

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛЮКОЗЫ И РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Русанов А.Н.<sup>1</sup>, Родионова Т.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, e-mail: rodionova777@mail.ru

Вариабельность глюкозы — одна из главных составляющих гликемического контроля. В последнее время в связи с развитием технологий оценки гликемии существенно возрос интерес к влиянию вариабельности глюкозы на прогрессирование диабетических осложнений. Диабетическая периферическая нейропатия является частым и значимым осложнением сахарного диабета, но при этом недостаточно изученным в плане ее взаимосвязи с вариабельностью глюкозы. Цель настоящего обзора – провести анализ и систематизировать данные современной литературы, касающиеся связи вариабельности глюкозы и развития диабетической периферической нейропатии при сахарном диабете 1-го и 2-го типов. Был произведен поиск публикаций с 2000 по 2019 гг. с использованием баз данных PubMed, EMBASE, MEDLINE, eLIBRARY. В результате проведенного нами исследования была подтверждена актуальность изученной проблемы. Была отмечена возможная роль вариабельности глюкозы в качестве фактора развития основных патогенетических путей диабетической периферической нейропатии. Наиболее неоднозначной и недостаточно изученной проблемой оказалось влияние вариабельности глюкозы на развитие периферической нейропатии при сахарном диабете 1-го типа. При сахарном диабете 2-го типа в нескольких крупных исследованиях показатели вариабельности глюкозы являлись предикторами развития диабетической периферической нейропатии. Результаты осуществленного обзора литературы указывают на необходимость проведения дальнейших исследований взаимосвязи вариабельности глюкозы и диабетической периферической нейропатии.

Ключевые слова: гликемический контроль, вариабельность глюкозы, диабетическая периферическая нейропатия, непрерывное мониторирование глюкозы

## THE RELATIONSHIP BETWEEN GLUCOSE VARIABILITY AND THE DEVELOPMENT OF DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY

Rusanov A.N.<sup>1</sup>, Rodionova T.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBOU VO «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saratov, e-mail: rodionova777@mail.ru

Glucose variability is one of the main components of glycemic control. Recently, due to development of glycemic assessment technologies, interest to the glucose variability effect on the progression of diabetic complications has significantly increased. Diabetic peripheral neuropathy is a frequent and significant complication of diabetes, but not studied enough from perspective of its relationship to glucose variability. The purpose of this review is analysis and systematization of the modern literature data on the relationship between glucose variability and the development of diabetic peripheral neuropathy in diabetes mellitus type 1 and 2. A search of publications from 2000 to 2019 was performed using the PubMed, EMBASE, MEDLINE, eLIBRARY databases. As a result of our study, the relevance of this problem was confirmed. The possible role of glucose variability as a development factor of the main pathogenetic pathways of diabetic peripheral neuropathy was noted. The most ambivalent and insufficiently studied problem was the effect of glucose variability on the development of peripheral neuropathy in diabetes mellitus type 1. In diabetes mellitus type 2 in several large studies, glucose variability measures were predictors of the diabetic peripheral neuropathy development. The results of the literature review indicate the need for further research of the relationship between glucose variability and diabetic peripheral neuropathy.

Keywords: glycemic control, glucose variability, diabetic peripheral neuropathy, continuous glucose monitoring

Сахарный диабет (СД) – заболевание, характеризующееся глобальной распространенностью (425 млн человек в мире) и прогрессирующим ростом заболеваемости [1]. СД ведет к развитию диабетических осложнений, которые определяют медицинскую,

социальную, экономическую значимость данного заболевания. Одним из таких осложнений является диабетическая периферическая нейропатия (ДПН). ДПН является наиболее распространенным осложнением СД, существенно влияет на качество жизни пациентов с СД, является причиной развития синдрома диабетической стопы, в свою очередь приводящего к увеличению инвалидизации, смертности и затрат на лечение при СД [1]. ДПН в большинстве случаев представляет собой симметричную полинейропатию дистальных отделов нервных волокон верхних и нижних конечностей, приводящую к нарушениям чувствительной и двигательной сфер нервной деятельности по типу «перчаток и носков».

Ведущие диабетологические организации сходятся во мнении, что основным фактором, приводящим к развитию ДПН, является гипергликемия [1, 2], а основным принципом, лежащим в основе лечения и профилактики данного осложнения, – адекватный гликемический контроль, включающий периодическую оценку уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в крови, частоты и выраженности гипогликемических состояний, а также вариабельности глюкозы [2].

