Разработанные к настоящему времени модели предсказывают уровень глюкозы с горизонтом прогнозирования от 5 до 180 минут (Contreras I. и соавт., 2018). Надежность



Рисунок 1.6.1 – Типы задач машинного обучения

прогнозирования зависит от качества и количества данных, применяемых в моделях ИИ, а также метода МО. В работе Rodríguez-Rodríguez I. и соавт., установили, что для прогноза уровня глюкозы с горизонтом 15 минут необходимо 24 ретроспективных измерения, полученных за предыдущие 6 часов (Rodríguez-Rodríguez I. и соавт., 2019). В настоящее время различные методы МО применяются для создания прогноза «поведения» гликемии. Первые методы, предложенные для прогнозирования уровня глюкозы, были ANN (Hidalgo J.I. и соавт., 2017). Сегодня разработаны системы с использованием алгоритмов наивного баессовского классификатора, бустинга, метода опорных векторов (Mirshekarian S. и соавт., 2017), RF, генетического программирования, k-NN, эволюционного программирования с использованием грамматического анализа (Oviedo S. и соавт., 2019), модели векторной регрессии (Mayo M. соавт., 2019) и рекурсивной нейронной сети (Mosquera-Lopez C. и соавт., 2020). В отечественной литературе имеются данные, подтверждающие эффективность и точность модели на основе ANN с включением индексов ВГ, обеспечивающую достоверное прогнозирование уровня HbA1c и оценку качества гликемического контроля (Кошмелева М.В., Самойлова Ю.Г. и соавт., 2019).

Алгоритмы МО активно применяются для персонального анализа и прогноза гипогликемии у больных СД (Климонтов В.В. и соавт., 2021; Mujahid O. и соавт., 2021; Kodama S. и соавт., 2021; Khodve G.V. и соавт., 2022). В последние годы был предложен ряд моделей, основанных на клинических параметрах, данных НМГ, индексах гликемического контроля и ВГ для выявления пациентов с высоким риском гипогликемии в ночные часы (Ling Q. и соавт., 2020). Для прогноза постпрандиальной гипогликемии у больных СД 1 типа наиболее точной оказалась модель, основанная на алгоритме RF, по сравнению с SVM, k-NN и логистической регрессией (Mayo M. и соавт., 2019; Seo W. и соавт., 2019).

Несмотря на ряд нерешенных проблем, полученные с помощью МО, модели дают возможность прогнозировать уровень глюкозы в краткосрочной перспективе с достаточной точностью. Так, алгоритмы прогнозирования постпрандиальной

гипогликемии у больных СД 1 типа, получающих инсулин с помощью помпы с функцией НМГ, предсказывали уровень глюкозы ниже 3 ммоль/л с чувствительностью и специфичностью 77% и 81% соответственно (Oviedo S. и соавт., 2019). Для повышения прогностической точности моделей используются дополнительные данные в виде информации о дозе инсулина, потреблении углеводов и других клинических параметров, а также комбинации различных алгоритмов МО (Mujahid O. и соавт., 2021). Созданные при помощи МО программы могут быть установлены на мобильные устройства (смартфон), обеспечивая прогнозирование гликемии в режиме “On the Fly” («на лету») (Rodríguez-Rodríguez I. и соавт., 2019).

Таким образом, ИИ становится важным инструментом в разработке новых высокотехнологичных и персонифицированных подходов к управлению и мониторингу СД. Преимуществом методов МО является персонификация - возможность построения прогноза по предыдущим накопленным данным индивидуально для пациента.

Таблица 1.6.1 – Основные подходы и методы машинного обучения

Подход	Описание	Методы
Вероятностный	Данные получены с вероятностным распределением. Модель распределения может анализироваться по наблюдениям	- байесовский вывод - основан на вычислении по формуле Байеса. В «наивном» байесовском классификаторе (Naïve Bayes; NB) предполагается статистическая независимость признаков
		- марковские цепи – применяется при исследовании процессов, изменяющихся во времени
Метрический	Прогнозное решение принимается путем анализа метрических свойств выборки	- метод k ближайших соседей (k-Nearest Neighbors; k-NN)
		- линейные классификаторы
		- метод опорных векторов (Support Vector Machine; SVM)
		- обобщение метода SVM на случай задачи регрессионного анализа (Support Vector Regression; SVR)
		- модель логистической регрессии (Logistic Regression; LR)

Продолжение таблицы 1.6.1

Подход	Описание	Методы
Поиск логических закономерностей	В основе метода лежит использование закономерностей при принятии решений	- дерево решений (Decision Tree; DT), представляет собой иерархическую модель изучаемой зависимости. Проводится поэтапный отбор наиболее значимых предикторов и автоматический отсев неинформативных признаков
Искусственные нейронные сети (Artificial Neural Networks; ANN)	Имитирует работу функционирующих биологических нейронов при обработке поступающих на них сигналов. Искусственная нейросеть приобретает знания в процессе обучения	<p>- однослойным перцептроном - Сеть может состоять из однослойных нейронов</p> <p>- многослойный перцептрон – сеть из нейронов, расположенных в несколько слоев</p>
Коллективный подход	Возможно использование несколько наилучших алгоритмов, с целью повышения прогнозирующей способности решений	<p>- бустинг - адаптивные методы построения ансамбля: деревья решений и метод случайного леса (Random Forest; RF)</p> <p>- бэггинг - базовые решения формируются случайным образом независимо друг от друга</p>

Заключение

Результаты представленных исследований свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения феномена ВГ и показателей времени в диапазонах, их взаимосвязи с такими факторами как длительность СД, остаточной функции бета-клеток поджелудочной железы, массой тела и параметрами состава тела, влияние лечения, проводимого у пациентов с СД 1 типа на данные параметры. Не менее важным, является дальнейшее изучение особенностей параметров НМГ при микрососудистых осложнениях у больных СД 1 типа. Учитывая значимое влияние как на качество жизни, так и на гликемический контроль гипогликемических эпизодов, необходимо совершенствование прогностических моделей по гипогликемическим явлениям. Важен более детальный анализ факторов, ассоциированных с высокой ВГ. Это диктует необходимость разработки и внедрения в клиническую практику новых методов оценки гликемического контроля и управления гликемией у больных СД 1 типа.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Проведено одномоментное одноцентровое сравнительное исследование в условиях реальной клинической практики.

Набор участников исследования проводился в клинике Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН).

В исследование были включены больные СД 1 типа (n=400) и лица с нормальной толерантностью к глюкозе (n=50), давшие информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в основную группу:

1. Мужчины и женщины с установленным диагнозом СД 1 типа в возрасте от 18 до 65 лет.
2. Проведение инсулинотерапии в режиме непрерывной подкожной инфузии инсулина или множественных инъекций.
3. Наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения для лиц с нормальной толерантностью к глюкозе:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет.
2. Нормальная толерантность к глюкозе по данным ОГТТ и исследования уровня HbA_{1c}.
3. Наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения (для основной группы и для группы лиц с нормальной толерантностью к глюкозе):

1. Другие специфические типы СД или СД 2 типа.

2. Беременность.

3. Сопутствующие заболевания или состояния, оказывающие существенное влияние на уровень гликемии: интоксикации, тяжелые инфекции, заболевания печени с печеночной недостаточностью, злокачественные новообразования, синдромы мальабсорбции и др.

4. Лечение лекарственными средствами: цитостатики, глюкокортикоиды, иммуносупрессанты. Проведение антиретровирусной терапии в течение трех или более месяцев перед исследованием.

5. Наличие противопоказаний и ограничений к проведению НМГ.

Начальный этап исследования включал общеклиническое обследование и оценку соответствия критериям включения/исключения. Потенциальным участникам с нормальной толерантностью к глюкозе выполнен ОГТТ, исследован уровень HbA1c. Из 56 потенциальных участников 6 человек не были включены в исследование по причине отклонений от нормы уровня глюкозы крови и/или HbA1c. У 50 человек с нормальной толерантностью к глюкозе проведено исследование функции β -клеток по уровню инсулина и С-пептида в ходе ОГТТ, проведен расчет индексов инсулинорезистентности и функции β -клеток (НОМА-IR, НОМА- β) (Wallace ТМ. и соавт., 2004). У всех участников проведено исследование композитного состава тела (КСТ) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) и НМГ с расчетом параметров времени в гликемических диапазонах и математических индексов ВГ с помощью, разработанной нами программы экспертного анализа данных НМГ (CGMEX, свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021616872 от 28.04.2021г.) и калькулятора ВГ, предложенного N. Hill и соавт. Были рассчитаны референсные значения индексов ВГ в дневные и ночные часы путем расчета 95% референсных интервалов. Определены связи между индексами ВГ, параметрами КСТ, показателями функции бета-клеток и чувствительности к инсулину.

Из 444 потенциальных участников основной группы – соответствовали всем критериям включения и не имели критериев исключения 400 пациентов с СД 1

типа. У пациентов проведена оценка демографических, антропометрических данных, анамнеза, гликемического статуса, скрининг/мониторинг осложнений СД и ассоциированных состояний. Всего проанализировано 149 клинико-лабораторных параметров. Информация о пациентах структурировалась на основе базы данных «Регистр больных сахарным диабетом эндокринологического отделения научно-исследовательской клиники (РБСД)» (свидетельство о государственной регистрации базы данных №2019621746 от 01.10.2019).

У части пациентов определена функция бета-клеток по уровню С-пептида натощак и после еды, исследованы параметры КСТ с помощью DEXA. У всех пациентов проведен НМГ с последующим расчетом и анализом показателей времени в гликемических диапазонах, эпизодов гипогликемии и гипергликемии, параметров ВГ, в дневные и ночные часы, с использованием программы CGMEX и калькулятора N. Hill и соавт. Всего проанализировано 156 показателей. Выделены особенности суточной динамики глюкозы по данным НМГ у больных с разной длительностью СД, наличием и отсутствием остаточной секреции инсулина, наличием и отсутствием избыточной массы тела и ожирения, у пациентов, получающих разные режимы инсулинотерапии (режим МИИ и ППИИ). Выделены факторы, ассоциированные с высокой ВГ. Определены ассоциации параметров НМГ с наличием осложнений (ДР, ДН, КАН, НРГ). Разработаны модели МО, основанные на данных НМГ и клинических параметрах, для прогнозирования эпизодов НГ в режиме реального времени. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.1.

Этические принципы. Исследование проведено в соответствии с нормами и требованиями Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 14155-2014 «Надлежащая клиническая практика», приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 51 01.04.2016 г. № 200н "Об утверждении правил надлежащей клинической практики" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 23.08.2016 г., регистрационный № 43357), Хельсинкской декларации Всемирной

медицинской ассоциации об этических принципах проведения исследований с участием человека в качестве субъекта исследования, в редакции, принятой на 64-ой Генеральной ассамблее ВМА (Форталеза, Бразилия) в 2013 г. (World Medical Association Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research involving human subjects, 2008, 2013).

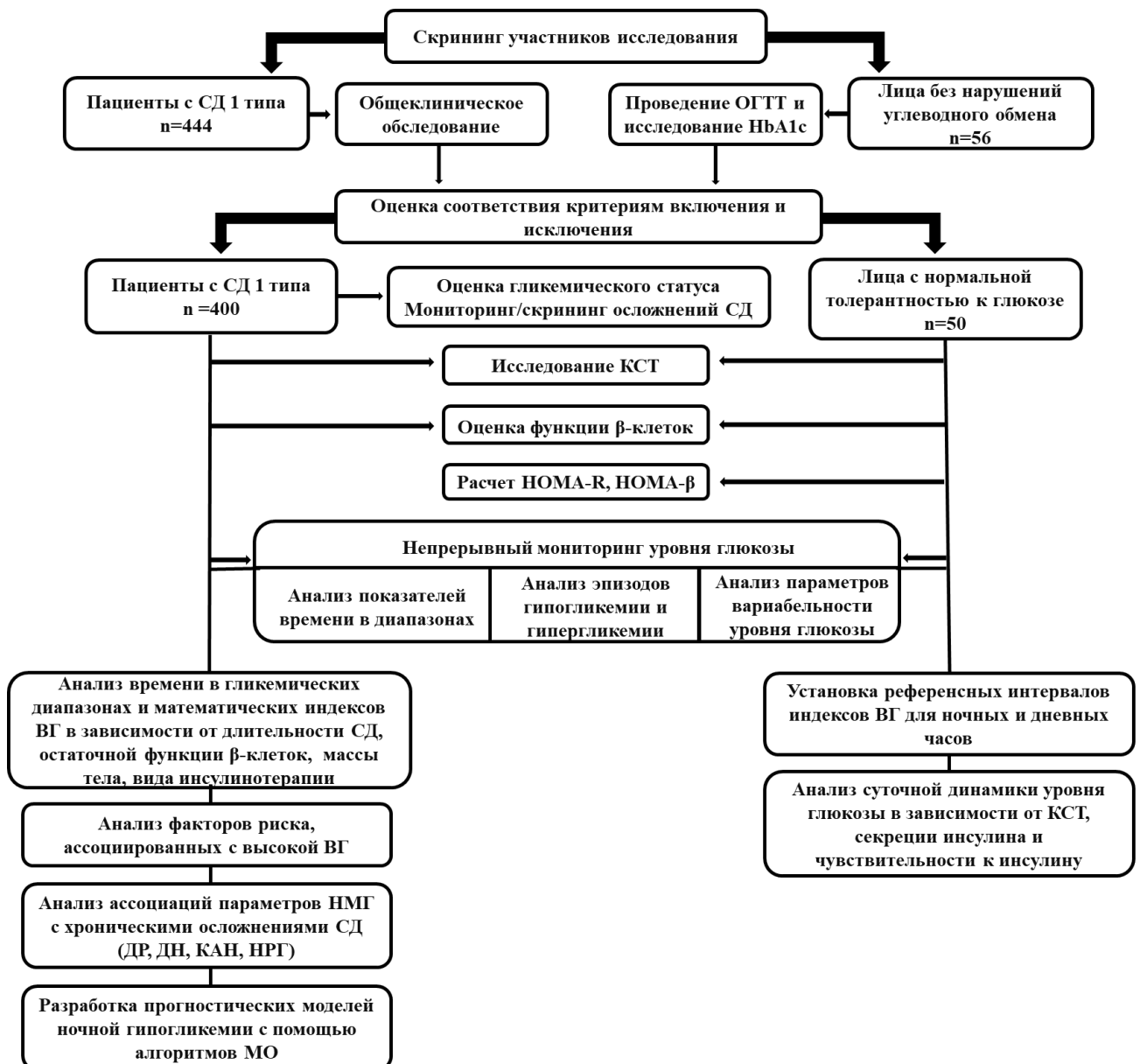


Рисунок 2.1.1 – Дизайн исследования

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол №158 от 01.06.2020 г.). Все пациенты и участники с нормальной толерантностью к глюкозе предоставили письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

2.2. Клиническая характеристика обследованных

Больные СД 1 типа. Включено в исследование 400 пациентов с СД 1 типа (мужчин - 144, женщин - 256). Средний возраст обследованных составил 36 (27; 47) [Медиана (25; 75 перцентиль)] лет. Длительность СД варьировала от 1 года до 55 лет (медиана – 16 лет). В основном, участники исследования имели нормальную массу тела, медиана ИМТ составила 23,6 (21,4; 27,4) кг/м². У 102 (25,5%) пациентов имела место избыточная масса тела, диагностировано ожирение 1 степени у 50 (12,5%) больных, 2 степени – у 4-х (1%). Отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) составило 0,84 (0,78; 0,91).

Все участники исследования основной группы находились на интенсивной инсулинотерапии, при этом 289 пациентов получали множественные инъекции инсулина шприц-ручками. Больные на инсулинотерапии в режиме МИИ в качестве базального инсулина получали следующие виды инсулина: гларгин 100 МЕ/мл, гларгин 300 МЕ/мл, детемир 100 МЕ/мл, деглудек 100 МЕ/мл, инсулин НПХ 100 МЕ/мл (рис. 2.2.1).

Прандиальный инсулин в основном был представлен ультракороткими аналогами инсулина (аспарт, глулизин, лизпро), данные препараты инсулина применяли 384 (96%) пациента, 16 (4%) больных получали инсулин человека короткого действия.

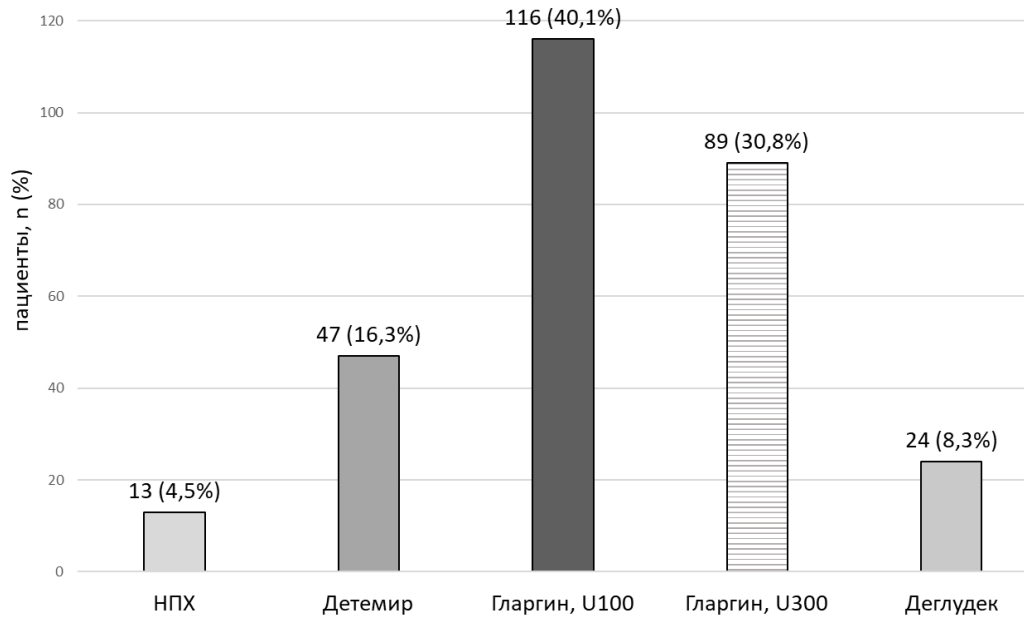


Рисунок 2.2.1 – Виды базального инсулина у пациентов с СД 1 типа, получающих инсулинотерапию в режиме МИИ

Сто одиннадцать пациентов были на ПИИИ с помощью инсулиновых помп. Большинство пациентов находились на помпах *Medtronic* (США) и *Roche* (Швейцария): 62 (56%), 48 (43%). Модели помп представлены на рис. 2.2.2.

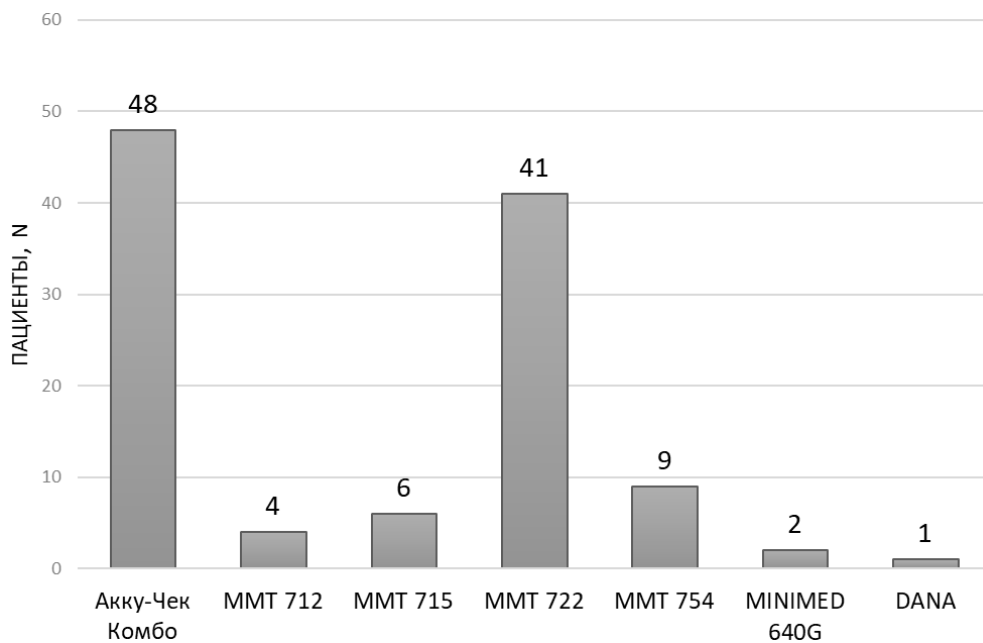


Рисунок 2.2.2 – Виды помп у больных СД 1 типа на ПИИИ

Суточная доза инсулина (СДИ) варьировала от 0,2 до 1,8 ЕД/кг массы тела, в среднем составляла 40,0 (29,1; 54,0) ЕД, или 0,59 (0,47; 0,77) ЕД/кг.

Уровень HbA1c составил 8,1 (7,1; 9,2)%, с разбросом значений от 4,7 до 15,1%. Больные СД 1 типа, включенные в исследование, имели преимущественно нецелевой уровень HbA1c. Распределение пациентов по значениям целевого уровня HbA1c представлено на рисунке 2.2.3. У 120 пациентов целевой уровень HbA1c составлял <6,5%, у 172 - <7,0%. Превышение индивидуальных целевых значений HbA1c наблюдалось у 311 (77,8%) пациентов.

У 171 (43%) пациента в анамнезе имело место кетоацидотическое состояние, у 28 - кетоацидотическая кома. Гиперосмолярную кому перенес один пациент. Тяжелые эпизоды гипогликемии зарегистрированы у 85 (21%) пациентов, повторные гипогликемические комы – у 26 пациентов.

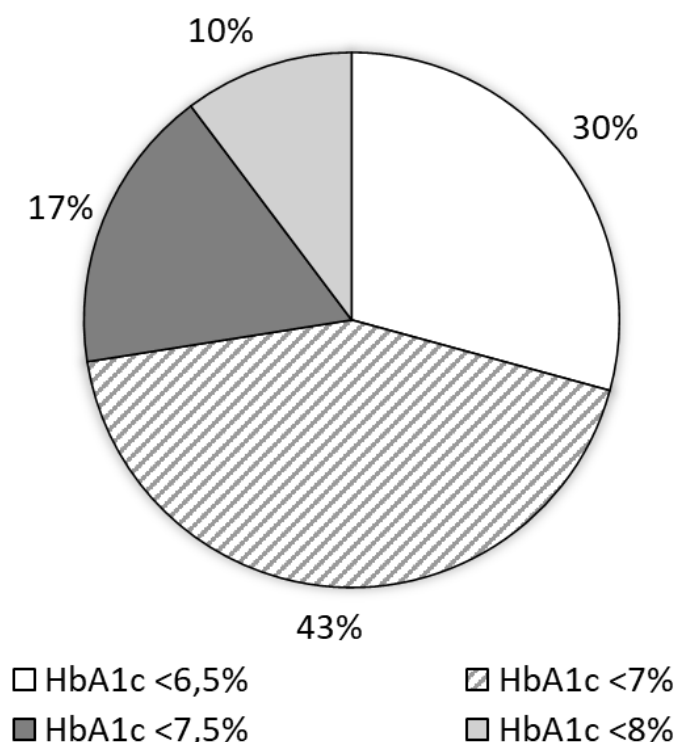


Рисунок 2.2.3 – Распределение пациентов с СД 1 типа по целевому уровню HbA1c

У большинства пациентов, вошедших в исследование, выявлены хронические осложнения СД (рис. 2.2.4) и ассоциированные с СД состояния.

Чаще регистрировалась периферическая сенсомоторная полинейропатия (n=390, 97,5%), реже - ДАН (n=292, 73%). У 251 больного выявлена ДН, пациентов с ХБП С1 было 100 человек, ХБП С2 – 106, ХБП С3А – 27, ХБП С3Б – 16, ХБП С4 – 2 пациента. У 235 участников диагностирована ДР, в том числе непролиферативная – 159 (68%), препролиферативная – 19 (8%), пролиферативная 57 (24%). Гемофтальм имел место у 31 больного, вторичная глаукома – у 15. Лазерную коагуляцию сетчатки перенесли 104 пациента. У 134 (33,5%) больных выявлено НРГ. Макроангиопатия артерий нижних конечностей подтверждена у 56 (14%) больных. У 34 (8,5%) пациентов имел место СДС, 11 (2,8%) больных перенесли малые ампутации нижних конечностей.

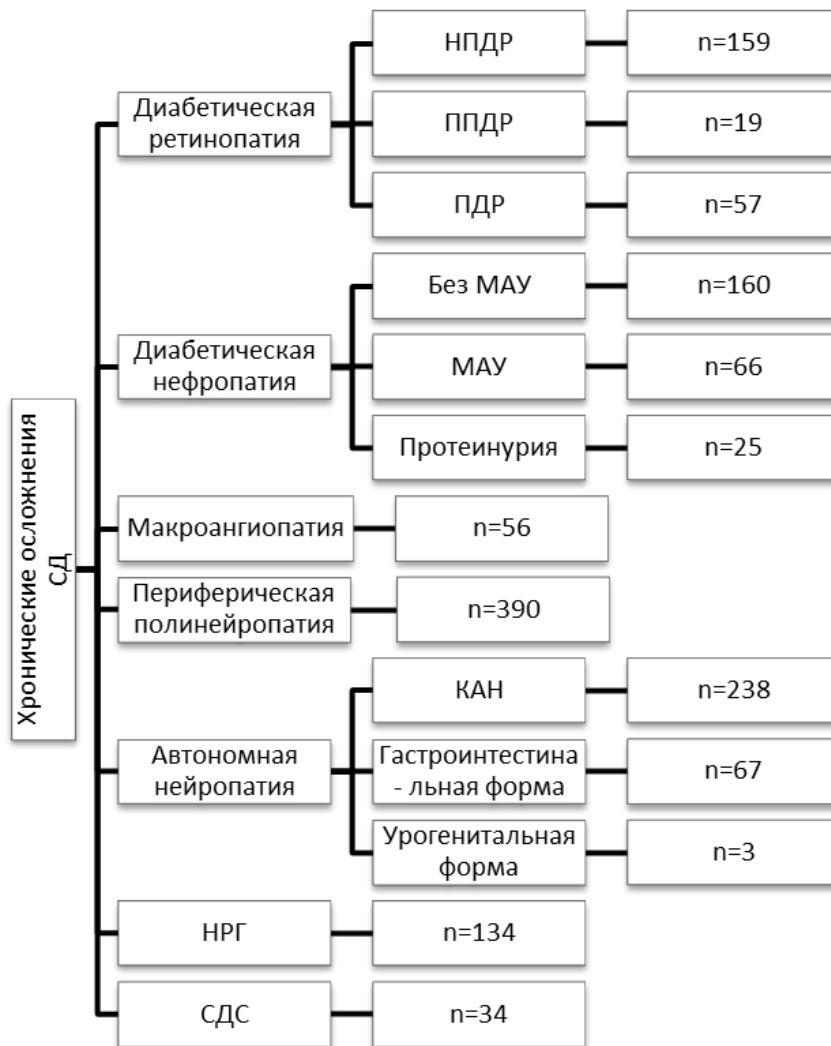


Рисунок 2.2.4 – Характеристика хронических осложнений у обследованных пациентов с СД 1 типа

Данные о сопутствующих хронических заболеваниях и состояниях приведены в табл. 2.2.1. Дислипидемия верифицирована у 331 (82,8%) больного, холестеринснижающие препараты в постоянном режиме до поступления в клинику принимали 74 пациента, из них 66 получали статины, 5 – фенофибрат и 3 – комбинацию статина и фенофибрата. Неалкогольная жировая болезнь печени выявлена у 132 (33%) пациентов. Артериальная гипертензия имела место у 147 (36,8%) пациентов. Гипотензивную терапию получали 129 человек, преимущественно ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (n=74) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (n=51). Из других заболеваний и состояний наиболее часто регистрировались: табакокурение (n=68, 17%), катаракта (n=64, 16%), анемический синдром (n=37, 9,3%) и инфекция мочевыводящих путей (n=45, 11,3%).

Таблица 2.2.1 – Сопутствующие хронические заболевания и состояния у больных СД 1 типа

Заболевание	n	%
Дислипидемия	331	82,8
Артериальная гипертензия	147	36,8
Неалкогольная жировая болезнь печени	132	33,0
Табакокурение	68	17,0
Хроническая сердечная недостаточность	64	16,0
Катаракта	64	16,0
Ожирение	54	13,5
Инфекция мочевыводящих путей	45	11,3
Анемический синдром	37	9,2
Ишемическая болезнь сердца	20	5,0
Острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе	11	2,8
Аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз	7	1,8
Мочекаменная болезнь	5	1,3
Вирусный гепатит С	2	0,5

В группу с нормальной толерантностью к глюкозе включено 50 человек: 20 мужчин и 30 женщин в возрасте от 20 до 56 лет, без нарушений углеводного обмена по данным исследования уровня HbA1c и результатов ОГТТ, не имевшие

критериев исключения и соответствующие критериям включения в исследование. Средний возраст обследованных составил 39 (31; 44) лет. У 20 человек определялась избыточная масса тела, 30 участников имели нормальную массу тела.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Общеклинические методы

У всех участников исследования проводился подробный сбор анамнеза жизни, анамнеза заболевания (для пациентов с СД 1 типа), жалоб. Больные СД 1 типа обследованы в условиях эндокринологического отделения клиники НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН в соответствии с действующей версией «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (Дедов И.И., Шестакова М.В. и др. М., 2019, 2022).

Исследование общего и биохимического анализа крови, определение параметров гемостаза проводилось в день забора крови. В стандартный набор лабораторного исследования включено: общий анализ крови; исследование параметров липидного обмена (общий холестерин, холестерин ЛПНП и ЛПВП, триглицериды) и мочевой кислоты; определение уровня креатинина в сыворотке крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (pСКФ); общий анализ мочи; исследование мочевого осадка; Экскреция альбумина с мочой оценивалась на основании отношения альбумин/креатинин утренней мочи (АКМ).

Выполнение общего анализа крови осуществлялось на гематологическом анализаторе Analyticon Biotechnologies AG (Германия). Измерение концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП и ЛПВП, триглицеридов и мочевой кислоты проводилось на биохимическом анализаторе AU480 (Beckman Coulter, США). Измерение уровня креатинина в сыворотке крови и в утренней порции мочи и концентрации альбумина в утренней порции мочи проводилось фотоколориметрическим методом с использованием биохимического анализатора AU480 (Beckman Coulter, США). Оценка pСКФ проводилась по расчетной

формуле СКD-EPI. Определение альбуминурии проводилось иммунотурбидиметрическим методом (прибор “*Mindrav BS-120*”, Китай; наборы для определения микроальбумина фирмы-производителя аппарата). Измеренная концентрация альбумина в утренней порции мочи нормировалась на концентрацию креатинина мочи с получением в качестве результата соотношения АКМ.

Анализ и исследование состояния углеводного обмена проводилось по уровню HbA1c, данным гликемического профиля в капиллярной крови натощак, через 2 часа после еды (6 точек в день) и в 3 часа ночи, данным НМГ. Определение HbA1c выполнено методом иммунотурбидиметрии (аппарат “*Beckman-Coulter AU-480*”, Япония, с помощью тест-систем производителя).

Функция бета-клеток поджелудочной железы оценивалась по результатам исследования базального и стимулированного (в ходе ОГТТ у лиц без нарушений углеводного обмена и в тесте со смешанной пищей у больных СД 1 типа) уровней С-пептида в сыворотке крови.

Участникам исследования без нарушений углеводного обмена проведен стандартный ОГТТ с 75 г глюкозы (в соответствии с рекомендациями ВОЗ). Полученные результаты исследования ОГТТ и уровня HbA1c интерпретировали согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Образцы крови для измерения уровня глюкозы и инсулина были взяты из локтевой вены на 0 и 120 мин теста. Уровень глюкозы измеряли сразу после отбора проб, образцы для оценки инсулина и С-пептида замораживали и выдерживали при -30°C до проведения анализа. Для исследования уровня инсулина и С-пептида использовался метод хемилюминисцентного твердофазного анализа. Концентрация инсулина определялась на анализаторе Accu Bind® ELISA Test System (Monobind Inc.®, США), концентрация С-пептида – на иммунологическом анализаторе Immulite 2000 XPi (Siemens Healthineers, Германия).

Скрининг осложнений СД у пациентов включал следующие обязательные обследования: электрокардиограмма с вегетативными кардиопробами (проба

Вальсальвы, проба с глубоким дыханием); офтальмоскопия с расширенным зрачком; определение лодыжечно-плечевого индекса. Для оценки НРГ больные заполняли опросник Clark (Clarke W.L. И соавт., 1995). По показаниям выполнялось ультразвуковое дуплексное сканирование артерий головы и шеи, почечных артерий, артерий нижних конечностей, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления (АД), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек.

2.3.2. Специальные методы исследования

Анализ композитного состава тела (КСТ). Исследование КСТ выполнялось с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате *Lunar Prodigy (GE, США)*, с использованием программы “*Body Composition*”, в соответствии с инструкцией фирмы-производителя денситометра. Программное обеспечение “*Body Composition*” (состав тела) позволяет измерить массу костной, жировой и мягких нежировых тканей (так называемая «тощая» ткань – англ. lean tissue), массу ЖТ на туловище и конечностях. В анализ включались следующие параметры: общая масса и процент ЖТ, «тощая» (безжировая или мышечная) масса, масса минерального компонента костей. Также оценивалась масса и процент ЖТ на туловище, в центральной области живота (android fat), на бедрах (gynoid fat) и их соотношение (A/G ratio). Для измерения массы ЖТ на животе исследовали область, ограниченную снизу срезом таза, сверху – линией, проходящей выше сечения таза на 20% расстояния между срезами таза и шеи, с боков – срезами рук. При измерении ЖТ на бедрах оценивали область, ограниченную сверху линией, проходящей ниже среза таза на 1,5 высоты вышеописанной области “android fat”, с боков – срезами ног.

Непрерывный мониторинг уровня глюкозы (НМГ). Всем участникам исследования проводился НМГ. Участникам основной группы НМГ выполнялся в режиме реального времени с помощью инсулиновых помп *Medtronic Paradigm MMT 754* и *MMT 722 (Medtronic, США)* и программного обеспечения *CareLink Pro™ (Medtronic, США)*. Участникам с нормальной толерантностью к глюкозе

был выполнен профессиональный НМГ с помощью систем для мониторинга *Medtronic iPro2* и программного обеспечения *CareLink iPro™* (Medtronic, США). Основной принцип этих систем основан на электрохимическом методе. НМГ проводился с помощью сенсоров *Enlite*, в сутки производилось до 288 измерений глюкозы. Все участники получили инструкции и прошли обучение по правильному использованию систем НМГ и были обучены выполнению калибровок с использованием глюкометра *One Touch Verio®* (Lifescan, США). Продолжительность мониторинга составляла не менее 72 ч (в среднем 6,9 суток). Во время исследования пациенты заполняли дневники самоконтроля, с внесением информации о питании и дозах базального и болюсного инсулина.

Все записи НМГ просматривали индивидуально для выявления и устранения дефектов записи. Данные первых двух часов мониторинга, в течение которого происходит стабилизация работы сенсора, не включались в анализ.

Для изучения параметров гликемического контроля по данным НМГ нами разработана программа для экспертного анализа данных НМГ – *CGMEX* (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021616872 от 28.04.2021г. Авторы: Климонтов В.В., Козинец Р.М., Бериков В.Б., Семёнова Ю.Ф.). Данная программа позволяет проводить углубленный всесторонний анализ данных НМГ: расчёт индексов ВГ, параметров времени в диапазонах, эпизодов гипогликемии и гипергликемии, расчет данных для суточных записей, дневных (6.00 – 23.59) и ночных (0.00 – 5.59) часов.

Анализ времени в целевом диапазоне. 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; TAR L-1 10-13,9 ммоль/л; TAR L-2 >13,9 ммоль/л), время в диапазоне ниже целевого (Time Below Range: TBR; <3,9 ммоль/л; TBR L-1 3,0-3,9 ммоль/л; TBR L-2 <3,0 ммоль/л) и эпизоды гипогликемии и гипергликемии рассчитаны с помощью программы экспертного анализа данных НМГ *CGMEX*, в соответствии с рекомендациями международного консенсуса по анализу времени в диапазонах (Danne T. и соавт., 2017; Battelino T. и соавт., 2019). Все показатели

рассчитывали для суточных записей, дневных (6.00 – 23.59) и ночных (0.00 – 5.59) часов.

Анализ вариабельности уровня глюкозы по данным математических индексов. На основании полученных данных мониторинга проводили расчет следующих показателей: средний уровень глюкозы, стандартное отклонение (Standard Deviation, SD), коэффициент вариабельности (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, средняя скорость изменения 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 ряду указанных параметров SD, CV являются мерой дисперсии значений глюкозы, MAGE отражает амплитуду колебаний, MAG и LI – изменчивость концентрации глюкозы, CONGA, J-индекс, M-value, HBGI наиболее чувствительны к гипергликемии, LBGI – к гипогликемии. Расчет параметров ВГ проводился с помощью калькулятора *EasyGV v. 9.0* (N. Hill и соавт., 2011), и оригинального программного обеспечения *CGMEX*.

Анализ эпизодов гипергликемии и гипогликемии. С помощью программы *CGMEX* рассчитаны и проанализированы эпизоды гипогликемии для уровня глюкозы $<3,9$ ммоль/л и $<3,0$ ммоль/л и гипергликемии для уровня глюкозы >10 ммоль/л и $>13,9$ ммоль/л. Под эпизодом гипогликемии понималось время, проведенное в соответствующем значении гликемии продолжительностью от 15 мин и более. Для эпизодов гипогликемии и гипергликемии рассчитаны: количество эпизодов, AUC, общая продолжительность эпизода в данном диапазоне и максимальная продолжительность одного эпизода в анализируемом диапазоне. Эпизоды гипогликемии и гипергликемии анализировались для суточных, ночных, дневных и ранних утренних часов.

2.3.3. Построение моделей машинного обучения

Для генерации модели прогнозирования ночной гипогликемии (НГ) у больных СД 1 типа применялись ночные записи НМГ (00:00 – 05:59). Эпизод НГ, оценивался как эпизод уровня глюкозы сенсора $<3,9$ ммоль/л, продолжительностью ≥ 15 минут.

Процесс создания модели МО состоял из нескольких этапов (рис. 2.3.1). На первом этапе проведена проверка записей НМГ на наличие дефектов, записи с пропусками данных за период ≥ 30 минут были удалены. Далее из подготовленных записей НМГ были сформированы интервалы, которые соответствовали либо классу с ночной гипогликемией («НГ+»), либо классу без ночной гипогликемии («НГ-»). Учитывая, что количество отрезков «НГ-» больше, чем интервалов с эпизодами гипогликемии, для «НГ-» была рассмотрена выборка интервалов с начальными моментами $t_1, t_{1+s}, t_{1+2s}, \dots$, где $s \geq 1$ – заданный параметр.

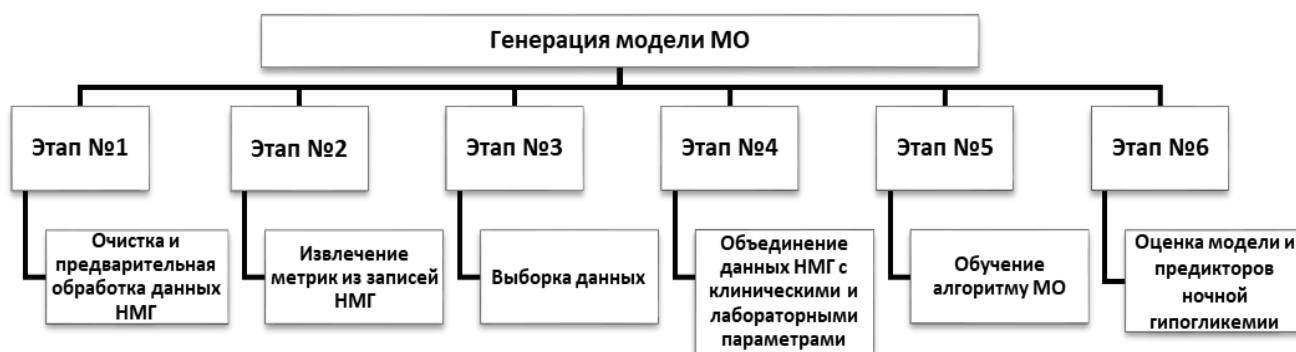


Рисунок 2.3.1 – Этапы создания модели МО

Количество полученных интервалов, зависело от значений параметров T и s ; например, для $T=45$ минут и $s=4$ сформировано 216 интервалов «НГ+» и 36684 интервала «НГ-». Параметр T в представленных ниже результатах был выбран равным 45 минутам, параметр $s=4$.

Далее все интервалы записи НМГ были сформированы в виде ряда (G_1, \dots, G_n) , где $n=T/(5 \text{ минут})$, G_i – значение уровня глюкозы в i -й момент измерения. Из подготовленных профилей НМГ были получены математические индексы флуктуаций глюкозы: CV, LI, LBG, CONGA. А также мы использовали индексы для анализа временных рядов: минимальное значение (Minimum value), разница

между двумя последними значениями (difference between the last two values, DLV), ускорение относительно последних значений (acceleration over the last values, ALV) коэффициент линейного тренда (linear trend coefficient, LC).

