

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

Лаврова Е.А.<sup>1</sup>, Дианов О.А.<sup>1,2</sup>, Мальцев В.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, Тверь, e-mail: kate.lav@yandex.ru;

<sup>2</sup>ГБУЗ Тверской области «Клиническая детская больница № 2», Тверь, e-mail: dianol@mail.ru

Проанализирована вариабельность гликемии у детей с сахарным диабетом 1-го типа по данным ежедневного гликемического профиля при точечном измерении глюкозы крови. Проведен сравнительный анализ различных показателей вариабельности гликемии, используемых при самоконтроле гликемии при помощи глюкометра (таких как коэффициент вариации гликемии (CV), средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), стандартное отклонение (SD), амплитуда колебаний), определены их диагностическая ценность и релевантность. Критерий оценки вариабельности гликемии по коэффициенту вариации гликемии (CV) определен как наиболее информативный показатель. Встречаемость высокой вариабельности гликемии среди детей с сахарным диабетом 1-го типа составила 52,4%. Представленная «Программа для оценки вариабельности суточной гликемии по данным гликемического профиля» позволяет произвести анализ показателей вариабельности гликемии у детей с сахарным диабетом 1-го типа в автоматическом режиме, что делает методику удобной для применения в педиатрической амбулаторной практике. Выделены факторы риска высокой вариабельности гликемии у детей с сахарным диабетом 1-го типа: возраст 5–9 лет, наличие комбинации эпизодов гипо- и гипергликемий в течение суток. При этом отмечено, что высокая вариабельность гликемии не зависит от длительности сахарного диабета 1-го типа и режима инсулинотерапии.

Ключевые слова: вариабельность гликемии, сахарный диабет 1-го типа, дети, факторы риска.

## GLYCEMIC VARIABILITY IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES

Lavrova E.A.<sup>1</sup>, Dianov O.A.<sup>1,2</sup>, Maltsev V.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tver State Medical University, Tver, e-mail: kate.lav@yandex.ru;

<sup>2</sup>clinical children's hospital №2 of Tver region, Tver, e-mail: dianol@mail.ru

The glycemic variability in children with diabetes mellitus was analyzed according to the daily glycemic profile at the point measurement of blood glucose. Pro-conducted a comparative analysis of the various glycemic variability that are used in the self-monitoring of blood glucose using glucometer (the coefficient of variation of glycemia (CV), mean amplitude of mean amplitude glycemic excursion (MAGE), standard deviation (SD), the amplitude of excursion) and determined their diagnostic value and relevance. The criterion of glycemic variability estimation by glycemic variation coefficient (CV) is defined as the most informative indicator. The incidence of high glycemic variability among children with type 1 diabetes was 52.4%. The presented «program to assess the variability of daily glycemia according to the glycemic profile» allows to analyze the indicators of glycemic variability in children with type 1 diabetes in automatic mode, which makes the method convenient for use in pediatric outpatient practice. Risk factors for high glycemic variability in children with type 1 diabetes mellitus (age 5–9 years), the presence of a combination of episodes of hypo- and hyperglycemia during the day were identified. It was noted that the high glycemic variability does not depend on the duration of type 1 diabetes and insulin therapy.

Keywords: glycemic variability, type 1 diabetes mellitus, children, risk factors.

Многочисленные исследования показали эффективность адекватного гликемического контроля в предотвращении долгосрочных осложнений сахарного диабета [1]. Несмотря на это, высокая доля пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) не достигает рекомендуемых целевых показателей гликемии [2].

Хотя давно установлено, что хроническая гипергликемия приводит к формированию макрососудистых осложнений, последствия острых колебаний гликемии менее хорошо изучены. Существует множество показателей вариабельности гликемии, и их количество увеличилось с появлением систем непрерывного мониторинга гликемии, однако далеко не

все можно использовать при более распространенном методе – самоконтроле гликемии через глюкометр [3, 4]. Новые данные поддерживают роль вариабельности гликемии (ВГ) в развитии микро- и макрососудистых осложнений, хотя и являются противоречивыми, отчасти из-за ограничения самоконтроля гликемии, отсутствия консенсуса для измерения ВГ и перспективных данных о результатах [5-7].