Вариабельность глюкозы (ВГ) – показатель гликемического контроля, отражающий внутри- и межсуточные колебания гликемии, являющийся HbA1c-независимым фактором [3]. В последние годы интерес к проблеме ВГ существенно возрос в связи с активным внедрением в клиническую практику современных методов ее оценки. Однако к настоящему моменту вопрос о влиянии ВГ на возникновение и прогрессирование ДПН остается дискуссионным.

Цель исследования – провести анализ и систематизировать данные современной литературы, касающиеся связи вариабельности глюкозы и развития диабетической периферической нейропатии при сахарном диабете 1-го и 2-го типов.

**Материалы и методы исследования:** был проведен систематический анализ англоязычной и отечественной литературы, опубликованной в период с 2000 по 2019 гг., с использованием баз данных PubMed, EMBASE, MEDLINE, eLIBRARY.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

#### *Методы исследования вариабельности глюкозы*

При анализе актуальных исследований, в которых описывалась связь вариабельности глюкозы и ДПН, основными средствами сбора информации были самостоятельный мониторинг глюкозы крови и непрерывное мониторирование глюкозы.

Самостоятельный мониторинг глюкозы крови (СМГК) – метод, основанный на анализе суточных гликемических профилей (в данных исследованиях – 4-, 7-, 8-точечных), полученных с помощью индивидуальных глюкометров пациентов.

Непрерывное мониторирование глюкозы (НМГ) – более современный и точный метод

оценки ВГ, основанный на непрерывном частом (каждые 5 минут в течение 2–14 суток) исследовании глюкозы интерстициальной жидкости с помощью малоинвазивного сенсора, устанавливаемого подкожно. В большинстве проанализированных исследований использовались системы НМГ второго поколения с использованием дополнительной калибровки сенсора по уровню глюкозы крови, что обеспечивает большую точность полученных данных за счет уменьшения различий между глюкозой интерстициальной жидкости и глюкозой крови.

Для оценки ВГ, а также для анализа корреляционных взаимоотношений ВГ с другими количественными параметрами рассчитываются показатели варибельности гликемии [4, 5]. В русскоязычной литературе информация о показателях варибельности гликемии наиболее подробно описана и систематизирована в работах В.В. Климонтова, Н.Е. Мякиной [6, 7]. В таблице 1 приведены наиболее изученные показатели ВГ с позиции их взаимосвязи с ДПН.

Таблица 1

Показатели варибельности глюкозы, связанные с развитием диабетической периферической нейропатии

№	Название параметра ВГ	Обозначение параметра ВГ	Формула расчета	Условные обозначения в формулах
1.	Стандартное отклонение (Standard deviation)	SD	$\sqrt{\frac{\sum(G_t - G_{cp})^2}{k - 1}}$	$G_t$ – глюкоза крови или интерстициальной жидкости в данный момент времени
2.	Коэффициент вариации (Coefficient of variation)	CV	$\frac{SD}{G_{cp}} \times 100\%$	$G_{cp}$ – среднее значение глюкозы
3.	Средняя амплитуда гликемических экскурсий (Mean amplitude of glycemc excursions)	MAGE	$\sum \frac{\lambda}{k}$ , если $\lambda > SD$	$G_i$ – целевое значение глюкозы
4.	M-значение	M-value	$\frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} \left  10 \times \log \frac{G_t \times 18}{G_i} \right }{k}$	$k$ – общее количество измерений глюкозы
5.	Среднее значение суточных различий (Mean of daily differences)	MODD	$\frac{\sum_{t=t_1}^{t_k}  G_t - G_{t-1440} }{k}$	$\lambda$ – амплитуда изменения глюкозы

Также для оценки долгосрочной межсуточной варибельности глюкозы в связи с ДПН перспективными являются показатели варибельности глюкозы крови натощак и варибельности HbA1C, вычисляемые обычно с применением формул расчета стандартного отклонения или коэффициента вариации.

*Связь варибельности глюкозы и патогенеза диабетической периферической нейропатии*

Крупные рандомизированные исследования взаимосвязи гликемического контроля и диабетических осложнений (DCCT, EDIC, UKPDS, ADVANCE и др.) доказывают, что гипергликемия является основным фактором, приводящим к развитию ДПН.

С позиции современных представлений избыток глюкозы в крови осуществляет воздействие на периферическую нервную систему за счет таких патогенетических механизмов, как активация окислительного стресса, полиолового и гексозаминового путей метаболизма глюкозы, путей протеинкиназы С и поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), увеличение содержания в нервной ткани конечных продуктов гликирования, нейровоспалительные процессы, снижение содержания в крови нейротрофических факторов и факторов роста, нарушение кровоснабжения нервных волокон за счет развития микроангиопатии [8, 9]. Именно эти патогенетические процессы представляют собой первостепенный интерес в плане влияния ВГ на развитие ДПН.

