

# Взаимосвязь вариабельности уровня глюкозы и функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии

Климонтов В.В., Мякина Н.Е.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск

**Цель.** Определить взаимосвязь вариабельности уровня глюкозы (ВГ) с функцией почек у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), получающих базис-болюсную инсулинотерапию.

**Материалы и методы.** Обследована 101 женщина с СД2, 47–79 лет, со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)  $>30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. У 45 женщин инсулин комбинировался с метформином. Средняя гликемия, стандартное отклонение (SD), средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), индекс длительного повышения гликемии (CONGA), индекс лабильности (LI), J-индекс, индекс риска гипогликемии (LBGI), индекс риска гипергликемии (HBGI), показатель M-value, среднечасовая скорость изменения гликемии (MAG) рассчитаны на основе результатов «слепого» непрерывного мониторинга уровня глюкозы. Установлена распространенность эпизодов снижения уровня глюкозы в интерстициальной жидкости ( $\leq 3,9$  и  $\leq 2,8$  ммоль/л) продолжительностью не менее 20 минут.

**Результаты.** У больных с СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> HBGI, J-индекс, MAGE и M-value были достоверно ниже по сравнению с пациентами с более высокой фильтрацией (все  $p < 0,05$ ); LBGI не зависел от СКФ. Слабые положительные корреляции выявлены между СКФ и HBGI, J-индексом, M-value и MAG. В многофакторном регрессионном анализе СКФ являлась независимым предиктором MAG ( $p = 0,04$ ). Не зафиксировано достоверных различий в распространенности эпизодов низкого уровня глюкозы между больными с различными градациями СКФ.

**Заключение.** У женщин, больных СД2 и получающих базис-болюсную инсулинотерапию, параметры ВГ связаны с функцией почек. Больные с хронической болезнью почек 3б стадии имеют меньшую ВГ, преимущественно в гипергликемическом диапазоне, по сравнению с больными с более высокими значениями фильтрации.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа; хроническая болезнь почек; вариабельность глюкозы; непрерывный мониторинг глюкозы; гипогликемия

## The relationships between glucose variability and renal function in type 2 diabetes patients on basal-bolus insulin therapy

Klimontov V.V., Myakina N.E.

Scientific Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russia

**Aim.** To assess the relationship of glucose variability (GV) and renal function in patients with type 2 diabetes on basal-bolus insulin therapy.

**Materials and methods.** We observed 101 females with type 2 diabetes, aged 47–79 years, with a glomerular filtration rate (GFR)  $>30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Insulin was combined with metformin in 45 of these women. The mean glucose and standard deviation, continuous overlapping net glucose action, lability index, J-index, low blood glucose index (LBGI), high blood glucose index (HBGI), M-value and mean absolute glucose (MAG) were calculated based on the results of blinded continuous glucose monitoring. The prevalence of episodes of low interstitial glucose ( $<3.9$  and  $2.8$  mmol/L) of at least 20-min duration was estimated.

**Results.** Patients with a GFR of 30–44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> had significantly lower HBGI, J-index, MAG and M-value compared with those with better filtration (all  $p < 0.05$ ); LBGI was not dependent on GFR. The GFR values were weakly and positively correlated with HBGI, J-index, M-value and MAG. Multiple regression analysis showed that GFR is an independent predictor of MAG ( $p = 0.04$ ). No significant differences were found in the prevalence of episodes of low interstitial glucose between patients with different GFR ranges.

**Conclusions.** GV parameters are related to renal function in type 2 diabetic women on basal-bolus insulin therapy. Patients with stage 3b chronic kidney disease have reduced GV, predominantly in the hyperglycaemic band, compared with those with better filtration.

**Keywords:** type 2 diabetes; chronic kidney disease; glucose variability; continuous glucose monitoring; hypoglycaemia

DOI: 10.14341/DM7181

**И**зучение метаболизма глюкозы при почечной недостаточности остается одной из актуальных задач диабетологии. Известно, что почки являются важным поставщиком глюкозы в циркуляцию, особенно после еды [1]. Метаболизм большинства гормонов, регулирующих углеводный обмен, также осуществляется в почках. Развитие хронической болезни почек (ХБП) сопровождается сложными гормонально-метаболическими сдвигами, меняющими секрецию эндогенного инсулина и чувствительность к этому гормону [2]. В литературе обсуждается роль накопления уремических токсинов с бигуанидоподобными свойствами, гастропареза, вторичного гиперпаратиреоза, дефицита витамина Д и других факторов в изменении гомеостаза глюкозы у лиц с ХБП [3]. Известно, что снижение фильтрационной функции почек приводит к изменению фармакокинетики и фармакодинамики большинства сахароснижающих препаратов, что также изменяет гликемический контроль [4].