**Целью** настоящего исследования явились анализ вариабельности гликемии у детей с сахарным диабетом 1-го типа и выявление факторов риска ее повышения.

### **Материалы и методы**

Проведено комплексное обследование 126 детей (65 девочек и 61 мальчик) с СД1 в возрасте от 5 до 17 лет с длительностью СД1 от 0,5 до 16 лет на базе Эндокринологического центра (для детей и подростков) ГБУЗ Тверской области «Клиническая детская больница № 2». Все дети находились на интенсифицированной инсулинотерапии в режиме многократных инъекций инсулина или постоянной подкожной инфузии инсулина с использованием аналогов инсулина ультракороткого (аспарт, лизпро, глулизин) и пролонгированного (гларгин, детемир) действия.

**Критерии включения в исследование:** информированное согласие пациента или его законного представителя на участие в исследовании; установленный ранее СД1; возраст от 5 лет до 17 лет 11 месяцев 28 дней с длительностью заболевания от 0,5 лет до 16 лет и различной степенью компенсации углеводного обмена на интенсифицированной инсулинотерапии; отсутствие острых респираторных заболеваний на момент обследования.

**Критерии невключения:** отказ от участия в исследовании; возраст моложе 5 лет и старше 18 лет; продолжительность СД1 менее полугода с момента установления диагноза; пациенты палаты ОРИТ; сопутствующие генерализованные или специфические инфекции и пороки развития; наследственные заболевания, декомпенсация СД1 с явлениями кетоацидоза и другие хронические заболевания в стадии суб- и декомпенсации.

Использовали клиничко-anamnestический метод, проводилась оценка следующих показателей: возраст, пол, длительность СД1, среднесуточная доза инсулина, режим введения инсулина. Результаты гликемического профиля оценивались на наличие гипогликемий и гипергликемий. Рассчитывались следующие показатели ВГ по данным ежедневного гликемического профиля на протяжении 3–7 дней: CV (коэффициент вариации), SD (стандартное отклонение), MAGE (средняя амплитуда колебаний гликемии), амплитуда колебаний. По результатам нескольких дней были рассчитаны средние значения указанных показателей, а также MODD (различия суточных средних) по каждому интервалу измерений: утром до завтрака, через 2 часа после завтрака, перед обедом, через 2 часа после обеда, перед ужином, через 2 часа после ужина и перед сном.

Проанализировав показатели ВГ у обследуемых пациентов, за основной приняли коэффициент вариации гликемии (CV), поскольку из всех рассматриваемых он единственный учитывал среднее значение гликемии, при котором происходят колебания уровня глюкозы крови.

В результате полученных данных с учетом вариабельности гликемии по CV были сформированы 2 группы пациентов: I – дети с  $CV < 30\%$  (N=60) и II – с  $CV \geq 30\%$  (N=66). Отступление от принятых градаций было вызвано единичной встречаемостью пациентов с  $CV < 10\%$  и высоким разнообразием значений  $CV > 20\%$ . Так, CV до 10% имел один ребенок, CV 10–20% – 8 детей, CV 20–30% – 51 ребенок и CV более 30% – 66 детей.

Статистическая обработка данных производилась с использованием непараметрических критериев (Манна–Уитни, критерий  $\chi^2$  и корреляционный анализ с оценкой коэффициента корреляции Спирмена). Средние величины представлены в формате медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Различия принимались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждения

Для оптимизации расчетов показателей ВГ нами была разработана программа для электронно-вычислительной машины, которая позволяет на основании данных гликемического профиля пациента произвести вычисления данных показателей [8]. Для этого необходимо ввести значения гликемии из данных гликемического профиля в соответствующее поле и нажать «рассчитать показатели», после чего на экране появятся значения основных показателей ВГ (рис. 1).