Из перечисленных механизмов наиболее изученным с позиции взаимосвязи с ВГ является окислительный стресс (ОС). Ряд лабораторных экспериментов [10–12], а также исследований с участием пациентов с СД [13–15] указывают на тесную связь колебаний глюкозы с увеличением концентрации активных форм кислорода в тканях. При этом содержание маркеров ОС в исследованных материалах было выше при условии колеблющейся гликемии (от высокой к нормальной), чем при стабильной гипергликемии. Такие тесно связанные с ОС процессы, как активация путей протеинкиназы С и PARP, также могут быть связаны с ВГ, что показано в исследованиях *in vitro* [10, 11].

Главным ограничением вышеуказанных исследований, проводимых *in vitro*, является использование в данных работах эндотелиальных клеток, а не нервных волокон в качестве объекта изучения. Таким образом, можно предполагать значительное влияние ВГ на сосудистые факторы развития ДПН. Однако недавнее исследование J. Yang и иных показало, что высокоамплитудные колебания гликемии приводили к увеличению содержания маркеров активных форм кислорода в седалищных нервах крыс, что может свидетельствовать о непосредственном влиянии ВГ на развитие ОС в периферических нервных волокнах [16]. Также в данном исследовании показана связь ВГ и нейровоспаления посредством увеличения содержания в нервных волокнах провоспалительных цитокинов в ответ на гликемические экскурсии.

Влияние ВГ на остальные механизмы развития ДПН остается к настоящему времени малоизученным, что делает актуальными дальнейшие исследования данной проблемы.

*Вариабельность глюкозы как предиктор развития диабетической периферической нейропатии*

На настоящий момент взаимосвязь между ВГ и наличием ДПН, выраженностью ее клинических проявлений является неоднозначной ввиду небольшого количества исследований, посвященных данному вопросу, а также противоречивых результатов проведенных работ. Однако за последние несколько лет были опубликованы новые данные,

способные определить значимое место ВГ среди параметров гликемического контроля, относительно ее влияния на состояние периферической нервной системы при СД 1-го и 2-го типа.

При сахарном диабете 1-го типа на настоящий момент главными исследованиями по изучению связи гликемического контроля и диабетических осложнений являются исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial, 1982–1993 гг.) и последующее EDIC (Epidemiology of Diabetes. Interventions and Complications, 1994 – по настоящее время). В задачи исследования DCCT первоначально не входила оценка влияния ВГ на развитие диабетических осложнений. Однако регулярное исследование семиточечных гликемических профилей по результатам самоконтроля пациентов в группах интенсивной и традиционной инсулинотерапии, а также периодическая оценка выраженности микроангиопатий и ДПН во время DCCT позволили провести ретроспективный анализ взаимосвязи ВГ и клинических проявлений диабетических осложнений. Стоит отметить, что первоначальные и последующие исследования когорты DCCT главным образом были сосредоточены на изучении взаимосвязи ВГ и развития диабетических ретинопатии и нефропатии [17, 18]. В итоге связь показателей ВГ и наличия диабетических микроангиопатий не была обнаружена вне зависимости от уровня HbA1C.

При поиске литературных данных обнаружены опубликованные результаты только одного ретроспективного анализа базы данных DCCT, в котором исследовалась прямая связь ВГ и клинических признаков ДПН [19]. В данном исследовании оценивались результаты обследования 1160 (из 1441 общей когорты DCCT) пациентов с СД 1-го типа. Из анализа были исключены данные пациентов, имевших признаки ДПН на момент начала DCCT, а также пациентов, у которых не было выявлено признаков ДПН в течение всего периода исследования. На основании ежеквартальных семиточечных гликемических профилей, полученных по результатам самоконтроля, были рассчитаны показатели ВГ (SD и MAGE). В дальнейшем при проведении статистического анализа не было выявлено влияния показателей ВГ на частоту возникновения сенсорных признаков ДПН и параметры проведения нервного импульса (F-волна, амплитуда потенциала действия *n.suralis*) по данным стимуляционной электронейромиографии. Вышеуказанное исследование связи ВГ и ДПН является на настоящий момент самым крупным по количеству пациентов с СД 1-го типа. Однако, как указано авторами статьи, проведенный анализ имел существенные ограничения, связанные с ненадежностью СМГК (по сравнению с НМГ) как метода оценки внутридневной ВГ, с редкой частотой исследования состояния периферической нервной системы в DCCT.