Учитывая значимое преобладание отрезков НМГ без эпизодов НГ над интервалами с такими эпизодами, были применены специальные методы для получения баланса между рядами «НГ+» и «НГ-». В частности, использовались методы: генерация искусственных объектов миноритарного класса (oversampling, OS) и сокращение числа экземпляров мажоритарного класса (undersampling, US). Для первого метода использовалось возмущение небольшим гауссовским шумом: для каждого извлеченного признака применялось нормальное распределение $N(0, \sigma)$, где параметр σ равен 5% стандартного отклонения выборки. Второй метод представлял собой выбор наиболее репрезентативных записей без НГ. Чтобы определить эти записи, интервалы «НГ-» (представленные как точки в пространстве признаков) группировались с использованием алгоритма k-medoids (с количеством кластеров, равным количеству событий НГ). Полученные медоиды использовались для последующего анализа. Кроме того, исследовалась базовая процедура без использования балансировки (no sampling, NS). Задача была в оценке влияния типа балансировки (или ее отсутствия) на точность прогнозирования.

Следующим было в построении модели, включение клинических и лабораторных характеристик пациентов. В качестве потенциальных предикторов НГ было включено и проанализировано 23 клинических и лабораторных параметра, включая возраст, пол, ИМТ, длительность диабета, хронические осложнения и сопутствующие заболевания, особенности инсулинотерапии, гиполипидемическая и антигипертензивная терапия, HbA1c, показатели функции почек и альбуминурия.

Для выбора наиболее подходящего набора моделей прогнозирования был проведен ряд предварительных экспериментов с различными методами МО. Было решено использовать RF, логистическую линейную регрессию с регуляризацией Лассо (LogRLasso) и ANN. Алгоритм Левенберга–Марквардта был использован

для обучения ANN. В алгоритме ANN применялась сеть с полносвязной сетевой структурой и прямой связью, и имеющая два скрытых слоя (5 нейронов в каждом слое). Качество прогноза оценивалось с помощью 10-кратной перекрестной проверки. Параметры модели оценивались для горизонта прогнозирования (ГП) 15 и 30 минут.

Площадь под кривой (AUC) явилась метрикой для оценки качества классификаторов. Этот параметр не зависит от порога принятия решения, и может использоваться в ситуациях значительных различий в частотах классов. В качестве итогового значения порога выбиралась такое, для которого соответствующая точка ROC-кривой наиболее близка к идеальному значению $Se=1$, $1-Sp=0$. Созданные на обучающих (ретроспективных) выборках модели проверены на работоспособность на контрольной выборке (пациенты, включенные в исследование).

2.4. Статистическая обработка материала

Определение размера выборки. На этапе планирования исследования проведен расчет минимально необходимой численности основной группы и группы лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. Расчет минимально необходимого размера выборки для оценки референсных значений параметров ВГ у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе проведен с учетом действующих рекомендаций (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010; Wellek S. и соавт. 2014; Ма С. и соавт. 2021). Для планирования исследования были приняты следующие параметры: тип интервала – двусторонний, уровень значимости $\alpha=0,05$, мощность исследования $1-\beta=80\%$ и значение минимальной клинически значимой разности показателей $\delta=0,1$. Дальнейшие расчеты проведены согласно рекомендациям Wellek S. и соавт., в качестве констант применены $z_1=1,95996$, $z_2=1,95996$, $\varphi=0,10314$, $q=1-\alpha=0,95$. Полученные промежуточные результаты округлены до целого числа в большую сторону. При допущении нормального характера распределения минимально необходимое количество участников

составило 16 человек, при предположении характера распределения, отличного от нормального – 38 человек. Учитывая результаты эпидемиологических исследований по распространенности нарушений углеводного обмена в популяции (Дедов И.И. и соавт., 2016; Шабалин В.В. и соавт., 2022, IDF Diabetes 2021), количество лиц, включенных в исследование, увеличено на 20%. Итоговое количество обследованных лиц, включенных в исследование, составило 50 человек.

Оценка минимального размера групп больных СД 1 типа проводилась с использованием открытого программного продукта G*Power 3.1.9.6 (Faul F., Германия). В качестве параметров были заданы: тип критерия сравнения – двусторонний, семейство распределений – t-критерии, проверяемый тест – критерии Уилкоксона и Манна-Уитни, уровень значимости $\alpha=0,05$, мощность исследования $1-\beta=90\%$, предполагаемое соотношение численности подгрупп $n_2:n_1=1:3$. Средние значения и дисперсия основных параметров ВГ взяты из более ранних исследований (Климонтов В.В. и Мякина Н.Е., 2016; Henaо-Carrillo DK., 2018; Keyu G. и соавт., 2022). По результатам проведенной оценки минимальное количество участников составило по разным индексам ВГ от 50 до 194 человек. Итоговое количество обследованных больных, включенных в исследование, составило 400 человек.

Оценка минимального необходимого количества пациентов для проверки ассоциацией признаков в рамках корреляционного и многофакторного логистического регрессионного анализа проведена с использованием открытого программного продукта G*Power 3.1.9.6 (Faul F., Германия). Минимально необходимый объем выборки больных СД 1 типа составил 20 человек для корреляционного анализ и 69 человек для логистического регрессионного анализа.

Статистический анализ результатов исследования. Статистический анализ выполнен с помощью программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc, 2011, США) и IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США).

С помощью критерия Колмогорова-Смирнова распределения признаков проверены на нормальность. Большинство изученных параметров не соответствовало закону нормального распределения, в связи с чем при описании количественных признаков приводили медианы, 25-е и 75-е процентиля, а также минимальные и максимальные значения.

Межгрупповые различия по количественному признаку оценивали с помощью критерия Манна-Уитни и ANOVA Краскела-Уоллиса. Взаимосвязь признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена и пошагового множественного регрессионного анализа.

Для выявления значений параметров высокой и низкой ВГ проведен квартильный анализ. Для определения вклада количественных факторов, ассоциированных с высокой ВГ, проводили ROC-анализ с применением программного пакета IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США). В ходе анализа рассчитывали площадь под ROC-кривой (AUC), 95% доверительный интервал (ДИ) и p -значениями. Результат оценивали, как значимый, если AUC с нижней границей 95% ДИ была выше 0,5, а значение p было ниже 0,05. Значения отрезной точки были выбраны с чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp) выше 0,5. Статистическая значимость отобранных факторов оценивалась с помощью отношения шансов (OR) со значением 95% ДИ и значения p ; для расчёта применялась программа MedCalc версии 18.11.6 (*MedCalc Software*, Бельгия). Влияние фактора рассматривалось как достоверное при расположении границ 95% ДИ для OR по одну сторону от значения 1,0 и значении p не более 0,05.

Референсные значения индексов ВГ у участников с нормальной толерантностью к глюкозе рассчитывались непараметрическим методом путем расчета 95% доверительного интервала (ДИ), согласно рекомендациям Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010).

При проверке статистических гипотез критический уровень значимости принимали равным 0,05.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Референсные интервалы времени в гликемических диапазонах и вариабельности уровня глюкозы у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе

В группу с нормальной толерантностью к глюкозе вошли 50 человек, 20 мужчин и 30 женщин, от 20 и до 56 лет. Средний уровень HbA1c составил 5,4 (5,1; 5,5)%, глюкоза плазмы в ходе проведения ОГТТ на 0 минуте – 5,5 (5,2; 5,7) ммоль/л, через 2 ч – 5,9 (4,9; 6,7) ммоль/л.

По данным НМГ, медиана среднего уровня глюкозы в ночные часы составила 5,5 ммоль/л, в дневные часы – 5,8 ммоль/л, значения 95% ДИ – 4,7-6,4 и 5,3-6,7 ммоль/л соответственно. Различия между ночными и дневными показателями уровня глюкозы были достоверными ($p < 0,001$). Средний уровень глюкозы продемонстрировал слабую положительную корреляцию с HbA1c ($r = 0,33$, $p = 0,02$).

Медиана TIR в течение суток составила 99,2 (95% ДИ – 92,3-100,0)%. У 20 участников периодически фиксировались эпизоды снижения уровня глюкозы $< 3,9$ ммоль/л, данные изменения были кратковременными и преимущественно регистрировались в ночное время. Значения уровня глюкозы в диапазоне клинически значимой гипогликемии не регистрировались. Непродолжительные эпизоды повышения глюкозы в диапазоне более 10 ммоль/л были зарегистрированы у 11 человек. Данные эпизоды фиксировались в дневные часы после приемов пищи и их значения не превышали 13,9 ммоль/л. Значения показателей TIR, TAR, TBR приведены для дневных, ночных и суточных часов в табл. 3.1.1.

Референсные значения параметров ВГ представлены в таблице 3.1.2. В дневные часы значения индексов ВГ выше по сравнению с ночными часами: 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 ($p = 0,04$), HBGI ($p < 0,001$). Индекс LBGI был достоверно выше в ночное время ($p = 0,04$).

Таблица 3.1.1 – Значения параметров времени в диапазонах у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе

Параметр	Медиана	95% ДИ
<i>Суточные параметры</i>		
TIR, %	99,2	92,3-100,0
TAR, %	0,0	0,0-1,1
TBR, %	0,0	0,0-5,9
<i>Параметры в дневные часы (6.00 – 23.59)</i>		
TIR, %	98,9	93,1-100
TAR, %	0,0	0,0-1,5
TBR, %	0,0	0,0-4,8
<i>Параметры в ночные часы (00.00 – 05.59)</i>		
TIR, %	97,2	90,9-100
TAR, %	0,0	0,0
TBR, %	0,0	0,0-6,2

Таблица 3.1.2 – Значения параметров ВГ по данным НМГ у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе

Параметр	Медиана	95% ДИ
<i>Суточные параметры</i>		
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 /час	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
HBGI	0,4	0,1-1,9
LBGI	0,9	0,3-3,2
<i>Параметры в дневные часы (6.00 – 23.59)</i>		
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	1,8	1,2-3,4

Продолжение таблицы 3.1.2

Параметр	Медиана	95% РИ
<i>Параметры в дневные часы (6.00 – 23.59)</i>		
CONGA, ммоль/л	5,1	4,3-5,9
MAG, ммоль/л/ч	0,9	0,6-2,5
LI, (ммоль/л) ² /час	0,4	0,2-1,6
J-индекс, (ммоль/л) ²	14,1	11,2-19,6
M-value	0,9	0,2-3,8
HBGI	0,5	0,1-1,9
LBGI	0,9	0,3-3,0
<i>Параметры в ночные часы (00.00 – 05.59)</i>		
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	5,5	4,7-6,4
SD, ммоль/л	0,6	0,3-0,9
CV, %	10,5	5,3-17,9
MAGE, ммоль/л	1,5	0,7-2,7
CONGA, ммоль/л	4,9	4,1-5,8
MAG, ммоль/л/ч	0,7	0,3-1,8
LI, (ммоль/л) ² /час	0,2	0,1-0,8
J-индекс, (ммоль/л) ²	11,6	8,5-17,5
M-value	1,3	0,2-5,2
HBGI	0,2	0,0-0,9
LBGI	1,4	0,3-3,6

В корреляционном анализе выявлены сильные положительные ассоциации суточных значений CONGA, J-индекса и сильные отрицательные ассоциации LBGI и M-value со среднесуточным уровнем глюкозы (табл. 3.1.3).

Таблица 3.1.3 – Корреляции значений времени в гликемических диапазонах и среднесуточного уровня глюкозы с параметрами ВГ

Параметр	Среднесуточный уровень глюкозы		TIR		TAR		TBR	
	r	p	r	p	r	p	r	p
CONGA	0,88	<0,01	-0,74	<0,01	-0,02	0,88	-0,51	<0,01
J-индекс	0,82	<0,01	0,31	0,03	0,61	<0,01	-0,03	0,85
M-value	-0,75	<0,01	-0,13	0,39	0,18	0,22	0,67	<0,01
HBGI	0,26	0,06	-0,51	<0,01	0,71	<0,01	0,23	0,15
CV	-0,04	0,79	-0,28	0,05	0,64	<0,01	0,48	<0,01
SD	0,21	0,15	-0,47	<0,01	0,71	<0,01	0,38	0,01
MAGE	0,11	0,51	-0,41	<0,01	0,63	<0,01	0,31	0,03

Продолжение таблицы 3.1.3

Параметр	Среднесуточный уровень глюкозы		TIR		TAR		TBR	
	г	р	г	р	г	р	г	р
MAG	0,14	0,35	-0,45	<0,01	0,52	<0,01	0,35	0,01
LI	0,11	0,45	-0,15	0,32	0,67	<0,01	0,31	0,03
LBGI	-0,74	<0,01	-0,32	0,02	0,17	0,23	0,66	<0,01

Индексы CV, SD, MAGE, MAG и LI не показали корреляций со среднесуточной гликемией. Слабые отрицательные корреляции продемонстрировал показатель TIR с SD, CV, MAGE, MAG, LBGI, HBGI и сильную ассоциацию с CONGA. TAR положительно коррелировал с SD, CV, MAGE, HBGI, MAG, LI и J-индексом. TBR продемонстрировал положительные связи умеренной силы с LBGI и M-value, слабые корреляции выявлены с индексами SD, CV, MAGE, MAG и LI; отрицательная корреляция с индексом CONGA.

Заключение. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значимых различиях в величине математических индексов гликемического контроля и среднесуточного уровня глюкозы между ночными и дневными часами. В дневные часы значения выше по сравнению с ночными показателями.

Различные параметры ВГ демонстрируют разные ассоциации со средним уровнем глюкозы и временем в гликемических диапазонах. Параметры CONGA, J-индекс и M-value достаточно тесно коррелируют с уровнем глюкозы, в то время как параметры, отражающие дисперсию значений глюкозы (CV), амплитуду колебаний (MAGE), скорость изменений уровня глюкозы (MAG и LI), не коррелируют со средним уровнем глюкозы у здоровых людей.

Полученные референсные показатели параметров НМГ в течение суток, в дневные и ночные часы можно использовать в научных исследованиях и в клинической практике при анализе результатов НМГ у лиц молодого и среднего возраста.

3.2. Параметры НМГ у здоровых людей: связь с композитным составом тела, секрецией инсулина и чувствительностью к инсулину

В данном фрагменте исследования были оценены ассоциации между показателями времени в диапазонах, индексами ВГ и параметрами КСТ, секрецией инсулина и чувствительностью к инсулину у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе.

В группе с нормальной толерантностью к глюкозе в ходе ОГТТ исследован уровень инсулина и С-пептида (табл. 3.2.1.). Рассчитаны индексы НОМА-IR и НОМА-β: 1,5 (1,0; 2,2) и 63,0 (48,0; 89,0) соответственно.

Таблица 3.2.1 – Динамика инсулина и С-пептида в ходе ОГТТ у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе

Параметр	Медиана	25; 75 перцентиль
Инсулин, 0 мин, мЕд/мл	5,9	4,2; 8,7
Инсулин, 120 мин, мЕд/мл	29,8	19,9; 41,2
С-пептид, 0 мин, нг/мл	0,8	0,4; 1,3
С-пептид, 120 мин, нг/мл	2,5	0,9; 5,4

Уровень глюкозы натощак, после стимуляции и уровень HbA1c не различались между группами обследованных с нормальной и избыточной массой тела (все $p > 0,05$). Однако, у лиц с избыточной массой тела значения НОМА-IR и НОМА-β были выше (табл. 3.2.2).

Таблица 3.2.2 – Индексы НОМА-IR и НОМА-β у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе в зависимости от ИМТ

Параметр	ИМТ <25,0 кг/м ² (n=30)	ИМТ 25,0 – 29,9 кг/м ² (n=20)	p
НОМА-IR	1,1 (0,8; 1,5)	1,9 (1,5; 2,9)	<0,001
НОМА-β	52,0 (38,2; 66,8)	83,3 (61,3; 139,4)	0,003

При проведении корреляционного анализа выявлены положительные связи индексов НОМА-IR и НОМА-β с ИМТ ($r=0,42$, $p=0,002$ и $r=0,4$, $p=0,004$)

соответственно) и ОТ ($r=0,37$, $p=0,008$ и $r=0,36$, $p=0,011$ соответственно).

Участники с избыточной массой тела показали более высокий средний уровень глюкозы, CONGA, J-индекс и более низкий TBR, M-value и LBGI в отличие от лиц с нормальным ИМТ. Остальные показатели достоверно не отличались между двумя группами (табл. 3.2.3).

Таблица 3.2.3 – Параметры НМГ у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе в зависимости от ИМТ

Параметр	ИМТ <25,0 кг/м ² (n=30)	ИМТ 25,0 – 29,9 кг/м ² (n=20)	P
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	5,6 (5,5; 5,9)	5,8 (5,7; 6,2)	0,014
TIR, %	99,2 (98,4; 99,5)	99,2 (98,8; 99,7)	0,711
TAR, %	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,213
TBR, %	0,1 (0,0; 1,2)	0,0 (0,0; 0,0)	0,041
CONGA, ммоль/л	5,0 (4,8; 5,1)	5,2 (5,1; 5,5)	0,024
J-индекс, (ммоль/л) ²	13,4 (12,4; 14,3)	14,3 (13,6; 16,1)	0,042
M-value	1,1 (0,8; 1,7)	0,6 (0,5; 1,2)	0,041
HBGI	0,4 (0,3; 0,7)	0,4 (0,3; 1,0)	0,851
CV, %	13,3 (11,3; 16,2)	12,4 (10,2; 15,5)	0,572
SD, ммоль/л	0,7 (0,6; 0,9)	0,7 (0,6; 1,0)	0,992
MAGE, ммоль/л	1,7 (1,5; 2,3)	1,8 (1,5; 2,3)	0,774
MAG, ммоль/л/ч	0,9 (0,7; 1,1)	0,8 (0,7; 1,1)	0,467
LI, (ммоль/л) ² /час	0,4 (0,2; 0,5)	0,3 (0,2; 0,6)	0,881
LBGI	1,1 (0,8; 1,5)	0,8 (0,6; 1,2)	0,032

Корреляции между параметрами НМГ с ИМТ показаны на рис. 3.2.1. Положительная корреляция была выявлена между ИМТ и среднесуточным уровнем глюкозы ($r=0,44$, $p=0,001$), CONGA ($r=0,38$, $p=0,006$) и J-индексом ($r=0,32$, $p=0,021$). В то же время, ИМТ отрицательно коррелировал с TBR ($r=-0,42$, $p=0,002$), LBGI ($r=-0,46$, $p=0,001$) и M-value ($r=-0,45$, $p=0,001$). Отрицательная корреляция прослеживалась между ОТ и TBR ($r=-0,28$, $p=0,049$), но не с показателями ВГ.

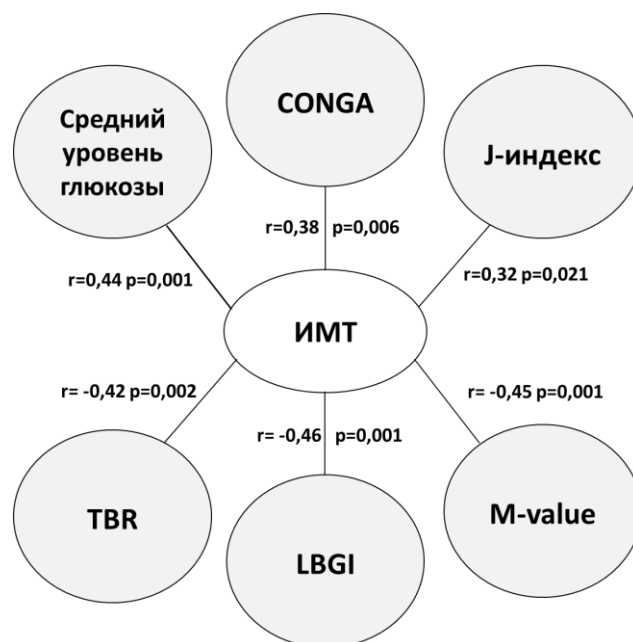


Рис. 3.2.1 – Корреляции между ИМТ и параметрами НМГ у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе

В таблице 3.2.4 представлены параметры КСТ у наблюдаемых лиц в зависимости от ИМТ. Как и ожидалось, группа с избыточной массой тела имела большую общую массу ЖТ, массу ЖТ на туловище и в центральной области живота, в сравнении с участниками с нормальной массой тела (все $p < 0,05$). У женщин определялась большая масса жира на бедрах и меньшая «тощая» масса, чем у мужчин: 4,1 (3,6; 4,9) и 3,1 (2,7; 4,6) кг, $p=0,0001$ и 40 (35; 41) и 57 (54; 59) кг соответственно, $p < 0,001$.

Таблица 3.2.4 – Параметры КСТ у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе

Параметр	ИМТ $< 25,0$ кг/м ² (n=30)	ИМТ 25,0 – 29,9 кг/м ² (n=20)	P
Масса ЖТ, кг	18,4 (17,4; 21,1)	26,1 (22,4; 29,4)	$< 0,001$
Масса ЖТ на туловище, кг	8,5 (7,5; 9,9)	13,2 (11,7; 15,6)	$< 0,001$
Масса ЖТ (android fat), кг	1,1 (1,0; 1,4)	2,1 (1,8; 2,5)	$< 0,001$
Масса ЖТ (gynoid fat), кг	3,6 (2,9; 4,1)	4,0 (3,3; 5,0)	0,063
A/G ratio	0,8 (0,7; 0,9)	1,1 (0,9; 1,2)	$< 0,001$
«Тощая масса», кг	40,4 (36,6; 49,1)	54,0 (40,2; 58,2)	0,025

Индексы HOMA-IR и HOMA- β продемонстрировали положительные корреляции с общей массой ЖТ, массой ЖТ на туловище и массой ЖТ в центральной области живота (рис. 3.2.2). Эти корреляции оставались значимыми у мужчин и женщин, при дополнительном анализе внутри групп. Не было получено связей HOMA-IR и HOMA- β с массой ЖТ на бедрах и «тощей» массой.

Среднесуточный уровень глюкозы и индекс CONGA положительно коррелировали с общей, туловищной и андройдной массой ЖТ, в то время как TBR, M-value и LBG1 продемонстрировали отрицательные корреляции с этими параметрами и массой ЖТ в области бедер. Показатели ВГ: SD, MAGE, MAG и LI не коррелировали с параметрами КСТ.

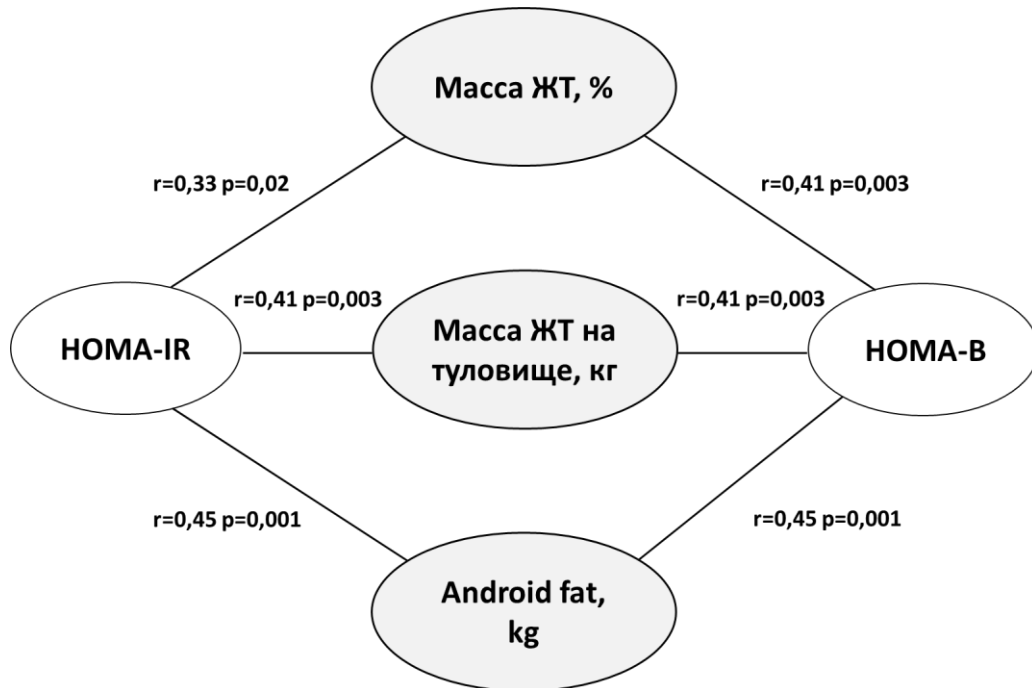


Рисунок 3.2.2 – Корреляции между параметрами КСТ, индексами HOMA-IR и HOMA- β у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе

В многофакторном регрессионном анализе параметры КСТ, базальный и стимулированный инсулин в ходе ОГТТ, HOMA-IR и HOMA- β оценивали, как возможные предикторы среднесуточных значений уровня глюкозы, показателей времени в диапазонах и показателей ВГ (табл. 3.2.5). Общая масса ЖТ явилась отрицательным предиктором значения MAG. Масса ЖТ в центральной области

живота явилась положительным предиктором среднесуточного уровня глюкозы, SD, CONGA, J-индекса и MAGE. Масса ЖТ в области бедер так же выступила положительным предиктором для J-индекса. Для значений SD, CV, J-индекса и M-значения отрицательным фактором явилась масса ЖТ на туловище. Уровень инсулина натощак выступил положительным предиктором среднесуточного уровня глюкозы, TAR, SD, CV, MAGE, MAG, LI и HbG1. Напротив, уровень инсулина на 120-й минуте ОГГТ не показал достоверных влияний на параметры HMG. Отрицательным предиктором оказался HOMA- β для среднесуточного уровня глюкозы, SD и CONGA и положительным предиктором для M-значения и LBGI. HOMA-IR не дал достоверных показателей с параметрами HMG.

Заключение. Таким образом, у лиц молодого и среднего возраста с нормальной толерантностью к глюкозе без ожирения суточные параметры HMG связаны с массой тела, массой ЖТ и ее распределением. В данной когорте, лица с избыточной массой тела, имеют более высокие средние значения глюкозы, CONGA, J-индекса и более низкие значения TBR, M-value и LBGI по сравнению с лицами с нормальной массой тела, но не отличаются от последних по амплитудо-зависимым показателям ВГ.

Масса ЖТ в центральной области живота представляет собой значимый предиктор среднесуточного уровня глюкозы, CONGA, J-индекса, SD и MAGE, в то время как общая масса ЖТ связана с MAG отрицательно. Эти ассоциации могут быть опосредованы особенностями секреции инсулина и чувствительности к данному гормону.

Полученные результаты показывают, что избыточная масса тела у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе сопровождается повышением секреции инсулина и снижением чувствительности к инсулину. Эти сдвиги формируют особенности суточной динамики уровня глюкозы с повышением ее среднесуточного уровня, но не амплитудо-зависимых параметров ВГ.

Таблица 3.2.5 – Параметры композитного состава тела, уровень инсулина, секреция инсулина и чувствительность к инсулину, как предикторы параметров НМГ у здоровых лиц

Параметр	Ср. глюкоза	TIR	TAR	TBR	SD	CV	MAGE	MAG
Масса ЖТ, кг	-	-	-	-	-	-	-0,59	-0,64
Масса ЖТ на туловище, кг	-1,22	0,21	-	-0,27	-2,01	-1,62	-1,41	-
Масса ЖТ (android fat), кг	0,44	-	-	-	1,56	1,06	1,05	-
Масса ЖТ (gynoid fat), кг	-	-	-	-	0,29	0,2	0,19	0,24
Инсулин 0 мин, мЕд/мл	0,52	-	0,53	-	0,79	0,45	0,40	0,49
Инсулин 120 мин, мЕд/мл	-	-	-	-	-	-	-	-
НОМА-IR	-	-0,16	-	-	-	-	-	-
НОМА-B	-0,61	-	-	-	-0,38	-	-	-
Intercept	5,42	97,74	-0,16	1,91	0,96	16,97	2,14	1,33
R ²	0,21	0,03	0,26	0,05	0,19	0,18	0,11	0,14
p	0,003	0,17	<0,001	0,06	0,01	0,01	0,049	0,02

Примечание – Статистически значимые β -коэффициенты выделены жирным шрифтом.

Продолжение таблицы 3.2.5

Параметр	CONGA	J	LI	M-value	HBGI	LBGI
Масса ЖТ, кг	-	-	-	-	-	-
Масса ЖТ на туловище, кг	-	-1,81	0,28	-0,45	-0,21	-0,51
Масса ЖТ (android fat), кг	0,56	1,96	-	-	-	-
Масса ЖТ (gynoid fat), кг	-	0,36	-	-	-	-
Инсулин 0 мин, мЕд/мл	-	-	0,51	-	0,39	-
Инсулин 120 мин, мЕд/мл	-	-	-	-	-	-
НОМА-IR	-	-	-	-	-	-
НОМА-В	-0,34	-	-	0,36	-	0,38
Intercept	4,76	12,64	1,34	2,12	0,64	1,85
R ²	0,21	0,19	0,14	0,15	0,07	0,19
p	0,001	0,005	0,01	0,008	0,007	0,003

Примечание – Статистически значимые β -коэффициенты выделены жирным шрифтом.

3.3 Анализ времени в гликемических диапазонах и вариабельности уровня глюкозы у больных СД 1 типа

Анализ времени нахождения в гликемических диапазонах. При анализе данных НМГ у больных СД 1 типа медиана TIR в течение суток составила 71,9 (57,7; 84,1)%, TAR – 23,8 (11,9; 40,3)%, TBR – 0,7 (0,0; 2,7)%. Обращает внимание, что показатель TIR был наибольшим в ночные часы, а TAR был выше в дневные часы (табл. 3.3.1). TBR оказался наименьшим в ночные часы 0,0 (0,0; 3,4)%. Медиана среднего уровня глюкозы в дневные часы составила 8,2 ммоль/л, в ночные часы – 7,7 ммоль/л ($p < 0,001$).

Таблица 3.3.1 – Параметры времени в диапазонах у лиц с СД 1 типа: суточные, дневные и ночные значения

Параметр	Медиана (25; 75 перцентиль)	Min-Max
<i>Суточные параметры</i>		
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	7,9 (6,9; 9,4)	4,9-15,3
TIR, %	72,0 (57,7; 84,1)	11,1-100,0
TAR, %	23,8 (11,9; 40,3)	0,0-87,5
TBR, %	0,71 (0,0; 2,7)	0,0-49,0
<i>Параметры в дневные часы (06.00 – 23.59)</i>		
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	8,2 (7,1; 9,3)	4,8-16,2
TIR, %	71,0 (56,2; 83,1)	7,7-100,0
TAR, %	26,0 (12,7; 41,1)	0,0-90,8
TBR, %	0,4 (0,0; 2,1)	0,0-60,7
<i>Параметры в ночные часы (00.00 – 05.59)</i>		
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	7,7 (6,6; 9,2)	4,4-15,9
TIR, %	75,1 (56,5; 87,0)	0,0-99,1
TAR, %	16,8 (4,9; 38,3)	0,0-97,2
TBR, %	0,0 (0,0; 3,4)	0,0-32,7

У 217 пациентов, 77 мужчин и 140 женщин, показатель TIR был $>70\%$. У 183 пациентов, 67 мужчин и 116 женщин, имели значения показателя TIR $\leq 70\%$. Больные с TIR $\leq 70\%$, в сравнении с группой пациентов с достигнутым TIR $>70\%$, были старше, получали большую СДИ и имели более высокий уровень HbA1c

(табл. 3.3.2). Не получено различий между группами по длительности СД, антропометрическим характеристикам, остаточной эндогенной продукции инсулина. Больные с TIR $\leq 70\%$ имели более высокие значения триглицеридов (ТГ, $p=0,002$) и С-реактивного белка (СРБ), определенного высокочувствительным методом ($p=0,008$).

Таблица 3.3.2 – Клинико-лабораторная характеристика больных СД 1 типа с TIR $>70\%$ и TIR $\leq 70\%$

Параметр	TIR $>70\%$ n=217	TIR $\leq 70\%$ n=183	p
Возраст, лет	33,0 (26,0; 43,0)	40,0 (29,0; 52,0)	0,001
ИМТ, кг/м ²	23,2 (21,3; 26,5)	24,6 (21,5; 28,4)	0,061
ОТ/ОБ	0,8 (0,8; 0,9)	0,9 (0,8; 0,9)	0,140
Длительность СД, лет	15,0 (8,0; 23,0)	16,0 (11,0; 26,0)	0,161
СДИ, ЕД	36,1 (26,0; 49,0)	44,3 (35,0; 58,0)	$<0,001$
СДИ, ЕД/кг	0,5 (0,4; 0,7)	0,6 (0,5; 0,8)	$<0,001$
С-пептид натощак, нг/мл	0,1 (0,1; 0,1)	0,1 (0,1; 0,1)	0,351
С-пептид через 2 ч после еды, нг/мл	0,1 (0,1; 0,1)	0,1 (0,1; 0,1)	0,889
HbA1c, %	7,6 (6,8; 8,8)	8,6 (7,7; 10,0)	$<0,001$
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 (4,3; 5,9)	5,0 (4,2; 5,9)	0,762
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,0 (2,5; 3,7)	2,9 (2,4; 3,7)	0,912
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,3; 1,8)	1,4 (1,2; 1,7)	0,030
ТГ, ммоль/л	0,9 (0,7; 1,3)	1,1 (0,8; 1,5)	0,002
Мочевая кислота, мкмоль/л	246,0 (208,0; 297,5)	247,3 (192,0; 306,0)	0,537
СРБ, мг/л	1,3 (0,6; 2,8)	1,8 (1,0; 3,7)	0,008
pСКФ, мл/мин $\times 1,73$ м ²	90,0 (76,0; 102,0)	87,0 (71,0; 99,0)	0,122
АКМ, мг/ммоль	0,5 (0,3; 1,1)	0,5 (0,3; 1,2)	0,498

У больных с TIR $\leq 70\%$, в сравнении с пациентами с TIR $>70\%$, достоверно чаще регистрировались осложнения: ДР и КАН ($p=0,032$ и $p<0,001$ соответственно). По частоте встречаемости других осложнений достоверных различий не выявлено (табл. 3.3.3).

Из всех пациентов, получавших инсулинотерапию в режиме ППНИ (n=111), значимая часть имела значения TIR $>70\%$ (n=84, 75,7%), больных же на МИИ с TIR $>70\%$ было 46%, что достоверно меньше ($p<0,001$).

Таблица 3.3.3 – Частота хронических осложнений у больных СД 1 типа с TIR >70% и TIR ≤70%

Осложнения СД	TIR >70% (n=217)	TIR ≤70% (n=183)	p
ДР	117 (54,1%)	118 (64,5%)	0,032
ДН	88 (59,4%)	122 (66,6%)	0,143
КАН	143 (65,9%)	149 (81,4%)	<0,001
СДС	14 (6,5%)	20 (10,9%)	0,112

Величины TIR и TBR отрицательно коррелировали с уровнем HbA1c ($r=-0,4$, $p<0,001$ и $r=-0,3$, $p<0,001$). Напротив, показатель TAR показал положительную корреляцию с HbA1c ($r=0,4$, $p<0,001$).

При сравнительном анализе показателей времени нахождения в диапазонах и среднего уровня глюкозы в разные суточные интервалы мы установили, что больные с TIR >70% имели более низкие показатели TAR во все временные интервалы, однако показатель TBR L-1 и TBR L-2 у этих больных был выше в дневные и ночные часы (табл. 3.3.4).

Таким образом, достижение целевых значений TIR у больных СД 1 типа ассоциировано с меньшим возрастом, применением более низких доз инсулина, инсулинотерапией в режиме ППНИ. Снижение TIR ассоциировано с большей частотой ДР и КАН. У больных с целевыми значениями TIR имеется не только меньший уровень HbA1c и TAR, но и повышение значений TBR, в том числе и TBR L-2.

Таблица 3.3.4 – Время в гликемических диапазонах и средний уровень глюкозы у больных СД 1 типа с целевым и нецелевым TIR

Параметр	TIR >70% (n=217)	TIR ≤70% (n=183)	p
<i>Суточные параметры</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	7,1 (6,4; 7,8)	9,4 (8,7; 10,2)	<0,001
TIR, %	83,6 (76,8; 89,1)	55,6 (47,0; 63,7)	<0,001
TAR L-1, %	12,1 (6,9; 16,7)	30,1 (25,1; 35,2)	<0,001
TAR L-2, %	0,5 (0,0; 1,9)	9,7 (5,6; 16,5)	<0,001
TBR L-1, %	1,5 (0,3; 3,3)	0,1 (0,0; 0,8)	<0,001

Продолжение таблицы 3.3.4

Параметр	TIR >70% (n=217)	TIR ≤70% (n=183)	p
<i>Суточные параметры</i>			
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,3)	0,0 (0,0; 0,0)	<0,001
<i>Параметры в дневные часы (06.00 – 23.59)</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	7,3 (6,6; 7,9)	9,5 (8,9; 10,3)	<0,001
TIR, %	82,2 (75,7; 88,3)	55,3 (44,8; 62,9)	<0,001
TAR L-1, %	12,7 (7,2; 18,3)	29,7 (25,0; 35,4)	<0,001
TAR L-2, %	0,5 (0,0; 2,3)	9,5 (6,9; 17,6)	<0,001
TBR L-1, %	1,1 (0,1; 2,8)	0,1 (0,0; 0,5)	<0,001
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,1)	0,0 (0,0; 0,0)	<0,001
<i>Параметры в ночные часы(00.00 – 05.59)</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	6,8 (6,1; 7,4)	9,4 (8,2; 10,4)	<0,001
TIR, %	85,1 (77,6; 92,7)	54,4 (40,1; 67,6)	<0,001
TAR L-1, %	5,9 (0,6; 13,2)	28,5 (20,1; 39,4)	<0,001
TAR L-2, %	0,0 (0,0; 0,4)	6,3 (0,4; 15,4)	<0,001
TBR L-1, %	0,8 (0,0; 4,5)	0,0 (0,0; 0,5)	<0,001
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,005
<i>Параметры в утренние часы (04.00 – 07.59)</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	6,7 (5,9; 7,6)	9,6 (8,1; 10,8)	<0,001
TIR, %	84,0 (76,5; 92,9)	52,9 (38,5; 65,5)	<0,001
TAR L-1, %	5,3 (0,0; 12,3)	28,6 (17,2; 40,4)	<0,001
TAR L-2, %	0,0 (0,0; 0,0)	7,7 (0,0; 18,7)	<0,001
TBR L-1, %	0,0 (0,0; 2,7)	0,0 (0,0; 0,0)	<0,001
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,043

Анализ параметров ВГ. Параметры ВГ, отражающие преимущественно гипергликемию (CONGA, J-индекс, M-value, HBGI), имели большие значения в дневные часы и меньшие в ночные (табл. 3.3.5). Параметры, характеризующие изменчивость уровня глюкозы (CV, SD, MAGE, MAG, LI), также демонстрировали наибольшие показатели в дневные часы и наименьшие - в ночное время. У 334 пациентов CV был ≤36%, у 66 – >36%. Больные с CV >36%, в сравнении с группой пациентов с CV ≤36%, получали большие СДИ (0,7 (0,5; 0,9) и 0,6 (0,5; 0,8) ЕД/кг соответственно, p=0,03), имели более низкий уровень С-пептида натощак (0,1 (0,1; 0,1) и 0,1 (0,1; 0,12) нг/мл соответственно, p=0,005) и более высокое значение СКФ (94 (81; 105) и 87 (73; 100) мл/мин×1,73 м²

соответственно, $p=0,04$). Не получено различий между группами по другим клиническим и лабораторным параметрам.

Таблица 3.3.5 – Параметры НМГ у лиц с СД 1 типа: суточные, дневные и ночные значения

Параметр	Медиана (25; 75 перцентиль)	Min - Max
<i>Суточные параметры</i>		
CONGA, ммоль/л	6,9 (5,9; 8,1)	4,2-13,2
J-индекс, (ммоль/л) ²	39,8 (29,9; 52,7)	10,7-132,2
M-value	6,5 (3,8; 11,5)	0,9-58,6
HBGI	6,9 (4,6; 10,1)	0,6-29,8
CV, %	30,4 (27,6; 34,1)	14,4-44,2
SD, ммоль/л	2,6 (2,2; 3,1)	0,7-5,1
MAGE, ммоль/л	4,1 (3,4; 4,8)	1,4-8,6
MAG, ммоль/л/ч	1,9 (1,7; 2,4)	1,1-13,6
LI, (ммоль/л) ² /час	3,3 (2,3; 4,5)	0,6-11,9
LBGI	1,8 (1,2; 2,7)	0,0-8,5
<i>Параметры в дневные часы (06.00 – 23.59)</i>		
CONGA, ммоль/л	6,7 (5,7; 7,7)	4,1-13,4
J-индекс, (ммоль/л) ²	41,0 (30,4; 53,2)	10,2-141,3
M-value	7,1 (3,9; 11,6)	1,1-67,4
HBGI	7,3 (4,8; 10,4)	0,3-32,9
CV, %	30,6 (27,4; 34,5)	14,3-44,6
SD, ммоль/л	2,3 (2,2; 3,2)	0,7-5,3
MAGE, ммоль/л	5,3 (4,3; 6,4)	1,7-11,4
MAG, ммоль/л/ч	2,4 (1,9; 2,9)	1,1-12,7
LI, (ммоль/л) ² /час	4,6 (3,1; 6,4)	0,5-18,8
LBGI	1,7 (1,1; 2,5)	0,0-7,6
<i>Параметры в ночные часы (00.00 – 05.59)</i>		
CONGA, ммоль/л	6,5 (5,5; 7,9)	3,7-14,6
J-индекс, (ммоль/л) ²	34,7 (23,6; 48,6)	8,3-127,0
M-value	5,4 (2,9; 9,9)	0,3-59,9
HBGI	5,7 (2,8; 9,3)	0,0-30,7
CV, %	27,5 (22,5; 32,4)	7,7-51,3
SD, ммоль/л	2,3 (1,7; 2,8)	0,4-5,1
MAGE, ммоль/л	4,2 (3,1; 5,6)	0,0-11,3
MAG, ммоль/л/ч	1,6 (1,3; 2,1)	0,7-16,5
LI, (ммоль/л) ² /час	2,5 (1,6; 4,4)	0,1-15,4
LBGI	1,6 (0,7; 2,9)	0,0-11,8

Пациенты с TIR $\leq 70\%$ имели достоверно более высокие значения CV, SD, MAGE, MAG, LI, CONGA, J-индекса, M-value, HBGI в дневные и ночные часы по сравнению с больными, достигшими целевых значений TIR (все $p < 0,001$). Однако значение LBGI было достоверно выше у больных с TIR $> 70\%$ в дневные часы ($p < 0,001$) и в ночное время ($p < 0,001$). Полученные данные приведены в табл. 3.3.6.