В данном приложении можно провести расчёт показателей вариабельности гликемии. Во входную строку необходимо ввести числа, отделённые друг от друга пробелом или табуляцией (разделителем для дробной части является запятая), после чего нажать на кнопку "Рассчитать показатели". После этого результаты будут выведены в текстовые поля в правой части экрана. При необходимости (после проведения расчётов) можно сохранить полученные данные в текстовый файл, нажав на соответствующую кнопку.

Входная строка данных: 6.8 14.5 7.6 5.1 5.3 4.4

Рассчитать показатели

Сохранить результаты в файл

Полученные значения

Среднее значение	7.28
Амплитуда гликемии	10.1
SD	3.73
MAGE	7.3
CV	51%

Информация о процессе работы

Входная строка не содержит ошибок. Все параметры были рассчитаны. Теперь вы можете сохранить результаты в файл.

Рис.1. Программа для расчета показателей вариабельности гликемии

Полученные данные о ВГ различными способами расчета среди пациентов и внутри групп привели к необходимости произвести анализ взаимосвязи исследуемых показателей ВГ.

Высокая связь была между MAGE и амплитудой колебаний – 0,880 ( $p < 0,01$ ), а между MAGE и CV – 0,779 ( $p < 0,01$ ). Наибольшая связь была между SD и амплитудой колебаний ( $r = 0,965$ ). Коэффициент корреляции между CV и амплитудой колебаний составил 0,784 ( $p < 0,01$ ). Следовательно, увеличение амплитуды колебаний может рассматриваться наряду с SD и CV как признак нестабильности гликемии при оценке гликемического профиля пациентов.

Рассматривая основные факторы риска повышения ВГ, провели оценку факторов – возраст пациентов и длительность СД1. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Корреляционная связь вариабельности гликемии с возрастом и длительностью заболевания сахарным диабетом 1-го типа у детей

Показатель	Взаимосвязь с возрастом	Взаимосвязь с длительностью СД1
Амплитуда колебаний	$r = -0,215; p < 0,05$	$r = 0,029; p > 0,05$
CV	$r = -0,285; p < 0,01$	$r = -0,092; p > 0,05$
SD	$r = -0,242; p < 0,01$	$r = 0,118; p > 0,05$
MAGE	$r = -0,275; p < 0,01$	$r = -0,079; p > 0,05$

Все рассмотренные показатели имели отрицательную корреляционную связь с возрастом.

Наибольшую обратную зависимость с возрастом среди рассмотренных показателей имел CV ( $r = -0,285; p < 0,01$ ), указывающий на ожидаемую большую ВГ по CV при уменьшении возраста пациента.

Статистически значимая взаимосвязь с длительностью заболевания среди указанных показателей отсутствовала. Однако CV и MAGE имели отрицательную корреляцию, а амплитуда колебаний и SD – положительную. В связи с этим дополнительно была рассмотрена частота колебаний, т.е. количество пиков/провалов, которая единственная имела слабую, но статистически значимую отрицательную корреляционную связь как с возрастом пациентов ( $r = -0,225; p < 0,05$ ), так и с длительностью СД1 ( $r = -0,177; p < 0,05$ ).

Таким образом, ВГ не зависит от длительности заболевания. Однако частота колебаний уменьшается с возрастом и увеличением продолжительности заболевания.

В медицинской статистике CV оценивают в следующих градациях: если  $CV > 20\%$ , то имеет место сильное разнообразие вариационного ряда; CV от 10 до 20% – среднее разнообразие;  $CV < 10\%$  – слабое разнообразие вариационного ряда [9].

В связи с этим можно сделать заключение, что стандарт CV до 20%, используемый в

статистике, не может быть применим в клинической практики в отношении параметра ВГ, что подтверждает проведенное нами исследование вариабельности гликемии среди большого количества детей с СД1 (свыше 100 человек).

Обнаруженная ранее корреляционная связь зависимости ВГ от возраста оказалась слабой. В связи с этим проведен анализ изменения CV с учетом распределения пациентов по возрастным периодам (рис. 2).