Другим относительно крупным исследованием взаимосвязи ВГ и ДПН при СД 1-го

типа является проспективное наблюдательное исследование, проведенное J. Bragd и иными [20], в котором участвовали 100 пациентов. Исходно у пациентов без ДПН была осуществлена достаточно интенсивная оценка ВГ с помощью семиточечного СМКГ, проводимого через день в течение 4 недель. Спустя 11 лет та же когорта пациентов приняла участие в оценке сенсорных признаков ДПН с помощью монофиламента, градуированного камертона и/или нейрометрии — инструментального метода оценки проводимости нервных волокон [21]. По результатам проведенного исследования было установлено, что исходно рассчитанный показатель SD являлся предиктором развития ДПН в будущем.

При анализе актуальной литературы выявлено, что метод НМГ для оценки связи ВГ и ДПН при СД 1-го типа использовался относительно редко, в нескольких работах с небольшим количеством участников. Однако эти данные могут дополнить результаты вышеописанных крупных исследований по данной теме. Первой подобной работой стало изучение взаимосвязи показателей ВГ при болевой и безболевой ДПН [22], по результатам которой у пациентов в группе с болевой нейропатией был более высокий показатель ВГ M-value, рассчитанный на основании НМГ (при отсутствии значимых различий по параметру MAGE в обеих группах). В другом исследовании [23] показатели ВГ (SD, MAGE) по данным НМГ были выше в группе пациентов с диабетическими микроангиопатиями и ДПН, чем у пациентов без осложнений [23]. При этом расчет SD и MAGE по данным калибровочных значений глюкозы крови не выявил достоверных различий параметров ВГ в обеих группах, что еще раз указывает на преимущество НМГ при оценке внутрисуточных ВГ. При проведении СМКГ важные колебания гликемии между проводимыми измерениями могут остаться невыявленными. Возможно, этот фактор может объяснить противоречащие друг другу результаты в ретроспективном анализе DCCT и исследовании J. Bragd. В 2016 г. N. Kwaі и ее коллеги опубликовали данные исследования взаимосвязи ВГ с кратковременными изменениями возбудимости нервного волокна [24]. Метод, используемый для оценки возбудимости, более подробно описан в предыдущих работах авторов [25] и применялся как альтернатива электронейромиографии с позиции более точного исследования состояния ионных каналов чувствительных и двигательных волокон в конкретный момент времени. В дальнейшем эти данные были сопоставлены с НМГ. В итоге высокий показатель вариабельности (MAGE) коррелировал со снижением параметров возбудимости сенсорных и моторных нервов (в большей степени — сенсорных). В недавнем исследовании M. Akaza [26] обнаружена ассоциация показателя MAGE, рассчитанного по данным НМГ, с нарушением нервной проводимости, исследованной с помощью электронейромиографии. Еще одна работа [27] указывает на связь ВГ и нейродегенерации сетчатки. Учитывая тесную связь состояния сенсорных волокон сетчатки и периферических нервных волокон,

потенциальную роль таких методов, как конфокальная микроскопия сетчатки в рамках прогнозирования развития ДПН, результаты данного исследования также косвенно могут свидетельствовать о влиянии ВГ на ДПН при СД 1-го типа.

В одном из исследований [28] была изучена корреляция стандартного отклонения HbA1c (SD-HbA1c) с развитием диабетических микроангиопатий у 1706 подростков с СД 1-го типа. В результате не было доказано влияния SD-HbA1c на сенсорные признаки ДПН, в отличие от проявлений диабетических нефропатии, ретинопатии, автономной нейропатии, при которых была выявлена прогностическая значимость SD-HbA1c.

При сахарном диабете 2-го типа данных о взаимосвязи ВГ и ДПН значительно больше, чем при СД 1-го типа, в исследованиях довольно часто фигурировал метод НМГ для последующего расчета показателей ВГ. Наиболее подробно эта проблема изучена в ряде работ группы исследователей F.Xu, Y.Hu, J.Su и др.. В их первом исследовании [29] участвовали 90 пациентов с СД 2-го типа (45 пациентов с подтвержденной ДПН и 45 – без нее) с достигнутым целевым значением HbA1c < 7,0%. При дальнейшем проведении НМГ и расчете параметров SD, MAGE, MODD были выявлены более высокие показатели ВГ в группе с подтвержденной ДПН. Наиболее ценным с прогностической точки зрения оказался параметр MAGE. Стоит отметить, что в данной работе хорошо демонстрируется независимость ВГ от показателя HbA1c. В последующей опубликованной работе авторов [30] участвовало значительно большее количество пациентов с СД 2-го типа (982 человека) без выборки по уровню HbA1c. В результате исследования высокий параметр MAGE был ассоциирован с развитием ДПН вне зависимости от таких факторов риска, как HbA1c, продолжительность диабета, индекс инсулинорезистентности HOMA-IR. В еще одной работе изучалось влияние долгосрочной ВГ на развитие ДПН [31] у 563 пациентов с СД 2-го типа. В итоге высокий коэффициент вариации HbA1c (CV-HbA1c) также определен как предиктор развития ДПН.