Таблица 3.3.6 – Параметры НМГ у больных СД 1 типа с TIR $> 70\%$ и TIR $\leq 70\%$

Параметр	TIR $> 70\%$ (n=217)	TIR $\leq 70\%$ (n=183)	p
<i>Суточные параметры</i>			
CONGA, ммоль/л	6,2 (5,5; 6,7)	8,3 (7,6; 9,0)	$< 0,001$
J-индекс, (ммоль/л) ²	31,3 (25,3; 35,5)	53,9 (46,5; 63,3)	$< 0,001$
M-value	3,9 (3,2; 5,3)	11,7 (8,8; 16,4)	$< 0,001$
HBGI	4,7 (3,4; 5,9)	10,4 (8,6; 12,9)	$< 0,001$
CV, %	29,9 (26,7; 32,9)	32,3 (28,4; 35,4)	$< 0,001$
SD, ммоль/л	2,2 (1,9; 2,5)	3,1 (2,8; 3,5)	$< 0,001$
MAGE, ммоль/л	3,5 (2,9; 4,3)	4,7 (4,1; 5,4)	$< 0,001$
MAG, ммоль/л/ч	1,9 (1,5; 2,2)	2,2 (1,9; 2,6)	$< 0,001$
LI, (ммоль/л) ² /час	2,7 (1,9; 3,5)	4,3 (3,1; 5,4)	$< 0,001$
LBGI	2,1 (1,4; 3,0)	1,4 (1,0; 2,4)	$< 0,001$
<i>Параметры в дневные часы (06.00 – 23.59)</i>			
CONGA, ммоль/л	5,8 (5,3; 6,5)	7,7 (7,1; 8,4)	$< 0,001$
J-индекс, (ммоль/л) ²	31,7 (25,5; 37,1)	54,8 (47,8; 65,6)	$< 0,001$
M-value	4,0 (2,9; 5,6)	12,3 (9,1; 17,5)	$< 0,001$
HBGI	4,9 (3,2; 6,2)	10,9 (9,1; 13,4)	$< 0,001$
CV, %	29,4 (26,2; 32,9)	32,3 (28,6; 35,9)	$< 0,001$
SD, ммоль/л	2,2 (1,9; 2,6)	3,2 (2,8; 3,6)	$< 0,001$
MAGE, ммоль/л	4,5 (3,9; 5,4)	6,2 (5,4; 7,2)	$< 0,001$
MAG, ммоль/л/ч	2,2 (1,8; 2,5)	2,7 (2,3; 3,2)	$< 0,001$
LI, (ммоль/л) ² /час	3,4 (2,4; 4,6)	6,1 (4,6; 7,8)	$< 0,001$
LBGI	1,9 (1,3; 2,7)	1,5 (0,9; 2,4)	$< 0,001$
<i>Параметры в ночные часы (00.00 – 05.59)</i>			
CONGA, ммоль/л	5,8 (5,1; 6,5)	7,9 (6,8; 9,0)	$< 0,001$
J-индекс, (ммоль/л) ²	25,2 (19,9; 32,2)	48,9 (38,0; 60,9)	$< 0,001$
M-value	3,2 (1,9; 5,6)	9,9 (5,9; 15,6)	$< 0,001$
HBGI	3,1 (1,8; 5,3)	9,4 (6,5; 12,4)	$< 0,001$

Продолжение таблицы 3.3.6

Параметр	TIR >70% (n=217)	TIR ≤70% (n=183)	p
<i>Параметры в ночные часы (00.00 – 05.59)</i>			
CV, %	25,9 (20,8; 30,9)	29,7 (24,3; 32,8)	<0,001
SD, ммоль/л	1,8 (1,4; 2,3)	2,7 (2,3; 3,2)	<0,001
MAGE, ммоль/л	3,8 (2,8; 4,9)	5,0 (3,7; 6,1)	<0,001
MAG, ммоль/л/ч	1,4 (1,1; 1,9)	1,9 (1,5; 2,4)	<0,001
LI, (ммоль/л) ² /час	1,7 (1,1; 2,8)	3,8 (2,4; 5,5)	<0,001
LBGI	1,9 (1,0; 3,4)	1,2 (0,3; 2,6)	<0,001

При проведении корреляционного анализа выявлены отрицательные ассоциации TIR с большинством индексов ВГ, положительная корреляция выявлена с LBGI (табл. 3.3.7). Показатель TAR показал положительные корреляции с индексами чувствительными к гипергликемии, а с индексом LBGI установлена отрицательная ассоциация (все $p < 0,001$). Показатель TBR продемонстрировал отрицательную корреляцию с CONGA, J-индексом, M-value, HBGI и средним уровнем глюкозы (все $p < 0,001$). С индексом LBGI и CV установлена положительная ассоциация показателя TBR ($p < 0,001$).

Таблица 3.3.7 – Корреляции между показателями времени в гликемических диапазонах, ВГ и другими параметрами НМГ у больных СД 1 типа

Параметр	Суточные параметры					
	TIR		TAR		TBR	
	r	p	r	p	r	p
Средний уровень глюкозы	-0,91	<0,001	0,95	<0,001	-0,57	<0,001
CONGA	-0,87	<0,001	0,94	<0,001	-0,64	<0,001
J-index	-0,94	<0,001	0,98	<0,001	-0,52	<0,001
M-value	-0,94	<0,001	0,91	<0,001	-0,28	<0,001
HBGI	-0,95	<0,001	0,97	<0,001	-0,43	<0,001
CV	-0,28	<0,001	0,22	<0,001	0,35	<0,001
SD	-0,83	<0,001	0,83	<0,001	-0,22	<0,001
MAGE	-0,64	<0,001	0,61	<0,001	-0,08	0,082
MAG	-0,44	<0,001	0,36	<0,001	0,12	<0,001
LI	-0,55	<0,001	0,48	<0,001	0,03	0,461
LBGI	0,26	<0,001	-0,38	<0,001	0,88	<0,001

Примечание – Сильные корреляции с $r > 0,8$ выделены жирным.

Положительную ассоциацию с уровнем HbA1c показали как амплитудо-зависимые индексы ВГ: SD, MAGE ($r=0,36$, $p<0,001$; $r=0,31$, $p<0,001$), так и параметры, характеризующие гипергликемию: CONGA, J-индекс, M-value, HBGI ($r=0,43$, $p<0,001$; $r=0,43$, $p<0,001$; $r=0,37$, $p<0,001$; $r=0,43$; $p<0,001$ соответственно).

Таким образом, математические индексы параметров ВГ имеют более высокие значения в дневные часы, чем в ночные. Высокие значения CV ($>36\%$) встречаются реже, чем нецелевые значения TIR ($\leq 70\%$). Индексы ВГ в различной степени ассоциированы с параметрами времени в диапазонах и HbA1c: наиболее тесную корреляцию с гипергликемией показывают CONGA, J-индекс, HBGI, M-value. Индекс LBGI сильно коррелирует с TBR, амплитудо-зависимые индексы (MAGE, MAG, LI) показывают слабые или умеренно сильные корреляции с TIR и TAR.

Время в гликемических диапазонах и параметры ВГ у больных СД 1 типа с различной длительностью СД. Все обследованные пациенты были распределены на группы с длительностью заболевания ≤ 5 лет включительно ($n=46$), 5-20 лет ($n=224$) и >20 лет ($n=130$). У пациентов с длительностью заболевания ≤ 5 лет, в сравнении с пациентами с длительностью СД 5-20 и >20 лет, достоверно выше были уровни базального С-пептида (0,1 (0,1; 0,3); 0,1 (0,1; 0,1); 0,1 (0,1; 0,1) нг/мл соответственно, все $p<0,001$) и стимулированного С-пептида (0,5 (0,1; 1,2); 0,1 (0,1; 0,1); 0,1 (0,1; 0,1) нг/мл соответственно, $p=0,022$ и $p=0,031$). СДИ, напротив, была достоверно меньше у больных с длительностью СД до 5 лет в сравнении с группами больных с большей продолжительностью заболевания (36,6 (22; 46); 42 (32; 57); 40 (27; 51) ЕД соответственно, $p=0,001$ и $p=0,04$).

В группе больных с длительностью диабета ≤ 5 лет были достоверно выше среднесуточные, дневные и ночные значения TIR, в сравнении с пациентами с средней длительностью и длительностью диабета >20 лет (табл. 3.3.8). Показатель TIR значимо не отличался у пациентов с средней длительностью и длительным стажем заболевания, однако среднесуточный уровень глюкозы был достоверно ниже в группе больных 5-20 лет, в сравнении с группой >20 лет. У больных с длительностью СД ≤ 5 лет значения TAR L-1 и L-2 были ниже, в сравнении с

пациентами с более продолжительным анамнезом. Выявлены достоверные различия по показателю TBR L-1 и L-2 между пациентами с длительностью 5-20 лет и >20 лет: значения TBR были выше у пациентов со средней продолжительностью заболевания. Не получено значимых различий по данному показателю у больных с длительностью заболевания до 5 лет и более 20 лет.

У пациентов с длительностью диабета ≤ 5 лет математические индексы НМГ (CONGA, J-индекс, M-value, HbG1), характеризующие преимущественно гипергликемию, были достоверно ниже в сравнении с больными с большей длительностью заболевания. Значения CV, SD, MAGE были достоверно ниже у больных в группе с длительностью ≤ 5 лет, в сравнении с пациентами с более длительным анамнезом. Выявлено, что CV и LbG1 были достоверно выше у больных с длительностью СД >5 и ≤ 20 лет, в сравнении с группой пациентов с длительностью >20 лет. Не получено различий в значениях SD и MAGE в этих группах. Индексы MAG и LI были достоверно выше в группе больных со средней продолжительностью заболевания, в сравнении с пациентами с длительностью ≤ 5 лет.

Таким образом, больные СД 1 типа с небольшой (до 5 лет) длительностью заболевания, по сравнению с пациентами с более длительным течением СД, имеют более высокие показатели TIR и более низкие параметры ВГ. Больные с длительным (более 20 лет) СД характеризуются более высокими значениями TAR в сравнении с пациентами с длительностью СД до 5 лет и более низкими значениями TBR по сравнению с больными с длительностью СД 5-20 лет. Амплитудо-зависимые показатели ВГ наибольшие в группе больных с длительностью СД 5-20 лет. Пациенты этой группы, в сравнении с больными с меньшей и большей длительностью заболевания, имеют более высокие показатели TBR и LbG1, что может указывать на тенденцию к гипогликемии у данной группы пациентов.

Время в гликемических диапазонах и параметры НМГ у больных СД 1 типа с различной остаточной функцией бета-клеток. В ходе работы у 199 пациентов исследован уровень С-пептида. У 42 пациентов уровень С-пептида натошак

Таблица 3.3.8 – Параметры НМГ и средний уровень глюкозы у больных СД 1 типа в зависимости от длительности диабета

Параметр	Длительность СД ≤5 лет (n = 46)	Длительность СД >5 и ≤20 лет (n = 224)	Длительность СД >20 лет (n = 130)	P1-2	P 1-3	P 2-3
<i>Суточные параметры</i>						
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	7,4 (6,3; 8,3)	7,9 (6,9; 9,4)	8,4 (7,3; 9,6)	0,017	<0,001	0,025
TIR, %	84,3 (70,1; 92,7)	70,3 (58,2; 83,9)	70,9 (55,0; 82,1)	<0,001	<0,001	0,489
TAR L-1, %	12,1 (4,9; 21,5)	20,1 (9,4; 28,8)	21,8 (14,2; 29,3)	0,003	<0,001	0,084
TAR L-2, %	1,1 (0,0; 4,4)	3,0 (0,3; 8,2)	3,6 (1,0; 10,8)	0,017	0,001	0,139
TBR L-1, %	0,6 (0,0; 2,6)	0,7 (0,0; 2,4)	0,3 (0,0; 1,2)	0,753	0,116	0,002
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,2)	0,0 (0,0; 0,0)	0,069	0,923	0,007
<i>Параметры в дневные часы (06.00 – 23.59)</i>						
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	7,8 (6,3; 8,6)	8,1 (6,9; 9,3)	8,4 (7,4; 9,7)	0,022	<0,001	0,027
TIR, %	83,1 (67,3; 90,9)	70,3 (56,2; 82,4)	69,9 (53,7; 80,1)	<0,001	<0,001	0,438
TAR L-1, %	13,9 (6,1; 21,8)	20,8 (11,0; 29,3)	22,9 (15,6; 30,1)	0,009	<0,001	0,081
TAR L-2, %	1,5 (0,0; 5,2)	3,5 (0,2; 8,8)	4,4 (1,2; 11,0)	0,022	0,001	0,134
TBR L-1, %	0,5 (0,0; 2,8)	0,5 (0,0; 2,2)	0,3 (0,0; 1,2)	0,831	0,178	0,011
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,1)	0,0 (0,0; 0,0)	0,135	0,501	0,002
<i>Параметры в ночные часы (00.00 – 05.59)</i>						
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	6,9 (6,1; 8,2)	7,6 (6,4; 8,9)	8,1 (6,9; 9,8)	0,041	<0,001	0,008
TIR, %	85,9 (70,2; 95,2)	74,9 (55,9; 85,8)	71,9 (51,9; 85,2)	0,001	<0,001	0,517
TAR L-1, %	4,6 (0,0; 21,1)	13,6 (5,2; 26,8)	18,5 (6,4; 31,1)	0,001	<0,001	0,131
TAR L-2, %	0,0 (0,0; 1,1)	0,0 (0,0; 5,6)	1,1 (0,0; 10,2)	0,019	0,002	0,097
TBR L-1, %	0,0 (0,0; 3,4)	0,3 (0,0; 3,0)	0,0 (0,0; 1,4)	0,524	0,111	0,001
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,035	0,383	0,041

Продолжение таблицы 3.3.8

Параметр	Длительность СД ≤5 лет (n=46)	Длительность СД >5 и ≤20лет (n = 224)	Длительность СД >20лет (n = 130)	P1-2	P 1-3	P 2-3
<i>Суточные параметры</i>						
CONGA, ммоль/л	6,4 (5,5; 7,3)	6,9 (5,8; 8,1)	7,3 (6,4; 8,4)	0,034	<0,001	0,002
J-индекс, (ммоль/л) ²	31,6 (24,0; 42,6)	39,8 (28,8; 50,9)	41,9 (33,3; 55,7)	0,003	<0,001	0,073
M-value	4,1 (2,8; 7,7)	7,1 (4,0; 11,2)	6,9 (3,9; 12,5)	0,001	0,001	0,663
HBGI	4,6 (3,2; 7,6)	6,9 (4,5; 9,9)	7,4 (4,9; 10,9)	0,001	<0,001	0,176
CV, %	28,2 (24,5; 32,6)	31,2 (28,2; 34,5)	29,9 (27,5; 33,5)	<0,001	0,024	0,042
SD, ммоль/л	2,2 (1,8; 2,7)	2,6 (2,2; 3,1)	2,7 (2,3; 3,1)	<0,001	<0,001	0,658
MAGE, ммоль/л	3,6 (2,8; 4,5)	4,2 (3,4; 4,9)	4,1 (3,3; 4,8)	0,003	0,021	0,444
MAG, ммоль/л/ч	1,9 (1,6; 2,2)	2,1 (1,8; 2,5)	1,9 (1,6; 2,3)	0,011	0,598	0,016
LI, (ммоль/л) ² /час	2,6 (2,1; 4,0)	3,5 (2,4; 4,7)	3,2 (2,3; 4,2)	0,013	0,238	0,057
LBGI	1,7 (1,2; 2,7)	2,0 (1,3; 3,1)	1,5 (0,9; 2,3)	0,256	0,148	<0,001
<i>Параметры в дневные часы (06.00 – 23.59)</i>						
CONGA, ммоль/л	6,1 (5,2; 7,1)	6,7 (5,6; 7,6)	6,9 (6,1; 8,0)	0,037	<0,001	0,001
J-индекс, (ммоль/л) ²	32,1 (24,4; 44,3)	41,1 (29,4; 52,6)	44,3 (33,2; 56,2)	0,003	<0,001	0,132
M-value	3,8 (2,7; 7,4)	7,4 (3,9; 11,6)	7,9 (4,2; 12,6)	<0,001	<0,001	0,521
HBGI	4,9 (3,0; 7,6)	7,6 (4,6; 10,4)	8,2 (5,3; 11,1)	0,001	<0,001	0,324
CV, %	27,6 (24,9; 30,9)	31,5 (28,1; 34,9)	30,2 (27,3; 34,5)	<0,001	0,002	0,154
SD, ммоль/л	2,2 (1,8; 2,7)	2,7 (2,2; 3,3)	2,8 (2,2; 3,3)	<0,001	<0,001	0,792
MAGE, ммоль/л	4,3 (3,6; 5,7)	5,4 (4,5; 6,5)	5,3 (4,4; 6,4)	<0,001	0,001	0,734
MAG, ммоль/л/ч	2,2 (1,8; 2,6)	2,4 (2,1; 2,9)	2,3 (1,9; 2,8)	0,011	0,254	0,065
LI, (ммоль/л) ² /час	3,4 (2,5; 4,7)	4,6 (3,3; 6,6)	4,6 (3,1; 6,3)	0,001	0,014	0,386
LBGI	1,5 (0,9; 2,2)	1,8 (1,3; 2,7)	1,5 (0,9; 2,3)	0,028	0,887	0,005

Продолжение таблицы 3.3.8

Параметр	Длительность СД ≤5 лет (n =46)	Длительность СД >5 и ≤20лет (n = 224)	Длительность СД >20лет (n = 130)	P1-2	P 1-3	P 2-3
<i>Параметры в ночные часы (00.00 – 05.59)</i>						
CONGA, ммоль/л	5,9 (4,9; 6,8)	6,4 (5,4; 7,7)	7,0 (5,9; 8,3)	0,043	<0,001	<0,001
J-индекс, (ммоль/л) ²	23,6 (17,5; 35,5)	34,2 (23,7; 46,7)	37,7 (26,8; 51,8)	0,001	<0,001	0,025
M-value	3,1 (1,2; 5,1)	5,6 (3,3; 9,7)	6,1 (2,7; 11,4)	<0,001	<0,001	0,723
HBGI	2,6 (1,2; 5,6)	5,7 (3,0; 8,9)	6,5 (3,4; 10,3)	<0,001	<0,001	0,145
CV, %	21,2 (16,9; 25,9)	29,7 (24,2; 32,8)	25,9 (23,4; 31,8)	<0,001	<0,001	0,016
SD, ммоль/л	1,7 (1,1; 2,0)	2,3 (1,8; 2,8)	2,3 (1,7; 2,9)	<0,001	<0,001	0,992
MAGE, ммоль/л	3,1 (2,4; 4,1)	4,5 (3,3; 5,7)	4,3 (3,2; 5,6)	<0,001	<0,001	0,568
MAG, ммоль/л/ч	1,4 (1,1; 1,9)	1,6 (1,3; 2,3)	1,6 (1,3; 2,1)	0,003	0,042	0,212
LI, (ммоль/л) ² /час	1,4 (0,8; 3,0)	2,6 (1,7; 4,5)	2,7 (1,6; 4,4)	<0,001	<0,001	0,681
LBGI	1,7 (1,0; 2,3)	1,9 (0,9; 3,4)	1,2 (0,4; 2,4)	0,225	0,075	<0,001

находился в пределах от 0,1 до 1,3 нг/мл, у остальных пациентов (n=157) величина показателя была ниже предела чувствительности метода (<0,1 нг/мл). Клиническая характеристика больных с остаточной и отсутствующей секрецией представлена в табл. 3.3.9. Больные с остаточной продукцией достоверно отличались от пациентов с неопределяемым уровнем С-пептида меньшими значениями ИМТ, меньшей длительностью СД, меньшими значениями уровня HbA1c, более низким уровнем СРБ. Суточная доза инсулина была достоверно ниже у больных с детектируемым С-пептидом.

Таблица 3.3.9 – Клинико-лабораторная характеристика больных СД 1 типа в зависимости от уровня С-пептида

Параметр	С-пептид $\geq 0,1$ нг/мл (n = 42)	С-пептид $< 0,1$ нг/мл (n = 157)	p
Возраст, лет	33,0 (27,0; 44,0)	37,0 (27,0; 50,0)	0,137
ИМТ, кг/м ²	22,2 (19,3; 24,8)	24,7 (21,6; 28,7)	0,002
ОТ/ОБ	0,8 (0,8; 0,9)	0,9 (0,8; 0,9)	0,049
Длительность СД, лет	5,0 (2,0; 15,0)	17,0 (11,0; 27,0)	<0,001
СДИ, ЕД	28,0 (21,0; 47,0)	43,5 (30,9; 58,5)	<0,001
СДИ, ЕД/кг	0,5 (0,4; 0,7)	0,6 (0,5; 0,8)	0,001
HbA1c, %	7,3 (6,0; 8,7)	8,3 (7,4; 9,8)	0,001
СРБ, мг/л	0,9 (0,5; 1,4)	1,9 (0,9; 3,8)	<0,001

Больные с наличием остаточной секреции инсулина показали лучший контроль гликемии: достоверные различия между группами выявлены по среднесуточному уровню глюкозы (p=0,031), величине TIR (p=0,017), TAR L-2 (p=0,013). В ночные часы среднесуточные значения уровня глюкозы, TAR и TBR были ниже, в сравнении с дневными часами. Данные представлены в табл. 3.3.10. Пациенты с остаточной продукцией инсулина имели более низкие значения практически всех параметров НМГ, кроме LBG1 (табл. 3.3.11).

Уровень С-пептида натощак и через 2 часа после еды слабо отрицательно коррелировали с CV ($r=-0,3$, $p<0,0001$ и $r=-0,32$, $p=0,01$ соответственно) и SD

($r=-0,27$, $p<0,0001$ и $r=-0,28$, $p=0,03$).

Таблица 3.3.10 – Время в гликемических диапазонах и средний уровень глюкозы у больных СД 1 типа в зависимости от уровня С-пептида

Параметр	С-пептид $\geq 0,1$ нг/мл (n = 42)	С-пептид $< 0,1$ нг/мл (n = 157)	p
<i>Суточные параметры</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	7,1 (6,4; 9,3)	8,1 (7,2; 9,2)	0,031
TIR, %	83,6 (59,5; 93,1)	71,6 (58,8; 83,7)	0,017
TAR L-1, %	11,8 (3,3; 31,4)	19,7 (11,9; 27,2)	0,100
TAR L-2, %	0,7 (0,0; 6,0)	3,7 (0,6; 9,7)	0,013
TBR L-1, %	0,5 (0,0; 2,3)	0,9 (0,0; 2,5)	0,381
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,1)	0,356
<i>Параметры в дневные часы (06.00 – 23.59)</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	7,3 (6,3; 9,7)	8,1 (7,1; 9,3)	0,046
TIR, %	83,2 (55,7; 91,1)	71,0 (56,4; 81,9)	0,018
TAR L-1, %	13,2 (4,5; 34,1)	19,4 (12,2; 27,2)	0,138
TAR L-2, %	0,7 (0,0; 7,6)	4,4 (0,6; 9,9)	0,021
TBR L-1, %	0,4 (0,0; 2,4)	0,5 (0,0; 2,2)	0,625
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,116
<i>Параметры в ночные часы (00.00 – 05.59)</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	6,9 (6,2; 8,9)	7,8 (6,6; 8,9)	0,013
TIR, %	82,5 (66,3; 95,3)	74,3 (56,9; 86,9)	0,037
TAR L-1, %	4,4 (0,0; 27,1)	15,1 (4,8; 27,2)	0,073
TAR L-2, %	0,0 (0,0; 1,9)	0,8 (0,0; 7,5)	0,029
TBR L-1, %	0,0 (0,0; 1,4)	0,0 (0,0; 2,8)	0,572
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,311

Таблица 3.3.11 – Параметры ВГ у больных СД 1 типа в зависимости от уровня С-пептида

Параметр	С-пептид $> 0,1$ нг/мл (n = 42)	С-пептид $< 0,1$ нг/мл (n = 157)	p
<i>Суточные параметры</i>			
CONGA, ммоль/л	6,3 (5,4; 8,1)	6,9 (6,1; 8,1)	0,021
J-индекс, (ммоль/л) ²	29,9 (22,1; 52,3)	41,6 (31,0; 53,2)	0,008
M-value	4,0 (2,8; 11,7)	7,2 (3,9; 11,9)	0,014
HBGI	4,5 (2,5; 10,4)	7,3 (4,6; 10,2)	0,008
CV, %	27,1 (24,2; 31,9)	31,6 (27,9; 36,5)	$< 0,001$
SD, ммоль/л	2,1 (1,6; 2,8)	2,7 (2,2; 3,3)	$< 0,001$

Продолжение таблицы 3.3.11

Параметр	С-пептид >0,1 нг/мл (n = 42)	С-пептид <0,1 нг/мл (n = 157)	p
<i>Суточные параметры</i>			
MAGE, ммоль/л	3,4 (2,6; 4,5)	4,3 (3,5; 4,9)	0,002
MAG, ммоль/л/ч	1,8 (1,5; 2,2)	2,0 (1,7; 2,4)	0,027
LI, (ммоль/л) ² /час	2,5 (1,9; 3,9)	3,5 (2,3; 4,6)	0,007
LBGI	1,6 (0,8; 2,5)	1,9 (1,2; 2,9)	0,081
<i>Параметры в дневные часы (06.00 – 23.59)</i>			
CONGA, ммоль/л	5,9 (5,0; 7,6)	6,7 (5,73; 7,5)	0,066
J-индекс, (ммоль/л) ²	29,8 (22,9; 53,3)	41,8 (31,3; 54,3)	0,014
M-value	3,7 (2,5; 11,8)	7,9 (3,9; 12,0)	0,016
HBGI	4,8 (2,6; 11,1)	7,9 (4,9; 10,8)	0,014
CV, %	26,8 (24,5; 32,9)	31,3 (27,9; 37,3)	<0,001
SD, ммоль/л	2,1 (1,6; 2,9)	2,7 (2,2; 3,3)	<0,001
MAGE, ммоль/л	4,2 (3,6; 6,1)	5,5 (4,4; 6,6)	0,001
MAG, ммоль/л/ч	2,1 (1,7; 2,6)	2,4 (1,9; 2,9)	0,078
LI, (ммоль/л) ² /час	3,1 (2,2; 5,5)	4,7 (3,1; 6,9)	0,003
LBGI	1,5 (0,8; 2,5)	1,8 (1,2; 2,8)	0,041
<i>Параметры в ночные часы (00.00 – 05.59)</i>			
CONGA, ммоль/л	6,0 (5,2; 6,9)	6,6 (5,6; 7,9)	0,034
J-индекс, (ммоль/л) ²	23,6 (16,8; 43,5)	35,7 (24,0; 49,9)	0,002
M-value	3,5 (1,2; 8,1)	6,0 (3,1; 10,0)	0,004
HBGI	2,6 (1,2; 7,8)	6,2 (3,1; 9,5)	0,001
CV, %	22,4 (16,8; 27,5)	28,8 (23,6; 34,1)	<0,001
SD, ммоль/л	1,7 (1,1; 2,3)	2,4 (1,8; 2,9)	<0,001
MAGE, ммоль/л	3,0 (1,9; 3,9)	4,3 (3,1; 5,8)	<0,001
MAG, ммоль/л/ч	1,3 (1,0; 1,9)	1,6 (1,3; 2,1)	0,011
LI, (ммоль/л) ² /час	1,4 (0,7; 3,1)	2,7 (1,6; 4,5)	<0,001
LBGI	1,4 (0,9; 2,2)	1,7 (0,7; 3,2)	<0,381

Таким образом, больные СД 1 типа с остаточной секрецией инсулина, по сравнению с пациентами с неопределяемым уровнем С-пептида, имеют лучший гликемический контроль и меньшую ВГ на фоне введения меньших доз экзогенного инсулина.

Время в гликемических диапазонах и параметры ВГ у больных СД 1 типа в зависимости от массы тела и параметров композитного состава тела. В ходе исследования выявлены некоторые взаимосвязи массы тела и показателей

времени в гликемических диапазонах и параметров НМГ. Всех обследованных разделили на две группы: с ИМТ <25 кг/м² (n=243), с ИМТ ≥ 25 кг/м² (n=157). Пациенты с ИМТ <25 кг/м² были моложе, имели меньшую длительность СД и потребность в экзогенном инсулине, более низкий уровень общего холестерина, ТГ, холестерина ЛПНП, мочевой кислоты и СРБ, по сравнению с пациентами с избыточной массой тела и ожирением (табл. 3.3.12).

Таблица 3.3.12 – Клинико-лабораторная характеристика больных СД 1 типа в зависимости от массы тела

Параметр	ИМТ <25 кг/м ² (n = 243)	ИМТ ≥ 25 кг/м ² (n = 157)	p
Возраст, лет	32,0 (24,0; 44,0)	40,0 (34,0; 56,0)	$<0,001$
ИМТ, кг/м ²	21,8 (20,1; 23,2)	28,7 (26,5; 31,2)	$<0,001$
ОТ/ОБ	0,8 (0,8; 0,9)	0,9 (0,8; 0,9)	$<0,001$
Длительность СД, лет	15,0 (9,0; 23,0)	17,0 (11,0; 27,0)	0,013
СДИ, ЕД	35,0 (26,0; 44,7)	50,6 (39,5; 66,5)	$<0,001$
СДИ, ЕД/кг	0,6 (0,5; 0,8)	0,6 (0,6; 0,8)	0,092
HbA1c, %	7,9 (6,9; 9,2)	8,3 (7,4; 9,3)	0,221
Общий холестерин, ммоль/л	4,8 (4,2; 5,8)	5,3 (4,4; 5,9)	0,023
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,9 (2,4; 3,5)	3,3 (2,7; 3,9)	$<0,001$
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,3; 1,8)	1,3 (1,2; 1,6)	$<0,001$
ТГ, ммоль/л	0,9 (0,7; 1,2)	1,2 (0,9; 1,6)	$<0,001$
Мочевая кислота, мкмоль/л	231,0 (193,0; 277,1)	263,0 (223,1; 322,1)	$<0,001$
СРБ, мг/л	1,1 (0,6; 2,1)	2,7 (1,4; 5,1)	$<0,001$

Пациенты с ИМТ >25 кг/м² имели более высокий среднесуточный уровень глюкозы, более высокие значения TAR L-1 и меньше времени находились в диапазоне гипогликемии в течении суток и в дневные часы. В ночные часы различия были достоверны по TAR L-1 (табл. 3.3.13).

Пациенты с ИМТ <25 кг/м², в сравнении с пациентами с избыточной массой тела или ожирением, демонстрировали более низкие суточные значения CONGA, J-индекса, HbG1 и дневные значения CONGA, J-индекса, и более высокие суточные значения MAG (табл. 3.3.14). Больные с ИМТ <25 кг/м² достоверно

различались по показателю LBGI: данный параметр был выше у этих пациентов в течение суток и в дневные часы.

Таблица 3.3.13 – Время в гликемических диапазонах и средний уровень глюкозы у больных СД 1 типа в зависимости от массы тела

Параметр	ИМТ <25 кг/м ² (n = 243)	ИМТ ≥25 кг/м ² (n = 157)	p
<i>Суточные параметры</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	7,8 (6,9; 9,2)	8,4 (7,2; 9,4)	0,039
TIR, %	74,9 (58,8; 85,3)	68,8 (55,6; 82,7)	0,101
TAR L-1, %	17,1 (9,1; 27,0)	21,7 (13,4; 31,2)	0,009
TAR L-2, %	2,0 (0,2; 9,1)	4,0 (0,9; 9,7)	0,063
TBR L-1, %	0,6 (0,0; 2,6)	0,4 (0,0; 1,6)	0,044
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,2)	0,0 (0,0; 0,0)	0,009
<i>Параметры в дневные часы (06.00 – 23.59)</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	7,9 (6,9; 9,3)	8,4 (7,4; 9,4)	0,042
TIR, %	73,1 (56,2; 83,8)	68,9 (56,0; 81,5)	0,269
TAR L-1, %	18,4 (10,6; 28,2)	23,6 (14,1; 30,5)	0,019
TAR L-2, %	2,4 (0,2; 9,0)	4,7 (0,7; 9,5)	0,114
TBR L-1, %	0,6 (0,0; 2,1)	0,1 (0,0; 1,2)	0,002
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,1)	0,0 (0,0; 0,0)	0,001
<i>Параметры в ночные часы (00.00 – 05.59)</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	7,5 (6,6; 8,9)	7,8 (6,7; 9,3)	0,161
TIR, %	77,4 (59,0; 88,4)	72,2 (52,2; 84,5)	0,055
TAR L-1, %	12,2 (3,7; 24,4)	18,4 (6,7; 30,0)	0,013
TAR L-2, %	0,0 (0,0; 4,9)	0,9 (0,0; 9,0)	0,046
TBR L-1, %	0,0 (0,0; 2,8)	0,0 (0,0; 2,8)	0,661
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,081

Таблица 3.3.14 – Параметры НМГ у больных СД 1 типа в зависимости от массы тела

Параметр	ИМТ <25 кг/м ² (n = 243)	ИМТ ≥25 кг/м ² (n = 157)	p
<i>Суточные параметры</i>			
CONGA, ммоль/л	6,6 (5,8; 8,0)	7,3 (6,4; 8,3)	0,007
J-индекс, (ммоль/л) ²	37,2 (28,1; 52,2)	42,4 (32,3; 54,3)	0,039
M-value	6,1 (3,7; 11,2)	7,4 (4,1; 12,0)	0,183
HBGI	6,4 (4,3; 9,9)	7,9 (4,9; 10,4)	0,036
CV, %	30,5 (27,4; 33,8)	30,1 (27,9; 34,1)	0,803

Продолжение таблицы 3.3.14

Параметр	ИМТ <25 кг/м ² (n = 243)	ИМТ ≥25 кг/м ² (n = 157)	p
<i>Суточные параметры</i>			
SD, ммоль/л	2,5 (2,1; 3,1)	2,7 (2,2; 3,1)	0,119
MAGE, ммоль/л	4,1 (3,3; 4,9)	4,2 (3,5; 4,7)	0,907
MAG, ммоль/л/ч	2,1 (1,7; 2,5)	1,9 (1,7; 2,2)	0,019
LI, (ммоль/л) ² /час	3,4 (2,3; 4,7)	3,2 (2,3; 4,3)	0,324
LBGI	1,9 (1,2; 2,9)	1,6 (1,1; 2,5)	0,024
<i>Параметры в дневные часы (06.00 – 23.59)</i>			
CONGA, ммоль/л	6,5 (5,6; 7,6)	6,9 (6,1; 7,7)	0,017
J-индекс, (ммоль/л) ²	38,5 (29,0; 51,9)	45,3 (32,4; 55,3)	0,049
M-value	6,2 (3,7; 10,8)	8,1 (4,0; 12,7)	0,168
HBGI	6,6 (4,5; 10,0)	8,3 (5,1; 11,0)	0,056
CV, %	30,6 (26,9; 34,1)	30,7 (27,8; 35,2)	0,394
SD, ммоль/л	2,6 (2,1; 3,2)	2,8 (2,2; 3,3)	0,086
MAGE, ммоль/л	5,2 (4,2; 6,2)	5,4 (4,6; 6,4)	0,196
MAG, ммоль/л/ч	2,4 (1,9; 2,9)	2,3 (1,9; 2,7)	0,111
LI, (ммоль/л) ² /час	4,4 (3,1; 6,4)	4,6 (2,9; 6,3)	0,978
LBGI	1,8 (1,2; 2,6)	1,6 (1,0; 2,4)	0,025
<i>Параметры в ночные часы (00.00 – 05.59)</i>			
CONGA, ммоль/л	6,4 (5,4; 7,9)	6,7 (5,7; 7,9)	0,201
J-индекс, (ммоль/л) ²	32,8 (23,5; 46,7)	36,1 (24,0; 49,8)	0,181
M-value	5,0 (2,7; 9,9)	5,8 (3,1; 10,1)	0,383
HBGI	5,3 (2,7; 8,9)	6,4 (2,9; 9,8)	0,101
CV, %	27,1 (22,2; 31,8)	28,6 (23,8; 32,7)	0,184
SD, ммоль/л	2,1 (1,7; 2,8)	2,4 (1,7; 2,9)	0,114
MAGE, ммоль/л	4,1 (3,1; 5,4)	4,5 (3,1; 5,8)	0,349
MAG, ммоль/л/ч	1,7 (1,3; 2,2)	1,6 (1,3; 2,0)	0,115
LI, (ммоль/л) ² /час	2,4 (1,4; 4,3)	2,7 (1,7; 4,7)	0,138
LBGI	1,5 (0,7; 3,0)	1,8 (0,7; 2,9)	0,584

У 55 пациентов (22 мужчин и 33 женщин) исследованы параметры КСТ. Пациенты с ИМТ <25 кг/м² (n=24) достоверно отличались от пациентов с избыточной массой тела и ожирением (n=31) более высокой общей массой ЖТ, массой ЖТ на туловище, массой ЖТ в центральной области живота и ее отношением к массе ЖТ на бедрах (табл. 3.3.15).

Таблица 3.3.15 — параметры КСТ у больных с нормальной и избыточной массой тела и ожирением у больных сахарным диабетом 1 типа

Показатель	ИМТ <25 кг/м ² (n = 24)	ИМТ ≥25 кг/м ² (n = 31)	p
Масса ЖТ, кг	22,5 (17,5; 33,1)	31,3 (27,0; 35,3)	0,007
Масса ЖТ, %	32,6 (29,3; 41,8)	37,7 (34,6; 45,4)	0,137
Масса ЖТ на туловище, кг	11,4 (7,8; 19,7)	18,1 (15,2; 19,9)	0,021
Масса ЖТ (android fat),кг	1,7 (1,3; 3,7)	3,0 (2,4; 3,6)	0,022
Масса ЖТ (gynoid fat), кг	3,8 (3,2; 5,1)	4,5 (4,0; 5,7)	0,077
A/G ratio	0,9 (0,7; 1,1)	1,0 (0,9; 1,3)	0,044
«Тошная» масса, кг	43,3 (39,2; 51,5)	48,0 (42,4; 57,6)	0,092

Установлены слабые отрицательные корреляции между массой ЖТ (%) и CV в течении суток, массой жира на туловище и MAG в ночные часы, соотношением android/gynoid, MAG и LI в течение суток (рис. 3.3.1).

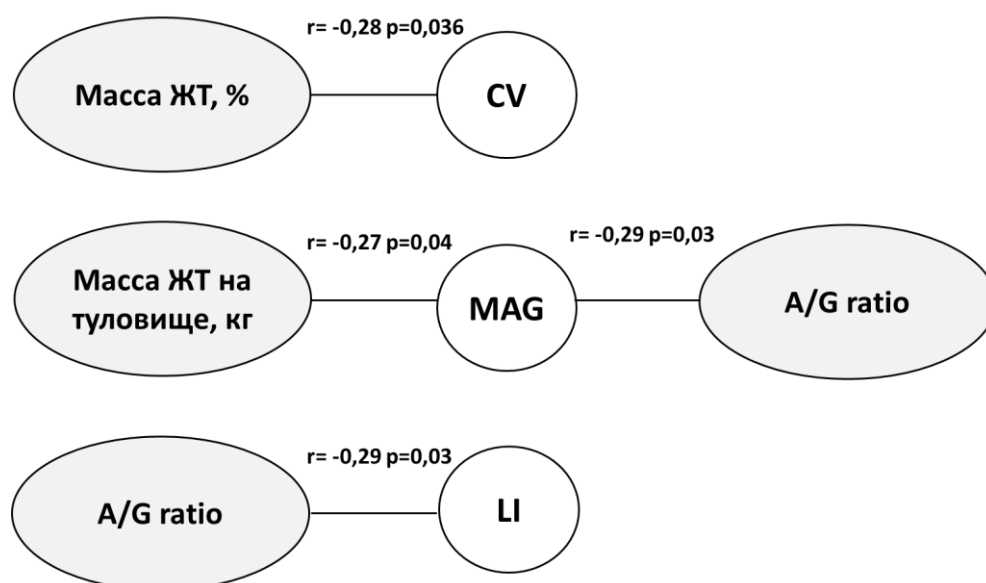


Рисунок 3.3.1 – Корреляции между параметрами КСТ и параметрами НМГ у больных СД 1 типа

Таким образом, больные СД 1 типа с избыточной массой тела или ожирением, по сравнению с пациентами с ИМТ <25 кг/м², имеют более высокий среднесуточный уровень глюкозы, большее время в диапазоне выше целевого (TAR L-1), меньшую ВГ (по индексу MAG) и меньший риск гипогликемии

(параметры TBR L-1, TBR L-2, LBGI). Масса ЖТ отрицательно коррелирует с CV, MAG, LI. Выявленные особенности суточной динамики глюкозы у больных СД 1 типа с избыточной массой тела и ожирением могут быть обусловлены меньшей чувствительностью к инсулину, что косвенно подтверждается применением более высоких доз инсулина, а также более высокими суточными значениями ОТ/ОБ, ТГ и мочевой кислоты в данной группе.