Установление закономерностей изменений вариабельности уровня глюкозы (ВГ) при почечной недостаточности необходимо для разработки оптимальной тактики сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом (СД) с ХБП. В последние два десятилетия достигнут существенный прогресс в разработке методов оценки ВГ у больных СД [5, 6]. В частности, предложены новые подходы к анализу ВГ, основанные на логарифмической трансформации гликемических кривых и ранговой стратификации значений гликемии. Непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ) существенно расширил методические возможности для оценки колебаний глюкозы в различных диапазонах. По обобщенным данным, ВГ ассоциирована с развитием микрососудистых осложнений при СД2 [7]. Показаны особенности ВГ у больных СД, получающих лечение диализом [8]. Взаимосвязь ВГ с функцией почек у больных СД2 с додиализными стадиями ХБП не изучена. Инсулинотерапия является общепризнанным фактором риска гипогликемии у больных СД2 [9]. В связи с этим, наибольший интерес представляет изучение колебаний уровня глюкозы у больных

СД2, получающих инсулин и имеющих разную функцию почек.

## Цель

Определить взаимосвязь ВГ и функции почек у больных СД2, получающих базис-болюсную инсулинотерапию.

## Материал и методы

Обследована 101 женщина с СД2, в возрасте от 47 до 79 лет (медиана – 65 лет), в постменопаузе. У большинства обследованных выявлены осложнения СД и коморбидные состояния: артериальная гипертензия (n=99), диабетическая ретинопатия (n=87), ХБП 1–3 стадии (n=85), полинейропатия (n=101), макроангиопатия нижних конечностей (n=66), ишемическая болезнь сердца (n=47).

Все обследованные получали инсулин в базис-болюсном режиме, при отсутствии противопоказаний – в сочетании с метформином (n=45). Больные, получавшие другие сахароснижающие препараты, не включались в исследование. У большей части обследованных базальный инсулин был представлен аналогом инсулина длительного действия – гларгином (n=71) или детемиром (n=7), остальные больные (n=23) получали НПХ-инсулин. В качестве болюсного инсулина использовались ультракороткие аналоги (n=54) или инсулины короткого действия (n=47). Уровень гликированного гемоглобина A1c (HbA<sub>1c</sub>) варьировал от 6,7 до 11,7% (медиана – 8,5%).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по уровню креатинина с помощью формулы СКД-ЕРІ (2009), у больных с морбидным ожирением – по пробе Реберга-Тареева. На основе определения СКФ обследованные были разделены на 3 группы: 1) СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (n=45); 2) СКФ в пределах 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (n=35); 3) СКФ в диапазоне 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (n=21). Учитывая, что среди обследованных больных половину составляли лица в воз-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных СД2 с различной СКФ

Показатель	СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>		
	>60 (n=45)	45–59 (n=35)	30–44 (n=21)
Возраст, лет	62 (58; 67)	67 (63; 71)*	68 (64; 75)*
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	32 (29,4; 36,5)	31,2 (28,9; 33,9)	32,8 (29,3; 38,4)
Окружность талии, см	102 (87; 123)	103 (99; 109)	100,5 (96; 113)
Окружность талии/окружность бедра	0,93 (0,86; 0,98)	0,93 (0,86; 0,97)	0,93 (0,89; 0,98)
Длительность СД с момента постановки диагноза, лет	15 (10; 19)	19 (14; 23)*	16 (11; 22)
Длительность инсулинотерапии, лет	8 (4; 11)	7 (5; 15)	8 (4; 11)
Доза инсулина, ЕД/кг/сутки	0,74 (0,6; 0,9)	0,74 (0,5; 0,82)	0,76 (0,5; 1,0)
HbA <sub>1c</sub> , %	8,5 (7,6; 9,7)	8,4 (7,6; 9,6)	9,0 (7,5; 10,7)
Число пациентов на аналогах инсулина длительного действия, n (%)	35 (78)	26 (76)	17 (81)
Число пациентов на аналогах инсулина ультракороткого действия, n (%)	27 (55)	17 (45)	10 (48)

\* достоверное различие с группой больных с СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.  
Данные представлены как медианы (25; 75 перцентили).