В исследовании И.И. Дубининой и соавторов [32] оценивалось влияние ВГ на клинические проявления ДПН у 33 пациентов с СД 2-го типа. В качестве метода оценки ВГ использовался восьмиточечный СМГК с последующим расчетом показателей SD и CV. В результате была выявлена положительная корреляция между величиной параметров ВГ и выраженностью неврологической симптоматики, оцененной с использованием стандартных шкал и опросников. Также отмечена связь высоких показателей SD и CV с нарушением проводимости периферических нервных волокон.

Ретроспективный анализ базы данных исследования ADVANCE показал, что при СД 2-го типа вариабельность HbA1c связана с риском макрососудистых осложнений, тогда как вариабельность глюкозы крови натощак коррелировала и с макрососудистыми, и с

микрососудистыми осложнениями [33]. Однако в указанной работе влияние долгосрочных межсуточных показателей ВГ непосредственно на развитие ДПН не было изучено. В нескольких последующих крупных проспективных исследованиях также оценивался показатель вариабельности глюкозы крови натощак при СД 2-го типа [34, 35]. Было выявлено возможное значение этого параметра как предиктора ДПН. В еще одном недавнем исследовании [36] высокие показатели вариабельности HbA1c коррелировали со снижением проводимости периферических нервов по данным электронейромиографии.

Данные проанализированных исследований взаимосвязи ВГ и ДПН у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа систематизированы в таблице 2.

Таблица 2

Исследования взаимосвязи вариабельности глюкозы и диабетической периферической диабетической нейропатии

Авторы исследования, год публикации	Тип СД	Количество пациентов	Методы исследования ВГ	Методы оценки ДПН	Ключевые выводы
S. Siegelaar, E. Kilpatrick и др., 2009 [19]	1-й тип	1160	7-точечный СМГК, расчет SD, MAGE	Оценка сенсорных признаков ДПН, электронейромиография	Показатели ВГ в исследовании не связаны с развитием и клиническими признаками ДПН
J. Bragd и др., 2008 [20]	1-й тип	100	7-точечный СМГК, расчет SD	Оценка сенсорных признаков ДПН (монофиламент, камертон), нейрометрия	SD – возможный предиктор ДПН
S. Oyibo и др., 2002 [22]	1-й тип	20	НМГ, расчет MAGE, M-Value	Оценка сенсорных признаков ДПН, эпизодов боли	Показатели ВГ выше у пациентов с болевой формой ДПН
J. Soupal, 2013 [23]	1-й тип	32	НМГ, расчет SD, MAGE	Оценка сенсорных признаков ДПН, биотензиометрия	Показатели ВГ выше в группе с диабетическими осложнениями (в том числе ДПН)
N. Kwai и др., 2016 [24]	1-й тип	17	НМГ, расчет MAGE	Оценка сенсомоторных признаков ДПН, инструментальная оценка возбудимости периферических нервных волокон	Высокая ВГ, возможно, связана с нарушением возбудимости нервных волокон при ДПН
M. Akaza и др., 2018 [26]	1-й тип	40	НМГ, расчет MAGE	Электронейромиография	Высокая ВГ, возможно, связана с нарушением проводимости нервных волокон при ДПН
S. Virk, 2016 [28]	1-й тип	1706	SD-HbA1c	Оценка сенсорных признаков ДПН (температурной и вибрационной чувствительности)	Не выявлено достоверных данных о взаимосвязи вариабельности HbA1c с развитием ДПН
F. Xu и др., 2014 [29]	2-й тип	90	НМГ, расчет SD, MAGE,	Оценка сенсомоторных признаков ДПН	Пациенты с подтвержденной ДПН