Время в гликемических диапазонах и вариабельность уровня глюкозы у больных сахарным диабетом 1 типа: взаимосвязь с хроническими осложнениями. Проведен анализ взаимосвязи индексов ВГ и показателей времени в диапазонах у больных СД 1 типа с хроническими осложнениями: ДР, ДН, КАН и НРГ.

Диабетическая ретинопатия. Пациенты с ДР, по сравнению с больными без ДР, были более старшего возраста (40,0 (30,0; 52,0), 32,0 (23,0; 41,0) лет соответственно, $p < 0,001$), имели большую длительность СД (20,0 (13,0; 29,0), 11 (6,0; 16,0) лет соответственно, $p < 0,001$), имели более высокие значения уровня HbA1c (8,4 (7,4; 9,4), 7,8 (6,8; 8,9)% соответственно, $p < 0,001$), большую массу тела (24,0 (22,0; 28,0), 23,0 (21,0; 26,0) кг/м² соответственно, $p = 0,04$), уровень ТГ (1,0 (0,8; 1,5), 0,9 (0,7; 1,3) ммоль/л соответственно, $p = 0,001$), мочевой кислоты (252,0 (207,0; 319,0), 237,0 (195,0; 276,0) мкмоль/л соответственно, $p = 0,006$), СРБ (1,8 (0,9; 3,7), 1,4 (0,6; 2,5) г/л соответственно, $p = 0,03$), АКМ (0,5 (0,3; 1,8), 0,5 (0,2; 0,9) мг/ммоль соответственно, $p = 0,01$), а так же более низкую рСКФ (84,0 (66,0; 96,0), 96,0 (83,0; 107,0) мл/мин \times 1,73 м² соответственно, $p < 0,001$).

Среднесуточный уровень глюкозы и TAR L-1 по данным НМГ были выше в дневные часы и ночью, значения TBR L-1 и TBR L-2 были ниже у больных с ДР, в сравнении с больными без ДР (данные представлены в табл. 3.3.16). Прослеживалась тенденция к более низким значениям TIR в дневные часы и TBR L-1 в ночные часы у больных с ДР.

При анализе параметров ВГ установлено, что у больных СД 1 типа с ДР суточные значения CONGA, J-индекса, HBGI были достоверно выше, а индекс

LBGI был ниже, в сравнении с группой больных без ДР. Данные представлены в табл. 3.3.17.

Таблица 3.3.16 – Время в гликемических диапазонах и средний уровень глюкозы у больных СД 1 типа с ДР и без ДР

Параметр	ДР (n=235)	Без ДР (n=165)	p
<i>Суточные параметры</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	8,2 (7,2; 9,4)	7,8 (6,7; 9,3)	0,017
TIR, %	69,4 (57,6; 83,0)	75,5 (59,5; 85,3)	0,069
TAR L-1, %	21,2 (12,7; 29,1)	16,7 (8,2; 27,7)	0,007
TAR L-2, %	3,5 (0,6; 9,3)	2,1 (0,0; 9,1)	0,064
TBR L-1, %	0,4 (0,0; 1,7)	0,9 (0,0; 2,9)	0,013
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,3)	0,007
<i>Параметры в дневные часы (06.00 – 23.59)</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	8,3 (7,3; 9,4)	7,9 (6,8; 9,3)	0,016
TIR, %	68,3 (56,2; 80,6)	75,2 (56,2; 83,8)	0,049
TAR L-1, %	22,1 (13,2; 30,5)	18,3 (9,2; 27,7)	0,008
TAR L-2, %	4,4 (0,7; 9,0)	2,5 (0,0; 8,8)	0,062
TBR L-1, %	0,3 (0,0; 1,4)	0,6 (0,0; 2,3)	0,055
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,1)	0,014
<i>Параметры в ночные часы (00.00 – 05.59)</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	7,8 (6,8; 9,4)	7,4 (6,3; 8,9)	0,021
TIR, %	74,6 (55,0; 85,8)	77,3 (57,1; 87,9)	0,291
TAR L-1, %	17,2 (5,3; 29,6)	11,7 (3,4; 24,0)	0,024
TAR L-2, %	0,4 (0,0; 6,7)	0,0 (0,0; 5,4)	0,469
TBR L-1, %	0,0 (0,0; 2,1)	0,3 (0,0; 3,1)	0,035
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,112

Суточные значения параметров, отражающих колебания уровня глюкозы, не имели значимых различий между группами. В дневные часы у больных с ДР были более высокие значения CONGA, J-индекса, HBGI, M-value и SD, по сравнению с пациентами без ДР. Важно, что в ночное время индекс LI был выше у пациентов с ДР, по сравнению с больными без ДР.

Для определения наиболее значимых предикторов осложнений СД был проведен логистический регрессионный анализ. В модель были включены возраст, пол, длительность СД, уровень HbA_{1c}, а также параметры НМГ (время в

диапазонах, показатели ВГ). Наиболее важными независимыми предикторами ДР оказались длительность СД (скорректированное ОШ=1,13 на каждый год болезни,

Таблица 3.3.17 – Параметры ВГ у больных СД 1 типа с ДР и без ДР

Параметр	ДР (n=235)	Без ДР (n=165)	p
<i>Суточные параметры</i>			
CONGA, ммоль/л	7,1 (6,2; 8,2)	6,7 (5,7; 8,0)	0,011
J-индекс, (ммоль/л) ²	41,6 (32,1; 52,7)	37,5 (27,4; 52,2)	0,016
M-value	7,1 (3,9; 11,6)	6,1 (3,8; 11,5)	0,254
HBGI	7,3 (4,9; 10,1)	6,3 (4,1; 10,2)	0,043
CV, %	30,5 (27,8; 33,6)	30,4 (27,4; 34,2)	0,773
SD, ммоль/л	2,6 (2,2; 3,1)	2,5 (2,1; 3,0)	0,073
MAGE, ммоль/л	4,2 (3,5; 4,9)	3,9 (3,2; 4,7)	0,084
MAG, ммоль/л/ч	1,9 (1,7; 2,4)	2,0 (1,7; 2,4)	0,528
LI, (ммоль/л) ² /час	3,4 (2,4; 4,4)	3,1 (2,2; 4,6)	0,565
LBGI	1,6 (1,1; 2,5)	2,1 (1,3; 2,9)	0,003
<i>Параметры в дневные часы (06.00 – 23.59)</i>			
CONGA, ммоль/л	6,8 (5,9; 7,7)	6,5 (5,5; 7,6)	0,006
J-индекс, (ммоль/л) ²	44,2 (32,7; 54,0)	37,5 (27,5; 52,2)	0,014
M-value	8,0 (4,2; 11,8)	5,9 (3,5; 11,4)	0,043
HBGI	7,9 (5,2; 10,5)	6,3 (4,3; 10,2)	0,024
CV, %	30,9 (27,5; 34,6)	30,0 (26,8; 33,9)	0,211
SD, ммоль/л	2,7 (2,2; 3,3)	2,6 (2,0; 3,1)	0,043
MAGE, ммоль/л	5,3 (4,4; 6,4)	5,3 (4,1; 6,2)	0,141
MAG, ммоль/л/ч	2,4 (1,9; 2,9)	2,3 (1,9; 2,9)	0,794
LI, (ммоль/л) ² /час	4,6 (3,3; 6,4)	4,2 (2,9; 6,4)	0,178
LBGI	1,6 (1,1; 2,4)	1,7 (1,2; 2,6)	0,198
<i>Параметры в ночные часы (00.00 – 05.59)</i>			
CONGA, ммоль/л	6,7 (5,7; 8,2)	6,2 (5,2; 7,7)	0,004
J-индекс, (ммоль/л) ²	36,2 (25,6; 49,9)	31,0 (21,3; 46,3)	0,007
M-value	5,8 (3,0; 10,1)	4,9 (2,9; 8,9)	0,237
HBGI	6,3 (3,1; 9,6)	4,9 (2,6; 8,8)	0,024
CV, %	28,0 (23,3; 32,4)	27,4 (22,3; 32,5)	0,573
SD, ммоль/л	2,3 (1,7; 2,9)	2,1 (1,5; 2,7)	0,063
MAGE, ммоль/л	4,3 (3,1; 5,7)	4,1 (2,9; 5,2)	0,131
MAG, ммоль/л/ч	1,6 (1,3; 2,1)	1,6 (1,3; 2,1)	0,599
LI, (ммоль/л) ² /час	2,6 (1,7; 4,5)	2,2 (1,3; 4,2)	0,034
LBGI	1,4 (0,5; 2,9)	1,9 (0,9; 3,3)	0,007

95% ДИ 1,09–1,16, $p < 0,001$) и уровень HbA1c (скорректированное ОШ=1,22, на каждый 1% HbA1c, 95% ДИ 1,06–1,40, $p = 0,007$ соответственно).

Таким образом, больные СД 1 типа с ДР имеют более высокие значения уровня HbA1c, среднесуточного уровня глюкозы, значения TAR L-1 и меньшие значения TBR L-1 и L-2, LBG1 по сравнению с больными без ДР. Значения индексов ВГ, отражающих гипергликемию, у пациентов с СД 1 типа и ДР были большими (CONGA, HBG1, J-индекс), а амплитудо-зависимые индексы не показали различий, кроме ночных значений индекса LI. Независимыми факторами, ассоциированными с ДР, являются длительность СД и уровень HbA1c.

Диабетическая нефропатия. Больные СД 1 типа с ДН были старше (40,0 (30,0; 52,0), 32,0 (24,0; 37,0) лет соответственно, $p < 0,001$) и имели большую длительность СД (18,0 (12,0; 28,0), 12,0 (6,0; 18,0) лет соответственно, $p < 0,001$) по сравнению с пациентами без ДН. При анализе клинико-лабораторных данных выявлено, что больные с ДН имели более высокие значения HbA1c (8,3 (7,3; 9,4), 7,9 (6,9; 8,9)% соответственно, $p = 0,02$), более низкие значения рСКФ (84,0 (66,0; 97,0), 94,0 (83,0; 105,0) мл/мин \times 1,73 м² соответственно, $p < 0,001$) и более высокие значения АКМ (0,7 (0,4; 3,7), 0,4 (0,2; 0,6) мг/ммоль соответственно, $p < 0,001$), большую массу тела (24,0 (22,0; 29,0), 23,0 (21,0; 26,0) кг/м² соответственно, $p = 0,008$), уровень ТГ (1,0 (0,8; 1,5), 0,9 (0,7; 1,2) ммоль/л соответственно, $p = 0,001$), мочевой кислоты (253,0 (207,0; 314,0), 232,0 (199,0; 273,0) мкмоль/л соответственно, $p = 0,006$), СРБ (1,8 (0,9; 3,8), 1,2 (0,7; 2,1) г/л соответственно, $p < 0,001$), в сравнении с пациентами без данного осложнения.

Значения параметров времени в диапазонах и среднесуточного уровня глюкозы представлены в табл. 3.3.18. Пациенты с ДН и без ДН не отличались по уровню TIR, однако, у больных в группе с ДН выявлены более высокие значения среднесуточного уровня глюкозы отмечалась тенденция к более высоким значениям TAR L-1 и L-2 и выявлены более низкие показатели TBR L-1 и TBR L-2 по сравнению с пациентами без ДН. В дневные и ночные часы выявлены более низкие значения TBR L-1 у больных с ДН, в сравнении с пациентами без ДН.

Таблица 3.3.18 – Время в гликемических диапазонах и средний уровень глюкозы
СД 1 типа с ДН и без ДН

Параметр	ДН (n=251)	Без ДН (n=149)	P
<i>Суточные параметры</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	8,1 (7,2; 9,4)	7,7 (6,8; 9,3)	0,044
TIR, %	70,4 (57,0; 82,7)	75,8 (59,3; 86,3)	0,085
TAR L-1, %	21,1 (12,5; 28,8)	15,4 (8,8; 28,2)	0,051
TAR L-2, %	3,4 (0,6; 9,4)	1,9 (0,1; 8,2)	0,055
TBR L-1, %	0,4 (0,0; 1,7)	1,0 (0,1; 2,7)	0,003
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,3)	0,005
<i>Параметры в дневные часы (06.00 – 23.59)</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	8,3 (7,3; 9,4)	7,9 (6,8; 9,3)	0,058
TIR, %	70,0 (56,2; 81,0)	75,7 (56,3; 84,6)	0,091
TAR L-1, %	22,0 (12,8; 29,7)	16,8 (9,7; 28,8)	0,097
TAR L-2, %	4,2 (0,7; 9,0)	2,3 (0,1; 9,0)	0,053
TBR L-1, %	0,3 (0,0; 1,5)	0,7 (0,0; 2,4)	0,007
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,1)	0,009
<i>Параметры в ночные часы (00.00 00 – 05.59)</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	7,8 (6,8; 9,3)	7,4 (6,3; 8,9)	0,063
TIR, %	73,8 (55,0; 87,0)	77,3 (57,6; 86,8)	0,218
TAR L-1, %	15,6 (5,2; 29,0)	11,8 (3,4; 26,8)	0,056
TAR L-2, %	0,4 (0,0; 7,1)	0,0 (0,0; 5,7)	0,194
TBR L-1, %	0,0 (0,0; 2,1)	0,5 (0,0; 3,6)	0,018
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,014

У больных с ДН значения суточных параметров CONGA, J-индекса, SD оказались более высокими, а индекс LBG1 был ниже, по сравнению с пациентами без ДН (табл. 3.3.19). В дневные часы у пациентов с ДН отмечались более высокие значения CONGA, J-индекса, HBG1, SD, в сравнении с больными без ДН. Величина LI в ночное время была достоверно выше у больных с ДН. Другие индексы, отражающие флуктуации уровня глюкозы (MAGE, MAG), не показали различий между группами.

У пациентов с ДН выявлена слабая отрицательная корреляция рСКФ с CONGA ($r=-0,23$, $p<0,001$) и слабые положительные корреляции с TBR L-1 ($r=0,26$, $p<0,001$) и L-2 ($r=0,26$, $p<0,001$), LBG1 ($r=0,3$, $p<0,001$), MAG ($r=0,21$,

p=0,001). У больных без ДН клинически значимых ассоциаций с параметрами времени в диапазонах и индексами ВГ не выявлено.

Таблица 3.3.19 – Параметры НМГ у больных СД 1 типа с ДН и без ДН

Параметр	ДН (n=251)	Без ДН (n=149)	P
<i>Суточные параметры</i>			
CONGA, ммоль/л	7,1 (6,2; 8,2)	6,6 (5,6; 7,9)	0,012
J-индекс, (ммоль/л) ²	41,4 (32,0; 53,2)	34,6 (27,3; 52,3)	0,034
M-value	7,1 (4,0; 11,6)	5,7 (3,7; 11,3)	0,146
HBGI	6,9 (4,8; 10,1)	5,9 (4,0; 9,9)	0,061
CV, %	30,6 (27,7; 34,2)	30,3 (27,4; 33,5)	0,508
SD, ммоль/л	2,7 (2,2; 3,1)	2,5 (2,1; 2,9)	0,043
MAGE, ммоль/л	4,2 (3,4; 4,8)	3,9 (3,3; 4,8)	0,422
MAG, ммоль/л/ч	1,9 (1,7; 2,4)	2,0 (1,7; 2,4)	0,784
LI, (ммоль/л) ² /час	3,3 (2,3; 4,5)	3,2 (2,3; 4,4)	0,897
LBGI	1,6 (1,1; 2,5)	2,1 (1,4; 3,1)	0,003
<i>Параметры в дневные часы (06.00 00 – 23.59)</i>			
CONGA, ммоль/л	6,8 (5,9; 7,7)	6,4 (5,4; 7,4)	0,008
J-индекс, (ммоль/л) ²	42,6 (32,3; 54,0)	37,6 (27,3; 51,7)	0,026
M-value	7,8 (4,2; 12,0)	5,8 (3,5; 10,7)	0,061
HBGI	7,8 (5,1; 10,6)	6,3 (4,1; 10,0)	0,041
CV, %	31,0 (27,5; 34,8)	29,8 (26,7; 34,0)	0,233
SD, ммоль/л	2,7 (2,2; 3,3)	2,5 (2,0; 3,1)	0,021
MAGE, ммоль/л	5,4 (4,4; 6,4)	5,1 (4,2; 6,2)	0,282
MAG, ммоль/л/ч	2,3 (1,9; 2,9)	2,4 (1,9; 2,8)	0,832
LI, (ммоль/л) ² /час	4,6 (3,1; 6,4)	4,1 (3,1; 6,4)	0,238
LBGI	1,6 (1,1; 2,4)	1,8 (1,2; 2,7)	0,118
<i>Параметры в ночные часы (00.00 – 05.59)</i>			
CONGA, ммоль/л	6,6 (5,7; 8,1)	6,2 (5,3; 7,7)	0,055
J-индекс, (ммоль/л) ²	36,1 (25,2; 50,0)	32,0 (21,1; 46,2)	0,044
M-value	5,5 (2,8; 10,6)	5,4 (3,0; 8,6)	0,397
HBGI	6,0 (3,0; 9,4)	5,1 (2,3; 8,6)	0,076
CV, %	28,1 (23,5; 32,4)	26,6 (21,1; 32,5)	0,343
SD, ммоль/л	2,3 (1,7; 2,8)	2,1 (1,5; 2,8)	0,066
MAGE, ммоль/л	4,3 (3,1; 5,5)	4,1 (2,9; 5,6)	0,686
MAG, ммоль/л/ч	1,6 (1,3; 2,1)	1,6 (1,2; 2,3)	0,584
LI, (ммоль/л) ² /час	2,6 (1,7; 4,5)	2,1 (1,1; 4,1)	0,008
LBGI	1,5 (0,6; 2,9)	1,8 (0,7; 3,0)	0,232

В моделях логистического регрессионного анализа значимыми факторами, ассоциированными с ДН, оказались: возраст (скорректированное ОШ=1,03 на каждый 1 год, 95% ДИ 1,01–1,05, $p=0,007$), длительность СД (скорректированное ОШ=1,05 на каждый 1 год болезни, 95% ДИ 1,03–1,08, $p<0,001$), женский пол (скорректированное ОШ=1,43, 95% ДИ 0,55–0,88, $p=0,003$). Параметры времени в гликемических диапазонах и ВГ не были ассоциированы с ДН в данной модели.

Таким образом, пациенты с ДН имеют более высокие значения уровня HbA1c, среднесуточного уровня глюкозы, TAR L-1, индексов, отражающих гипергликемию (CONGA, J-индекс), дисперсию (SD) по сравнению с больными без ДН. Кроме того, ночные значения LI были выше у больных с ДН. Независимыми предикторами, ассоциированными с ДН, являются: возраст, длительность СД и женский пол.

Кардиоваскулярная автономная нейропатия. Пациенты с СД 1 типа и КАН были старше (42,0 (31,0; 54,0) и 31,0 (23,0; 37,0) лет соответственно, $p<0,001$) и имели большую длительность СД (18,0 (12,0; 28,0) и 12,0 (7,0; 18,0) лет соответственно, $p<0,001$), более высокие значения уровня HbA1c (8,3 (7,4; 9,4) и 7,7 (6,8; 8,9)% соответственно, $p=0,001$), и получали меньшие дозы инсулина (45,0 (35,0; 58,0) и 50,0 (38,0; 64,0)ЕД соответственно, $p=0,02$) по сравнению с пациентами без КАН.

У больных с КАН определялись более высокие значения среднесуточного уровня глюкозы, суточные и дневные показатели TAR L-1 и TAR L-2, более низкие значения TIR, TBR L-1 и TBR L-2, в отличие от пациентов без данного осложнения. Данные представлены в табл. 3.3.20.

Таблица 3.3.20 – Время в гликемических диапазонах и средний уровень глюкозы у больных СД 1 типа с КАН и без КАН

Параметр	КАН (n=228)	Без КАН (n=172)	p
<i>Суточные параметры</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	8,3 (7,3; 9,7)	7,7 (6,6; 8,9)	<0,001
TIR, %	68,7 (54,7; 83,0)	76,2 (62,0; 85,8)	0,002

Продолжение таблицы 3.3.20

Параметр	КАН (n=228)	Без КАН (n=172)	p
<i>Суточные параметры</i>			
TAR L-1, %	21,9 (12,5; 31,2)	15,9 (8,6; 25,5)	<0,001
TAR L-2, %	3,7 (0,7; 10,8)	1,8 (0,0; 7,1)	0,001
TBR L-1, %	0,4 (0,0; 1,6)	0,9 (0,1; 2,6)	0,005
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,3)	0,002
<i>Параметры в дневные часы (06.00 – 23.59)</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	8,4 (7,3; 9,7)	7,9 (6,8; 9,1)	0,001
TIR, %	67,3 (52,1; 80,8)	76,7 (59,8; 84,5)	0,001
TAR L-1, %	23,0 (13,2; 31,2)	17,2 (9,7; 26,4)	0,001
TAR L-2, %	4,7 (0,9; 10,6)	2,3 (0,0; 7,1)	0,001
TBR L-1, %	0,3 (0,0; 1,5)	0,5 (0,0; 2,1)	0,093
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,164
<i>Параметры в ночные часы (00.00 – 05.59)</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	7,9 (6,8; 9,7)	7,2 (6,2; 8,7)	0,001
TIR, %	72,5 (53,2; 86,7)	77,6 (61,8; 87,7)	0,056
TAR L-1, %	18,1 (6,7; 29,6)	11,7 (2,4; 23,6)	0,003
TAR L-2, %	0,4 (0,0; 10,0)	0,0 (0,0; 4,2)	0,054
TBR L-1, %	0,0 (0,0; 1,6)	0,5 (0,0; 3,6)	<0,001
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,006

В группе с наличием КАН суточные параметры CONGA, J-индекс, M-value, HbG1 и SD были достоверно выше, а индекс LbG1 ниже, в сравнении с группой больных без данного осложнения. В дневные часы значения CONGA, J-индекс, M-value, HbG1 и SD были достоверно выше у больных с КАН, по сравнению с пациентами без данного осложнения. В ночные часы индекс LI показал наибольшее значение у пациентов с КАН. Значения других индексов, отражающих колебания уровня глюкозы, не отличалось между группами пациентов в дневные и ночные часы. Данные представлены в таблице 3.3.21.

У больных с КАН выявлена слабая положительная ассоциация значения пробы Вальсальвы с TBR L-2 ($r=0,21$, $p<0,001$). Других корреляций кардиоваскулярных тестов с параметрами времени в диапазонах и индексами ВГ не получено у больных с КАН и без КАН.

Таблица 3.3.21 – Параметры НМГ у больных СД 1 типа с КАН и без КАН

Параметр	КАН (n=228)	Без КАН (n=172)	p
<i>Суточные параметры</i>			
CONGA, ммоль/л	7,3 (6,3; 8,4)	6,6 (5,7; 7,6)	<0,001
J-индекс, (ммоль/л) ²	43,0 (32,1; 55,5)	36,1 (26,8; 47,9)	<0,001
M-value	7,6 (3,9; 12,8)	5,7 (3,7; 9,9)	0,009
HBGI	7,7 (4,8; 11,0)	6,0 (4,1; 9,4)	0,001
CV, %	30,5 (27,4; 34,0)	30,3 (27,8; 33,7)	0,811
SD, ммоль/л	2,7 (2,2; 3,2)	2,5 (2,1; 2,9)	0,006
MAGE, ммоль/л	4,1 (3,3; 4,8)	4,1 (3,4; 4,7)	0,723
MAG, ммоль/л/ч	1,9 (1,7; 2,4)	2,1 (1,7; 2,5)	0,154
LI, (ммоль/л) ² /час	3,2 (2,3; 4,4)	3,5 (2,3; 4,7)	0,344
LBGI	1,6 (1,1; 2,5)	2,2 (1,3; 3,1)	0,003
<i>Параметры в дневные часы (06.00 - 23.59)</i>			
CONGA, ммоль/л	6,9 (5,9; 7,9)	6,4 (5,4; 7,2)	<0,001
J-индекс, (ммоль/л) ²	45,4 (32,6; 57,0)	38,0 (26,6; 48,5)	<0,001
M-value	8,2 (4,2; 13,5)	5,8 (3,5; 9,9)	<0,001
HBGI	8,3 (5,2; 11,4)	6,4 (3,9; 9,4)	<0,001
CV, %	31,0 (27,7; 34,8)	30,1 (27,0; 33,4)	0,084
SD, ммоль/л	2,8 (2,3; 3,3)	2,5 (2,0; 2,9)	<0,001
MAGE, ммоль/л	5,4 (4,4; 6,5)	5,2 (4,2; 6,1)	0,094
MAG, ммоль/л/ч	2,4 (1,9; 2,9)	2,3 (2,0; 2,8)	0,697
LI, (ммоль/л) ² /час	4,7 (3,2; 6,6)	4,1 (2,9; 6,1)	0,071
LBGI	1,7 (1,1; 2,5)	1,7 (1,1; 2,5)	0,468
<i>Параметры в ночные часы (00.00 – 05.59)</i>			
CONGA, ммоль/л	6,7 (5,8; 8,2)	6,1 (5,2; 7,5)	<0,001
J-индекс, (ммоль/л) ²	36,4 (26,5; 51,0)	31,2 (20,5; 44,6)	<0,001
M-value	6,1 (2,7; 10,9)	4,9 (3,1; 8,5)	0,082
HBGI	6,3 (3,3; 9,9)	5,1 (2,2; 8,2)	0,002
CV, %	27,7 (23,5; 32,2)	27,3 (21,1; 32,5)	0,473
SD, ммоль/л	2,4 (1,7; 2,9)	2,1 (1,5; 2,7)	0,005
MAGE, ммоль/л	4,3 (3,2; 5,7)	3,9 (2,8; 5,3)	0,061
MAG, ммоль/л/ч	1,6 (1,3; 2,1)	1,6 (1,2; 2,1)	0,176
LI, (ммоль/л) ² /час	2,7 (1,7; 4,4)	2,2 (1,2; 4,4)	0,008
LBGI	1,4 (0,5; 2,8)	1,9 (0,8; 3,3)	0,025

По результатам логистического регрессионного анализа в первичной модели значимыми факторами КАН оказались возраст (ОШ 1,05 на 1 год, 95% ДИ 1,02–1,07, p<0,001) и длительность СД (ОШ 1,10, 95% ДИ 1,07–1,15, p<0,001).

После поправки на возраст, длительность СД, пол, уровень HbA1c, СДИ, ИМТ, значимыми предикторами оказались: SD (ОШ 0,18 на каждые 0,1 SD, 95% ДИ 0,12–0,27, $p=0,006$), LBGI (ОШ 1,24 на каждую 1 у.е., 95% ДИ 1,001 – 1,54, $p=0,04$), HBGI (ОШ 1,07 на каждую 1 у.е.; 95% ДИ 1,001 - 1,15, $p=0,04$), MAGE (ОШ 1,23; 95% ДИ 1,01 - 1,48, $p=0,03$), CV (ОШ 1,07 на каждый 1%; 95% ДИ 1,01 – 1,13, $p=0,01$), TAR в ранние утренние часы (ОШ 5,07 на каждые 5%; 95% ДИ 5,0 - 5,14, $p=0,04$).

Таким образом, у пациентов с СД 1 типа, наличие КАН ассоциировано с более худшим качеством гликемического контроля: определяются более высокие значения HbA1c, среднесуточного уровня глюкозы, TAR L-1 и L-2, более высокие показатели индексов, чувствительных к гипергликемии (CONGA, J-индекс, M-value, HBGI) и отражающих дисперсию (SD), а также более низкие значения TIR, TBR и LBGI по сравнению с больными без КАН. Важно, что значения индексов, отражающих колебания уровня глюкозы (MAGE, MAG), кроме LI, не различались между пациентами с КАН и без КАН. Факторами, ассоциированными с КАН, являются: возраст, длительность СД, параметры НМГ (SD, CV, MAGE, TAR, HBGI, LBGI).

Нарушенное распознавание гипогликемии. Пациенты с СД 1 типа и НРГ были старше и имели большую длительность СД (все $p<0,001$). Среднее значение по шкале Clark у больных с НРГ составило 4,8 баллов, максимальное значение было 7,0 баллов. У пациентов без НРГ среднее значение по шкале Clark составило 1,3 балла, максимальное значение – 3,0 балла.

Пациенты с НРГ имели более высокие суточные, дневные и ночные значения уровня глюкозы, показателей TAR L-1, TAR L-2 и более низкие значения TIR во все анализируемые временные промежутки, в сравнении с пациентами без НРГ (табл. 3.3.22). Показатель TBR L-1 в ночные часы был выше у больных без НРГ.

У больных с НРГ значения суточных параметров CONGA, J-индекса, M-value, HBGI и SD были достоверно выше в сравнении с группой больных без НРГ. Показатель CV в дневные часы был значительно выше в группе пациентов с НРГ.

Таблица 3.3.22 – Время в гликемических диапазонах и средний уровень глюкозы у больных СД 1 типа с НРГ и без НРГ

Параметр	НРГ (n=134)	Без НРГ (n=266)	p
<i>Суточные параметры</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	8,4 (7,3; 9,6)	7,8 (6,9; 9,2)	0,002
TIR, %	69,0 (52,6; 81,1)	75,0 (59,6; 85,3)	0,003
TAR L-1, %	22,4 (13,8; 32,1)	18,3 (9,1; 27,0)	0,002
TAR L-2, %	3,8 (1,1; 11,1)	2,5 (0,1; 7,8)	0,002
TBR L-1, %	0,5 (0,0; 1,7)	0,7 (0,0; 2,4)	0,234
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,2)	0,251
<i>Параметры в дневные часы (06.00 – 23.59)</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	8,5 (7,4; 9,7)	8,0 (6,9; 9,3)	0,007
TIR, %	67,2 (52,1; 80,0)	74,5 (57,6; 84,0)	0,007
TAR L-1, %	23,6 (13,2; 31,2)	19,2 (10,6; 28,2)	0,015
TAR L-2, %	4,6 (1,2; 11,1)	2,5 (0,1; 8,4)	0,005
TBR L-1, %	0,4 (0,0; 1,6)	0,4 (0,0; 1,7)	0,924
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,768
<i>Параметры в ночные часы (00.00 – 05.59)</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	8,1 (6,9; 9,9)	7,4 (6,4; 8,7)	<0,001
TIR, %	69,8 (49,6; 84,4)	78,1 (60,4; 88,2)	0,002
TAR L-1, %	20,2 (7,0; 32,4)	12,4 (3,6; 23,2)	<0,001
TAR L-2, %	1,4 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 4,9)	<0,001
TBR L-1, %	0,0 (0,0; 1,0)	0,3 (0,0; 3,2)	0,001
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,063

Значения MAGE и LI в ночные часы были достоверно выше у пациентов с НРГ. Показатели индекса LBGI в ночные часы оказались более низкими у больных с НРГ. Данные представлены в табл. 3.3.23.

Таблица 3.3.23 – Параметры НМГ у больных СД 1 типа с НРГ и без НРГ

Параметр	НРГ (n=134)	Без НРГ (n=266)	p
<i>Суточные параметры</i>			
CONGA, ммоль/л	7,2 (6,4; 8,6)	6,7 (5,8; 7,9)	0,001
J-индекс, (ммоль/л) ²	43,3 (32,4; 56,6)	37,5 (28,5; 50,3)	0,003
M-value	7,8 (4,2; 12,8)	6,1 (3,7; 11,0)	0,011
HBGI	7,8 (5,1; 11,1)	6,4 (4,4; 9,8)	0,002
CV, %	31,3 (27,6; 34,8)	30,3 (27,5; 33,8)	0,491

Продолжение таблицы 3.3.23

Параметр	НРГ (n=134)	Без НРГ (n=266)	P
<i>Суточные параметры</i>			
SD, ммоль/л	2,7 (2,2; 3,3)	2,5 (2,1; 3,0)	0,009
MAGE, ммоль/л	4,2 (3,5; 4,9)	3,9 (3,3; 4,8)	0,121
MAG, ммоль/л/ч	1,9 (1,7; 2,4)	2,0 (1,7; 2,4)	0,561
LI, (ммоль/л) ² /час	3,4 (2,3; 4,5)	3,2 (2,3; 4,5)	0,855
LBG1	1,6 (1,2; 2,5)	1,9 (1,2; 2,8)	0,228
<i>Параметры в дневные часы (06.00 - 23.59)</i>			
CONGA, ммоль/л	6,9 (6,0; 7,9)	6,6 (5,6; 7,6)	0,005
J-индекс, (ммоль/л) ²	45,6 (32,7; 56,5)	39,4 (28,4; 51,3)	0,003
M-value	8,4 (4,9; 13,3)	6,2 (3,6; 10,6)	0,004
HBGI	8,4 (5,6; 11,3)	6,7 (4,3; 9,8)	0,002
CV, %	31,5 (28,3; 35,5)	30,0 (26,8; 33,8)	0,021
SD, ммоль/л	2,8 (2,4; 3,4)	2,6 (2,1; 3,1)	0,001
MAGE, ммоль/л	5,5 (4,4; 6,6)	5,2 (4,2; 6,2)	0,061
MAG, ммоль/л/ч	2,4 (2,0; 2,9)	2,3 (1,9; 2,9)	0,449
LI, (ммоль/л) ² /час	4,8 (3,3; 6,9)	4,2 (2,9; 6,4)	0,054
LBG1	1,7 (1,2; 2,6)	1,6 (1,1; 2,4)	0,459
<i>Параметры в ночные часы (00.00 – 05.59)</i>			
CONGA, ммоль/л	7,1 (5,9; 8,4)	6,3 (5,3; 7,5)	<0,001
J-индекс, (ммоль/л) ²	39,1 (27,1; 53,0)	31,7 (22,0; 44,6)	<0,001
M-value	6,6 (3,5; 12,4)	4,7 (2,8; 8,6)	0,002
HBGI	6,9 (3,7; 10,6)	4,9 (2,6; 8,4)	<0,001
CV, %	28,3 (24,1; 32,7)	27,3 (21,3; 31,9)	0,125
SD, ммоль/л	2,5 (1,9; 2,9)	2,1 (1,6; 2,8)	<0,001
MAGE, ммоль/л	4,5 (3,7; 5,9)	3,9 (2,9; 5,3)	0,003
MAG, ммоль/л/ч	1,7 (1,4; 2,1)	1,6 (1,3; 2,1)	0,209
LI, (ммоль/л) ² /час	3,1 (1,7; 4,9)	2,3 (1,4; 4,0)	0,003
LBG1	1,2 (0,5; 2,6)	1,8 (0,9; 3,3)	0,006

Для установления наиболее значимых факторов, ассоциированных с НРГ, был проведен логистический регрессионный анализ. В первичную модель были включены такие факторы как возраст, длительность СД, возраст дебюта СД, дозы инсулина, пол, антропометрические параметры, функция почек, уровень HbA1c и мочевиной кислоты, уровень С-пептида натощак, наличие ДАН, а так же учитывались эпизоды гипогликемии в анамнезе, эпизоды гипогликемии во время настоящей госпитализации и параметры ВГ по данным НМГ. В моделях

логистического регрессионного анализа значимыми факторами, ассоциированными с НРГ, оказались: возраст (скорректированное ОШ=1,07 на каждый 1 год, 95% ДИ 1,04–1,09, $p<0,0001$), возраст дебюта заболевания (скорректированное ОШ=0,95, 95% ДИ 0,94–0,98, $p=0,0001$), наличие ДАН (скорректированное ОШ=3,90, 95% ДИ 2,32–6,58, $p<0,0001$), наличие эпизодов тяжелой гипогликемии за прошедшие пол года (по шкале Кларка) (скорректированное ОШ=3,58, 95% ДИ 2,08–6,14, $p<0,0001$), 1 и более эпизодов тяжелой гипогликемии в течении года (по шкале Кларка) (скорректированное ОШ=2,9, 95% ДИ 1,86–4,62, $p<0,0001$), наличие эпизодов гипогликемии в анамнезе, включая и легкие эпизоды (скорректированное ОШ=1,62, 95% ДИ 1,26–2,07, $p=0,0002$). Параметры времени в гликемических диапазонах и ВГ, рассчитанные по данным НМГ в период госпитализации не были ассоциированы с НРГ в данной модели.

Таким образом, пациенты с СД 1 типа и НРГ в целом характеризуются более выраженной гипергликемией (TAR, CONGA, J-индекс, M-value, HbGI), дисперсией значений глюкозы (SD и CV) и ВГ в дневные и ночные часы (MAGE и LI). Значимыми факторами, ассоциированными с НРГ, являются: возраст, возраст дебюта СД, наличие ДАН, эпизоды гипогликемии в анамнезе, в том числе и легкие.

Время в гликемических диапазонах и параметры ВГ у больных СД 1 типа на разных режимах инсулинотерапии. В данном фрагменте исследования проводилось сравнение параметров НМГ у больных СД 1 типа, получающих ППИИ (n=111) и МИИ (n=289). Пациенты на ППИИ были моложе и демонстрировали более низкий ИМТ и соотношение ОТ/ОБ по сравнению с пациентами, получавшими МИИ. Уровень HbA1c был более низким в первой группе. Как и ожидалось, у лиц, на ППИИ, суточная доза инсулина была меньше, чем у лиц, получавших МИИ ($p=0,001$). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 3.3.24.

Таблица 3.3.24 – Клинико-лабораторная характеристика больных СД 1 типа на разных режимах инсулинотерапии

Параметр	ППИИ (n = 111)	МИИ (n = 289)	p
Возраст, лет	31 (23; 37)	39 (29; 51)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	22,7 (21,1; 26,0)	24,0 (21,6; 27,8)	0,041
ОТ/ОБ	0,8 (0,7; 0,8)	0,8 (0,8; 0,9)	0,007
Длительность диабета, лет	14,5 (9,0; 22,5)	16,0 (10,0; 25,5)	0,144
СДИ, ЕД	34,5 (26,3; 47,2)	41,4 (32,0; 56,0)	0,001
СДИ, ЕД/кг	0,5 (0,4; 0,7)	0,6 (0,5; 0,8)	0,001
HbA1c, %	7,6 (6,7; 8,9)	8,2 (7,4; 9,4)	<0,001

Пациенты, получавшие ППИИ, имели более низкие дневные и ночные средние значения глюкозы, показателей TAR и более высокие значения TIR, чем пациенты на МИИ. В то же время значение TBR L-1, но не TBR L-2, было выше у пациентов, получавших ППИИ. Данные представлены в табл. 3.3.25.

Таблица 3.3.25 – Время в гликемических диапазонах и средний уровень глюкозы СД 1 типа на разных режимах инсулинотерапии

Параметр	ППИИ (n = 111)	МИИ (n = 289)	p
<i>Суточные параметры</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	7,1 (6,4; 8,3)	8,4 (7,3; 9,6)	<0,001
TIR, %	82,7 (70,2; 88,3)	68,5 (54,2; 81,5)	<0,001
TAR L-1, %	12,7 (6,2; 21,7)	21,8 (13,8; 31,2)	<0,001
TAR L-2, %	1,1 (0,0; 4,1)	3,9 (0,8; 10,8)	<0,001
TBR L-1, %	1,2 (0,1; 3,2)	0,4 (0,0; 1,7)	<0,001
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,3)	0,0 (0,0; 0,1)	0,134
<i>Параметры в дневные часы (06.00 – 23.59)</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	7,3 (6,6; 8,4)	8,4 (7,6; 9,7)	<0,001
TIR, %	81,1 (67,4; 87,9)	67,2 (53,6; 79,8)	<0,001
TAR L-1, %	13,2 (6,2; 23,6)	23,1 (15,3; 31,0)	<0,001
TAR L-2, %	1,5 (0,0; 5,1)	4,8 (1,0; 10,5)	<0,001
TBR L-1, %	1,0 (0,2; 2,8)	0,2 (0,0; 1,5)	<0,001
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,1)	0,0 (0,0; 0,0)	0,068

Продолжение таблицы 3.3.25

Параметр	ПШИИ (n = 111)	МИИ (n = 289)	P
<i>Параметры в ночные часы (00.00 – 05.59)</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	6,8 (6,1; 8,0)	8,0 (6,8; 9,7)	<0,001
TIR, %	81,2 (71,4; 89,7)	72,0 (52,0; 85,2)	<0,001
TAR L-1, %	10,1 (1,3; 17,8)	18,7 (6,4; 30,0)	<0,001
TAR L-2, %	0,0 (0,0; 2,4)	0,6 (0,0; 9,7)	0,001
TBR L-1, %	0,7 (0,0; 4,1)	0,0 (0,0; 1,9)	0,002
TBR L-2, %	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,529

Пациенты, получавшие ПШИИ, демонстрировали более низкие значения индексов ВГ, характеризующих дисперсию, гипергликемию и скорость изменения уровня глюкозы, и более высокие значения LBGI, в сравнении с пациентами, получавшими МИИ (табл. 3.3.26).