расте старше 65 лет, для которых значения фильтрации в диапазоне 60–89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> могут быть вариантом нормы, пациенток с СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> рассматривали как единую группу.

Клинико-лабораторная характеристика групп представлена в табл. 1. Пациентки с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> были несколько старше, чем больные других групп. Длительность инсулинотерапии, средние суточные дозы инсулина, уровень HbA<sub>1c</sub> достоверно не различались между группами. Доля пациенток, получавших аналоги инсулина, также была сопоставимой. Терапию метформином получали 30 больных с СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и 15 больных с СКФ в диапазоне 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

НМГ проводили с помощью систем для профессионального мониторинга гликемии с возможностью ретроспективного анализа данных Medtronic MiniMed и iPro2. Калибровка систем осуществлялась по плазме крови не менее 4 раз в сутки. В соответствии с рекомендациями консенсуса по НМГ [10], данные за первые 2 часа мониторинга, представляющие собой нестабильный калибровочный период, были исключены из анализа. Среднее количество данных НМГ, подлежащих анализу, составило 48,7 ч (интерквартильный размах 42,5–69,8 ч).

Параметры ВГ рассчитывали с помощью калькулятора EasyGV, версия 9.0 [11]. Определяли следующие параметры: стандартное отклонение (Standard Deviation: SD), индекс длительного повышения гликемии (Continuous Overlapping Net Glycemic Action: CONGA), индекс лабильности (Lability Index: LI), J-индекс, индекс риска гипогликемии (Low Blood Glucose Index: LBGI), индекс риска гипергликемии (High Blood Glucose Index: HBGI), среднюю амплитуду колебаний гликемии (Mean Amplitude of Glucose Excursions: MAGE), среднечасовую скорость изменения гликемии (Mean Absolute Glucose: MAG), показатель M-value. Особенности расчетов и диагностическое значение указанных индексов описаны в недавних обзорах [5, 6]. Принципиально, в ряду данных параметров общую ВГ отражают индексы SD, LI, MAGE и MAG; HBGI, J-index и CONGA больше связаны с гипергликемией; индекс LBGI наиболее чувствителен

к гипогликемии; показатель M-value характеризует «качество» гликемического контроля. Настройки калькулятора были адаптированы для данных НМГ. Для расчета CONGA, представляющего собой стандартное отклонение суммы различий гликемии за заданные временные отрезки, был выбран промежуток 2 ч. Такой же отрезок был выбран для расчета LI (сумма квадратов разницы между результатами двух последовательных измерений глюкозы, усредненная за определенный период времени). В качестве «идеальной» гликемии для вычисления значения M установлен уровень 6,67 ммоль/л.

В дополнение к расчету индексов ВГ нами проведен анализ эпизодов низкого уровня глюкозы в интерстициальной жидкости (НИГ). При этом были проанализированы эпизоды уровня глюкозы ≤3,9 и ≤2,8 ммоль/л. Минимальную длительность эпизода принимали равной 20 мин. [12]. Распространенность эпизодов НИГ рассчитывали как отношение лиц с одним или несколькими эпизодами, зафиксированными в первые 24 ч анализируемой записи, к общему числу обследованных в группе.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 (Stat-Soft, США). Учитывая, что распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна-Уитни (в двух независимых группах) и ANOVA Краскела-Уоллиса (в трех группах). Сравнения частот бинарных признаков проводили с помощью критерия χ<sup>2</sup> (в двух независимых группах) и точного критерия Фишера (в трех группах). Взаимосвязь признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена, многофакторного пошагового регрессионного анализа. Признаки с распределением, отличным от нормального, подвергали логарифмической трансформации перед включением в регрессионный анализ. Критический уровень значимости при проверке