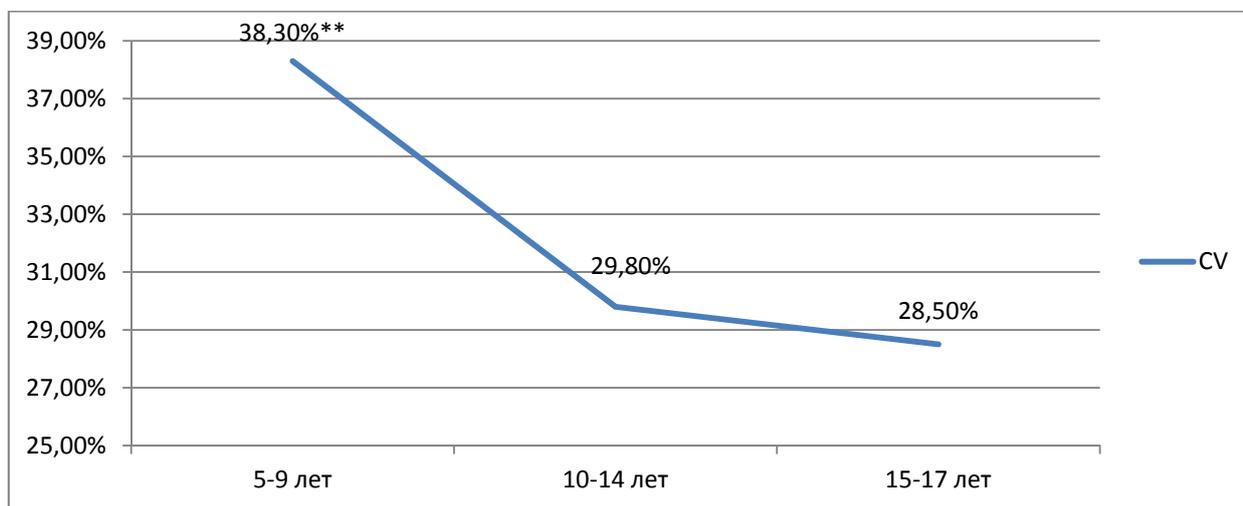


Рис. 2. Вариабельность гликемии в зависимости от возраста

Примечание: \*\* – различия между группами статистически значимы,  $p < 0,01$

Наибольшая вариабельность гликемии по CV (38,3%) отмечалась в группе с возрастом от 5 до 9 лет по сравнению с группами 10–14 лет (29,8%) и 15–17 лет (28,5%), ( $p < 0,01$ ).

Вероятно, что увеличение ВГ в периоде 5–9 лет связано с переходом детей в начальную школу. Период адаптации к режиму питания и к психоэмоциональным нагрузкам в свою очередь способствует большим колебаниям гликемии у детей данной возрастной группы [10, 11].

Половых различий по значениям CV внутри исследуемых групп получено не было. Медиана CV у мальчиков в группах составила 39,6%, 29,8% и 29,4% соответственно, а у девочек – 37%, 29,6% и 26% соответственно,  $p > 0,05$ . При этом наибольший «пик» колебаний гликемии в возрасте 5–9 лет был отмечен независимо от пола. Полученные результаты противоречат данным Нунтае Kim (2012), которые утверждают, что у девушек течение СД1 более лабильно по сравнению с юношами [12]. Вероятно, это связано с разными способами оценки и интерпретации показателей вариабельности гликемии, что добавляет еще больше актуальности в этот вопрос. Однако у девочек была отмечена большая зависимость в инсулине по сравнению с мальчиками – группа с потребностью в инсулине более 1 Ед/кг/сут была на 80% представлена девочками. Данный факт можно рассматривать как развитие у

некоторых пациентов инсулинорезистентности, особенно велик риск у девочек.