Таблица 3.3.26 – Параметры НМГ у больных СД 1 типа на разных режимах инсулинотерапии

Параметр	ПШИИ (n = 111)	МИИ (n = 289)	P
<i>Суточные параметры</i>			
CONGA, ммоль/л	6,2 (5,5; 7,1)	7,3 (6,4; 8,3)	<0,001
J-индекс, (ммоль/л) ²	32,1 (25,0; 41,6)	42,7 (32,3; 55,2)	<0,001
M-value	4,2 (3,3; 7,7)	7,6 (4,3; 12,4)	<0,001
HBGI	5,1 (3,1; 7,4)	7,9 (4,9; 11,0)	<0,001
CV, %	30,0 (27,2; 33,2)	31,0 (27,6; 34,2)	0,091
SD, ммоль/л	2,3 (1,9; 2,7)	2,7 (2,2; 3,2)	<0,001
MAGE, ммоль/л	3,7 (2,9; 4,5)	4,3 (3,5; 4,9)	<0,001
MAG, ммоль/л/ч	1,7 (1,5; 2,4)	2,0 (1,8; 2,3)	0,007
LI, (ммоль/л) ² /час	2,8 (1,9; 3,8)	3,5 (2,5; 4,7)	<0,001
LBGI	2,1 (1,3; 2,9)	1,7 (1,1; 2,7)	0,021
<i>Параметры в дневные часы (06.00 – 23.59)</i>			
CONGA, ммоль/л	5,9 (5,3; 6,9)	6,9 (6,0; 7,9)	<0,001
J-индекс, (ммоль/л) ²	32,3 (24,8; 40,7)	45,5 (34,0; 56,2)	<0,001
M-value	4,6 (3,3; 7,9)	8,2 (4,4; 12,8)	<0,001
HBGI	5,2 (3,1; 8,1)	8,4 (5,3; 11,2)	<0,001
CV, %	29,8 (26,8; 33,8)	30,8 (27,5; 34,8)	0,214
SD, ммоль/л	2,3 (1,9; 2,8)	2,8 (2,3; 3,3)	<0,001

Продолжение таблицы 3.3.26

Параметр	ПШИИ (n = 111)	МИИ (n = 289)	P
<i>Параметры в дневные часы (06.00 – 23.59)</i>			
MAGE, ммоль/л	4,8 (3,9; 5,5)	5,6 (4,5; 6,5)	<0,001
MAG, ммоль/л/ч	2,1 (1,9; 2,7)	2,4 (2,1; 2,9)	<0,001
LI, (ммоль/л) ² /час	3,5 (2,5; 5,2)	4,9 (3,4; 6,9)	<0,001
LBGI	2,1 (1,4; 2,7)	1,6 (1,1; 2,3)	0,001
<i>Параметры в ночные часы (00.00 – 05.59)</i>			
CONGA, ммоль/л	5,9 (5,1; 6,7)	6,9 (5,8; 8,3)	<0,001
J-индекс, (ммоль/л) ²	27,3 (20,4; 37,0)	37,4 (26,3; 51,2)	<0,001
M-value	4,2 (2,6; 6,7)	6,0 (3,1; 11,1)	<0,001
HBGI	3,8 (2,1; 6,5)	6,5 (3,4; 10,1)	<0,001
CV, %	27,4 (21,5; 31,8)	27,6 (22,6; 32,5)	0,663
SD, ммоль/л	1,9 (1,5; 2,6)	2,3 (1,7; 2,9)	<0,001
MAGE, ммоль/л	4,1 (3,0; 5,2)	4,3 (3,1; 5,7)	0,234
MAG, ммоль/л/ч	1,5 (1,2; 2,1)	1,6 (1,3; 2,1)	0,066
LI, (ммоль/л) ² /час	2,2 (1,3; 3,8)	2,7 (1,6; 4,9)	0,003
LBGI	2,1 (0,9; 3,4)	1,5 (0,6; 2,9)	0,008

Среднее число эпизодов гипогликемии и максимальная продолжительность эпизодов гипогликемии в диапазоне 3,8-3,0 ммоль/л были выше в группе на ПШИИ как в дневные часы (0,3 (0,1; 0,8), 0,1 (0,0; 0,4) – в пересчете на 1 день мониторинга и 45,0 (15,0; 70,0), 20,0 (0,0; 45,0) минут соответственно, все $p < 0,001$) так и в ночное время (0,0 (0,0; 0,2), 0,0 (0,0; 0,13) – в пересчете на 1 день мониторинга и 20,0 (0,0; 80), 0,0 (0,0; 30) минут соответственно, $p = 0,01$ и $p = 0,001$). Однако количество эпизодов клинически значимой гипогликемии ($< 3,0$ ммоль/л) и максимальная продолжительность эпизодов гипогликемии в этом диапазоне не отличались между группами днем в пересчете на 1 день мониторинга ($p = 0,33$ и $p = 0,37$) и ночью ($p = 0,71$ и $p = 0,59$).

Заключение. Индексы ВГ у больных СД 1 типа в различной степени ассоциированы с параметрами времени в диапазонах и HbA1c: наиболее тесную корреляцию с гипергликемией показывают CONGA, J-индекс, HBGI, M-value, LBGI сильно коррелирует с TBR, амплитудо-зависимые индексы (MAGE, MAG, LI) показывают слабые или умеренно сильные корреляции с TIR и TAR.

На показатели времени в гликемических диапазонах и ВГ у больных СД 1 типа оказывает влияние длительность СД, наличие остаточной функции бета-клеток, масса тела и особенности КСТ, доза инсулина, а также режим инсулинотерапии (ППИИ/МИИ).

У пациентов с небольшой (до 5 лет) длительностью СД выше вероятность достижения целевых показателей TIR на фоне относительно невысоких параметров ВГ и меньших доз экзогенного инсулина, чему способствует наличие остаточной эндогенной продукции инсулина. Пациенты с длительностью заболевания 5-20 лет имеют более высокие показатели ВГ, TBR и LBGI, по сравнению с больными с более продолжительным анамнезом, что может быть связано с применением более высоких доз инсулина, меньшей массой тела и лучшей чувствительностью к инсулину.

Наличие остаточной эндогенной продукции инсулина оказывает протективное влияние на параметры гликемического контроля у больных СД 1 типа: пациенты с детектируемым С-пептидом имеют лучшие значения HbA_{1c}, среднесуточного уровня глюкозы, более высокие показатели TIR и более низкие показатели TAR и ВГ, по сравнению с пациентами без остаточной эндогенной продукции инсулина.

Суточная динамика уровня глюкозы зависит от массы тела: у больных с избыточной массой тела или ожирением выше значения TAR, математических индексов, отражающих гипергликемию, и ниже значения TBR и MAG, на фоне применения больших доз инсулина, по сравнению с пациентами с ИМТ <25 кг/м². Заключение. Больные СД 1 типа с наличием осложнений СД: ДР, ДН, КАН, НРГ, по сравнению с пациентами без данных осложнений, характеризуются более высокими значениями глюкозы (по HbA_{1c}, среднесуточному уровню глюкозы и показателям в гликемических диапазонах).

У больных СД 1 типа наличие микрососудистых осложнений (ДР, ДН, КАН) ассоциировано с более высокими значениями математических индексов НМГ, характеризующих гипергликемию (CONGA, J-индекс, HBGI, M-value) и

разброс значений уровня глюкозы (SD), но не с индексами, характеризующими колебания уровня глюкозы (MAGE, MAG).

У больных СД 1 типа наличие НРГ ассоциировано с более высокими значениями индексов, отражающих гипергликемию (CONGA, J-индекс, M-value, HBGI), дисперсию (CV, SD) и колебания уровня глюкозы (MAGE, LI).

Наиболее значимыми независимыми предикторами, ассоциированными с микрососудистыми осложнениями СД 1 типа, оказались: возраст, длительность СД, HbA_{1c}, женский пол. У больных СД 1 типа наличие КАН было ассоциировано с параметрами НМГ (SD, CV, MAGE, TAR, HBGI, LBGI).

Важными независимыми предикторами НРГ у больных СД 1 типа, являются возраст, наиболее ранний возраст дебюта СД, наличие ДАН, эпизоды легкой и тяжелой гипогликемии в анамнезе.

Пациенты на ППИИ имеют лучшие показатели гликемического контроля (HbA_{1c}, TIR, TAR), меньшие значения индексов ВГ (кроме LBGI и CV) и большее значение TBR L-1, чем больные, получающих лечение в режиме МИИ.

3.4. Факторы, ассоциированные с высокой вариабельностью уровня глюкозы, у больных СД 1 типа

Одной из задач исследования стало выделение факторов, ассоциированных с высокой ВГ, у больных СД 1 типа. Для анализа были взяты параметры, характеризующие дисперсию значений глюкозы (CV), амплитуду колебаний (MAGE) и скорость изменений уровня глюкозы (MAG). Под высокой ВГ понимали значения CV, MAGE и MAG, находящиеся в пределах верхнего квартиля, под низкой ВГ – значения данных параметров, лежащие в пределах нижнего квартиля. На первом этапе анализировали различия между группами больных с высокой и низкой ВГ в дневные и ночные часы.

Больные с высокими значениями CV (>31,8%) в ночные часы, по сравнению с пациентами с низкими значениями (<20,2%), имели более высокие показатели TAR, TBR, и более низкие показатели TIR (табл. 3.4.1). Пациенты с высокими

значениями CV получали большие СДИ (базального), имели более низкие уровни С-пептида натощак и после еды, а также более высокий уровень HbA1c и pСКФ (все $p < 0,05$).

При анализе данных в дневные часы получили похожие результаты. Показатели TAR, TBR были выше, а TIR – ниже у пациентов с высокими дневными значениями CV ($>34,5\%$), при сравнении с пациентами с низкими значениями ($<27,4\%$). Пациенты с более высокими значениями CV получали большие СДИ (базального) и СДИ (болюсного), имели меньшую концентрацию С-пептида натощак, мочевой кислоты и более высокий уровень HbA1c (табл. 3.4.2).

Таблица 3.4.1 – Клинические и лабораторные параметры больных СД 1 типа с низкими (Q1) и высокими (Q4) значениями CV в ночные часы

Параметр	CV $<20,2\%$ (Q1) n=100	CV $>31,8\%$ (Q4) n=100	p
Возраст, годы	36,0 (29,0; 45,0)	34,0 (25,0; 46,0)	0,442
ИМТ, кг/м ²	23,3 (20,6; 26,4)	23,9 (21,4; 27,5)	0,285
ОТ, см	79,0 (71,5; 93,0)	83,0 (71,0; 94,0)	0,803
Длительность СД, годы	15,0 (5,5; 22,0)	15,0 (10,5; 22,0)	0,157
СДИ (базального), ЕД/кг	0,3 (0,2; 0,4)	0,3 (0,3; 0,4)	0,002
СДИ (болюсного), ЕД/кг	0,3 (0,2; 0,4)	0,3 (0,3; 0,4)	0,212
СДИ, ЕД/кг	0,6 (0,4; 0,7)	0,6 (0,5; 0,8)	0,021
HbA1c, %	7,9 (6,8; 9,4)	8,3 (7,5; 9,5)	0,026
С-пептид натощак, нг/мл	0,0 (0,0; 0,2)	0,0 (0,0; 0,0)	$<0,001$
С-пептид через 2 ч после еды, нг/мл	0,0 (0,0; 1,2)	0,0 (0,0; 0,0)	0,031
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 (4,3; 6,0)	4,6 (4,0; 5,6)	0,034
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,1 (2,6; 3,8)	2,9 (2,4; 3,6)	0,125
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,2; 1,7)	1,4 (1,2; 1,6)	0,232
ТГ, ммоль/л	1,1 (0,74; 1,4)	0,9 (0,8; 1,5)	0,879
Мочевая кислота, мкмоль/л	261,0 (220,6; 331,2)	244,3 (197,3; 283,3)	0,015
pСКФ, мл/мин/1,73 м ²	86,5 (75,0; 97,0)	94,0 (82,0; 109,0)	0,04
TIR в ночные часы, %	88,8 (69,6; 96,3)	67,8 (55,2; 76,3)	$<0,001$
TAR в ночные часы, %	3,5 (0,0; 22,5)	22,6 (13,6; 38,7)	$<0,001$
TBR в ночные часы, %	0,0 (0,0; 0,6)	1,5 (0,0; 5,1)	$<0,001$

Таблица 3.4.2 – Клинические и лабораторные параметры больных СД 1 типа с низкими (Q1) и высокими (Q4) значениями CV в дневные часы

Параметр	CV <27,4% (Q1) n=100	CV >34,5% (Q4) n=100	p
Возраст, годы	36,0 (30,0; 46,0)	33,0 (25,0; 51,5)	0,433
ИМТ, кг/м ²	23,1 (21,1; 26,8)	23,3 (20,9; 27,5)	0,653
ОТ, см	79,5 (72,0; 91,0)	80,0 (71,0; 94,0)	0,865
Длительность СД, годы	15,0 (6,0; 24,5)	16,0 (11,0; 25,0)	0,166
СДИ (базальный), ЕД/кг	0,2 (0,2; 0,4)	0,3 (0,2; 0,4)	0,002
СДИ (болюсный), ЕД/кг	0,3 (0,2; 0,4)	0,3 (0,3; 0,4)	0,024
СДИ, ЕД/кг	0,6 (0,4; 0,7)	0,6 (0,5; 0,8)	0,007
НbA1c, %	7,9 (6,6; 9,3)	8,3 (7,5; 9,4)	0,023
С-пептид натощак, нг/мл	0,0 (0,0; 0,2)	0,0 (0,0; 0,1)	0,003
С-пептид через 2 ч после еды, нг/мл	0,0 (0,0; 1,2)	0,0 (0,0; 0,1)	0,051
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 (4,3; 6,2)	5,0 (4,1; 5,9)	0,431
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,1 (2,4; 3,9)	3,0 (2,4; 3,7)	0,612
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,3; 1,8)	1,5 (1,3; 1,7)	0,771
ТГ, ммоль/л	0,9 (0,7; 1,3)	1,0 (0,7; 1,5)	0,263
Мочевая кислота, мкмоль/л	260,8 (211,8; 320,5)	235,4 (192,0; 288,0)	0,021
pСКФ, мл/мин/1,73 м ²	84,0 (69,0; 98,0)	90,5 (75,0; 100,0)	0,114
TIR в дневные часы, %	82,7 (63,5; 91,9)	65,6 (55,1; 72,6)	<0,001
TAR в дневные часы, %	16,7 (5,2; 35,5)	29,8 (20,6; 42,7)	<0,001
TBR в дневные часы, %	0,2 (0,0; 1,5)	1,2 (0,2; 3,4)	<0,001

У больных СД 1 типа с высокими значениями MAGE (>5,33 ммоль/л) в ночные часы, по сравнению с пациентами с низкими значениями (<2,61 ммоль/л), показатель TIR был значительно ниже, а TAR выше, при отсутствии различий по TBR между группами (табл. 3.4.3). Больные с высокой MAGE были старше, имели большую длительность СД, меньший уровень С-пептида и более высокие значения HbA1c.

У пациентов с высокой MAGE в дневные часы (>6,22 ммоль/л), в сравнении с больными с низкой MAGE (<3,87 ммоль/л) показатель TIR был ниже, а TAR выше. Значение TBR не отличалось между группами (табл. 3.4.4). Больные с высокой MAGE получали более высокие СДИ (базального и болюсного), имели

более низкий уровень С-пептида натощак и мочевой кислоты и более высокие значения HbA1c, по сравнению с больными с низкими значениями MAGE.

Таблица 3.4.3 – Клинические и лабораторные параметры больных СД 1 типа с низкими (Q1) и высокими (Q4) значениями MAGE в ночные часы

Параметр	MAGE <2,61 ммоль/л (Q1) n=100	MAGE >5,33 ммоль/л (Q4) n=100	P
Возраст, годы	36,0 (27,0; 43,0)	40,0 (27,0; 54,0)	0,038
ИМТ, кг/м ²	23,5 (21,4; 26,7)	24,3 (21,1; 27,2)	0,786
ОТ, см	83,0 (72,0; 93,0)	82,0 (78,0; 91,0)	0,933
Длительность СД, годы	14,0 (7,0; 22,0)	16,0 (11,0; 27,0)	0,044
СДИ (базальный), ЕД/кг	0,3 (0,2; 0,4)	0,3 (0,3; 0,4)	0,001
СДИ (болюсный), ЕД/кг	0,3 (0,2; 0,4)	0,3 (0,3; 0,4)	<0,001
СДИ, ЕД	0,6 (0,4; 0,7)	0,7 (0,5; 0,9)	0,006
HbA1c, %	7,6 (6,4; 9,0)	8,5 (7,6; 9,8)	<0,001
С-пептид натощак, нг/мл	0,0 (0,0; 0,2)	0,0 (0,0; 0,0)	0,006
С-пептид через 2 ч после еды, нг/мл	0,0 (0,0; 0,5)	0,0 (0,0; 0,0)	0,131
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 (4,3; 5,8)	4,8 (4,0; 5,8)	0,259
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,1 (2,4; 3,7)	2,8 (2,2; 3,7)	0,127
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,2; 1,7)	1,3 (1,2; 1,7)	0,177
ТГ, ммоль/л	0,9 (0,7; 1,4)	1,1 (0,7; 1,5)	0,119
Мочевая кислота, мкмоль/л	261,0 (207,0; 312,0)	245,4 (208,0; 294,0)	0,224
pСКФ, мл/мин/1,73 м ²	89,0 (75,0; 98,0)	89,0 (75,0; 103,0)	0,883
TIR в ночные часы, %	85,8 (66,4; 94,3)	57,9 (48,5; 74,0)	<0,001
TAR в ночные часы, %	5,3 (0,0; 27,9)	34,8 (19,6; 48,7)	<0,001
TBR в ночные часы, %	0,0 (0,0; 5,1)	0,0 (0,0; 2,0)	0,189

Таблица 3.4.4 – Клинические и лабораторные параметры больных СД 1 типа с низкими (Q1) и высокими (Q4) значениями MAGE в дневные часы

Параметр	MAGE <3,87 ммоль/л (Q1) n=100	MAGE >6,22 ммоль/л (Q4) n=100	p
Возраст, годы	33,0 (27,0; 38,5)	37,0 (28,0; 51,0)	0,052
ИМТ, кг/м ²	22,9 (21,0; 26,5)	23,5 (20,8; 26,9)	0,681
ОТ, см	80,0 (71,0; 93,0)	80,0 (76,0; 90,0)	0,915
Длительность СД, годы	15,0 (6,0; 22,0)	16,0 (11,0; 27,0)	0,052

Продолжение таблицы 3.4.4

Параметр	MAGE <3,87 ммоль/л (Q1) n=100	MAGE >6,22 ммоль/л (Q4) n=100	P
СДИ (базальный), ЕД/кг	0,2 (0,2; 0,3)	0,3 (0,2; 0,4)	<0,001
СДИ (болюсный), ЕД/кг	0,3 (0,2; 0,4)	0,3 (0,3; 0,4)	<0,001
СДИ, ЕД	0,5 (0,4; 0,7)	0,6 (0,5; 0,8)	<0,001
HbA1c, %	7,2 (6,3; 8,9)	8,5 (7,6; 9,8)	<0,001
С-пептид натощак, нг/мл	0,0 (0,0; 0,2)	0,0 (0,0; 0,0)	0,004
С-пептид через 2 ч после еды, нг/мл	0,3 (0,0; 1,2)	0,0 (0,0; 0,0)	0,09
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 (4,3; 5,9)	4,8 (4,0; 5,8)	0,498
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,1 (2,4; 3,7)	2,8 (2,2; 3,7)	0,402
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,2; 1,7)	1,3 (1,2; 1,7)	0,376
ТГ, ммоль/л	0,9 (0,7; 1,4)	1,1 (0,8; 1,5)	0,183
Мочевая кислота, мкмоль/л	261,0 (207,0; 312,0)	235,0 (183,9; 294,0)	0,008
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	89,0 (75,0; 103,0)	89,0 (75,0; 103,0)	0,619
TIR в ночные часы, %	85,7 (66,0; 94,0)	58,0 (49,0; 74,0)	<0,001
TAR в ночные часы, %	5,3 (0,0; 28)	40,8 (30,3; 51,3)	<0,001
TBR в ночные часы, %	0,7 (0,0; 5,1)	0,2 (0,0; 1,5)	0,058

У больных с высокими значениями МАГ в ночные часы (>2,08 ммоль/л/ч), при сравнении с пациентами с низкими значениями МАГ (<1,15 ммоль/л/ч) показатель TIR был значимо ниже, а TAR - выше, показатель TBR не отличался между исследуемыми группами (табл. 3.4.5). Пациенты с высокими значениями МАГ имели более низкий ИМТ, ОТ, общий холестерин и мочевую кислоту, и более высокий уровень HbA1c. Больные с высокой ВГ по МАГ получали более высокие СДИ (базального).

Таблица 3.4.5 – Клинические и лабораторные параметры больных СД 1 типа с низкими (Q1) и высокими (Q4) значениями МАГ в ночные часы

Параметр	MAG <1,15 ммоль/л/ч (Q1) n=100	MAG >2,08 ммоль/л/ч (Q4) n=100	p
Возраст, годы	36,0 (29,0; 46,5)	33,0 (25,0; 46,0)	0,153
ИМТ, кг/м ²	23,9 (21,8; 28,1)	23,0 (19,8; 26,7)	0,035
ОТ, см	87,0 (72,0; 98,0)	78,0 (70,0; 89,0)	0,031

Продолжение таблицы 3.4.5

Параметр	MAG <1,15 ммоль/л/ч (Q1) n=100	MAG >2,08 ммоль/л/ч (Q4) n=100	p
Длительность СД, годы	15,0 (7,0; 25,0)	15,0 (11,0; 23,0)	0,481
СДИ (базальный), ЕД/кг	0,2 (0,2; 0,3)	0,3 (0,2; 0,4)	0,005
СДИ (болюсный), ЕД/кг	0,3 (0,2; 0,3)	0,3 (0,2; 0,4)	0,061
СДИ, ЕД/кг	0,5 (0,4; 0,7)	0,6 (0,5; 0,8)	0,281
HbA1c, %	7,8 (6,6; 9,2)	8,6 (7,5; 9,9)	<0,001
С-пептид натощак, нг/мл	0,0 (0,0; 0,2)	0,0 (0,0; 0,0)	0,241
С-пептид через 2 ч после еды, нг/мл	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,173
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 (4,4; 6,2)	5,0 (4,3; 5,7)	0,049
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,3 (2,7; 3,9)	3,1 (2,6; 3,7)	0,122
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,3; 1,8)	1,4 (1,2; 1,7)	0,161
ТГ, ммоль/л	0,9 (0,7; 1,5)	1,1 (0,8; 1,5)	0,178
Мочевая кислота, мкмоль/л	260,0 (218,0; 320,0)	236,0 (198,2; 302,0)	0,049
pСКФ, мл/мин/1,73 м ²	87,0 (73,0; 101,0)	92,0 (75,0; 107,0)	0,154
TIR в ночные часы, %	86,3 (80,1; 95,8)	60,3 (43,2; 75,8)	<0,001
TAR в ночные часы, %	4,4 (0,0; 15,2)	31,1 (14,0; 51,6)	<0,001
TBR в ночные часы, %	0,0 (0,0; 3,1)	0,7 (0,0; 3,9)	0,213

Пациенты с высокими дневными значениями MAG, в сравнении с пациентами с низкими значениями, имели сходные отличия при анализе других индексов ВГ и показателей времени в диапазонах (табл. 3.4.6): TIR был ниже, TAR выше, масса тела, ОТ и уровень мочевой кислоты – ниже, HbA1c и pСКФ – выше. Пациенты с высокими дневными значениями MAG получали более высокие суточные дозы инсулина.

Таблица 3.4.6 – Клинические и лабораторные параметры больных СД 1 типа с низкими (Q1) и высокими (Q4) значениями MAG в дневные часы

Параметр	MAG <1,99 ммоль/л/ч (Q1) n=100	MAG >2,88 ммоль/л/ч (Q4) n=100	p
Возраст, годы	36,0 (27,5; 44,5)	33,0 (25,5; 44,0)	0,361
ИМТ, кг/м ²	23,3 (21,4; 28,5)	22,9 (19,8; 25,9)	0,023
ОТ, см	87,0 (71,0; 98,0)	78,0 (71,0; 85,0)	0,012

Продолжение таблицы 3.4.6

Параметр	MAG <1,99 ммоль/л/ч (Q1) n=100	MAG >2,88 ммоль/л/ч (Q4) n=100	p
Длительность СД, годы	15,0 (8,5; 26,5)	14,5 (11,0; 23,5)	0,835
СДИ (базальный), ЕД/кг	0,2 (0,2; 0,3)	0,3 (0,2; 0,4)	0,003
СДИ (болюсный), ЕД/кг	0,3 (0,2; 0,4)	0,3 (0,3; 0,5)	0,003
СДИ, ЕД/кг	0,5 (0,4; 0,7)	0,6 (0,5; 0,8)	0,021
HbA1c, %	7,8 (6,7; 8,9)	8,8 (7,6; 9,9)	<0,001
С-пептид натощак, нг/мл	0,0 (0,0; 0,1)	0,0 (0,0; 0,1)	0,524
С-пептид через 2 ч после еды, нг/мл	0,0 (0,0; 0,9)	0,0 (0,0; 0,1)	0,323
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 (4,1; 6,0)	5,0 (4,4; 5,8)	0,821
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,1 (2,4; 3,9)	3,0 (2,6; 3,6)	0,732
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,2; 1,8)	1,5 (1,3; 1,7)	0,891
Триглицериды, ммоль/л	0,9 (0,7; 1,4)	1,0 (0,8; 1,4)	0,153
Мочевая кислота, мкмоль/л	268,0 (223,4; 348,4)	221,0 (173,0; 272,0)	<0,001
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	85,0 (67,0; 101)	92,0 (79,0; 106,0)	0,034
TIR в ночные часы, %	83,1 (77,0; 90,0)	58,1 (42,1; 68,3)	<0,001
TAR в ночные часы, %	15,0 (6,7; 23,1)	40,0 (26,3; 54,8)	<0,001
TBR в ночные часы, %	0,7 (0,0; 1,9)	0,3 (0,0; 2,6)	0,483

Таким образом, больные с СД 1 типа с высокими значениями CV, MAGE, MAG в ночные и дневные часы отличались от пациентов с низкими значениями данных параметров худшими показателями гликемического контроля (HbA1c, TIR и TAR) на фоне приема более высоких доз инсулина. По-видимому, данные пациенты имеют большую чувствительность к инсулину, чем больные с низкой ВГ, что косвенно подтверждается различиями в ИМТ, ОТ, уровне мочевой кислоты и потребностью в инсулине. Еще одним фактором, способствующим формированию феномена высокой ВГ, является низкая (или отсутствующая) остаточная секреция инсулина. Дисперсия значений и скорость изменения уровня глюкозы выше у пациентов с высокой фильтрационной функцией почек.

Результаты ROC-анализа. Для установления «отрезных» точек факторов, связанных с высокой ВГ, проведен ROC-анализ. С CV в пределах верхнего квартиля в ночные часы оказались ассоциированы СДИ $\geq 0,7$ ЕД/кг или $\geq 48,5$ ЕД/сутки, СДИ (базального) $\geq 19,5$ ЕД/сутки и рСКФ $\geq 90,5$ мл/мин $\times 1,73$ м².

Высокие значения МАGE в ночные часы были связаны с дозами базального и болюсного инсулина ($\geq 19,5$ ЕД/сут, $\geq 0,3$ ЕД/кг и $\geq 21,7$ ЕД/сут, $\geq 0,3$ ЕД/кг соответственно). Значения МАG в пределах верхнего квартиля в ночные часы были ассоциированы с ИМТ $\leq 23,2$ кг/м², ОТ $\leq 80,5$ см, СДИ $\geq 0,7$ ЕД/кг, рСКФ $\geq 89,5$ мл/мин $\times 1,73$ м², HbA1c $\geq 8,3\%$ (табл. 3.4.7).

Таблица 3.4.7 – Факторы, ассоциированные с высокой ВГ в ночные часы у больных СД 1 типа, по результатам ROC-анализа

Фактор	Значение	Se	Sp	Площадь под кривой ROC \pm SE, значение p	ОШ, 95% ДИ, значение p
CV в пределах верхнего квартиля					
СДИ	$\geq 48,5$ ЕД	0,55	0,57	$0,612 \pm 0,032$ (0,549 - 0,675), p=0,001	1,60 (1,01 - 2,52), p=0,04
СДИ	$\geq 0,7$ ЕД/кг	0,59	0,53	$0,589 \pm 0,033$ (0,524 - 0,654), p=0,01	1,64 (1,04 - 2,6), p=0,03
СДИ (базального)	$\geq 19,5$ ЕД	0,59	0,54	$0,586 \pm 0,033$ (0,521 - 0,650), p=0,01	1,66 (1,04 - 2,63), p=0,03
СКФ по СКД-ЕРІ	$\geq 90,5$ мл/мин $\times 1,73$ м ²	0,62	0,61	$0,616 \pm 0,033$ (0,551 - 0,681), p=0,001	1,95 (1,23 - 3,11), p=0,005
МАGE ночью в пределах верхнего квартиля					
СДИ (базального)	$\geq 19,5$ ЕД	0,58	0,54	$0,598 \pm 0,032$ (0,534 - 0,661), p=0,004	1,60 (1,01 - 2,55), p=0,04
СДИ (базального)	$\geq 0,3$ ЕД/кг	0,58	0,58	$0,631 \pm 0,031$ (0,570 - 0,693), p=0,0001	1,95 (1,23 - 3,1), p=0,005
СДИ (болюсного)	$\geq 21,7$ ЕД	0,61	0,57	$0,605 \pm 0,032$ (0,542 - 0,668), p=0,002	1,98 (1,24 - 3,15), p=0,004
СДИ (болюсного)	$\geq 0,3$ ЕД/кг	0,58	0,59	$0,605 \pm 0,032$ (0,542 - 0,668), p=0,002	1,98 (1,24 - 3,14), p=0,004

Продолжение таблицы 3.4.7

Фактор	Значение	Se	Sp	Площадь под кривой ROC \pm SE, значение p	ОШ, 95% ДИ, значение p
MAG ночью в пределах верхнего квартиля					
ИМТ	$\leq 23,2$ кг/м ²	0,54	0,58	$0,58 \pm 0,035$ (0,511 - 0,648), p=0,02	1,62 (1,03 - 2,56), p=0,04
ОТ	$\leq 80,5$ см	0,59	0,57	$0,614 \pm 0,044$ (0,527 - 0,7), p=0,009	1,91 (1,05 - 3,48), p=0,03
СДИ	$\geq 0,7$ ЕД/кг	0,60	0,54	$0,600 \pm 0,032$ (0,538 - 0,663), p=0,003	1,74 (1,10 - 2,75), p=0,02
СКФ по СКD-EPI	$\geq 89,5$ мл/мин $\times 1,73$ м ²	0,57	0,56	$0,569 \pm 0,035$ (0,501 - 0,637), p=0,04	1,67 (1,05 - 2,65), p=0,03
HbA1c	$\geq 8,3$ %	0,58	0,60	$0,607 \pm 0,033$ (0,542 - 0,671), p=0,001	2,04 (1,29 - 3,23), p=0,002

Значения CV в пределах верхнего квартиля в дневное время были связаны с СДИ $\geq 49,5$ ЕД/сутки или $\geq 0,7$ ЕД/кг, СДИ (базального) $\geq 20,5$ ЕД/сутки или $\geq 0,3$ ЕД/кг. Высокая MAGE была ассоциирована с HbA1c $\geq 8,2\%$ и дозой базального инсулина $\geq 0,3$ ЕД/кг. Вероятность высокой MAG в дневные часы повышалась при возрасте $\leq 35,5$ лет, ИМТ $\leq 23,2$ кг/м², ОТ $\leq 80,5$ см, отношении ОТ/ОБ $\leq 0,8$, СДИ $\geq 0,7$ ЕД/кг, СДИ (базального) $\geq 0,3$ ЕД/кг, СДИ (болюсного) $\geq 0,3$ ЕД/кг, HbA1c $\geq 8,3\%$ (табл. 3.4.8).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что высокая ВГ, оцененная по индексам CV, MAGE и MAG, у больных СД 1 типа ассоциирована с меньшей вероятностью достижения целевых значений гликемического контроля (по HbA1c и TIR), применением более высоких доз инсулина, молодым возрастом, отсутствием остаточной секрецией эндогенного инсулина, нормальной или низкой массой тела, сохранной функцией почек.

Таблица 3.4.8 – Факторы, ассоциированные с высокой ВГ в дневные часы у больных СД 1 типа, по результатам ROC-анализа

Фактор	Значение	Se	Sp	Площадь под кривой ROC \pm SE, значение p	ОШ, 95% ДИ, значение p
CV днем в пределах верхнего квартиля					
СДИ	$\geq 49,5$ ЕД	0,59	0,59	$0,582 \pm 0,032$ (0,52 - 0,644), p=0,014	2,04 (1,29 - 3,24), p=0,002
СДИ	$\geq 0,7$ ЕД/кг	0,60	0,53	$0,582 \pm 0,032$ (0,518 - 0,645), p=0,01	1,69 (1,07 - 2,68), p=0,03
СДИ (базального)	$\geq 20,5$ ЕД	0,54	0,59	$0,584 \pm 0,031$ (0,522 - 0,645), p=0,01	1,70 (1,07 - 2,7), p=0,03
СДИ (базального)	$\geq 0,3$ ЕД/кг	0,58	0,56	$0,593 \pm 0,031$ (0,532 - 0,654), p=0,006	1,80 (1,13 - 2,87), p=0,01
MAGE днем в пределах верхнего квартиля					
HbA1c	$\geq 8,2$ %	0,61	0,58	$0,631 \pm 0,03$ (0,572 - 0,69), p=0,000008	2,16 (1,36 - 3,43), p=0,001
СДИ (базального)	$\geq 0,3$ ЕД/кг	0,56	0,56	$0,577 \pm 0,033$ (0,513 - 0,641), p=0,02	1,60 (1,01 - 2,54), p=0,045
MAG днем в пределах верхнего квартиля					
Возраст	$\leq 35,5$ лет	0,57	0,56	$0,567 \pm 0,033$ (0,502 - 0,631), p=0,046	1,69 (1,07 - 2,66), p=0,025
ИМТ	$\leq 23,2$ кг/м ²	0,57	0,59	$0,619 \pm 0,034$ (0,554 - 0,685), p=0,0003	1,91 (1,21 - 3,02), p=0,006
ОТ	$\leq 80,5$ см	0,61	0,57	$0,64 \pm 0,042$ (0,558 - 0,722), p=0,002	2,04 (1,11 - 3,76), p=0,02
ОТ/ОБ	$\leq 0,8$	0,59	0,59	$0,588 \pm 0,043$ (0,505 - 0,672), p=0,046	2,04 (1,11 - 3,76), p=0,02
СДИ	$\geq 0,7$ ЕД/кг	0,65	0,55	$0,600 \pm 0,031$ (0,539 - 0,66), p=0,003	2,30 (1,44 - 3,68), p=0,001

Продолжение таблицы 3.4.8

Фактор	Значение	Se	Sp	Площадь под кривой ROC \pm SE, значение p	ОШ, 95% ДИ, значение p
MAG днем в пределах верхнего квартиля					
СДИ (базального)	$\geq 0,3$ ЕД/кг	0,56	0,57	$0,584 \pm 0,033$ (0,519 - 0,649), p=0,01	1,72 (1,08 - 2,74), p=0,02
СДИ (болюсного)	$\geq 0,3$ ЕД/кг	0,54	0,58	$0,608 \pm 0,033$ (0,543 - 0,674), p=0,001	1,63 (1,03 - 2,58), p=0,04
HbA1c	$\geq 8,3$ %	0,61	0,61	$0,641 \pm 0,032$ (0,579 - 0,703), p=0,00002	2,48 (1,56 - 3,95), p<0,001

3.5. Методы машинного обучения в прогнозировании эпизодов ночной гипогликемии у больных сахарным диабетом 1 типа

Заключительный фрагмент исследования был посвящен разработке и оценке моделей алгоритмов МО для прогнозирования ночной гипогликемии (НГ) в режиме реального времени на основе параметров НМГ и клинических данных у больных СД 1 типа.

Анализ эпизодов НГ. Эпизоды гипогликемии с уровнем глюкозы менее 3,9 ммоль/л в ночное время зарегистрированы у 165 больных. Средняя продолжительность ночного эпизода составляла 37,5 минут, максимальная продолжительность - 345 минут. Эпизоды гипогликемии в ночное время с уровнем глюкозы менее 3,0 ммоль/л зарегистрированы у 64 больных, при этом у 43 пациентов фиксировалось по одному эпизоду, у 19 - по 2 эпизода, у двух больных регистрировались 3 и более эпизодов в данном диапазоне.

Прогнозирование НГ. Для прогнозирования НГ были обучены три алгоритма МО: RF, состоящий из 500 деревьев, LogRLasso и ANN, с использованием различных типов балансировки, и без них. Проведено сравнение

моделей, основанных только на показателях НМГ, с моделями, которые включали комбинации показателей НМГ и клинических данных (табл. 3.5.1).

Модели, основанные на алгоритме LogRlasso и работающие как с данными НМГ, так и с данными НМГ и клиническими параметрами, показали наиболее высокие значениями AUC (0,962 и 0,968 в модели с OS балансировкой и 15-минутным ГП). В то же время, RF обеспечивал наилучшую точность прогнозирования, при объединении НМГ и клинических данных (AUC: 0,97 в модели без балансировки и 15-минутным ГП; 0,942 в модели без балансировки и 30-минутным ГП). ANN показала несколько худшие результаты в моделях, обученных только на НМГ и на НМГ с клиническими данными.

Эффект типа балансировки оказался неочевидным и зависел от типа модели МО и горизонта прогнозирования. Однофакторный дисперсионный анализ показал, что влияние типа балансировки на значения AUC статистически незначимо ($p=0,8$ для всех моделей). Применение подхода без балансировки обеспечило самые высокие значения AUC в модели RF, обученной на показателях НМГ и клинических данных.

С помощью метода RF был составлен список 10 наиболее надежных предикторов НГ, в зависимости от ГП факторы несколько различались по значимости (рис. 3.5.1). Так, наиболее значимыми общими факторами риска НГ для ГП 15 мин и 30 минут оказались: минимальный уровень глюкозы, индекс LBGI, длительность СД, HbA1c, СДИ (базального), протеинурия.

При 15-минутном горизонте в список вошли следующие факторы: понижение минимального уровня глюкозы и LC, а также повышение LBGI, DLV, CONGA-1, протеинурия, доза базального инсулина, продолжительность диабета и HbA1c, а также наличие вегетативной нейропатии. При 30-минутном горизонте наибольшую значимость продемонстрировали более низкие минимальные уровни глюкозы и HbA1c, более высокие LBGI, DVL, суточная и базальная дозы инсулина, продолжительность диабета, протеинурия, расчетная скорость клубочковой фильтрации и ИМТ. Среди клинических факторов доза инсулина, продолжительность диабета и протеинурия были положительно связаны с риском

гипогликемии; между тем, HbA1c, ИМТ продемонстрировали отрицательную связь. Таким образом, при краткосрочном прогнозе (15 минут) более информативными оказались показатели рядов динамики НМГ. При увеличении горизонта прогноза до 30 минут, наряду с параметрами динамики глюкозы, начинают проявлять себя и клинические показатели.

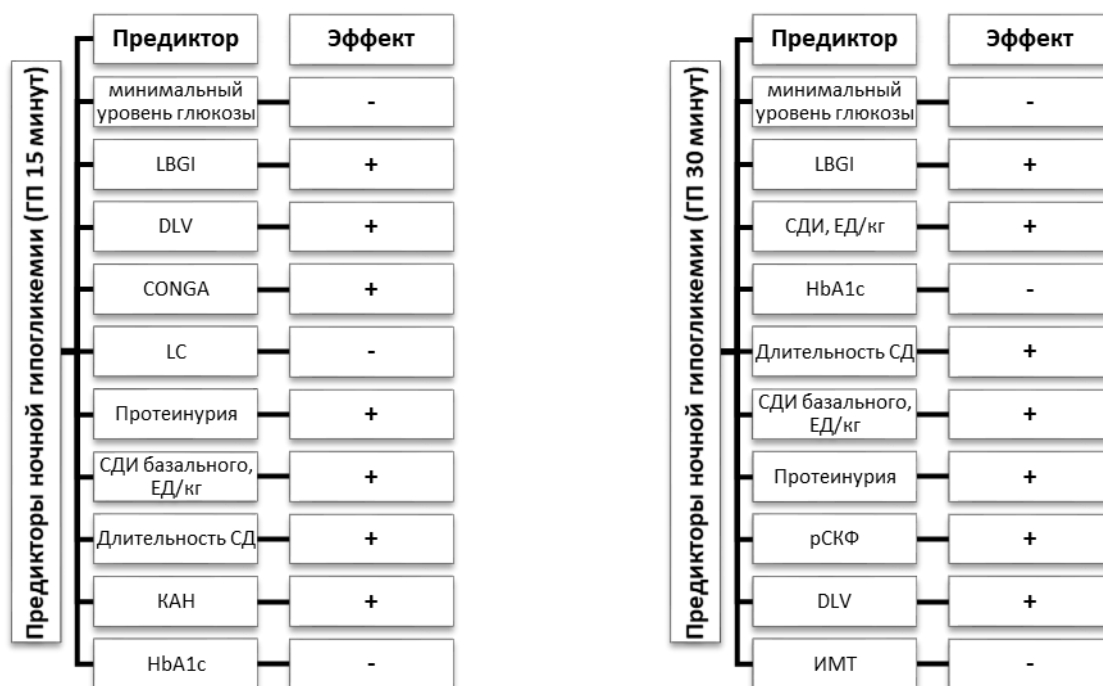


Рисунок 3.5.1 – Предикторы НГ у больных СД 1 типа

Примечание – Риск НГ увеличивается при увеличении значения параметра (+); риск НГ уменьшается при увеличении значения параметра (-).