			MODD	(монофиламент, камертон, исследование сухожильных рефлексов)	имели более высокую ВГ по сравнению с пациентами без ДПН, несмотря на достигнутый уровень HbA1c <7,0% в обеих группах
И.И. Дубинина и др., 2016 [32]	2-й тип	33	8-точечный СМГК, расчет SD, CV	Оценка сенсомоторных признаков ДПН с помощью стандартных опросников, электронейромиография	Степень выраженности симптомов ДПН, снижение проводимости периферических нервов были ассоциированы с показателями ВГ
Y. Hu и др., 2018 [30]	2-й тип	982	НМГ, расчет SD, MAGE, MODD	Оценка сенсомоторных признаков ДПН (монофиламент, камертон, исследование сухожильных рефлексов)	Показатель MAGE являлся независимым фактором риска ДПН
J. Su и др., 2018 [31]	2-й тип	563	CV-HbA1c	Оценка сенсомоторных признаков ДПН, электронейромиография	Повышенная вариабельность HbA1c может быть предиктором развития ДПН
C. Yang и др., 2017 [34]	2-й тип	7219	Коэффициент вариации гликемии натошак	Оценка сенсомоторных признаков ДПН, электронейромиографии	Повышенная вариабельность глюкозы крови натошак – потенциальный предиктор развития ДПН
Y. Pai и др., 2018 [35]	2-й тип	2773	Коэффициент вариации гликемии натошак	Оценка сенсомоторных признаков ДПН с помощью стандартных опросников	Повышенная вариабельность глюкозы крови натошак была связана с наличием болевой формы ДПН
Y. Lai и др., 2019 [36]	2-й тип	223	SD-HbA1c, CV-HbA1c	Электронейромиография	Высокие показатели вариабельности HbA1C коррелировали со снижением проводимости периферических нервов

**Заключение.** Проведенный анализ современной литературы показал, что взаимосвязь ВГ и ДПН при сахарном диабете является актуальной проблемой, требующей дальнейшего более глубокого изучения. При СД 1-го типа результаты двух наиболее крупных исследований описанной проблемы противоречат друг другу. Также отмечено, что в исследованиях данной взаимосвязи наиболее точный метод исследования внутрисуточной ВГ-НМГ использовался крайне редко, в нескольких работах с небольшим количеством участников, которые указывают на возможную связь ВГ с клиническими признаками ДПН при СД 1-го типа. В связи с этим актуальным является проведение дальнейших проспективных исследований с использованием систематического подхода к оценке ВГ

(применение метода НМГ, оценка большего количества ее показателей) и клинических признаков ДПН с применением современных методов ее диагностики. При СД 2-го типа результаты проведенных к настоящему времени исследований более однозначны. Практически все изученные работы указывают на существенную роль повышенных показателей внутрисуточной и межсуточной ВГ как факторов риска ДПН при СД 2-го типа. Данные результаты были характерны как для исследований с НМГ, так и для исследований с СМГК в качестве метода сбора информации. Таким образом, кажется актуальным активное внедрение в клиническую практику методов оценки ВГ с использованием более простого и часто используемого метода самоконтроля глюкозы крови. Данные мероприятия могут помочь корректировать повышенную ВГ с целью профилактики ДПН и других диабетических осложнений. Также перспективными могут являться дальнейшие исследования по изучению взаимосвязи ВГ и клинических проявлений ДПН при СД 2-го типа, влияния ВГ на патогенетические механизмы развития ДПН.

### Список литературы

1. International Diabetic Federation. IDF diabetes atlas. 8 edition, 2017. [Электронный ресурс]. URL: [https://diabetesatlas.org/IDF\\_Diabetes\\_Atlas\\_8e\\_interactive\\_EN](https://diabetesatlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_8e_interactive_EN) (дата обращения: 30.05.2019).
2. American Diabetic Association. Standards of medical care in diabetes, 2019. [Электронный ресурс]. URL: [http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement\\_1\\_EN](http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1_EN) (дата обращения: 30.05.2019).
3. Sartore G., Chillelli N.C., Burlina S., Di Stefano P., Piarulli F., Fedele D., Mosca A., Lapolla A. The importance of HbA1c and glucose variability in patients with type 1 and type 2 diabetes: outcome of continuous glucose monitoring (CGM). *Acta Diabetologica*. 2012. Vol.49. Suppl.1. P. 153-160. DOI: 10.1007/s00592-012-0391-4.
4. Siegelaar S.E., Holleman F., Hoekstra J.B., DeVries J.H. Glucose variability; does it matter? *Endocrine Reviews*. 2010. Vol. 31. No. 2. P. 171-182. DOI: 10.1210/er.2009-0021.
5. Hill N.R., Oliver N.S., Choudhary P., Levy J.C., Hindmarsh P., Matthews D.R. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes technology and therapeutics*. 2011. Vol.13. No. 9. P. 921-928. DOI: 10.1089/dia.2010.0247.
6. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений // Сахарный диабет. 2014. № 2. С. 76-82. DOI: 10.14341/DM2014276-82.

7. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: монография. Новосибирск: ИПЦ НГУ, 2016. 251 с.
8. Edwards J.L., Vincent A., Cheng T., Feldman E.L. Diabetic Neuropathy: Mechanisms to Management. *Pharmacology & Therapeutics*. 2008. Vol. 120. No. 1. P. 1-34. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2008.05.005.
9. Танашян М.М., Антонова К.В., Раскуражев А.А. Диабетическая полинейропатия: патогенез, клиника, подходы к персонифицированной коррекции // *Медицинский совет*. 2017. № 17. С. 72-80. DOI: 10.2151812079-701X-2017-17-72-80.
10. Ihnat M.A., Thorpe J.E., Kamat C.D., Szabó C., Green D.E., Warnke L.A., Lacza Z., Cselenyák A., Ross K., Shakir S., Piconi L., Kaltreider R.C., Ceriello A. Reactive oxygen species mediate a cellular 'memory' of high glucose stress signalling. *Diabetologia*. 2007. Vol. 50. No. 7. P. 1523-1531. DOI: 10.1007/s00125-007-0684-2.
11. Schisano B., Tripathi G., McGee K., McTernan P.G., Ceriello A. Glucose oscillations, more than constant high glucose, induce p53 activation and a metabolic memory in human endothelial cells. *Diabetologia*. 2011. Vol. 54. No. 5. P. 1219-1226. DOI: 10.1007/s00125-011-2049-0.
12. Liu T.S., Pei Y.H., Peng Y.P., Chen J., Jiang S.S., Gong J.B. Oscillating high glucose enhances oxidative stress and apoptosis in human coronary artery endothelial cells. *Journal of endocrinological investigations*. 2014. Vol. 37 (7). P. 645-651. DOI: 10.1007/s40618-014-0086-5.
13. Monnier L., Mas E., Ginet C., Michel F., Villon L., Cristol J.P., Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006. Vol. 295 (14). P. 1681-1687. DOI: 10.1001/jama.295.14.1681.
14. Ceriello A., Esposito K., Piconi L., Ihnat M.A., Thorpe J.E., Testa R., Boemi M., Giugliano D. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008. Vol. 57 (5). P. 1349-1354. DOI: 10.2337/db08-0063.
15. Rizzo M.R., Barbieri M., Marfella R., Paolisso G. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35 (10). P. 2076-2082. DOI: 10.2337/dc12-0199.
16. Yang J., Zhao Z., Yuan H., Ma X., Li Y., Wang H., Ma X., Qin G. The mechanisms of glycemic variability accelerate diabetic central neuropathy and diabetic peripheral neuropathy in diabetic rats. *Biochemical and biophysical research communications*. 2019. Vol. 510 (1). P. 35-41. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.12.179.
17. Kilpatrick E.S., Rigby A.S., Atkin S.L. The effect of glucose variability on the risk of

microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. No. 7. P. 1486-1490. DOI: 10.2337/dc06-0293.

18. Lachin J.M., Bebu I., Bergenstal R.M., Pop-Busui R., Service, F.J., Zinman B., Nathan D.M. Association of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes With Progression of Microvascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40. No. 6. P. 777–783. DOI: 10.2337/dc16-2426.

19. Siegelaar S.E., Kilpatrick E.S., Rigby A.S., Atkin S.L., Hoekstra J.B., Devries J.H. Glucose variability does not contribute to the development of peripheral and autonomic neuropathy in type 1 diabetes: data from the DCCT. *Diabetologia*. 2009. Vol. 52. No. 10. P. 2229-2232. DOI: 10.1007/s00125-009-1473-x.

20. Bragd J., Adamson U., Bäcklund L.B., Lins P.E., Moberg E., Oskarsson P. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? *Diabetes & Metabolism*. 2008. Vol. 34. No. 6. Pt. 1. P. 612-616. DOI: 10.1016/j.diabet.2008.04.005.

21. Inceu G.V., Veresiu I.A. Measurement of current perception thresholds using the Neurometer(®) - applicability in diabetic neuropathy. *Clujul medical*. 2015. Vol. 88. No. 4. P. 449-452. DOI: 10.15386/cjmed-491.

22. Oyibo S.O., Prasad Y.D., Jackson N.J., Jude E.B., Boulton A.J. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2002. Vol. 19. No. 10. P. 870-873.