Также была проведена оценка влияния режима инсулинотерапии и потребности в инсулине на вариабельность гликемии. Интенсифицированная инсулинотерапия проводилась путем многократных инъекций инсулина при помощи шприц-ручек (N=106, или 84%) или способом постоянной подкожной инфузии инсулина при помощи инсулиновой помпы (N=20, или 16%).

Анализ влияния режима инсулинотерапии и среднесуточной потребности в инсулине на вариабельность гликемии не выявил статистически значимых различий в исследуемых группах.

В I группе 80% детей находились на режиме многократных инъекций инсулина, а во II группе – 87% детей, а на режиме постоянной подкожной инфузии инсулина – 20 и 13% пациентов соответственно,  $p > 0,05$ . Медиана среднесуточной дозы инсулина в исследуемых группах не имела статистически значимых различий и составила 0,72 и 0,7 Ед/кг соответственно,  $p > 0,05$ .

Для оценки вклада «тощаковой» и постпрандиальной ВГ в общие колебания был проанализирован показатель MODD за все время наблюдения. Корреляционный анализ между показателями CV и MODD позволил выявить следующие особенности колебаний гликемии (табл. 2).

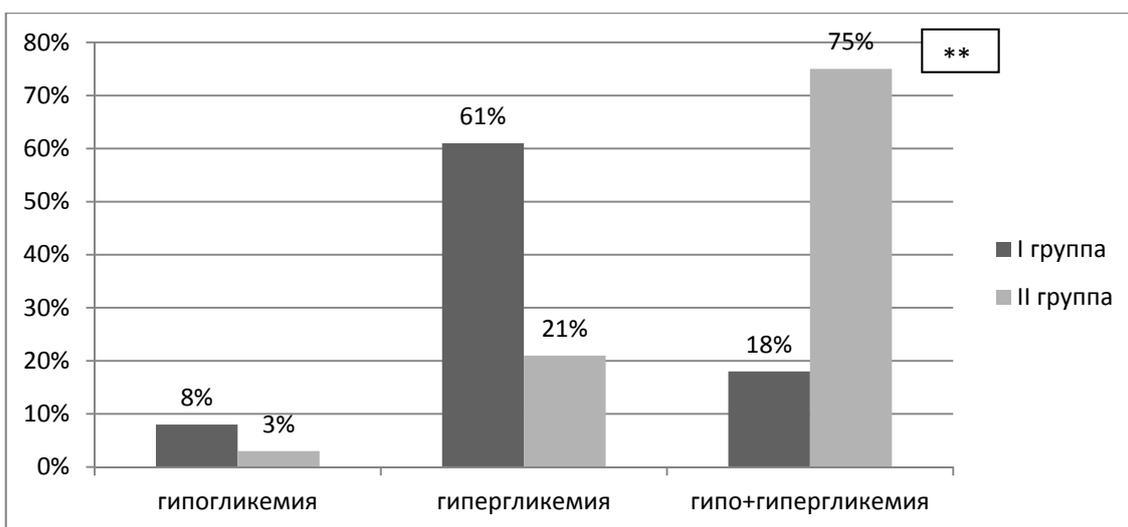
Таблица 2

Корреляционная связь CV и MODD у детей с сахарным диабетом 1-го типа

MODD	До завтрака	После завтрака	До обеда	После обеда	До ужина	После ужина
коэффициент корреляции с CV	$r = 0,335$ , $p < 0,01$	$r = 0,411$ , $p < 0,01$	$r = 0,286$ , $p < 0,01$	$r = 0,201$ , $p > 0,05$	$r = 0,442$ , $p < 0,01$	$r = 0,402$ , $p < 0,01$

Наибольшую связь с CV при этом имели колебания гликемии утром, а также в вечернее время ( $p < 0,01$ ).

Анализ гликемического профиля пациентов с различной вариабельностью гликемии показал, что у детей I группы по сравнению с детьми II группы частота гипергликемий была в 3 раза больше ( $p_{\chi^2} < 0,01$ ). Гипогликемия, хоть и статистически незначимо, но встречалась в 2 раза чаще в группе детей с CV < 30 % по сравнению со II группой ( $p_{\chi^2} > 0,05$ ), в то время как встречаемость за время наблюдения эпизодов сочетания гипо- и гипергликемии в группе II в 4 раза превышала значение в I группе ( $p_{\chi^2} < 0,01$ ) (рис. 3).