Заключение. Таким образом, алгоритмы МО (LogRasso, RF), оперирующие параметрами динамики временных рядов и параметрами ВГ, позволяют прогнозировать развитие эпизодов НГ у больных СД 1 типа с клинически приемлемой точностью при 15-минутном и 30-минутном ГП. Включение клинических параметров в модели МО несколько повышает качество прогнозирования. В будущем разработанные алгоритмы могут быть использованы для создания систем поддержки принятия решений с целью минимизации риска гипогликемии.

Таблица 3.5.1 – Характеристики моделей машинного обучения для прогнозирования ночной гипогликемии

ГП	Балансировка/ метрики качества		RF		LogRLasso		ANN	
			НМГ	НМГ + клинические данные	НМГ	НМГ + клинические данные	НМГ	НМГ+клиниче- ские данные
15 минут	OS	Se	93,6 (3,4)	90,9 (2,8)	93,6 (1,9)	93,0 (3,0)	90,5 (5,9)	90,8 (2,5)
		Sp	90,1 (2,4)	91,8 (2,3)	91,9 (2,2)	93,0 (2,0)	91,4 (1,6)	89,1 (4,5)
		AUC	0,958 (0,011)	0,953 (0,012)	0,962 (0,010)	0,968 (0,014)	0,946 (0,032)	0,935 (0,029)
	NS	Se	91,8 (1,2)	94,5 (2,6)	93,6 (3,4)	92,4 (2,5)	88,6 (3,6)	90,3 (3,1)
		Sp	91,1 (3,9)	91,4 (3,3)	91,2 (2,5)	92,3 (3,7)	92,6 (3,1)	91,0 (1,6)
		AUC	0,959 (0,020)	0,97 (0,017)	0,957 (0,021)	0,958 (0,025)	0,934 (0,032)	0,935 (0,027)
	US	Se	88,2 (5,2)	92,3 (3,4)	90,5 (6,7)	90,8 (4,7)	90,0 (4,7)	91,9 (3,7)
		Sp	92,7 (2,1)	90,6 (1,3)	91,4 (1,4)	91,2 (2,4)	90,2 (2,8)	88,9 (3,6)
		AUC	0,953 (0,023)	0,956 (0,009)	0,947 (0,036)	0,947 (0,018)	0,947 (0,033)	0,945 (0,017)
30 минут	OS	Se	87,6 (1,9)	86,6 (3,6)	90,4 (1,7)	91,0 (3,5)	87,6 (3,9)	84,6 (5,2)
		Sp	88,9 (3,1)	87,0 (2,6)	87,5 (2,2)	87,7 (3,7)	88,0 (4,0)	87,2 (5,5)
		AUC	0,927 (0,03)	0,911 (0,019)	0,932 (0,06)	0,94 (0,012)	0,918 (0,031)	0,881 (0,034)
	NS	Se	87,1 (4,6)	90,4 (4,7)	87,1 (4,0)	86,9 (4,0)	86,6 (3,2)	83,3 (4,2)
		Sp	87,1 (6,0)	87,4 (1,6)	90,8 (1,9)	90,3 (1,9)	88,7 (2,2)	86,3 (2,8)
		AUC	0,92 (0,036)	0,942 (0,028)	0,928 (0,012)	0,933 (0,012)	0,924 (0,018)	0,881 (0,049)
	US	Se	89,5 (3,6)	92,4 (3,1)	85,1 (5,6)	90,3 (3,2)	85,1 (5,3)	85,2 (3,6)
		Sp	86,5 (2,8)	85,3 (1,2)	89,5 (1,8)	86,7 (1,9)	87,5 (2,7)	84,8 (2,2)
		AUC	0,912 (0,031)	0,923 (0,021)	0,913 (0,027)	0,92 (0,03)	0,908 (0,028)	0,901 (0,023)

Примечание – Указаны усредненные в процессе кросс-валидации метрики качества моделей (в процентах), для двух разных значений горизонта прогнозирования (ГП), без учета и с учетом клинических характеристик. В скобках указаны значения среднеквадратического отклонения оценок. **Наибольшие значения площади под кривой (AUC), полученные каждым методом (отдельно по данным, учитывающим и не учитывающим клинические признаки) выделены жирным шрифтом.** Se – чувствительность, Sp – специфичность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данная работа представляет собой клиническое исследование, посвященное методам оценки гликемического контроля на основе анализа данных НМГ, включая параметры ВГ, у больных СД 1 типа.

Первая часть нашего исследования посвящена оценке параметров времени в диапазонах, математических индексов ВГ, определению референсных значений данных параметров, установлению их связи с параметрами композитного состава тела, функцией бета-клеток, чувствительностью к инсулину, у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. Мы получили значимые различия значений индексов ВГ в суточные периоды: дневные показатели ожидаемо оказались выше ночных значений. Более высокая ВГ в дневные часы объясняется приемами пищи, физической активностью, циркадным ритмом контринсулярных гормонов (Liang Z. и соавт., 2022; Holzer R. и соавт., 2022). Полученные результаты частично согласуются с ранее проведенным исследованием V.N. Shah и соавт., однако, в отличие от данных этих авторов, мы зафиксировали, что значения глюкозы $<3,9$ ммоль/л чаще встречаются в ночные часы (Shah V.N. и соавт., 2019).

Нами впервые установлены референсные значения математических индексов ВГ в дневные и ночные часы. Эти данные необходимы для более полного представления о физиологической регуляции уровня глюкозы и применения в клинической диабетологии. Ранее референсные интервалы индексов ВГ у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе определены в работе А.С. Судницыной: наиболее близкие средние значения с нашими данными получены для SD, CV и MAGE, хотя средний уровень глюкозы сенсора в цитируемом исследовании был несколько ниже и составил 5,0 ммоль/л (Судницына А.С. и соавт., 2020). Диапазон референсных значений индексов ВГ в нашем исследовании оказался более широким, что может объясняться иной методикой установления референсных интервалов. Наше исследование

выполнено на большей выборке. Кроме того, мы оценивали не только среднесуточные, но также дневные и ночные значения индексов ВГ.

При анализе особенностей параметров ВГ у лиц молодого и среднего возраста без ожирения и с нормальной толерантностью к глюкозе мы установили, что имеются различия в значениях среднесуточного уровня глюкозы, TBR, CONGA, J-индекса, M-значения, LBG1 в зависимости от массы тела. Так у лиц с ИМТ ≥ 25 кг/м², показатели TBR, LBG1 и M-значение были меньше, а значения среднесуточного уровня глюкозы сенсора, CONGA и J-индекса – больше, чем у участников с ИМТ < 25 кг/м². При этом не было выявлено связи между ИМТ и амплитудно-зависимыми параметрами ВГ, включая SD, CV, MAGE, MAG и LI. В более раннем исследовании Noordam R. и соавт. получили подобные результаты у лиц пожилого возраста с нормальной толерантностью к глюкозе (Noordam R. и соавт., 2018). В когортном исследовании DICAMANO, где приняли участие 447 людей без установленного диагноза СД и с нормальной глюкозой натощак и ИМТ ≥ 25 кг/м², у каждого четвертого участника выявлена постпрандиальная гипергликемия, несмотря на нормальную гликемию натощак. Антропометрические показатели, ассоциированные с накоплением ЖТ, сильно и независимо коррелировали с повышенным риском постпрандиальной гипергликемии (Perez-Revida B. и соавт., 2019).

Выявлены положительные ассоциации среднесуточного уровня глюкозы и индекса CONGA с общей массой ЖТ, массой ЖТ в области туловища и в центральной области живота, а TBR, LBG1 и M-значение отрицательно коррелировали с данными параметрами; CV показал отрицательную ассоциацию с общей массой ЖТ. По результатам многофакторного регрессионного анализа, масса ЖТ в центральной области живота оказалась независимым положительным предиктором для среднесуточного уровня глюкозы, SD, CONGA, J-индекса, MAGE. Масса ЖТ в области туловища стала отрицательным предиктором для SD, CV, J-индексом, M-значения, LBG1. Ранее сообщалось о положительной ассоциации массы ЖТ с TAR у больных СД 1 типа (Lipsky L.M. и соавт., 2016).

Связь между уровнем глюкозы и показателями ВГ с массой ЖТ и распределением ЖТ может быть опосредована чувствительностью к инсулину и секрецией инсулина. В данной работе установлены достоверные корреляции общей массы ЖТ, ЖТ в области туловища и в центральной области живота с НОМА-IR и НОМА-B, что согласуется с ранее опубликованными данными (Gokulakrishnan K. и соавт., 2011; Yang X.J. и соавт., 2013; Sasaki R. и соавт., 2016). Секреция инсулина, оцененная по индексу НОМА-B, оказалась отрицательным предиктором для среднесуточного уровня глюкозы, SD, CONGA и положительным - для M-value и LBGI.

Полученные в работе данные характеризуют ранние этапы формирования метаболического континуума, включающего увеличение массы ЖТ, изменения секреции инсулина и чувствительности к инсулину, и изменения суточной динамики уровня глюкозы. Согласно полученным данным, избыточная масса тела у лиц молодого и среднего возраста с нормальной толерантностью к глюкозе ассоциирована с более высокими значениями среднесуточного уровня глюкозы, меньшей ВГ и сниженным риском гипогликемии на фоне повышения секреции и снижения чувствительности к инсулину.

В ходе основного этапа нашего исследования мы оценили суточные, дневные и ночные параметры времени в гликемических диапазонах и параметры ВГ по данным НМГ у 400 больных СД 1 типа и определили связи этих параметров с длительностью заболевания, остаточной секрецией инсулина, композитным составом тела, наличием осложнений, видами инсулинотерапии.

Мы выявили ряд различий между пациентами с TIR >70% и ≤70%. Пациенты с TIR >70% оказались моложе, получали меньшие дозы экзогенного инсулина по сравнению с больными с TIR ≤70%. Значения HbA1c были более низкими у пациентов с TIR >70%, по сравнению с больными с TIR ≤70%: 7,6 (6,8; 8,8) и 8,6 (7,7; 10)% соответственно ($p < 0,001$). В исследовании Beck R.W. и соавт., показано, что у пациентов с СД 1 типа имеется корреляция TIR и HbA1c ($r = -0,6 - -0,7$), увеличение TIR на 10% приводит к снижению HbA1c примерно на 0,6% (Beck R.W. и соавт., 2019). В недавнем исследовании Rodbard D. и соавт. была

показана сильная корреляция TIR и среднего уровня глюкозы ($r=-0,92$) по данным НМГ у больных СД 1 типа (Rodbard D. и соавт., 2023). В исследовании Vigersky R.A. и соавт., в котором были проанализированы данные 18 исследований с включением пациентов с СД 1 и 2 типа, также определялась сильная корреляция между TIR и HbA1c ($r=-0,84$), а увеличение TIR на 10% соответствовало снижению HbA1c на 0,8% (Vigersky R.A. и соавт., 2019). В работе Супловой Л.А. и соавт., были установлены значимые отрицательные корреляции TIR, TBR и положительная TAR с уровнем HbA1c ($p<0,01$) и значимые отрицательные корреляции глюкозы сенсора с TIR, TBR и положительные корреляции с TAR ($p<0,01$) (Суплова Л.А. и соавт., 2021). В нашем исследовании выявлена сильная отрицательная корреляция значения TIR с среднесуточным уровнем глюкозы ($r=-0,9$, $p<0,001$) и слабая отрицательная корреляция с HbA1c ($r=-0,4$, $p<0,001$).

Больные с TIR $>70\%$ меньше времени находились в диапазоне выше целевого диапазона, а значение TBR L-1 и L-2 было выше у этих пациентов, по сравнению с больными с TIR $\leq 70\%$. Пациенты с лучшими значениями TIR имели более низкие значения большинства математических индексов (CONGA, J-индекс, M-value, HBGI, CV, SD, MAGE, MAG, LI), кроме значения индекса LBGI по сравнению с пациентами с TIR $\leq 70\%$.

Далее был проведен анализ параметров времени в диапазонах и ВГ в зависимости от клинических особенностей СД.

Длительность СД и остаточная секреция инсулина. Установлено, что больные СД 1 типа с небольшой (до 5 лет) длительностью заболевания, по сравнению с пациентами с более длительным течением СД, имеют более высокие показатели TIR и более низкие параметры ВГ. Больные с длительным (более 20 лет) СД характеризуются более высокими значениями TAR в сравнении с пациентами с длительностью СД до 5 лет и более низкими значениями TBR по сравнению с больными с длительностью СД 5-20 лет. Амплитудо-зависимые показатели ВГ наибольшие в этой группе больных. Пациенты с длительностью СД 5-20 лет, в сравнении с больными с меньшей и большей длительностью

заболевания, имеют более высокие показатели TBR и LBGI, что может указывать на тенденцию к гипогликемии у данной группы пациентов. Найденные особенности групп больных с разной длительностью СД, вероятно, объясняются различиями в остаточной продукции инсулина, чувствительности к инсулину, суточной дозе инсулина и менее строгими целевыми параметрами гликемического контроля у больных с длительным осложненным СД. В недавнем исследовании показано, что у детей с СД 1 типа длительность заболевания положительно коррелирует со средним уровнем глюкозы, SD, MAGE и CV. Значение TBR было достоверно ниже у детей с продолжительностью диабета ≤ 1 года, по сравнению с пациентами с большей длительностью заболевания (Zhang L. и соавт., 2022).

В нашем исследовании больные с длительностью СД до пяти лет имели более высокую остаточную секрецию инсулина и получали меньшие дозы экзогенного инсулина, что согласуется с результатами более ранних исследований (Michael W. и соавт., 2003; Lachin J.M. и соавт., 2014). В нашей выборке, пациенты с остаточной продукцией инсулина (определяемым уровнем С-пептида натощак и/или через 2 часа после завтрака) показали более низкие значения практически всех параметров ВГ: SD, CV, LI, MAGE, MAG, CONGA, J-индекс, M-value, HBGI, по сравнению с пациентами, у которых С-пептид был ниже предела чувствительности метода ($< 0,1$ нг/мл). Недавно N. Babaya и соавт. сообщили об обратной связи между уровнем С-пептида и качеством гликемического контроля, оцененного по данным флэш-мониторинга, у пациентов с СД 1 типа: пациенты с низким уровнем С-пептида натощак имели более низкие значения TIR и более высокие значения TAR и TBR; наблюдалась значимая отрицательная корреляция между уровнем С-пептида и CV. Данное исследование выполнено на небольшой выборке ($n=19$), из параметров ВГ оценивался только CV (Babaya N. и соавт., 2021). В исследовании, проведенном в Шотландии, с участием 6076 пациентов с СД 1 типа (длительность наблюдения составила в среднем 5,2 года) установлено, что у больных с остаточной продукцией С-пептида (≥ 200 пмоль/л), по сравнению с пациентами с минимально детектируемым С-

пептидом (<5 пмоль/л), был ниже уровень HbA_{1c}, использовались более низкие дозы инсулина, был меньший риск диабетического кетоацидоза и возникновения ДР. При дополнительном анализе между группами пациентов с уровнем С-пептида от 30 до 200 пмоль/л и пациентов с уровнем С-пептида <5 пмоль/л отмечалось меньшее количество эпизодов тяжелой гипогликемии в первой группе (Jeum A. и соавт., 2021).

Таким образом, наличие даже минимальной остаточной продукции инсулина положительно влияет на контроль углеводного обмена (TIR, ВГ) у больных СД 1 типа. В совокупности с меньшими дозами экзогенного инсулина, это препятствует чрезмерному увеличению ВГ у части больных с небольшой длительностью заболевания (до 5 лет). Более низкие значения параметров ВГ у больных с длительным течением заболевания (>20 лет), в сравнении с показателями у пациентов с длительностью СД от 5 до 20 лет, могут объясняться снижением чувствительности к инсулину.

Масса тела и КСТ. В нашем исследовании больные СД 1 типа с избыточной массой тела и ожирением имели большую потребность в экзогенном инсулине, в сравнении с пациентами с ИМТ <25 кг/м². Пациенты с большей массой тела меньше времени находились в диапазоне гипогликемии в течение суток и демонстрировали более высокие значения математических индексов, чувствительных к гипергликемии (CONGA, J-индекс, HBGI) в сравнении с пациентами с избыточной массой тела и ожирением. У больных с ИМТ ≥ 25 кг/м² значения MAG и LBGI были ниже в сравнении с пациентами с ИМТ <25 кг/м². Установлены отрицательные корреляции между относительной массой ЖТ и CV, массой жира на туловище и MAG, соотношением android/gynoid и MAG, LI. Таким образом, как и у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, аккумуляция ЖТ у больных СД 1 типа ассоциирована с увеличением гипергликемии и уменьшением ВГ.

Вероятным модифицирующим фактором, определяющим связь между массой ЖТ и суточной динамикой глюкозы, является инсулинорезистентность. В настоящее время ее роль в феномене ВГ у больных СД 1 типа недостаточно

изучена. Имеются данные, что распространенность метаболического синдрома достаточно велика среди больных с СД 1 типа (Grabia M. и соавт., 2022). В недавнем исследовании (Guo K. и соавт., 2022) показатели НМГ (TAR, TIR и TBR) не различались между больными СД 1 типа с метаболическим синдромом и без такового, а параметры, связанные с ВГ (SD и CV), были значительно выше у пациентов с метаболическим синдромом, что не совпадает с нашими данными. В нашем исследовании не оценивалась чувствительность к инсулину у пациентов. Как известно, такая оценка у пациентов, находящихся на инсулинотерапии, достаточно сложна и требует проведения клэмп-методов. Изучение роли чувствительности к инсулину в феномене ВГ у больных СД 1 типа заслуживает, на наш взгляд, специальных исследований.

Особенности суточной динамики уровня глюкозы у больных СД 1 типа с хроническими осложнениями. В исследовании установлены ассоциации параметров НМГ с хроническими осложнениями: ДР, ДН, КАН и НРГ. Наличие микрососудистых осложнений в основном было ассоциировано с более высоким уровнем HbA_{1c}, среднесуточным уровнем глюкозы, меньшими значениями TIR и большими значениями TAR, более высокими значениями математических индексов НМГ, чувствительных к гипергликемии.

Пациенты с ДР в нашем исследовании имели более низкие значения TIR и высокие значения TAR по сравнению с больными без ДР. В исследовании Lu J. и соавт., включавшем 3262 пациента с СД 2 типа, тяжесть ДР обратно коррелировала с квантилями TIR (Lu J. и соавт., 2018). В нашем исследовании суточные значения индексов, отражающих дисперсию и амплитуду колебаний уровня глюкозы (CV, SD, MAGE, MAG, LI) не отличались у пациентов с ДР и без ДР. В исследовании Sartore G. и соавт., было установлено, что длительность заболевания, является наиболее тесным фактором, связанным с ДР. По результатам однофакторного анализа были установлены дополнительные факторы риска ДР: SD (ОШ 1,03, ДИ 1,01-1,06), CONGA (ОШ 1,02, ДИ 1,00-1,04) и HBGI (ОШ 1,1, ДИ 1,01-1,18) (Sartore G. и соавт., 2013).

У больных СД 1 типа и ДН установлены более высокие значения TAR, среднесуточного уровня глюкозы и индексов CONGA, J-индекса, SD и более низкие значения показателей TBR и LBG1 по сравнению с пациентами без ДН. В исследовании Vaduva С., у больных СД 2 типа с ДН определялись более высокие показатели CV, MAGE и CONGA по сравнению с пациентами без ДН. Значения времени в гликемических диапазонах не отличались между пациентами с ДН и без ДН в данном исследовании (Vaduva С. и соавт., 2013). Soupal J. и соавт. показали, что у пациентов с СД 1 типа и микрососудистыми осложнениями, в том числе ДН, определяются более высокие значения индексов CV, SD, MAGE (рассчитанные по данным НМГ) по сравнению с больными без микрососудистых осложнений (Soupal J. и соавт., 2014). Следует отметить, что представленные исследования проведены на небольших выборках.

Мы установили у больных СД 1 типа и КАН более высокие показатели среднесуточного уровня глюкозы, TAR, CONGA, J-индекса, HBGI, M-value, SD и более низкие значения TIR, TBR и LBG1 по сравнению с пациентами без КАН. В исследовании Jun J. и соавт. у больных СД 1 типа с КАН зафиксированы более высокие значения среднесуточного уровня глюкозы, AUC гипергликемии, HBGI и SD, и более низкие значения TIR, чем у пациентов без КАН, что в целом согласуется с нашими результатами. В другом исследовании были установлены более высокие значения TBR L-1 и TBR L-2, CV, MAG, LBG1 у больных СД 1 типа и наличием КАН по сравнению с пациентами без данного осложнения (Jun J.E. и соавт., 2019).

Полученные нами данные об отсутствии ассоциации ДР, ДН и КАН с математическими индексами, отражающими колебания и скорость изменения уровня глюкозы, может указывать на преимущественную роль гипергликемии, а не собственно ВГ, в патогенезе данных осложнений.

Представляло интерес изучить особенности суточной динамики глюкозы у больных СД 1 типа с НРГ. Повторные эпизоды гипогликемии являются общепризнанным фактором риска развития этого осложнения (Климонтов В.В., 2018). Сообщалось, что больные СД 1 типа с НРГ больше времени находятся в

диапазоне гипогликемии как в дневные часы, так и в ночное время по сравнению с пациентами без НРГ (Lin YK. и соавт., 2020). Однако мы не выявили каких-либо различий по показателю TBR между пациентами с НРГ и с сохранным распознаванием гипогликемии. Вероятно, это связано с тем, что, в отличие от процитированного исследования, наши пациенты находились не в условиях реальной жизни, а в круглосуточном стационаре, тактика лечения предусматривала минимизацию риска гипогликемии. Этим, а также страхом гипогликемии, можно объяснить тенденцию к более высоким значениям глюкозы у больных с НРГ.

У больных с НРГ мы установили более высокие значения SD, LI, MAGE в ночные часы, по сравнению с пациентами без данного осложнения. Хорошо известно, что высокая ВГ является фактором риска гипогликемии (Avari P. и соавт., 2020). Можно предполагать, что более высокая ВГ в прошлом могла повышать риск гипогликемии у этих пациентов и способствовать формированию НРГ.

Режимы инсулинотерапии. В нашем исследовании больные на ППИИ имели более низкий уровень HbA1c и СДИ, чем пациенты на МИИ. При анализе данных НМГ у больных на ППИИ выявлены более низкие средние значения глюкозы, TAR и более высокие значения TIR. Больные на ППИИ чаще достигали целевых значений TIR, чем пациенты на инсулинотерапии в режиме МИИ. В исследовании Ranjan A.G. и соавт. было показано, что у больных СД 1 типа после перевода на ППИИ отмечалось повышение TIR, которое было ассоциировано со снижением альбуминурии (Ranjan AG. И соавт., 2020). В другом исследовании, пациенты на ППИИ, по сравнению с больными на МИИ имели более низкие значения уровня HbA1c, глюкозы и более высокие показатели TIR, меньшие значения TAR по данным НМГ. Однако ППИИ не показала преимуществ в снижении TBR и индекса LBG1 по сравнению с больными на МИИ. Такие параметры, как SD, MAGE и HBG1, у пациентов с СД 1 типа на ППИИ были ниже (Keu G. и соавт., 2022). В нашем исследовании пациенты, получавшие ППИИ, демонстрировали более низкие значения параметров ВГ (CONGA, J-индекс, M-

value, SD, MAGE, MAG, LI), в сравнении с пациентами, получавшими МИИ. Напротив, LBGI, TBR L-1, среднее число эпизодов гипогликемии и максимальная продолжительность эпизодов гипогликемии в диапазоне 3,8-3,0 ммоль/л были выше в группе на ППИИ. При этом количество эпизодов клинически значимой гипогликемии (<3,0 ммоль/л) и максимальная продолжительность эпизодов гипогликемии в этом диапазоне не отличались между группами.

Таким образом, ППИИ под контролем НМГ позволяет достичь лучшего контроля гипергликемии в стационарных условиях по сравнению с режимом МИИ. Вместе с тем, режим ППИИ ассоциирован с увеличением времени в диапазоне риска по гипогликемии (3,0-3,8 ммоль/л), но не с увеличением клинически значимых эпизодов гипогликемии.

Идентификация факторов, ассоциированных с высокой ВГ, у больных СД 1 типа. Для выделения факторов, ассоциированных с высокой ВГ, нами использован метод квартильного анализа. Высокой ВГ соответствовали значения: CV ночью >31,8%, днем >34,5%; MAGE ночью >5,33 ммоль/л, днем >6,22 ммоль/л; MAG ночью >2,08 ммоль/л/час, днем >2,88 ммоль/л/час. Больные с высокой ВГ имели более низкие значения С-пептида натощак и после еды и более высокие дозы инсулина. С помощью ROC-анализа установлены «отрезные точки» для факторов, ассоциированных с высокой ВГ. Факторами, сопряженными с высокой ВГ в ночные часы, стали: СДИ >0,7 ЕД/кг, СДИ базального инсулина $\geq 0,3$ ЕД/кг и болюсного инсулина $\geq 0,3$ ЕД/кг, рСКФ $\geq 89,5$ мл/мин $\times 1,73$ м², ИМТ $\leq 23,2$ кг/м², ОТ $\leq 80,5$ см, HbA1c $\geq 8,3\%$. Факторами, сопряженными с высокой ВГ в дневные часы, оказались: СДИ $\geq 0,7$ ЕД/кг, СДИ базального $\geq 0,3$ ЕД/кг, СДИ болюсного инсулина $\geq 0,3$ ЕД/кг, HbA1c $\geq 8,2\%$, ИМТ $\leq 23,2$ кг/м² и ОТ $\leq 80,5$ см.

Таким образом, высокие значения ВГ у больных СД 1 типа ассоциированы с отсутствием остаточной секреции инсулина, супрафизиологическими дозами инсулина, высоким уровнем HbA1c, отсутствием абдоминального ожирения и, вероятно, лучшей чувствительностью к инсулину. Роль остаточной секреции инсулина в формировании феномена высокой ВГ уже обсуждалась нами ранее. Ассоциация высокой ВГ с СДИ $\geq 0,7$ ЕД/кг может объясняться синдромом

хронической передозировки инсулина, которая индуцирует чередование эпизодов гипогликемии и гипергликемии. Ассоциация высокой ВГ с рСКФ $\geq 89,5$ мл/мин $\times 1,73$ м² может объясняться гипергликемией, индуцирующей гиперфилтрацию на ранних стадиях ДН (Климонтов В.В., Корбут А.И., 2020). Кроме того, снижение функции почек у пациентов с СД 2 типа может быть ассоциировано с уменьшением ВГ на фоне роста инсулинорезистентности, снижения глюкозурии или уменьшения глюконеогенеза в почках (Климонтов В.В., Мякина Н.Е., 2015).

Методы машинного обучения в прогнозировании гипогликемии у больных сахарным диабетом. Профилактика гипогликемии является одной из ведущих задач в лечении СД. Особое внимание заслуживает ночная гипогликемия (НГ), учитывая достаточно высокую распространенность данного осложнения у пациентов с СД на инсулинотерапии (Климонтов В.В., 2018). Отдельный фрагмент в исследовании посвящен разработке подходов к прогнозированию эпизодов НГ на основе данных НМГ и алгоритмов МО.

При построении моделей прогнозирования гипогликемии могут использоваться разные типы данных: только данные об уровне глюкозы, данные об уровне глюкозы в сочетании с клинико-лабораторными параметрами, другие типы данных (используются данные с ЭКГ-записей, показания температуры тела, данные записей электроэнцефалограммы и т.д.) (Mujahid O. и соавт., 2021). В настоящее время большинство исследований по прогнозированию гипогликемии с применением алгоритмов МО используют данные на основе уровня глюкозы (Seo W. и соавт., 2019; Rodríguez-Rodríguez I. и соавт., 2019; Marcus Y. и соавт., 2020; Vu L. и соавт., 2020). В некоторых работах данные об уровне глюкозы дополнялись информацией об инсулинотерапии (Mosquera-Lopez C. и соавт., 2019; Jensen M.H. и соавт., 2020; Mosquera-Lopez C. и соавт., 2020), физической активности (Bertachi, A. и соавт., 2020; Calhoun P. и соавт., 2021; Mosquera-Lopez C. и соавт., 2023), количестве потребляемых углеводов (Zhu T. и соавт., 2020; Noaro G. и соавт., 2021). Мы использовали данные об уровне глюкозы на основе записей НМГ, а также данные НМГ, объединенные с клинико-лабораторными

параметрами. В нашем исследовании включение клинических данных (23 параметра) в модели улучшило чувствительность и специфичность прогноза до 2%. Ранее проведенные исследования включали гораздо меньшее количество дополнительных данных для обучения моделей прогнозирования (Tsichlaki S. и соавт., 2022).

При разработке алгоритмов прогноза важным моментом является выбор длительности ГП. Выделяют 3 категории ГП по времени до наступления прогнозируемого события: краткосрочные (ГП: 15, 30, 35, 45, 60 мин); среднесрочные (ГП: 90, 120, 210, 240 мин); долгосрочные (ГП: 360, 420, 540 мин и 1 неделя). По данным литературы, наиболее часто в алгоритмах применяются краткосрочные ГП, а именно 30 минут (Mujahid O. и соавт., 2021). В нашем исследовании был выбран ГП 15 и 30 минут. Подобного времени обычно достаточно для того, чтобы пациент принял необходимые меры для профилактики гипогликемии.

Для прогнозирования гипогликемии могут применяться различные методы МО (Mujahid O. и соавт., 2021). В нашем исследовании мы применили и сравнили алгоритмы LogRlasso, RF и ANN. В предыдущих работах при применении данных методов были получены хорошие результаты в отношении чувствительности и специфичности при прогнозировании гипогликемии у больных СД. Так, Li J. и соавт. показали, что применение метода RF обеспечивает достаточную эффективность в предсказании гипогликемии у больных СД 1 и 2 типа (при ГП 15 мин составляла до 96,03%, специфичность до 96%; при ГП 30 мин чувствительность – до 90,73%, специфичность 87,79%) (Li J. и соавт., 2020). В другом исследовании была проведена оценка эффективности ANN в отношении ночных гипогликемических событий у больных СД 1 типа (чувствительность данного алгоритма составила 44%, специфичность 85,9%) (Vehí J. и соавт., 2020). При использовании алгоритма логистической линейной регрессии в прогнозировании гипогликемии у больных СД были получены высокие показатели чувствительности (до 98,01%) и специфичности (97,12%) (Li J. и соавт., 2020). В нашей работе чувствительность и специфичность составила при

использовании алгоритма RF 87,1-94,5%, 85,3-92,7% соответственно, при применении алгоритма LogRlasso - 85,1-93,6%, 86,7-93%, ANN - 83,3-91,9% и 84,8-92,6%.

В нашем исследовании при сравнении моделей установлено, что алгоритм RF характеризовался высокой точностью прогноза при включении в данные НМГ клинико-лабораторных параметров с ГП 15 и 30 мин, без использования методов балансировки. В модели на алгоритме LogRlasso с применением балансировки и учетом только данных НМГ было получено самое высокое значение AUC. Метод на основе алгоритма ANN давал менее точные результаты прогнозирования.

В недавнем исследовании Jensen М.Н. и соавт. для прогнозирования НГ у больных СД 1 типа применили модель с алгоритмом линейного дискриминантного анализа (LDA) с включением клинических данных (ряд данных о уровне глюкозы из записей НМГ, CV, SD, инсулинотерапия, приемы пищи, возраст, пол, длительность СД, ИМТ, рост, вес), ГП составил 3 часа. Было получено значение AUC равным 0,79, чувствительность и специфичность при этом составили 75% и 70% соответственно. Наиболее надежными предикторами ночной гипогликемии в данном исследовании оказались: наклон линейной регрессии вечером накануне гипогликемического эпизода, минимальный уровень глюкозы и ИМТ (Jensen М.Н. и соавт., 2020). Полученные данные по минимальному уровню глюкозы и ИМТ согласуются с нашими результатами.

При использовании модели с алгоритмом RF мы установили предикторы НГ у больных СД 1 типа для ГП 15 минут и 30 минут, которые были представлены как клинико-лабораторными параметрами, так и математическими индексами ВГ. Наиболее надежными предикторами НГ из параметров ВГ оказались LBGI и CONGA, из клинико-лабораторных параметров: минимальный уровень глюкозы, СДИ, HbA1c, длительность СД, протеинурия, pСКФ, ИМТ. При этом риск НГ увеличивался при снижении минимального уровня глюкозы, уровня HbA1c и ИМТ и при увеличении LBGI, CONGA, СДИ, длительности СД, протеинурии, pСКФ. Среди клинических параметров базальная доза инсулина,

продолжительность диабета, протеинурия и HbA1c оказались значимыми предикторами НГ.

Таким образом, алгоритмы МО демонстрируют достаточную точность в прогнозировании НГ у больных СД и могут быть перспективны для создания систем поддержки принятия решений для врачей и пациентов с СД 1 типа. Преимуществом данных методов является персонафикация, т.е. возможность прогноза по предыдущим накопленным данным конкретного больного.

Ограничения и преимущества исследования. Проведенное исследование имеет ряд ограничений. Учитывая одномоментный дизайн, нет возможности оценить причинно-следственные связи между признаками. Лица с нормальной толерантностью к глюкозе составили относительно небольшую группу больных. НМГ проводился в стационаре, т.е. в условиях, отличающихся от реальной жизни пациентов. Ограничением является и относительно короткая длительность НМГ (менее 14 дней, рекомендованных международным консенсусом по НМГ), что обусловлено сроками госпитализации. С учетом принятых критериев включения, полученные нами результаты не применимы к детям, подросткам, беременным, лицам пожилого возраста и лицам с тяжелой сопутствующей патологией.

Вместе с тем, данное исследование выполнено на достаточно большой выборке пациентов с СД 1 типа (n=400), с применением детального анализа данных НМГ с оценкой широкого спектра параметров ВГ в дневные и ночные часы. Исследование подобной мощности выполнено впервые.

Клинические приложения результатов и перспективы дальнейших исследований. Установленные нами референсные интервалы дневных и ночных параметров ВГ у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе могут использоваться в клинической практике и в дальнейших исследованиях.

На основании полученных результатов, можно рекомендовать поэтапную персонализированную коррекцию гликемического контроля у больных СД 1 типа. Коррекция инсулинотерапии у больных СД 1 типа должна быть направлена не только на снижение среднего уровня глюкозы, но и на уменьшение ВГ. Поэтапная коррекция гликемического контроля у больных СД 1 типа, на основе данных

НМГ, должна включать: 1) коррекцию диапазона гипогликемии; 2) коррекцию ВГ; 3) коррекцию гипергликемии и среднего уровня глюкозы. Пошаговый алгоритм коррекции гликемии у больных СД 1 типа, получающих инсулин, на основе данных НМГ, представлен на рис. 1.



Рисунок 1. Пошаговый алгоритм коррекции гликемического контроля у больных СД, получающих инсулин, на основе данных НМГ

При ведении больных СД следует избегать применения супрафизиологических доз инсулина как фактора риска высокой ВГ. Режим ППИИ имеет очевидные преимущества перед режимом МИИ по влиянию на параметры ВГ.

Разработанный метод высокоточного прогнозирования НГ у больных СД 1 типа в режиме реального времени на основе параметров НМГ, клинических данных и алгоритмов МО может использоваться для создания систем поддержки принятия решений для профилактики гипогликемии (например, мобильного приложения).

Представляется перспективным дальнейшее изучение феномена ВГ у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе в различных возрастных,

расовых/этнических группах, у профессиональных спортсменов, а также у лиц с хроническими заболеваниями. Необходимо продолжение изучения факторов, оказывающих влияние на ВГ у больных СД 1 типа, в том числе в условиях повседневной жизни. Определенное внимание, на наш взгляд, необходимо уделить изучению ВГ у больных с инсулинорезистентностью, хронической болезнью почек и другими осложнениями. Исследования с проспективным дизайном, в которых бы оценивались параметры ВГ как предикторы осложнений, также необходимы.

ВЫВОДЫ

1. У лиц молодого и среднего возраста с нормальной толерантностью к глюкозе референсными значениями параметров НМГ для суточных записей являются: 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, HbG1 0,1-1,9, LbG1 0,3-3,2; для дневных часов (6.00-23.59): 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, HbG1 0,1-1,9, LbG1 0,3-3,0; для ночных часов: 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 0,1-0,8 (ммоль/л)²/ч, J-индекс 8,5-17,5 (ммоль/л)², M-value 0,2-5,2, HbG1 0,0-0,9, LbG1 0,3-3,6.

2. На суточную динамику уровня глюкозы у лиц молодого и среднего возраста с нормальной толерантностью к глюкозе оказывают влияние особенности состава тела и секреции инсулина: в многофакторном регрессионном анализе масса жировой ткани (ЖТ) обратно ассоциирована со скоростью изменений уровня глюкозы (индексом MAG); масса ЖТ в центральной области живота прямо ассоциирована со среднесуточным уровнем глюкозы, параметрами, чувствительными к гипергликемии (CONGA, J-индекс), дисперсией значений глюкозы (SD) и амплитудой колебаний (MAGE); индекс функции бета-клеток HOMA-B обратно ассоциирован со среднесуточным уровнем глюкозы, SD, CONGA и прямо ассоциирован с M-value и LbG1.

3. Больные СД 1 типа, не достигшие целевых значений TIR, по сравнению с больными с TIR >70%, имеют достоверно ($p < 0,001$) более высокие значения параметров, характеризующих дисперсию значений глюкозы (SD, CV), амплитуду колебаний (MAGE), скорость изменения уровня глюкозы (MAG, LI), а

также параметров, чувствительных к гипергликемии (CONGA, J-индекс, M-value, HbGI), на фоне приема более высоких суточных доз инсулина ($p < 0,001$).

4. У больных СД 1 типа увеличение параметров ВГ, чувствительных к гипергликемии (CONGA, J-индекс, M-value, HbGI), ассоциировано с длительностью заболевания >5 лет, отсутствием остаточной секреции инсулина, ИМТ ≥ 25 кг/м², наличием микрососудистых осложнений (диабетической ретинопатии, нефропатии, кардиоваскулярной автономной нейропатии), нарушенного распознавания гипогликемии; параметры, отражающие дисперсию (SD), амплитуду колебаний (MAGE), скорость изменения уровня глюкозы (LI) выше у пациентов с длительностью СД >5 лет, с неопределяемым уровнем С-пептида, нарушенным распознаванием гипогликемии.

5. Больные СД 1 типа, находящиеся на ППИИ, по сравнению с больными, получающими инсулин в режиме МИИ, имеют более высокие значения времени в целевом диапазоне (TIR: $p < 0,001$) и в диапазоне 3-3,9 ммоль/л (TBR L-1: $p < 0,001$), большие значения LbGI ($p = 0,021$), а также меньшие значения CONGA ($p < 0,001$), J-индекса ($p < 0,001$), M-value ($p < 0,001$), HbGI ($p < 0,001$), SD ($p < 0,001$), MAGE ($p < 0,001$), MAG ($p = 0,007$) и LI ($p < 0,001$).

6. У больных СД 1 типа факторами риска высокой ВГ в ночные часы являются: для CV – суточная доза инсулина $\geq 0,7$ ЕД/кг (OR=1,64, $p = 0,03$) и рСКФ $\geq 90,5$ мл/мин $\times 1,73$ м² (OR=1,95, $p = 0,005$); для MAGE – суточная доза базального инсулина $\geq 0,3$ ЕД/кг (OR=1,95, $p = 0,005$), доза болюсного инсулина $\geq 0,3$ ЕД/кг (OR=1,98, $p = 0,004$); для MAG – ИМТ $\leq 23,2$ кг/м² (OR=1,62, $p = 0,04$), ОТ $\leq 80,5$ см (OR=1,91, $p = 0,03$), суточная доза инсулина $\geq 0,7$ ЕД/кг (OR=1,74, $p = 0,02$), HbA1c $\geq 8,3\%$ (OR=2,04, $p = 0,002$), рСКФ $\geq 89,5$ мл/мин $\times 1,73$ м² (OR=1,67, $p = 0,03$). Факторы риска высокой ВГ в дневные часы: для CV – суточная доза инсулина $\geq 0,7$ ЕД/кг (OR=1,69, $p = 0,03$), суточная доза базального инсулина $\geq 0,3$ ЕД/кг (OR=1,80, $p = 0,01$); для MAGE – HbA1c $\geq 8,2\%$ (OR=2,16, $p = 0,001$), суточная доза базального инсулина $\geq 0,3$ ЕД/кг (OR=1,60, $p = 0,045$); для MAG – ИМТ $\leq 23,2$ кг/м² (OR=1,91, $p = 0,006$), ОТ $\leq 80,5$ см (OR=2,04, $p = 0,02$), суточная доза инсулина $\geq 0,7$ ЕД/кг (OR=2,30, $p = 0,001$), суточная доза болюсного и базального инсулина $\geq 0,3$

(OR=1,63, p=0,04) и $\geq 0,3$ ЕД/кг (OR=1,72, p=0,02) соответственно, HbA1c $\geq 8,3\%$ (OR=2,48, p<0,001).

7. В моделях МО, обученных на данных НМГ и клинических данных, алгоритм RF обеспечивает наибольшую точность прогноза ночной гипогликемии по сравнению с алгоритмами LogRLasso и ANN (чувствительность и специфичность до 94,5% и 91,4% при 15-минутном ГП и до 90,4 и 87,4 при 30-минутном ГП соответственно), при этом наибольшую прогностическую ценность имеют параметры, характеризующие концентрацию глюкозы и динамику уровня глюкозы перед эпизодом гипогликемии (минимальный уровень глюкозы, LBGI, разница между двумя последними значениями, CONGA, коэффициент линейного тренда); включение клинических данных в модели повышает чувствительность и специфичность прогноза до 2% при 30-минутном ГП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использовать установленные референсные значения параметров НМГ в течение суток, в дневные и ночные часы, в научных исследованиях и в клинической практике для оценки результатов НМГ у лиц молодого и среднего возраста с нормальной толерантностью к глюкозе.