23. Soupal J., Skrha J.Jr., Fajmon M., Horova E., Mraz M., Skrha J., Prazny M. Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control. *Diabetes technology and therapeutics*. 2014. Vol. 16. No. 4. P. 198-203. DOI: 10.1089/dia.2013.0205.

24. Kwai N.C., Arnold R., Poynten A.M., Krishnan A.V. Association between glycemic variability and peripheral nerve dysfunction in type 1 diabetes. *Muscle & nerve*. 2016. Vol. 54. No. 5. P. 967-969. DOI: 10.1002/mus.25274.

25. Arnold R., Kwai N., Lin C.S., Poynten A.M., Kiernan M.C., Krishnan A.V. Axonal dysfunction prior to neuropathy onset in type 1 diabetes. *Diabetes/Metabolism research and reviews*. 2013. Vol. 29. No. 1. P. 53-59. DOI: 10.1002/dmrr.2360.

26. Akaza M., Akaza I., Kanouchi T., Sasano T., Sumi Y., Yokota T. Nerve conduction study of the association between glycemic variability and diabetes neuropathy. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2018. Vol. 12 . No. 10. P. 69. DOI: 10.1186/s13098-018-0371-0.

27. Stem M.S., Dunbar G.E., Jackson G.R., Farsiu S., Pop-Busui R., Gardner T.W. Glucose variability and inner retinal sensory neuropathy in persons with type 1 diabetes mellitus.

- Eye (London, England). 2016. Vol. 30. No. 6. P. 825-832. DOI: 10.1038/eye.2016.48.
28. Virk S.A., Donaghue K.C., Cho Y.H., Benitez-Aguirre P., Hing S., Pryke A., Chan A., Craig M.E. Association Between HbA1c Variability and Risk of Microvascular Complications in Adolescents With Type 1 Diabetes. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016. Vol. 101. No. 9. P. 3257-3263. DOI: 10.1210/jc.2015-3604.
29. Xu F., Zhao L.H., Su J.B., Chen T., Wang X.Q., Chen J.F., Wu G., Jin Y., Wang X.H. The relationship between glycemic variability and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes with well-controlled HbA1c. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2014. Vol. 6. P. 139. DOI: 10.1186/1758-5996-6-139.
30. Hu Y.M., Zhao L.H., Zhang X.L., Cai H.L., Huang H.Y., Xu F., Chen T., Wang X.Q., Guo A.S., Li J.A., Su J.B. Association of glycaemic variability evaluated by continuous glucose monitoring with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Endocrine*. 2018. Vol. 60. Issue 2. P. 292-300. DOI: 10.1007/s12020-018-1546-z.
31. Su J.B., Zhao L.H., Zhang X.L., Cai H.L., Huang H.Y., Xu F., Chen T., Wang X.Q. HbA1c variability and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Cardiovascular diabetology*. 2018. Vol. 17. P. 47. DOI: 10.1186/s12933-018-0693-0.
32. Дубинина И.И., Жаднов В.А., Берстнева С.В., Баранов В.В., Азимкова Л.В. Мониторинг гликемии, клинко-инструментальные исследования в диагностике диабетической нейропатии // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2015. № 1. С. 95-101.
33. Hirakawa Y., Arima H., Zoungas S., Ninomiya T., Cooper M., Hamet P., Mancia G., Poulter N., Harrap S., Woodward M., Chalmers J. Impact of Visit-to-Visit Glycemic Variability on the Risks of Macrovascular and Microvascular Events and All-Cause Mortality in Type 2 Diabetes: The ADVANCE Trial. *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. No. 8. P. 2359-2365. DOI: 10.2337/dc14-0199.
34. Yang C.P., Li C.I., Liu C.S., Lin W.Y., Hwang K.L., Yang S.Y., Li T.C., Lin C.C. Variability of fasting plasma glucose increased risks of diabetic polyneuropathy in T2DM. *Neurology*. 2017. Vol. 88. No. 10. P. 944-951. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003682.
35. Pai Y.W., Lin C.H., Lee I.T., Chang M.H. Variability of fasting plasma glucose and the risk of painful diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism*. 2018. Vol. 44. No. 2. P. 129-134. DOI: 10.1016/j.diabet.2018.01.015.
36. Lai Y.R., Chiu W.C., Huang C.C., Tsai N.W., Wang H.C., Lin W.C., Cheng B.C., Su Y.J., Su C.M., Hsiao S.Y., Lu C.H. HbA1C Variability Is Strongly Associated With the Severity of Peripheral Neuropathy in Patients With Type 2 Diabetes. *Frontiers in neuroscience*. 2019. Vol. 13. Article 90. P. 1-9. DOI: 10.3389/fnins.2019.00090.