*Рис. 3. Данные гликемического профиля пациентов*

*Примечание: \*\* – различие между группами статистически значимо ( $p_{x2} < 0,01$ )*

**Заключение.** Встречаемость высокой вариабельности гликемии ( $CV > 30\%$ ) среди обследуемых детей с сахарным диабетом 1-го типа составила 52,4%. Все рассмотренные показатели вариабельности гликемии имели тесную взаимосвязь. Значения коэффициента вариации гликемии ( $CV$ ) необходимо использовать в комплексной оценке степени компенсации углеводного обмена у детей с сахарным диабетом 1-го типа наряду с традиционным гликированным гемоглобином. Высокая вариабельность гликемии зависит от возраста пациентов (максимум в 5–9 лет) и наличия сочетаний гипо- и гипергликемии в течение суток.

### Список литературы

1. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus / B. Fullerton, K. Jeitler, M. Seitz et al. //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. – Issue 2. - Art. No.: CD009122. DOI: 10.1002/14651858.CD009122.pub2.
2. Оценка степени метаболической компенсации и распространенности диабетических осложнений в российской популяции детей и подростков (итоги проекта «Скрининг осложнений сахарного диабета и оценка лечебной помощи больным») / Е.А. Андрианова, Т.Ю. Ширяева, И.И. Александрова, Ю.И. Сунцов // Сахарный диабет. – 2009. – № 3. — С. 37–42.
3. Климонтов В.В. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений/ В.В. Климонтов, Н.Е. Мякина // Сахарный диабет. – 2014. – № 2. – С. 76–82.

4. Association of glycemic variability in type 1 diabetes with progression of microvascular outcomes in the diabetes control and complications trial / John M. Lachin, Ionut Bebu, Richard M. Bergenstal et al. for the DCCT/EDIC Research Group // *Diabetes Care*. – 2017. – Vol. 40. – P. 777–783. DOI:10.2337/dc16-2426
5. Аметов А.С. Влияние variability гликемии на течение сахарного диабета 2-го типа и современные возможности ее коррекции /А.С. Аметов, Ф.Т. Абаева// *Эндокринология*. – 2012. – № 3. – С. 20–24.
6. Glucose variability does not contribute to the development of peripheral and autonomic neuropathy in type 1 diabetes: data from the DCCT / S. E. Siegelaar, E. S. Kilpatrick, A. S. Rigby et al. // *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52. – P 2229–2232.
7. Siegelaar S.E. Glucose variability; does it matter /S. E. Siegelaar, F. Holleman, J. B. L. Hoekstra, J.H. De Vries // *Endocrine Reviews*. – 2010. – Vol. 31, 2. – P. 171–182.
8. Лаврова Е.А. Программа для ЭВМ «Программа для оценки variability суточной гликемии по данным гликемического профиля» / Е.А. Лаврова, О.А. Дианов, С.Ф. Гнусаев // № 2018612124 от 13.02.2018.
9. Средние величины и их использование в медицине: учебно-методическое пособие // Под ред. В.С. Лучкевича. — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. — 44 с.
10. Patton S.R. Mealtime interactions relate to dietary adherence and glycemic control in young children with type 1 diabetes / S. R. Patton, L. M. Dolan, S. W. Powers // *Diabetes Care*.— 2006. – Vol. 29. – P.1002–1006.
11. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. / A. Rewers, H.P. Chase, T. Mackenzie et al. // *JAMA*. – 2002. – Vol. 287. – P. 2511–2518.
12. Characteristics of children with type 1 diabetes and persistent suboptimal glycemic control / H. Kim, A. Elmi, C. L. Henderson et al. // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. – 2012. – Vol. 4, 2. – P.82-88 DOI: 10.4274/Jcrpe.663