2. Рекомендуется использовать программу экспертного анализа данных НМГ *CGMEX* для расчета параметров времени в гликемических диапазонах в дневные и ночные часы, параметров ВГ, характеристик эпизодов гипогликемии и гипергликемии у больных СД 1 типа.

3. При анализе ВГ у больных СД 1 типа рекомендуется оценивать дисперсию значений глюкозы (индекс *CV*), амплитуду колебаний (индекс *MAGE*), скорость изменения концентрации глюкозы (индекс *MAG*) в дневные (06.00 – 23.59) и ночные (0.00 – 5.59) часы.

4. В лечении больных СД 1 типа необходимо избегать применения супрафизиологических доз инсулина, ассоциированных с высокой ВГ.

5. У больных СД 1 типа ППИИ имеет преимущества по сравнению с режимом МПИИ по влиянию на время в целевом диапазоне и параметры ВГ.

6. Прогностические модели, основанные на параметрах НМГ, клинических данных и алгоритмах МО (прежде всего *RF*), могут использоваться для прогнозирования эпизодов ночной гипогликемии в режиме реального времени у больных СД 1 типа.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКМ	–	отношение альбумин/креатинин мочи
ВГ	–	вариабельность уровня глюкозы
ДАН	–	диабетическая автономная нейропатия
ДИ	–	доверительный интервал
ДН	–	диабетическая нефропатия
ДПН	–	диабетическая периферическая нейропатия
ДР	–	диабетическая ретинопатия
ЖТ	–	жировая ткань
ИМТ	–	индекс массы тела
ИИ	–	искусственный интеллект
КАН	–	кардиоваскулярная автономная нейропатия
КСТ	–	композитный состав тела
МИИ	–	множественные инъекции инсулина
МО	–	машинное обучение
НГ	–	ночная гипогликемия
«НГ-»	–	интервалы записей НМГ без ночной гипогликемии
«НГ+»	–	интервалы записей НМГ с ночной гипогликемией
НМГ	–	непрерывный мониторинг уровня глюкозы
НМГ-РВ	–	непрерывный мониторинг уровня глюкозы в режиме реального времени
НРГ	–	нарушенное распознавание гипогликемии
ОГТТ	–	оральный глюкозотолерантный тест
ОТ	–	окружность талии
ОТ/ОБ	–	отношение окружности талии к окружности бедер
ППИИ	–	постоянная подкожная инфузия инсулина
рСКФ	–	расчетная скорость клубочковой фильтрации
СГК	–	самоконтроль глюкозы крови
СД	–	сахарный диабет
СДИ	–	суточная доза инсулина
СДС	–	синдром диабетической стопы

СРБ	–	С-реактивный белок
ССЗ	–	сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	–	триглицериды
ФА	–	фруктозамин
ХБП	–	хроническая болезнь почек
A/G ratio	–	соотношение массы жировой ткани в центральной области живота к массе жировой ткани в области бедер
ALV	–	acceleration over the last values (ускорение относительно последних значений)
Android fat	–	масса жировой ткани в центральной области живота
ANN	–	Artificial Neural Networks (искусственная нейронная сеть)
CONGA	–	continuous overlapping net glycemic action (индекс длительного повышения гликемии)
CV	–	Coefficient of Variation (коэффициент вариации)
DCCT	–	Diabetes Control and Complications Trial
DEXA	–	двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
DLV	–	difference between the last two values (разница между двумя последними значениями)
EDIC	–	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications FinnDiane – Finnish Diabetic Nephropathy Study
GMI	–	Glucose Management Indicator (индикатор контроля уровня глюкозы)
Gynoid fat	–	масса жировой ткани в области бедер
HbA1c	–	glycated hemoglobin A1c (гликированный гемоглобин A1c)
HBGI	–	High Blood Glucose Index (индекс риска гипергликемии)
IDF	–	International Diabetes Federation, Международная федерация диабета
LADA	–	латентный аутоиммунный диабет взрослых
LBGI	–	Low Blood Glucose Index (индекс риска гипогликемии)
LC	–	linear trend coefficient (коэффициент линейного тренда)
Li	–	Lability Index (индекс лабильности)
LogRLasso	–	Logistic Linear Regression with Lasso regularization (линейная регрессия с регуляризацией Лассо)
MAG	–	Mean Absolute Glucose rate of change (скорость изменений уровня глюкозы)

MAGE	– Mean Amplitude of Glycemic Excursion (средняя амплитуда колебаний гликемии)
NS	– no sampling (процедура без использования балансировки)
OR	– отношение шансов
OS	– oversampling (генерация искусственных объектов миноритарного класса)
RF	– Random Forest (алгоритм «случайный лес»)
SD	– Standard Deviation (стандартное отклонение)
Se	– чувствительность
Sp	– специфичность
TAR	– Time Above Range (время в диапазоне выше целевого)
TBR	– Time Below Range (время в диапазоне гипогликемии)
TIR	– Time in Range (время в целевом диапазоне гликемии)
US	– undersampling (сокращение числа экземпляров мажоритарного класса)
WHO	– World Health Organization Global, Всемирная организация здравоохранения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анциферов, М.Б. Резолюция по итогам первой рабочей встречи Научно-консультативного совета по вопросу «Актуальные проблемы variability гликемии как нового критерия гликемического контроля и безопасности терапии сахарного диабета» / М.Б. Анциферов, Г.Р. Галстян, А.В. Зилов, А.Ю. Майоров, Т.Н. Маркова, Н.А. Демидов, О.М. Котешкова, Д.Н. Лаптев, А.В. Витебская, Я.Г. Алексеева, С.И. Ставцева // Проблемы Эндокринологии. – 2019. – Т. 65, №3. – С. 204-211. – DOI: 10.14341/probl10197.
2. Анциферов, М.Б. Оценка variability уровня гликемии на основе самоконтроля. Результаты пилотного проекта / М.Б. Анциферов, Н.А. Демидов, О.М. Котешкова, Т.Н. Маркова, Е.Ю. Пашкова, О.А. Мишра, А.В. Курганович // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т.2, №35. –С. 26-31.
3. Безденежных, Н.А. Маркер углеводного обмена фруктозамин и его связь с госпитальными осложнениями коронарного шунтирования / Н.А. Безденежных, А.Н. Сумин, А.В. Безденежных [и др.] // Креативная Кардиология. – 2017. – Т.11, №1. – С. 31-44. – DOI: 10.15275/kreatkard.2017.01.04.
4. Викулова, О.К. Мониторинг клинико-эпидемиологических показателей сахарного диабета в субъектах Российской Федерации с применением мобильного медицинского центра (диамодуль) / О. К. Викулова, А. В. Железнякова, А. А. Серков [и др.] // Инновационные технологии в эндокринологии: Сборник тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием, Москва, 22–25 сентября 2021 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Типография "Печатных Дел Мастер", 2021. – С. 27. – DOI: 10.14341/Conf22-25.09.21-27.
5. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров, Н.Г. Мокрышева, О.К. Викулова, Г.Р. Галстян, Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова, О.М.

Смирнова, Е.Г. Старостина, Е.В. Суркова, О.Ю. Сухарева, А.Ю. Токмакова, М.Ш. Шамхалова, И.Я. Ярек-Мартынова, Е.В. Артемова, Д.Д. Бешлиева, О.Н. Бондаренко, Н.Н. Волеводз, И.С. Гомова, О.Р. Григорян, З.Н. Джемилова, Р.М. Есаян, Л.И. Ибрагимова, В.Ю. Калашников, И.В. Кононенко, Д.Н. Лаптев, Д.В. Липатов, О.Г. Мельникова, М.С. Михина, М.С. Мичурова, О.Г. Мотовилин, Т.В. Никонова, Р.В. Роживанов, И.А. Скляник, Е.А. Шестакова // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 24, № 1S. – С. 1-148. – DOI: 10.14341/DM12802.

6. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров, О.К. Викулова, Г.Р. Галстян, Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова, О.М. Смирнова, Е.Г. Старостина, Е.В. Суркова, О.Ю. Сухарева, А.Ю. Токмакова, М.Ш. Шамхалова, И.Р. Ярек-Мартынова, Е.В. Артемова, Д.Д. Бешлиева, О.Н. Бондаренко, Н.Н. Волеводз, О.Р. Григорян, И.С. Гомова, З.Н. Джемилова, Р.М. Есаян, Л.И. Ибрагимова, В.Ю. Калашников, И.В. Кононенко, Д.Н. Лаптев., Д.В. Липатов, О.Г. Мотовилин, Т.В. Никонова, Р.В. Роживанов, Е.А. Шестакова // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № S1-1. – С. 1-144. – DOI: 10.14341/DM221S1.

7. Дедов, И.И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян [и др.] // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, №2. – С. 104-112. – DOI: 10.14341/DM2004116-17.

8. Дедов, И.И. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, №3. – С. 204-221. – DOI: 10.14341/DM12759.

9. Демидов, Н.А. Оценка вариабельности гликемии у больных сахарным диабетом 1 типа с помощью самоконтроля и непрерывного мониторинга / Н. А. Демидов, М. Б. Анциферов, Т. Н. Маркова [и др.] // Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике : Сборник тезисов

конференции по лечению и диагностике сахарного диабета, Москва, 23–24 сентября 2021 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Типография "Печатных Дел Мастер", 2021. – С. 33-34. – DOI: 10.14341/Conf23-24.09.21-33-34.

10. Климонтов, В.В. 1,5-ангидроглюцитол при сахарном диабете: роль в диагностике, скрининге, оценке гликемического статуса и прогнозе осложнений / В.В. Климонтов, М.В. Дашкин // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, №3. – С. 250-259. – DOI: 10.14341/DM10258.

11. Климонтов, В.В. Вариабельность гликемии при сахарном диабете : Монография / В.В. Климонтов, Н.Е. Мякина. – Новосибирск: ИПЦ НГУ, 2016. – 252 с.

12. Климонтов, В.В. Взаимосвязь вариабельности уровня глюкозы и функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии / В.В. Климонтов, Н.Е. Мякина // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, №4. – С. 66-71. – DOI: 10.14341/DM7181.

13. Климонтов, В.В. Искусственный интеллект в диабетологии / В.В. Климонтов, В.Б. Бериков, О.В. Сайк // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, №2. – С. 156-166. – DOI: 10.14341/DM12665.

14. Климонтов, В.В. Нарушение распознавания гипогликемии при сахарном диабете: эпидемиология, механизмы развития, терапевтические подходы // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 6. – С. 513-523. – DOI: 10.14341/DM9597.

15. Климонтов, В.В. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете: Учебное пособие / В.В. Климонтов, А.И. Корбут. – Новосибирск: ИПЦ НГУ, 2020. – 58 с.

16. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. ОО "Российская Ассоциация Эндокринологов". – 2022. – 183 с. – URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/cr_dm_i_a_d_2022.pdf (дата обращения 28.04.2023).

17. Кошмелева, М.В. Оценка индексов variability гликемии как основа создания статистической нейросетевой модели для прогнозирования степени компенсации сахарного диабета 1 типа / М.В. Кошмелева, Ю.Г. Самойлова, О.С. Кобякова [и др.] // Сахарный диабет – 2019: от мониторинга к управлению : Материалы III Российской мультидисциплинарной конференции с международным участием, Новосибирск, 23–24 апреля 2019 года / Под ред. А.Ю. Летягина, В.В. Климонтова. – Новосибирск: ООО "Два принта", 2019. – С. 82-85.

18. Мякина, Н.Е. Variability гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа с хронической болезнью почек / Н.Е. Мякина, В.В. Климонтов // Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий: Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России; ОО "Российская Ассоциация Эндокринологов"; Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 24-27 февраля 2015. – М.: УП Принт, 2015. – С. 216.

19. НМИЦ Эндокринологии МЗ РФ, ГНЦ ФГБУ. Федеральный регистр больных сахарным диабетом. – URL: <https://sd.diaregistry.ru> (дата обращения 28.04.2023).

20. Петунина, Н.А. Основные аспекты регулярного самоконтроля уровня гликемии у пациентов с сахарным диабетом / Н.А. Петунина, Е.В. Гончарова, О. И. Панасенко // Кардиосоматика. – 2018. – Т.1, № 9. – С. 61-66.

21. Самойлова, Ю.Г. Осознанный самоконтроль гликемии в реальной клинической практике как доступный инструмент для достижения компенсации сахарного диабета: пилотное исследование / Ю.Г. Самойлова, М.В. Кошмелева, О.А. Олейник [и др.] // Медицинский Совет. – 2023. – Т. 17, № 1. – С. 82-88. – DOI: 10.21518/ms2023-038.

22. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019621746, Российская Федерация. Регистр больных сахарным диабетом эндокринологического отделения научно-исследовательской клиники (РБСД) / В.В. Климонтов, О.Н. Фазуллина; правообладатель – ИЦиГ СО РАН. – Заявка

№2019621673 от 01.10.2019 г., государственная регистрация в Реестра баз данных 10.10.2019 г. – 1 с.

23. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2021616872 от 16.04.2021 г. Козинец Р.М., Климонтов В.В., Бериков В.Б., Семенова Ю.Ф. Программа экспертного анализа данных непрерывного мониторинга глюкозы (CGMEX). Доступно по: <http://sites.icgbio.ru/intellectual-property/cgmex/>.

24. Судницына, А. С. Роль самоконтроля уровня глюкозы крови в оценке вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа / А.С. Судницына, Л.А. Суплотова, Н.В. Романова // Медицинская наука и образование Урала. – 2021. – Т. 22, № 2(106). – С. 152-155. – DOI: 10.36361/1814-8999-2021-22-2-152-155.

25. Судницына, А.С. Референсные значения показателей вариабельности гликемии на основании данных профессионального непрерывного мониторингования уровня глюкозы / А.С. Судницына, Л.А. Суплотова, Н.В. Романова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2020. – Т. 21, № 4(104). – С. 41-46. – DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-4-41-46.

26. Суплотова, Л.А. Время нахождения в целевом диапазоне гликемии — инструмент оценки качества гликемического контроля при сахарном диабете / Л.А. Суплотова, А.С. Судницына, Н.В. Романова, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, №3. – С. 282-290. – DOI: 10.14341/DM12703.

27. Суплотова, Л.А. Роль показателя времени нахождения в целевом диапазоне (Time in range) в зависимости от метода оценки гликемического контроля при сахарном диабете / Л.А. Суплотова, А.С. Судницына, Т.С. Душина // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24, №4. – С. 247-251. – DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201674.

28. Тарасов, Ю.В. Технологии непрерывного мониторингования гликемии: успехи и перспективы / Ю.В. Тарасов, Ю.И. Филиппов, Е.А. Борисова [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2015. – Т. 61, №4. – С. 54-72. – DOI: 10.14341/probl201561454-72.

29. Климонтов, В.В. Цифровая диабетология: Монография. / Под ред. проф. РАН В.В. Климонтова. – Новосибирск: ИПЦ НГУ, 2022. – 260 с.

30. Черников, А.А. Роль механизмов «метаболической памяти» в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета / А.А. Черников, А.С. Северина, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, №2. – С. 126-134. – DOI: 10.14341/7674.

31. Шабалин, В.В. Распространенность нарушений углеводного обмена и ассоциация с сердечно-сосудистыми заболеваниями в крупном сибирском регионе / В.В. Шабалин, Ю.И. Гринштейн, Р.Р. Руф [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, №5: 4992. – DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4992.

32. Шестакова, М.В. Федеральные клинические рекомендации по помповой инсулинотерапии и непрерывному мониторингованию гликемии у больных сахарным диабетом. ПРОЕКТ / М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров, Ю.И. Филиппов [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2015. – Т. 61, № 6. – С. 55-78. – DOI: 10.14341/probl201561655-78.

33. Эбботт Лэбораториз, ООО. Официальный сайт продукта FreeStyle Libre®. Режим доступа: <https://www.librelinkup.ru>. Ссылка активна 28.04.2023 г.

34. Эбботт Лэбораториз, ООО. Официальный сайт продукта FreeStyle Libre®. Режим доступа: <https://www.libreview.ru>. Ссылка активна 28.04.2023 г.

35. Abraham, SB. Improved Real-World Glycemic Control With Continuous Glucose Monitoring System Predictive Alerts / SB. Abraham, S. Arunachalam, A. Zhong [et al.] // J Diabetes Sci Technol. – 2021. – Vol. 15, N. 1. – P. 91-97. – DOI: 10.1177/1932296819859334.

36. Abusnana, S. Hypoglycaemia Among Insulin-Treated Patients with Diabetes: Evaluation of the United Arab Emirates cohort of the International Operations-Hypoglycaemia Assessment Tool study / S. Abusnana, S. Beshyah, N. Al-Mutawa [et al.] // Sultan Qaboos Univ Med J. – 2018. – Vol. 18, N. 4. – P. 447-454. – DOI: 10.18295/squmj.2018.18.04.004.

37. Al Hayek, A.A. Flash Glucose Monitoring System facilitates sustainable improvements in glycemic control in patients with type 1 diabetes: A 12-month follow-up study in real life / A.A. Al Hayek, A. Alwin Robert, M. A. Al Dawish // *Diabetes & Metabolic Syndrome*. – 2022. – Vol. 16, N. 10. – Article: 102620. – DOI: 10.1016/j.dsx.2022.102620.

38. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2021 // *Diabetes Care*. – 2021 Jan; 44(Suppl 1): S200 – S210. – DOI: 10.2337/dc21-S014. – URL: <https://doi.org/10.2337/dc21-S014> (date of access: 28.04.2023).

39. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes, 2023 / NA. ElSayed, G. Aleppo, VR. Aroda [et al.] // *Diabetes Care*. – 2023. – 46, Suppl 1: S1 – S4. – URL: https://diabetesjournals.org/care/issue/46/Supplement_1 (дата обращения 28.04.2023).

40. Avari, P. Glycemic Variability and Hypoglycemic Excursions With Continuous Glucose Monitoring Compared to Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring in Adults With Highest Risk Type 1 Diabetes / P. Avari, V. Moscardo, N. Jugnee, N. Oliver, M. Reddy // *J Diabetes Sci Technol*. – 2020. – Vol. 14, N. 3. – P. 567-574. – DOI: 10.1177/1932296819867688.

41. Babaya, N. Relationship of continuous glucose monitoring-related metrics with HbA1c and residual β -cell function in Japanese patients with type 1 diabetes / N. Babaya, S. Noso, Y. Hiromine [et al.] // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11, N. 1. – Article: 4006. – DOI: 10.1038/s41598-021-83599-x.

42. Babiker, A. The Effectiveness of Insulin Pump Therapy Versus Multiple Daily Injections in Children With Type 1 Diabetes Mellitus in a Specialized Center in Riyadh / A. Babiker, N. Alammari, A. Aljuraishi [et al.] // *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. – 2022. – Vol. 15. – Article: 11795514221128495. – DOI: 10.1177/11795514221128495.

43. Battelino, T. Continuous glucose monitoring-based time-in-range using insulin glargine 300 units/ml versus insulin degludec 100 units/ml in type 1 diabetes:

The head-to-head randomized controlled InRange trial / T. Battelino, T. Danne, SV. Edelman [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2023. – Vol. 25, N. 2. – P. 545-555. – DOI:10.1111/dom.14898.

44. Battelino, T. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range / T. Battelino, T. Danne, RM. Bergenstal, SA. Amiel, R. Beck, T. Biester, E. Bosi, BA. Buckingham, WT. Cefalu, KL. Close, C. Cobelli, E. Dassau, JH. DeVries, KC. Donaghue, K. Dovc, FJ. Doyle, S. Garg, G. Grunberger, S. Heller, L. Heinemann, IB. Hirsch, R. Hovorka, W. Jia, O. Kordonouri, B. Kovatchev, A. Kowalski, L. Laffel, B. Levine, A. Mayorov, C. Mathieu, HR. Murphy, R. Nimri, K. Nørgaard, CG. Parkin, E. Renard, D. Rodbard, B. Saboo, D. Schatz, K. Stoner, T. Urakami, SA. Weinzimer, M. Phillip // *Diabetes Care.* – 2019. - Vol. 42, N. 8. – P. 1593-1603. – DOI: 10.2337/dci19-0028.

45. Bebu, I. Risk Factors for First and Subsequent CVD Events in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study / I. Bebu, D. Schade, B. Braffett [et al.] & DCCT/EDIC Research Group (2020) // *Diabetes Care.* – 2020. – Vol. 43, N. 4. – P. 867-874. – DOI: 10.2337/dc19-2292.

46. Beck, RW. The Association of Biochemical Hypoglycemia with the Subsequent Risk of a Severe Hypoglycemic Event: Analysis of the DCCT Data Set / RW. Beck, RM. Bergenstal, TD. Riddlesworth, C. Kollman // *Diabetes Technol Ther.* – 2019. – Vol. 21, N. 1. – P. 1-5. – DOI: 10.1089/dia.2018.0362.

47. Beck, RW. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c / RW. Beck, RM. Bergenstal, P. Cheng [et al.] // *J Diabetes Sci Technol.* – 2019. – Vol. 13, N. 4. P. 614-626. – DOI: 10.1177/1932296818822496.

48. Benkhadra, K. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis / K. Benkhadra, F. Alahdab, SU. Tamhane [et al.] // *Endocrine.* – 2017. – Vol. 55, N. 1. – P. 77-84. – DOI: 10.1007/s12020-016-1039-x.

49. Bergenstal, RM. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the ambulatory glucose profile

/ RM. Bergenstal, AJ. Ahmann, T. Bailey [et al.] // *J Diabetes Sci Technol.* – 2013. – Vol. 7, N. 2. – P. 562-578. – DOI: 10.1177/193229681300700234.

50. Berry, SE. Human postprandial responses to food and potential for precision nutrition / Sarah E. Berry [et al.] // *Nat Med.* – 2020. - Vol. 26, N. 6. – P. 964-973. – DOI: 10.1038/s41591-020-0934-0.

51. Bertachi, A. Prediction of Nocturnal Hypoglycemia in Adults with Type 1 Diabetes under Multiple Daily Injections Using Continuous Glucose Monitoring and Physical Activity Monitor / A. Bertachi, C. Viñals, L. Biagi [et al.] // *Sensors (Basel).* – 2020. – Vol. 20, N. 6. – Article: 1705. – DOI: 10.3390/s20061705.

52. Blair, J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: the SCIPi RCT / J. Blair, A. McKay, C. Ridyard [et al.] // *Health Technol Assess.* – 2018. – Vol. 22, N. 42. – P. 1-112. – DOI: 10.3310/hta22420.

53. Bohn, B. Impact of physical activity on glycemic control and prevalence of cardiovascular risk factors in adults with type 1 diabetes: a cross-sectional multicenter study of 18,028 patients / B. Bohn, A. Herbst, M. Pfeifer [et al.] // *Diabetes Care.* – 2015. – Vol. 38, N. 8. – P. 1536-1543. – DOI: 10.2337/dc15-0030.

54. Bomholt, T. Glucose variability in maintenance hemodialysis patients with type 2 diabetes: Comparison of dialysis and nondialysis days. *Hemodialysis international* / T. Bomholt, M. Rix, T. Almdal [et al.] // *Hemodial Int.* – 2023. – Vol. 27, N. 2. – P. 126-133. – DOI: 10.1111/hdi.13073.

55. Boughton, CK. Hybrid closed-loop glucose control compared with sensor augmented pump therapy in older adults with type 1 diabetes: an open-label multicentre, multinational, randomised, crossover study / CK. Boughton, S. Hartnell, H. Thabit [et al.] // *Lancet Healthy Longev.* – 2022. – Vol. 3, N. 3. – P. e135-e142. – DOI: 10.1016/S2666-7568(22)00005-8.

56. Boughton, CK. Hybrid closed-loop glucose control with faster insulin aspart compared with standard insulin aspart in adults with type 1 diabetes: A double-blind, multicentre, multinational, randomized, crossover study / C.K. Boughton, S.

Hartnell, H. Thabit [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2021. – Vol. 23, N. 6. – P. 1389-1396. – DOI: 10.1111/dom.14355.

57. Bruen, D. Glucose Sensing for Diabetes Monitoring: Recent Developments / D. Bruen, C. Delaney, L. Florea, D. Diamond // *Sensors (Basel)*. – 2017. – Vol. 17, N. 8. – Article: 1866. – DOI: 10.3390/s17081866.

58. Calhoun, P. Repeated measures random forests (RMRF): Identifying factors associated with nocturnal hypoglycemia / P. Calhoun, R.A. Levine, J. Fan // *Biometrics*. – 2021. – Vol. 77, N. 1. – P. 343-351. – DOI: 10.1111/biom.13284.

59. Cariou, B. Frequency and predictors of confirmed hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus patients in a real-life setting: results from the DIALOG study / B. Cariou, P. Fontaine, E. Eschwege [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2015. – Vol. 41, N. 2. – P. 116-125. – DOI: 10.1016/j.diabet.2014.10.007.

60. Carr, A.L.J. Measurement of Peak C-Peptide at Diagnosis Informs Glycemic Control but not Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes / A.L.J. Carr, R.A. Oram, S.M. Marren [et al.] // *J Endocr Soc.* – 2021. – Vol. 5, N. 10. – Article: bvab127. – DOI: 10.1210/jendso/bvab127.

61. Chan, CL. The role of glycemia in insulin resistance in youth with type 1 and type 2 diabetes / CL. Chan, L. Pyle, R. Morehead [et al.] // *Pediatr Diabetes*. – 2017. – Vol. 18, N. 6. – P. 470-477. – DOI: 10.1111/pedi.12422.

62. Chen, J. Long-term glycemic variability and risk of adverse health outcomes in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis of cohort studies / J. Chen, Q. Yi, Y. Wang [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2022. – Vol. 192. – Article: 110085. – DOI: 10.1016/j.diabres.2022.110085.

63. Christensen, M. Glycemic Variability and Diabetic Neuropathy in Young Adults With Type 1 Diabetes / M.M.B. Christensen, E.E. Hommel, M.E. Jorgensen [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 11. – Article: 644. – DOI: 10.3389/fendo.2020.00644.

64. Christiansen, MP. Accuracy of a Fourth-Generation Subcutaneous Continuous Glucose Sensor / MP. Christiansen, SK. Garg, R. Brazg [et al.] // *Diabetes Technol Ther.* – 2017. – Vol. 19, N. 8. – P. 446-456. – DOI: 10.1089/dia.2017.0087.

65. Clarke, WL. Reduced Awareness of Hypoglycemia in Adults With IDDM: A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms / WL. Clarke, DJ. Cox, LA. Gonder-Frederick // *Diabetes Care*. – 1995. – Vol. 18, N. 4. – P. 517-522. – DOI: 10.2337/diacare.18.4.517.

66. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory – 3rd Edition, corrected / CLSI document EP28A3CE. – Wayne, Pennsylvania, USA. – 2010. – Vol. 28, N. 3. – P. 1-72. – ISBN: 1-56238-682-4. – URL: <https://clsi.org/standards/products/method-evaluation/documents/ep28/> (date of access: 28.04.2023).

67. Contreras, I. Artificial Intelligence for Diabetes Management and Decision Support: Literature Review / I. Contreras, J. Vehi // *J Med Internet Res*. – 2018. – Vol. 20, N. 5. – Article: e10775. – DOI: 10.2196/10775.

68. Cosentino, F. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / F. Cosentino, PJ. Grant, V. Aboyans [et al.] // *Eur Heart J*. – 2020. Vol. 41, N. 2. – P. 255-323. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486.

69. Danne, T. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring / T. Danne, R. Nimri, T. Battelino, RM. Bergenstal, KL. Close, JH. DeVries, S. Garg, L. Heinemann, I. Hirsch, SA. Amiel, R. Beck, E. Bosi, B. Buckingham, C. Cobelli, E. Dassau, FJ. Doyle, S. Heller, R. Hovorka, W. Jia, T. Jones, O. Kordonouri, B. Kovatchev, A. Kowalski, L. Laffel, D. Maahs, HR. Murphy, K. Nørgaard, CG. Parkin, E. Renard, B. Saboo, M. Scharf, WV. Tamborlane, SA. Weinzimer, M. Phillip // *Diabetes Care*. – 2017. – Vol. 40, N. 12. P. 1631-1640. – DOI: 10.2337/dc17-1600.

70. DCCT/EDIC research group. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study // *The lancet. Diabetes & Endocrinology*. – 2014. – Vol. 2, N. 10. P. 793-800. – DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70155-X.

71. DeVries, JH. Day-to-day fasting self-monitored blood glucose variability is associated with risk of hypoglycaemia in insulin-treated patients with type 1 and type 2 diabetes: A post hoc analysis of the SWITCH Trials / JH. DeVries, TS. Bailey, A. Bhargava [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2019. – Vol. 21, N. 3. – P. 622-630. – DOI: 10.1111/dom.13565.

72. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Houlden RL. Introduction // *Can J Diabetes.* – 2018. – 42, Suppl 1. – P. S1-S5. – DOI: 10.1016/j.jcjd.2017.10.001.

73. Diabetes Control and Complications Trial Research Group et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *The New England journal of medicine.* – 1993. – Vol. 329, N. 14. – P. 977-986. – DOI: 10.1056/NEJM199309303291401.

74. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy / Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, JM. Lachin, S. Genuth, P. Cleary, MD. Davis, DM. Nathan // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 342, N. 6. – P. 381-389. – DOI: 10.1056/NEJM200002103420603.

75. DuBose, SN. Continuous Glucose Monitoring Profiles in Healthy, Nondiabetic Young Children // S.N. DuBose, L.G. Kanapka, B. Bradfield [et al.] // *Journal of the Endocrine Society.* – 2022. – Vol. 6, N6. – Article: bvac060. – DOI: 10.1210/jendso/bvac060.

76. Edelman, SV. Clinical Implications of Real-time and Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring / S.V. Edelman, N.B. Argento, J. Pettus, I.B. Hirsch // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41, N. 11. – P. 2265-2274. – DOI: 10.2337/dc18-1150.

77. El Malahi, A. Relationship Between Time in Range, Glycemic Variability, HbA1c, and Complications in Adults With Type 1 Diabetes Mellitus / A. El Malahi,

ME. Van, S. Charleer [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2022. – Vol. 107, N. 2. – P. e570-e581. – DOI: 10.1210/clinem/dgab688.

78. Faul, F. *G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences* / F. Faul, E. Erdfelder, A.G. Lang, A. Buchner // *Behav Res Methods.* – 2007. – Vol. 39, N. 2. – P. 175-191. – DOI: 10.3758/bf03193146.

79. Fishel, B.M. *Time in Range and Pregnancy Outcomes in People with Diabetes Using Continuous Glucose Monitoring* / B.M. Fishel, C. J.A.A. Ashby, D. Ghafir [et al.] // *Am J Perinatol.* – 2023. – Vol. 40, N. 5. – P. 461-466. – DOI: 10.1055/a-1904-9279.

80. Flach P. *Machine learning: the art and science of algorithms that make sense of data* / P.Flach // Cambridge: Cambridge University Press. – 2012. - DOI: 10.1017/CBO9780511973000.001.

81. Galindo, RJ. *Continuous glucose monitoring: The achievement of 100 years of innovation in diabetes technology* / RJ. Galindo, G. Aleppo // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2020. – Vol. 170. – Article: 108502. – DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108502.

82. Gao, Y. *Effects of flash glucose monitoring on glycemic control in participants with diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials* / Y. Gao, M. Zhou, X. Xu, WY. Chen // *J Diabetes Complications.* – 2022. – Vol. 36, N. 11. – Article: 108314. – DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108314.

83. Gerbaud, E. *Glycemic variability is a powerful independent predictive factor of midterm major adverse cardiac events in patients with diabetes with acute coronary syndrome* / E. Gerbaud, R. Darier, M. Montaudon [et al.] // *Diabetes Care.* – 2019. – Vol. 42. – P. 674-681.

84. Gibb, FW. *Preserved C-peptide secretion is associated with fewer low-glucose events and lower glucose variability on flash glucose monitoring in adults with type 1 diabetes* / FW. Gibb, JA. McKnight, C. Clarke, MWJ. Strachan // *Diabetologia.* – 2020. – Vol. 63, N. 5. – P. 906-914. – DOI: 10.1007/s00125-020-05099-3.

85. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/l, Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. – 2017. – Vol. 40, N. 1. – P. 155-157. – DOI: 10.2337/dc16-2215.

86. Gokulakrishnan, K. Relationship of body fat with insulin resistance and cardiometabolic risk factors among normal glucose-tolerant subjects / K. Gokulakrishnan, M. Deepa, F. Monickaraj, V. Mohan // *J Postgrad Med*. - 2011. – Vol. 57, N. 3. – Article: 184e8. – DOI: 10.4103/0022-3859.85200.

87. Goldenberg, RM. Effect of insulin degludec versus insulin glargine U100 on time in range: SWITCH PRO, a crossover study of basal insulin-treated adults with type 2 diabetes and risk factors for hypoglycaemia / RM. Goldenberg, VR. Aroda, LK. Billings [et al.] // *Diabetes Obes Metab*. – 2021. – Vol. 23, N. 11. – P. 2572-2581. – DOI: 10.1111/dom.14504.

88. González-Rodríguez, M. Postprandial glycaemic response in a non-diabetic adult population: the effect of nutrients is different between men and women / M. González-Rodríguez, M. Pazos-Couselo, JM. García-López [et al.] // *Nutr Metab (Lond)*. – 2019. – Vol. 16. – Article: 46. – DOI: 10.1186/s12986-019-0368-1.

89. Grabia, M. Prevalence of Metabolic Syndrome in Relation to Cardiovascular Biomarkers and Dietary Factors among Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus / M. Grabia, R. Markiewicz-Żukowska, K. Socha [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, N. 12. – Article: 2435. – DOI: 10.3390/nu14122435.

90. Gradel, AKJ. Factors Affecting the Absorption of Subcutaneously Administered Insulin: Effect on Variability / AKJ. Gradel, T. Porsgaard, J. Lykkesfeldt [et al.] // *J Diabetes Res*. – 2018. - Vol. 2018. – Article: 1205121. – DOI: 10.1155/2018/1205121.

91. Guo, K. Metabolic syndrome associated with higher glycaemic variability in type 1 diabetes: A multicenter cross-sectional study in China / K. Guo, L. Zhang, J. Ye [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2022. – Vol. 13. – Article: 972785. – DOI: 10.3389/fendo.2022.972785.

92. Gupta, SS. Clinical Implications of Lipohypertrophy Among People with Type 1 Diabetes in India / SS. Gupta, KS. Gupta, SS. Gathe [et al.] // *Diabetes Technol Ther.* – 2018. – Vol. 20, N. 7. – P. 483-491. – DOI: 10.1089/dia.2018.0074.

93. Hanefeld, M. Differences in Glycemic Variability Between Normoglycemic and Prediabetic Subjects / M. Hanefeld, S. Sulk, M. Helbig [et al.] // *J Diabetes Sci Technol.* – 2014. – Vol. 8, N. 2. – P. 286-290. – DOI: 10.1177/1932296814522739.

94. Harjutsalo, V. Presence and Determinants of Cardiovascular Disease and Mortality in Individuals With Type 1 Diabetes of Long Duration: The FinnDiane 50 Years of Diabetes Study / V. Harjutsalo, DP. Barlovic, D. Gordin [et al.] // *Diabetes Care.* – 2021. - Vol. 44, N. 8. – P. 1885-1893. – DOI: 10.2337/dc20-2816.

95. Heinemann, L. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial / L. Heinemann, G. Freckmann, D. Ehrmann [et al.] // *Lancet (London, England).* – 2018. – Vol. 391, N. 10128. – P. 1367-1377. – DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30297-6.

96. Heise, T. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Faster-Acting Insulin Aspart versus Insulin Aspart Across a Clinically Relevant Dose Range in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus / T. Heise, K. Stender-Petersen, U. Hövelmann [et al.] // *Clin Pharmacokinet.* – 2017. – Vol. 56, N. 6. – P. 649-660. – DOI: 10.1007/s40262-016-0473-5.

97. Heller, S. A cluster randomised trial, cost-effectiveness analysis and psychosocial evaluation of insulin pump therapy compared with multiple injections during flexible intensive insulin therapy for type 1 diabetes: the REPOSE Trial / S. Heller, D. White, E. Lee [et al.] // *Health Technol Assess.* – 2017. – Vol. 21, N. 20. – P. 1-278. – DOI: 10.3310/hta21200.

98. Henao-Carrillo, DC. Reduction of glycemic variability with Degludec insulin in patients with unstable diabetes / DC. Henao-Carrillo, OM. Muñoz, AM. Gómez [et al.] // *J Clin Transl Endocrinol.* – 2018. - Vol. 12. – P. 8-12. – DOI: 10.1016/j.jcte.2018.03.003.

99. Hidalgo, J.I. Data Based Prediction of Blood Glucose Concentrations Using Evolutionary Methods / J.I. Hidalgo, J.M. Colmenar, G. Kronberger [et al.] // *J Med Syst.* – 2017. – Vol. 41, N. 9. – Article: 142. – DOI: 10.1007/s10916-017-0788-2.
100. Hietala, K. HbA1c variability is associated Bwith an increased risk of retinopathy requiring laser treatment in type 1 diabetes / K. Hietala, J. Wadén, C. Forsblom [et al.] // *Diabetologi.* – 2013. – Vol. 56. – P. 737-745. – DOI: 10.1007/s00125-012-2816-6.
101. Hill, NR. A method for assessing quality of control from glucose profiles / NR. Hill, PC. Hindmarsh, RJ. Stevens [et al.] // *Diabet Med.* – 2007. – Vol. 24, N. 7. – P. 753-758. – DOI: 10.1111/j.1464-5491.2007.02119.x.
102. Hill, N. Normal Reference Range For Mean Tissue Glucose And Glycemic Variability Derived From Continuous Glucose Monitoring For Subjects Without Diabetes In Different Ethnic Groups // N. Hill, S. Nick, P. Choudhary [et al.] // *Diabetes Technol Ther.* – 2011. – Vol. 13, N. 9. – P. 921-928. – DOI: 10.1089/Dia.2010.0247.
103. Holzer, R. Continuous Glucose Monitoring in Healthy Adults-Possible Applications in Health Care, Wellness, and Sports / R. Holzer, W. Bloch, C. Brinkmann [et al.] // *Sensors (Basel).* – 2022. - Vol. 22, N. 5. – Article: 2030. – DOI: 10.3390/s22052030.
104. Hu, Z. Acute glucose fluctuation promotes RAGE expression via reactive oxygen species mediated NF κ B activation in rat podocytes / Z. Hu, W. Fang, Y. Liu, H. Liang, W. Chen, H. Wang // *Mol Med Rep.* – 2021. - Vol. 23, N. 5. – Article: 330. – DOI: 10.3892/mmr.2021.11969.
105. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th edn.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021. – URL: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> (дата обращения 28.04.2023).
106. International Diabetes Federation. *IDF-T1D-Index-Report, 2022.* – URL: <https://diabetesatlas.org/2022-reports/> (дата обращения 28.04.2023).
107. Jagers, J. Association between Intensity Levels of Physical Activity and Glucose Variability among Children and Adolescents with Type 1 Diabetes / J. Jagers,

K. King, T. McKay [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2023. – Vol. 20, N. 2. – Article: 1623. – DOI: 10.3390/ijerph20021623.

108. Jaiswal, M. Association between impaired cardiovascular autonomic function and hypoglycemia in patients with type 1 diabetes // M. Jaiswal, K. McKeon, N. Comment [et al.] // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37, N. 9. – P. 2616-2621. – DOI: 10.2337/dc14-0445.

109. Janez, A. Insulin Therapy in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: a Narrative Review / A. Janez, C. Guja, A. Mitrakou [et al.] // *Diabetes Ther*. – 2020. – Vol. 11, N. 2. – P. 387-409. – DOI: 10.1007/s13300-019-00743-7.

110. Jansen, TJP. Importance of beta cell mass for glycaemic control in people with type 1 diabetes / TJP. Jansen, M. Brom, M. Boss [et al.] // *Diabetologia*. – 2023. – Vol. 66, N. 2. – P. 367-375. – DOI: 10.1007/s00125-022-05830-2.

111. Jensen, MH. Prediction of Nocturnal Hypoglycemia From Continuous Glucose Monitoring Data in People With Type 1 Diabetes: A Proof-of-Concept Study / MH. Jensen, C. Dethlefsen, P. Vestergaard, O. Hejlesen // *J Diabetes Sci Technol*. – 2020. – Vol. 14, N. 2. – P. 250-256. – DOI: 10.1177/1932296819868727.

112. Jeyam, A. SDRNT1BIO Investigators. Clinical Impact of Residual C-Peptide Secretion in Type 1 Diabetes on Glycemia and Microvascular Complications / A. Jeyam, H. Colhoun, S. McGurnaghan [et al.] // *Diabetes Care*. – 2021. – Vol. 44, N. 2. – P. 390-398. – DOI: 10.2337/dc20-0567.

113. Jun, JE. Continuous glucose monitoring defined glucose variability is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetes / JE. Jun, SE. Lee, YB. Lee [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev*. – 2019. – Vol. 35, N. 2. – Article: e3092. – DOI: 10.1002/dmrr.3092.

114. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Factors predictive of severe hypoglycemia in type 1 diabetes: analysis from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized control trial dataset / Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group [et al.] // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34, N. 3. – P. 586-590. – DOI: 10.2337/dc10-1111.

115. Kern, W. Self-reported Hypoglycaemic Events in 2 430 Patients with Insulin-treated Diabetes in the German Sub-population of the HAT Study / W. Kern, A. Holstein, C. Moenninghoff [et al.] // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. – 2017. – Vol. 125, N. 9. – P. 592-597. – DOI: 10.1055/s-0043-112350.

116. Keyu, G. Comparing the effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily insulin injection for patients with type 1 diabetes mellitus evaluated by retrospective continuous glucose monitoring: A real-world data analysis / G. Keyu, L. Jiaqi, Z. Liyin [et al.] // *Front Public Health*. – 2022. – Vol. 25, N. 10. – Article: 990281. – DOI: 10.3389/fpubh.2022.990281.

117. Khan, SG. Hypoglycemia and Cardiac Arrhythmia; Mechanisms, Evidence Base and Current Recommendations / SG. Khan, SH. Mohammed // *Curr Diabetes Rev*. – 2017. – Vol. 13, N. 6. – P. 590-597. – DOI: 10.2174/1573399812666161201155941.

118. Khodve, GB. Artificial Intelligence in Efficient Diabetes Care / GB. Khodve, S. Banerjee // *Curr Diabetes Rev*. – 2022. – DOI: 10.2174/1573399819666220905163940.

119. Kim, S. Physician Knowledge Base: Clinical Decision Support Systems / S. Kim, EH. Kim, HS. Kim // *Yoei Med J*. – 2022. – Vol. 63, N. 1. – P. 8-15. – DOI: 10.3349/ymj.2022.63.1.8.

120. Klimontov, V.V. Glucose variability indices predict the episodes of nocturnal hypoglycemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin / V.V. Klimontov, N.E. Myakina // *Diabetes Metab. Syndr*. – 2017. – Vol. 11, N. 2. – P. 119-124. – DOI: 10.1016/j.dsx.2016.08.023.

121. Klimontov, V.V. Glucose Variability: How Does It Work? / V.V. Klimontov, O.V. Saik, A.I. Korbut // *Int. J. Mol. Sci*. – 2021. – Vol. 22. – Article 7783. – DOI: 10.3390/ijms22157783.

122. Kodama, S. Ability of Current Machine Learning Algorithms to Predict and Detect Hypoglycemia in Patients With Diabetes Mellitus: Meta-analysis / S. Kodama, K. Fujihara, H. Shiozaki [et al.] // *JMIR Diabetes*. – 2021. – Vol. 6, N. 1. – Article: 22458. – DOI: 10.2196/22458.

123. Koivikko, ML. Changes in cardiac repolarisation during spontaneous nocturnal hypoglycaemia in subjects with type 1 diabetes: a preliminary report / ML. Koivikko, T. Kenttä, PI. Salmela [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2017. – Vol. 54, N. 3. – P. 251-256. – DOI: 10.1007/s00592-016-0941-2.
124. Kovatchev, B. Glycemic Variability: Risk Factors, Assessment, and Control / B. Kovatchev // *J Diabetes Sci Technol.* – 2019. – Vol. 13, N. 4. – P. 627-635. – DOI: 10.1177/1932296819826111.
125. Kovatchev, BP. Episodes of severe hypoglycemia in type 1 diabetes are preceded and followed within 48 hours by measurable disturbances in blood glucose / BP. Kovatchev, DJ. Cox, LS. Farhy [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 4287-4292.
126. Kristensen, K. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies / K. Kristensen, LE. Ögge, V. Sengpiel [et al.] // *Diabetologia.* – 2019. – Vol. 62, N. 7. – P. 1143-1153. – DOI: 10.1007/s00125-019-4850-0.
127. Kuroda, N. Relationships between time in range, glycemic variability including hypoglycemia and types of diabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Hyogo Diabetes Hypoglycemia Cognition Complications study / N. Kuroda, Y. Kusunoki, K. Osugi [et al.] // *J Diabetes Investig.* – 2021. – Vol. 12, N. 2. – P. 244-253. – DOI: 10.1111/jdi.13336.
128. Lachin, JM. for the DCCT/EDIC Research Group. Impact of C-Peptide Preservation on Metabolic and Clinical Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial / JM. Lachin, P. McGee, JP. Palmer // *Diabetes.* – 2014. – Vol. 63, N. 2. – P. 739-748. – DOI: 10.2337/db13-0881.
129. Lane, W. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial / W. Lane, TS. Bailey, G. Gerety [et al.] // *JAMA.* – 2017. - Vol. 318, N. 1. – P. 33-44. – DOI: 10.1001/jama.2017.7115.
130. Lartey, A.H. Age- and sex-specific profiles of temporal fasting plasma glucose variability in a population undergoing routine health screening / A.H. Lartey, X.

Li, Z. Li, Q. Zhang, J. Wang // BMC Public Health. – 2021. – Vol. 21, N. 1. – P. 320. – DOI: 10.1186/s12889-021-10367-x.

131. Lee, HO. Moderate diet-induced weight loss is associated with improved insulin sensitivity in middle-aged healthy obese Korean women / HO. Lee, JE. Yim, YS. Kim, R. Choue // Nutr Res Pract. – 2014. – Vol. 8. – P. 469-475. – DOI: 10.4162/nrp.2014.8.4.469.

132. Lee, I. Continuous glucose monitoring systems - Current status and future perspectives of the flagship technologies in biosensor research / I. Lee, D. Probst, D. Klonoff, K. Sode // Biosens Bioelectron. – 2021. – Vol. 181. – Article: 113054. – DOI: 10.1016/j.bios.2021.113054.

133. Li, J. A Novel CGM Metric-Gradient and Combining Mean Sensor Glucose Enable to Improve the Prediction of Nocturnal Hypoglycemic Events in Patients with Diabetes / J. Li, X. Ma, I. Tobore [et al.] // J Diabetes Res. – 2020. – Vol. 2020. – Article: 8830774. – DOI: 10.1155/2020/8830774.

134. Liang, Z. Mining associations between glycemic variability in awake-time and in-sleep among non-diabetic adults / Z. Liang // Front Med Technol. – 2022. - Vol. 4. – Article: 1026830. – DOI: 10.3389/fmedt.2022.1026830.

135. Lin, YK. Impaired awareness of hypoglycemia continues to be a risk factor for severe hypoglycemia despite the use of continuous glucose monitoring system in type 1 diabetes / YK. Lin, M. Hung, A. Sharma [et al.] // Endocr Pract. – 2019. – Vol. 25, N. 6. – P. 517-525. – DOI: 10.4158/EP-2018-0527.

136. Lin, YK. Associations Between the Time in Hypoglycemia and Hypoglycemia Awareness Status in Type 1 Diabetes Patients Using Continuous Glucose Monitoring Systems / YK. Lin, D. Groat, O. Chan [et al.] // Diabetes Technol Ther. – 2020. – Vol. 22, N. 11. – P. 787-793. – DOI: 10.1089/dia.2020.0016.

137. Lind, M. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial / M. Lind, W. Polonsky, IB. Hirsch [et al.] // JAMA. – 2017. – Vol. 317, N. 4. – P. 379-387. – DOI: 10.1001/jama.2016.19976.

138. Ling, QC. Value of Capillary Glucose Profiles in Assessing Risk of Nocturnal Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Based on Continuous Glucose Monitoring / Q. Ling, J. Lu, X. Li, C. Qiao, D. Zhu, Y. Bi // *Diabetes Ther.* – 2020. – Vol. 11. – P. 915-925. – DOI: 10.1007/s13300-020-00787-0.

139. Lipsky, LM. Glycemic control and variability in association with body mass index and body composition over 18 months in youth with type 1 diabetes / LM. Lipsky, B. Gee, A. Liu, TR. Nansel // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2016. – Vol. 120. – P. 97-103. – DOI: 10.1016/j.diabres.2016.07.028.

140. Liu, W. Preserved C-peptide secretion is associated with higher time in range (TIR) on intermittently scanned continuous glucose monitoring in Chinese adults with type 1 diabetes / W. Liu, Y. Ma, X. Cai, Y. Zhu, M. Zhang, J. Li, J. Chen, D. Shi, L. Ji // *Endocrine connections.* – 2022. – Vol. 11, N. 11. – Article: e220244. – DOI: 10.1530/EC-22-0244.

141. Lu, J. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes / J. Lu, X. Ma, J. Zhou [et al.] // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41, N. 11. – P. 2370-2376. – DOI: 10.2337/dc18-1131.

142. Lu, J. Glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring and the risk of diabetic retinopathy in latent autoimmune diabetes of the adult and type 2 diabetes / J. Lu, X. Ma, L. Zhang [et al.] // *J Diabetes Investig.* – 2019. – Vol. 10, N. 3. – P. 753-759. – DOI: 10.1111/jdi.12957.

143. Lu, J. Time in Range in Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study / J. Lu, C. Wang, Y. Shen [et al.] // *Diabetes Care.* – 2021. – Vol. 44, N. 2. – P. 549-555. – DOI: 10.2337/dc20-1862.

144. Lu, J. Time in Range Is Associated with Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes / J. Lu, X. Ma, Y. Shen [et al.] // *Diabetes Technol Ther.* – 2020. – Vol. 22, N. 2. – P. 72-78. – DOI: 10.1089/dia.2019.0251.

145. Lupoli, R. Postprandial Glucose Control in Type 1 Diabetes: Importance of the Gastric Emptying Rate / R. Lupoli, F. Pisano, B. Capaldo // *Nutrients*. - 2019. – Vol. 11, N. 7. – Article. 1559. – DOI: 10.3390/nu11071559.

146. Lv, W. Factors Associated with Adherence to Self-Monitoring of Blood Glucose Among Young People with Type 1 Diabetes in China: A Cross-Sectional Study / W. Lv, J. Luo, Q. Long [et al.] // *Patient Prefer Adherence*. – 2021. – Vol. 15. – P. 2809-2819. – DOI: 10.2147/PPA.S340971.

147. Ma, C. Effect of sample size and the traditional parametric, nonparametric, and robust methods on the establishment of reference intervals: Evidence from real world data / C. Ma, X. Wang, L. Xia [et al.] // *Clin Biochem*. – 2021. – Vol. 92. – P. 67-70. – DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2021.03.006.

148. Mader, JK. Controlling glycemic variability in people living with type 1 diabetes receiving insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) / JK. Mader, S. Götz, S. Bilz, P. Bramlage, T. Danne // *BMJ Open Diabetes Res Care*. – 2022. – Vol. 10, N. 4. – Article: 002898. – DOI: 10.1136/bmjdr-2022-002898.

149. Maiorino, M. The Effects of Subcutaneous Insulin Infusion Versus Multiple Insulin Injections on Glucose Variability in Young Adults with Type 1 Diabetes: The 2-Year Follow-Up of the Observational METRO Study / M.I. Maiorino, G. Bellastella, O. Casciano [et al.] // *Diabetes Technol Ther*. – 2018. – Vol. 20, N. 2. – P. 117-126. – DOI: 10.1089/dia.2017.0334.

150. Manohar, C. The effect of walking on postprandial glycemic excursion in patients with type 1 diabetes and healthy people / C. Manohar, JA. Levine, DK. Nandy [et al.] // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, N. 12. P. 2493-2499. – DOI: 10.2337/dc11-2381.

151. Marcus, Y. Improving blood glucose level predictability using machine learning / Y. Marcus, R. Eldor, M. Yaron [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev*. – 2020. – Vol. 36, N. 8. – Article: 3348. – DOI: 10.1002/dmrr.3348.

152. Martens, T. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: A Randomized

Clinical Trial / T. Martens, R.W. Beck, R. Bailey [et al.] // JAMA. – 2021. – Vol. 325, N. 22. – P. 2262-2272. – DOI: 10.1001/jama.2021.7444.

153. Martin, CL., DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study / CL. Martin, JW. Albers, R. Pop-Busui, DCCT/EDIC Research Group // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37, N. 1. – P. 31-38. – DOI: 10.2337/dc13-2114.

154. Matsushita, Y. The fluctuation in sympathetic nerve activity around wake-up time was positively associated with not only morning but also daily glycemic variability in subjects with type 2 diabetes // Y. Matsushita, Y. Takata, R. Kawamura [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pr. – 2019. – Vol. 152. – P. 1-8. – DOI: 10.1016/j.diabres.2019.04.029.

155. Mayo, M. Glycemic-aware metrics and oversampling techniques for predicting blood glucose levels using machine learning / M. Mayo, L. Chepulis, RG. Paul // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, N. 12. – Article: e0225613. – DOI: 10.1371/journal.pone.0225613.

156. Mazze, RS. Characterizing glucose exposure for individuals with normal glucose tolerance using continuous glucose monitoring and ambulatory glucose profile analysis / RS. Mazze, E. Strock, D. Wesley [et al.] // Diabetes Technol Ther. – 2008. – Vol. 10, N. 3. – P. 149-159. – DOI: 10.1089/dia.2007.0293.

157. McCarthy, O. Pancreatic β -Cell Function Is Associated with Augmented Counterregulation to In-Exercise Hypoglycemia in Type 1 Diabetes / O. McCarthy, J. Pitt, M.L. Eckstein [et al.] // Med Sci Sports Exerc. – 2021. – Vol. 53, N. 7. – P. 1326-1333. – DOI: 10.1249/MSS.0000000000002613.

158. Medtronic Inc. Официальный сайт продукта Medtronic. – URL: <https://www.medtronic-diabetes.com/ru-RU/carelink> (дата обращения 28.04.2023).

159. Meek, CL. & CONCEPTT Collaborative Group. Novel Biochemical Markers of Glycemia to Predict Pregnancy Outcomes in Women With Type 1 Diabetes / CL. Meek, D. Tundidor, D.S. Feig [et al.] // Diabetes Care. – 2021. – Vol. 44, N. 3. – P. 681-689. – DOI: 10.2337/dc20-2360.

160. Michael, MW. β -Cell Function and the Development of Diabetes-Related Complications in the Diabetes Control and Complications Trial / MW. Steffes, S. Sibley, M. Jackson, W. Thomas // *Diabetes Care*. – 2003. - Vol. 26, N. 3. – P. 832-836. – DOI: 10.2337/diacare.26.3.832.

161. Mirshekarian, S. Using LSTMs to learn physiological models of blood glucose behavior / S. Mirshekarian, R. Bunescu, C. Marling, F. Schwartz // *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. – 2017. – Vol. 2017. P. 2887-2891. – DOI: 10.1109/EMBC.2017.8037460.

162. Monnier, L. Glucose variability and diabetes complications: Risk factor or biomarker? Can we disentangle the "Gordian Knot"? / L. Monnier, C. Colette, D. Owens // *Diabetes Metab*. – 2021. – Vol. 47, N. 3. Article: 101225. – DOI: 10.1016/j.diabet.2021.101225.

163. Monnier, LO. Glycaemic variabilities: Key questions in pursuit of clarity / L.O. Monnier, D. Owens, C. Colette, F. Bonnet // *Diabetes Metab*. – 2021. – Vol. 47, N. 6. – Article: 101283. – DOI: 10.1016/j.diabet.2021.101283.

164. Moser, O. Bolus insulin dose depends on previous-day race intensity during 5 days of professional road-cycle racing in athletes with type 1 diabetes: A prospective observational study / O. Moser, M. Dietrich, O. McCarthy [et al.] // *Diabetes Obes Metab*. – 2020. – Vol. 22, N. 10. – P. 1714-1721. – DOI: 10.1111/dom.14083.

165. Mosquera-Lopez, C. Leveraging a Big Dataset to Develop a Recurrent Neural Network to Predict Adverse Glycemic Events in Type 1 Diabetes / C. Mosquera-Lopez, R. Dodier, N. Tyler [et al.] // *IEEE J Biomed Health Inform*. – 2019. – Vol. 10. – Article: 1109. – DOI: 10.1109/JBHI.2019.2911701.

166. Mosquera-Lopez, C. Modeling risk of hypoglycemia during and following physical activity in people with type 1 diabetes using explainable mixed-effects machine learning / C. Mosquera-Lopez, K.L. Ramsey, V. Roquemen-Echeverri [et al.] // *Comput Biol Med*. – 2023. – Vol. 155. – Article: 106670. – DOI: 10.1016/j.combiomed.2023.106670.

167. Mosquera-Lopez, C. Predicting and Preventing Nocturnal Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Using Big Data Analytics and Decision Theoretic Analysis / C. Mosquera-Lopez, R. Dodier, NS. Tyler [et al.] // *Diabetes Technol Ther.* – 2020. – Vol. 10. – Article: 1089. – DOI: 10.1089/dia.2019.0458.

168. Mujahid, O. Machine learning techniques for hypoglycemia prediction: Trends and challenges / O. Mujahid, I. Contreras, J. Vehi // *Sensors.* – 2021. – Vol. 21. - P. 546. – DOI: 10.3390/s21020546.

169. Nakamura, T. Effects of insulin degludec and insulin glargine on day-to-day fasting plasma glucose variability in individuals with type 1 diabetes: a multicentre, randomised, crossover study / T. Nakamura, K. Sakaguchi, A. So [et al.] // *Diabetologia.* – 2015. – Vol. 58, N. 9. – P. 2013-2019. – DOI: 10.1007/s00125-015-3648-y.

170. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management // London, 2022. (NICE Guideline, No. 18.). – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555102/> (date of access: 28.04.2023).

171. Noaro, G. Machine-Learning Based Model to Improve Insulin Bolus Calculation in Type 1 Diabetes Therapy / G. Noaro, G. Cappon, M. Vettoretti [et al.] // *IEEE Trans Biomed Eng.* – 2021. – Vol. 68, N. 1. – P. 247-255. – DOI: 10.1109/TBME.2020.3004031.

172. Nomura, K. Glycemic Profiles of Healthy Individuals with Low Fasting Plasma Glucose and HbA1c / K. Nomura, T. Saitoh, GU. Kim, T. Yamanouchi // *ISRN Endocrinol.* – 2011. – Article: 435047. – DOI: 10.5402/2011/435047.

173. Noordam, R. High adiposity is associated with higher nocturnal and diurnal glycaemia, but not with glycemic variability in older individuals without diabetes / R. Noordam, N.C. Huurman, C.A. Wijnsman [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2018. – Vol. 9. – P. 238. – DOI: 10.3389/fendo.2018.00238.

174. Novodvorsky, P. Diurnal differences in risk of cardiac arrhythmias during spontaneous hypoglycemia in young people with type 1 diabetes / P. Novodvorsky, A.

Bernjak, E. Chow [et al.] // *Diabetes Care*. – 2017. – Vol. 40. – P. 655-662. – DOI: 10.2337/dc16-2177.

175. Nyiraty, S. Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Glucose Variability in Patients With Type 1 Diabetes: Is There an Association? / S. Nyiraty, F. Pesei, A. Orosz [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2018. - Vol. 9. – P. 174. – DOI: 10.3389/fendo.2018.00174.

176. Norgaard, K. Efficacy and Safety of Rapid-Acting Insulin Analogs in Special Populations with Type 1 Diabetes or Gestational Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis / K. Norgaard, N. Sukumar, S.B. Rafnsson, P. Saravanan // *Diabetes Ther.* – 2018. – Vol. 9, N. 3. – P. 891-917. – DOI: 10.1007/s13300-018-0411-7.

177. Ohigashi, M. Association of time in range with hemoglobin A1c, glycated albumin and 1,5-anhydro-d-glucitol / M. Ohigashi, K. Osugi, Y. Kusunoki [et al.] // *J Diabetes Investig.* – 2021. – Vol. 12, N. 6. – P. 940-949. – DOI: 10.1111/jdi.13437.

178. Oviedo, S. Minimizing postprandial hypoglycemia in Type 1 diabetes patients using multiple insulin injections and capillary blood glucose selfmonitoring with machine learning techniques / S. Oviedo, I. Contreras, A. Bertachi [et al.] // *Comput Methods Programs Biomed.* – 2019. – Vol. 178. – P. 175-180.

179. Oviedo, S. Risk-based postprandial hypoglycemia forecasting using supervised learning / S. Oviedo, I. Contreras, C. Quirós [et al.] // *Int J Med Inform.* – 2019. – Vol. 126. – P. 1-8. – DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2019.03.008.

180. Parr, E. Effects of Providing High-Fat versus High-Carbohydrate Meals on Daily and Postprandial Physical Activity and Glucose Patterns: a Randomised Controlled Trial / E. Parr, BL. Devlin, MJ. Callahan [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, N. 5. – P. 557. – DOI: 10.3390/nu10050557.

181. Parry, SA. Short-term, high-fat overfeeding impairs glycaemic control but does not alter gut hormone responses to a mixed meal tolerance test in healthy, normal-weight individuals / SA. Parry, JR. Smith, TR. Corbett [et al.] // *Br J Nutr.* – 2017. – Vol. 117. – P. 48-55. – DOI: 10.1017/S0007114516004475.

182. Pedersen-Bjergaard, U. Comparison of treatment with insulin degludec and glargine U100 in patients with type 1 diabetes prone to nocturnal severe hypoglycaemia:

The HypoDeg randomized, controlled, open-label, crossover trial / U. Pedersen-Bjergaard, RM. Agesen, JMB. Brøsen [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2022. – Vol. 24, N. 2. – P. 257-267. – DOI: 10.1111/dom.14574.

183. Pérez-Pevida, B. Discriminatory ability of anthropometric measurements of central fat distribution for prediction of post-prandial hyperglycaemia in patients with normal fasting glucose: the DICAMANO Study / B. Pérez-Pevida, JM. Núñez-Córdoba, S. Romero [et al.] // *J Transl Med.* – 2019. – Vol. 17, N. 1. – Article: 48. – DOI: 10.1186/s12967-019-1787-5.

184. Picconi, F. Retinal neurodegeneration in patients with type 1 diabetes mellitus: the role of glycemic variability / F. Picconi, M. Parravano, D. Ylli [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2017. – Vol. 54, N. 5. – P. 489-497. – DOI: 10.1007/s00592-017-0971-4.

185. Rajaie, S. Moderate replacement of carbohydrates by dietary fats affects features of metabolic syndrome: a randomized crossover clinical trial / S. Rajaie, L. Azadbakht, M. Khazaei [et al.] // *Nutrition.* – 2014. – Vol. 30. – P. 61-68. – DOI: 10.1016/j.nut.2013.06.011.

186. Ranjan, AG. Improved Time in Range Over 1 Year Is Associated With Reduced Albuminuria in Individuals With Sensor-Augmented Insulin Pump-Treated Type 1 Diabetes / AG. Ranjan, SV. Rosenlund, TW. Hansen [et al.] // *Diabetes Care.* – 2020. – Vol. 43, N. 11. – P. 2882-2885. – DOI: 10.2337/dc20-0909.

187. Rasmussen, L. Diet and Healthy Lifestyle in the Management of Gestational Diabetes Mellitus / L. Rasmussen, CW. Poulsen, U. Kampmann [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, N. 10. – Article: 3050. – DOI: 10.3390/nu12103050.

188. Reddy, M. A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia / M. Reddy, N. Jugnee, LA. El [et al.] // *Diabet Med.* – 2018. – Vol. 35, N. 4. – P. 483-490. – DOI: 10.1111/dme.13561.

189. Reno, CM. Severe Hypoglycemia-Induced Fatal Cardiac Arrhythmias Are Mediated by the Parasympathetic Nervous System in Rats / CM. Reno, J. Bayles, Y.

Huang [et al.] // *Diabetes*. – 2019. – Vol. 68, N. 11. – P. 2107-2119. – DOI: 10.2337/db19-0306.

190. Reno, CM. Severe hypoglycemia-induced sudden death is mediated by both cardiac arrhythmias and seizures / CM. Reno, A. Skinner, J. Bayles [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. – 2018. – Vol. 315, N. 2. – P. E240-E249. – DOI: 10.1152/ajpendo.00442.2017.

191. Riddlesworth, T. Hypoglycemic Event Frequency and the Effect of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes Using Multiple Daily Insulin Injections / T. Riddlesworth, D. Price, N. Cohen // *Diabetes Ther*. – 2017. – Vol. 8, N. 4. – P. 947-951. – DOI: 10.1007/s13300-017-0281-4.

192. Rodbard, D. Continuous glucose monitoring metrics (Mean Glucose, time above range and time in range) are superior to glycated haemoglobin for assessment of therapeutic efficacy / D. Rodbard // *Diabetes Obes Metab*. – 2023. – Vol. 25, N. 2. – P. 596-601. – DOI: 10.1111/dom.14906.

193. Rodbard, D. Glucose Time In Range, Time Above Range, and Time Below Range Depend on Mean or Median Glucose or HbA1c, Glucose Coefficient of Variation, and Shape of the Glucose Distribution / D. Rodbard // *Diabetes Technol Ther*. – 2020. – Vol. 22, N. 7. – P. 492-500. – DOI: 10.1089/dia.2019.0440.

194. Rodríguez-Rodríguez, I. On the Possibility of Predicting Glycaemia 'On the Fly' with Constrained IoT Devices in Type 1 Diabetes Mellitus Patients / I. Rodríguez-Rodríguez, J.V. Rodríguez, I. Chatzigiannakis [et al.] // *Sensors (Basel)*. – 2019. – Vol. 19, N. 20. – Article: 4538. – DOI: 10.3390/s19204538.

195. Rodríguez-Rodríguez, I. Utility of Big Data in Predicting Short-Term Blood Glucose Levels in Type 1 Diabetes Mellitus Through Machine Learning Techniques / I. Rodríguez-Rodríguez, I. Chatzigiannakis, J.V. Rodríguez [et al.] // *Sensors (Basel)*. – 2019. – Vol. 19, N. 20. – Article: 4482. – DOI: 10.3390/s19204482.

196. Roglic, G. WHO Global report on diabetes: A summary / G. Roglic // *Int J Non-Commun Dis*. - 2016. - Vol. 1. – P. 3-8. – DOI: 10.4103/2468-8827.184853.

197. Rosa, L.C.G.F.D. HbA1c variability and long-term glycemic control are linked to diabetic retinopathy and glomerular filtration rate in patients with type 1

diabetes and multiethnic background / L.C.G.F.D. Rosa, L. Zajdenverg, D. Souto, J. Dantas [et al.] // *J Diabetes Complications*. – 2019. – Vol. 33, N. 9. – P. 610-615. – DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2019.05.022.

198. Rudijanto, A. Indonesia Cohort of IO HAT Study to Evaluate Diabetes Management, Control, and Complications in Retrospective and Prospective Periods Among Insulin-Treated Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes / A. Rudijanto, MR. Saraswati, E. Yunir [et al.] // *Acta Med Indones*. 2018. – 50, N. 1. – P. 26-37.

199. Saik, O.V. Hypoglycemia, Vascular Disease and Cognitive Dysfunction in Diabetes: Insights from Text Mining-Based Reconstruction and Bioinformatics Analysis of the Gene Networks / O. Saik, V.V. Klimontov // *Int. J. Mol. Sci*. – 2021. – Vol. 22. – Article: 12419. – DOI: 10.3390/ijms222212419.

200. Sartore, G. Association between glucose variability as assessed by continuous glucose monitoring (CGM) and diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes / G. Sartore, N.C. Chilelli, S. Burlina, A. Lapolla // *Acta Diabetol*. – 2013. – Vol. 50, N. 3. – P. 437-442. – DOI: 10.1007/s00592-013-0459-9.

201. Sasaki, R. Association of waist circumference and body fat weight with insulin resistance in male subjects with normal body mass index and normal glucose tolerance / R. Sasaki, Y. Yano, T. Yasuma [et al.] // *Intern Med*. – 2016. – Vol. 55, N. 11. – Article: 1425e32. – DOI: 10.2169/internalmedicine.55.4100.

202. Schubert-Olesen, O. Continuous Glucose Monitoring and Physical Activity / O. Schubert-Olesen, J. Krøge, T. Siegmund [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2022. – Vol. 19, N. 19. – Article: 12296. – DOI: 10.3390/ijerph191912296.

203. Sengoku, Y. Continuous glucose monitoring during a 100-km race: a case study in an elite ultramarathon runner / Y. Sengoku, K. Nakamura, H. Ogata [et al.] // *Int J Sports Physiol Perform*. – 2015. – Vol. 10, N. 1. – P. 124-127. – DOI: 10.1123/ijsp.2013-0493.

204. Seo, W. A machine-learning approach to predict postprandial hypoglycemia / W. Seo, Y.B. Lee, S. Lee [et al.] // *BMC Med Inform Decis Mak*. – 2019. – Vol. 19, N. 1. – P. 210. – DOI: 10.1186/s12911-019-0943-4.

205. Shah VN. Continuous Glucose Monitoring Profiles in Healthy Nondiabetic Participants: A Multicenter Prospective Study / VN. Shah, SN. DuBose, Z. Li [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2019. – Vol. 104, N. 10. – P. 4356-4364. – DOI: 10.1210/jc.2018-02763.

206. Shah, Z. Association of glycemic variability and hypoglycemia with distal symmetrical polyneuropathy in adults with type 1 diabetes / Z. Shen, H. Jiang, R. Huang [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, N. 1. – Article: 22875. – DOI: 10.1038/s41598-021-02258-3.

207. Siamashvili, M. Nocturnal hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: An update on prevalence, prevention, pathophysiology and patient awareness / M. Siamashvili, HA. Davis, SN. Davis // *Expert Rev Endocrinol Metab.* – 2021. – Vol. 16. – P. 281-293. – DOI: 10.1080/17446651.2021.1979391.

208. Soupal, J. Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control / J. Soupal, J.Jr. Skrhar, M. Fajmon [et al.] // *Diabetes Technol Ther.* – 2014. – Vol. 16, N. 4. – P. 198-203. – DOI: 10.1089/dia.2013.0205.

209. Sparks, JR. Glycemic variability: Importance, relationship with physical activity, and the influence of exercise / JR. Sparks, EE. Kishman, MA. Sarzynski // *Sports Med Health Sci.* – 2021. – Vol. 3, N. 4. – P. 183-193. – DOI: 10.1016/j.smhs.2021.09.004.

210. Stem, M.S. Glucose variability and inner retinal sensory neuropathy in persons with type 1 diabetes mellitus / M.S. Stem, G.E. Dunbar, G.R. Jackson [et al.] // *Eye (London, England).* – 2016. - Vol. 30, N. 6. – P. 825-832. – DOI: 10.1038/eye.2016.48.

211. Stephenson, JM. Is autonomic neuropathy a risk factor for severe hypoglycaemia? The EURODIAB IDDM Complications Study / JM. Stephenson, P. Kempler, PC. Perin, JH. Fuller // *Diabetologia.* – 1996. – Vol. 39, N. 11. – P. 1372-1376. – DOI: 10.1007/s001250050585.

212. Tan, NC. & IO HAT Investigator group. Self-reported hypoglycaemia in insulin-treated patients with diabetes mellitus: results from the Singapore cohort of the

International Operations Hypoglycaemia Assessment Tool study / NC. Tan, SY. Goh, EY. Khoo [et al.] & IO HAT Investigator group // Singapore Medical Journal. – 2020. – Vol. 61, N. 3. – P. 129-136. – DOI: 10.11622/smedj.2019081.

213. Tauschmann, M. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial / M. Tauschmann, H. Thabit, L. Bally [et al.] // Lancet. – 2018. – Vol. 392, N. 10155. – P. 1321-1329. – DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31947-0.

214. Thorens, B. Neural regulation of pancreatic islet cell mass and function / B. Thorens // Diabetes Obes Metab. – 2014. – Vol.16, Suppl. 1. – P. 87-95. – DOI: 10.1111/dom.12346

215. Trout, K. Increased Protein with Decreased Carbohydrate Intake Reduces Postprandial Blood Glucose Levels in Women with Gestational Diabetes: The iPRO Study / K. Trout, C.W. Compher, C. Dolin [et al.] // Womens Health Rep (New Rochelle). – 2022. – Vol. 3, N. 1. – P. 728-739. – DOI: 10.1089/whr.2022.0012.

216. Tsihklaki, S. Type 1 Diabetes Hypoglycemia Prediction Algorithms: Systematic Review / S. Tsihklaki, L. Koumakis, M. Tsiknakis // JMIR Diabetes. – 2022. – Vol. 7, N. 3. – Article: e34699. – DOI: 10.2196/34699.

217. Tundidor, D. CONCEPTT Collaborative Group. Continuous Glucose Monitoring Time-in-Range and HbA_{1c} Targets in Pregnant Women with Type 1 Diabetes / D. Tundidor, C.L. Meek, J. Yamamoto [et al.] // Diabetes Technol Ther. – 2021. – Vol. 23, N. 10. – P. 710-714. – DOI: 10.1089/dia.2021.0073.

218. Umpierrez, GE. Diabetes Technology Update: Use of Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitoring in the Hospital / GE. Umpierrez, DC. Klonoff // Diabetes Care. – 2018. – Vol. 41, N. 8. – P. 1579-1589. – DOI: 10.2337/dci18-0002.

219. Umpierrez, G.E. Glycemic Variability: How to Measure and Its Clinical Implication for Type 2 Diabetes / G.E. Umpierrez, B.P. Kovatchev // Am J Med Sci. – 2018. – Vol. 356, N. 6. – P. 518-527. – DOI: 10.1016/j.amjms.2018.09.010

220. Vaduva, C. Analysis of chronic kidney disease – associated glycemic variability in patients with type 2 diabetes using continuous glucose monitoring system /

C. Vaduva, S. Popa, M. Mota, E. Mota // Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. – 2013. – Vol. 20. – P. 315-322.

221. Vehi, J. Prediction and prevention of hypoglycaemic events in type-1 diabetic patients using machine learning / J. Vehi, I. Contreras, S. Oviedo [et al.] // Health Informatics J. – 2020. – Vol. 26, N. 1. – P. 703-718. – DOI: 10.1177/1460458219850682.

222. Vigersky, R.A. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes / R.A. Vigersky, C. McMahon // Diabetes Technol Ther. – 2019. – Vol. 21, N. 2. – P. 81-85. – DOI: 10.1089/dia.2018.0310.

223. Villena, G.W. The Progress of Glucose Monitoring-A Review of Invasive to Minimally and Non-Invasive Techniques, Devices and Sensors / G.W. Villena, A.T. Mobashsher, A. Abbosh // Sensors (Basel). – 2019. – Vol. 19, N. 4. – Article: 800. – DOI: 10.3390/s19040800.

224. Vu, L. Predicting Nocturnal Hypoglycemia from Continuous Glucose Monitoring Data with Extended Prediction Horizon / L. Vu, S. Kefayati, T. Idé [et al.] // AMIA Annu Symp Proc. – 2020. – Vol. 2019. – P. 874-882.

225. Wadén, J. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes / J. Wadén, C. Forsblom, L.M. Thorn [et al.] // Diabetes. – 2009. – Vol. 58, N. 11. – P. 2649-2655. – DOI: 10.2337/db09-0693.

226. Wakasugi, S. Associations between continuous glucose monitoring derived metrics and diabetic retinopathy and albuminuria in patients with type 2 diabetes / S. Wakasugi, T. Mita, N. Katakami [et al.] // BMJ Open Diabetes Res Care. – 2021. – Vol. 9, N. 1. – Article: e001923. – DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001923.

227. Walker, G.S. HbA_{1c} variability is associated with increased mortality and earlier hospital admission in people with Type 1 diabetes / G.S. Walker, S.G. Cunningham, C.A.R. Sainsbury, G.C. Jones // Diabet Med. – 2017. – Vol. 34, N. 11. – P. 1541-1545. – DOI: 10.1111/dme.13455.

228. Wallace, TM. Use and abuse of HOMA modeling / TM. Wallace, JC. Levy, DR. Matthews // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, N. 6. – P. 1487-1495. – DOI: 10.2337/diacare.27.6.1487.
229. Wang, F. Continuous glucose monitoring in diabetes patients with chronic kidney disease on dialysis: a meta-analysis / F. Wang, D. Wang, XL. Lu [et al.] // *Minerva Endocrinology*. – 2022. – Vol. 47, N. 3. – P. 325-333. – DOI: 10.23736/S2724-6507.20.03284-8.
230. Wang, H. Acute glucose fluctuation induces inflammation and neurons apoptosis in hippocampal tissues of diabetic rats / H. Wang, J. Deng, L. Chen [et al.] // *J Cell Biochem*. – 2021. – Vol. 122, N. 9. – P. 1239-1247. – DOI: 10.1002/jcb.29523.
231. Wang, M. HbA1c: More than just a number / M. Wang, T.M. Hng // *Aust J Gen Pract*. – 2021. – Vol. 50, N. 9. – P. 628-632. – DOI: 10.31128/AJGP-03-21-5866.
232. Wang, Y. Association of time in range with lower extremity atherosclerotic disease in type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study / Y. Wang, J. Lu, Y. Shen [et al.] // *Endocrine*. – 2022. – Vol. 76, N. 3. – P. 593-600. – DOI: 10.1007/s12020-022-03038-3.
233. Ware, J. Randomized Trial of Closed-Loop Control in Very Young Children with Type 1 Diabetes / J. Ware, J.M. Allen, C.K. Boughton [et al.] // *N Engl J Med*. – 2022. – Vol. 386, N. 3. – P. 209-219. – DOI: 10.1056/NEJMoa2111673.
234. Weinstock, RS. T1D Exchange Severe Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes Study Group. Risk Factors Associated With Severe Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes / RS. Weinstock, SN. DuBose, RM. Bergenstal [et al.] // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39, N. 4. – P. 603-610. – DOI: 10.2337/dc15-1426.
235. Wellek, S. Determination of reference limits: statistical concepts and tools for sample size calculation / S. Wellek, K.J. Lackner, C. Jennen-Steinmetz [et al.] // *Clin Chem Lab Med*. – 2014. – Vol. 52, N. 12. – P. 1685-1694. – DOI: 10.1515/cclm-2014-0226.
236. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The

DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39, N. 5. – P. 686-693. – DOI: 10.2337/dc15-1990.

237. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study // *JAMA*. – 2003. – Vol. 16. – P. 2159-2167. – DOI: 10.1001/jama.290.16.2159.

238. Wu, N. Acute blood glucose fluctuation enhances rat aorta endothelial cell apoptosis, oxidative stress and pro-inflammatory cytokine expression in vivo / N. Wu, H. Shen, H. Liu [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2016. – Vol. 15, N. 1. – Article: 109. – DOI: 10.1186/s12933-016-0427-0.

239. World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research involving human subjects (Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the: 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975; 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983; 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989; 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996; 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000; 53rd WMA General Assembly, Washington DC, USA, October 2002 (Note of Clarification added); 55th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 2004 (Note of Clarification added); 59th WMA General Assembly, Seoul, Republic of Korea, October 2008; 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013). – URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (date of access: 23.12.2022).

240. Yang, XJ. Relationship between body fat distribution and insulin resistance, islet b cell function and metabolic disorders in adults / XJ. Yang, XH. Yao, K. Yan [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2013. – Vol. 93, N. 36. – Article: 2867e70.

241. Yapanis, M. Complications of Diabetes and Metrics of Glycemic Management Derived From Continuous Glucose Monitoring / M. Yapanis, S. James, M.E. Craig [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2022. – Vol. 107, N. 6. – P. e2221-e2236. – DOI: 10.1210/clinem/dgac034.

242. Yoon, JE. Poststroke glycemic variability increased recurrent cardiovascular events in diabetic patients / JE. Yoon, JS. Sunwoo, JS. Kim [et al.] // *J Diabetes Complications.* – 2017. – Vol. 31. – P. 390-394.

243. Yu, MG. Residual β cell function and monogenic variants in long-duration type 1 diabetes patients / MG. Yu, HA. Keenan, HS. Shah [et al.] // *J Clin Invest.* – 2019. – Vol. 129, N. 8. – P. 3252-3263. – DOI: 10.1172/JCI127397.

244. Zafar, H. Comprehensive Review on Wearable Sweat-Glucose Sensors for Continuous Glucose Monitoring / H. Zafar, A. Channa, V. Jeoti, G.M. Stojanović // *Sensors (Basel).* – 2022. – Vol. 22, N. 2. – Article: 638. – DOI: 10.3390/s22020638.

245. Zhang, L. Factors associated with glycemic variability in children with type 1 diabetes mellitus based on flash glucose monitoring system / L. Zhang, K. Guo, Y. Xu [et al.] // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2022. – Vol. 47, N. 4. – P. 462-468. – DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210524.

246. Zhang, L. The continuous spectrum of glycaemic variability changes with pancreatic islet function: A multicentre cross-sectional study in China / L. Zhang, K. Guo, Q. Tian [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2022. – Vol. 38, N. 8. – Article: e3579. – DOI: 10.1002/dmrr.3579.

247. Zhou, J. Reference values for continuous glucose monitoring in Chinese subjects / J. Zhou, H. Li, X. Ran [et al.] // *Diabetes Care.* - 2009. – Vol. 32, N. 7. – P. 1188-1193. – DOI:10.2337/dc09-0076.

248. Zhu, T. An Insulin Bolus Advisor for Type 1 Diabetes Using Deep Reinforcement Learning / T. Zhu, K. Li, L. Kuang, P. Herrero, P. Georgiou // *Sensors (Basel, Switzerland).* – 2020. – Vol. 20, N. 18. – Article: 5058. – DOI: 10.3390/s20185058.

249. Zhu, X. The Effect of Physical Activity on Glycemic Variability in Patients With Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled

Trials / X. Zhu, L. Zhao, J. Chen [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2021. – Vol. 12. – Article: 767152. – DOI: 10.3389/fendo.2021.767152.

250. Zinman, B. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2) / B. Zinman, S.P. Marso, N.R. Poulter [et al.] // Diabetologia. – 2018. – Vol. 61, N. 1. – P. 48-57. – DOI: 10.1007/s00125-017-4423-z.