Таблица 2

Показатели ВГ у больных СД2 с разной СКФ

Параметр	СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>			Достоверность различий между группами		
	>60 (n=53)	45–59 (n=44)	30–44 (n=22)	p1–2	p2–3	p1–3
Средняя гликемия, ммоль/л	8,6 (7,2; 9,9)	8,4 (7,2; 9,9)	7,6 (6,9; 8,5)	0,40	0,24	0,06
SD, ммоль/л	2,2 (1,9; 2,8)	2,6 (2,0; 2,9)	2,2 (1,7; 2,6)	0,46	0,08	0,25
CONGA, ммоль/л	7,5 (6,5; 9,1)	7,3 (6,4; 9,0)	6,8 (6,1; 7,7)	0,52	0,27	0,12
LI, (ммоль/л) <sup>2</sup> / час	2,5 (1,6; 3,3)	2,4 (1,6; 3,5)	1,8 (1,4; 2,3)	0,91	0,03	0,07
J-индекс, ммоль/л <sup>2</sup>	36,6 (32,8; 48,6)	38,5 (27,7; 50,6)	29,8 (25,9; 39,7)	0,52	0,04	0,02
LBGI, усл. ед.	1,0 (0,2; 4,0)	1,7 (0,7; 3,8)	1,9 (0,7; 3,3)	0,33	0,75	0,74
HBGI, усл. ед.	6,3 (4,6; 9,0)	6,6 (4,4; 9,7)	4 (3,0; 7,3)	0,87	0,03	0,02
MAGE, ммоль/л	4,5 (3,6; 5,6)	5,0 (3,7; 6,2)	3,7 (3,4; 5,1)	0,26	0,02	0,05
M-value, усл. ед.	6,7 (4,2; 14)	6,4 (3,5; 11,6)	3,3 (2,5; 5,6)	0,75	0,04	0,01
MAG, ммоль/(л* час)	2,4 (1,8; 3,1)	2,1 (1,7; 2,7)	1,9 (1,3; 2,9)	0,08	0,35	0,05

p – достоверность различий между группами: 1-й (СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), 2-й (СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и 3-й (СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Данные представлены как медианы (25; 75 перцентили).

статистических гипотез принимали равным 0,05. Данные представлены как медианы (25-е; 75-е перцентили).

## Результаты

По данным НМГ, средний уровень глюкозы у больных с СКФ в диапазоне 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> был достоверно ниже, чем у обследованных с более высокой фильтрацией (табл. 2). У пациенток с СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выявлены меньшие показатели ВГ, отражающие гипергликемию (HbG1, J-индекс), общую вариабельность (MAGE, MAG) и качество гликемического контроля (M-value). Показатель, отражающий риск гипогликемии (LBGI), был низким во всех группах обследованных (у большинства пациенток <2,5) и не зависел от СКФ. Параметры ВГ у пациенток с СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> достоверно не отличались от таковых в группе больных с фильтрацией >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

У больных, получавших аналоги инсулина длительного действия (преимущественно гларгин), наблюдалась более низкая ВГ по параметру MAG по сравнению с обследованными, получавшими НПХ-инсулины: 2,0 (1,6; 2,8) и 2,7 (2,1; 3,3) ммоль/(л\*час) соответственно,  $p=0,001$ . При сравнении параметров ВГ на терапии гларгином и НПХ-инсулинами выявлены более низкие различия LI ( $p=0,03$ ) и MAG ( $p=0,0007$ ) в группе гларгина. Не зафиксировано различий в показателях ВГ при сопоставлении групп пациентов, получавших короткодействующие человеческие инсулины и аналоги инсулина ультракороткого действия. Не выявлено влияния метформина на параметры ВГ.

Уровень HbA<sub>1c</sub> положительно коррелировал со средним уровнем глюкозы в интерстициальной жидкости ( $r=0,27$ ,  $p=0,008$ ), а также с показателями CONGA ( $r=0,26$ ,  $p=0,01$ ) и J-индексом ( $r=0,22$ ,  $p=0,03$ ). Выявлены слабые положительные взаимосвязи между СКФ и некоторыми параметрами ВГ: J-индексом ( $r=0,21$ ,  $p=0,02$ ), HbG1 ( $r=0,2$ ;  $p=0,03$ ), M-value ( $r=0,22$ ,  $p=0,02$ ) и MAG ( $r=0,26$ ,  $p=0,005$ ). В моделях многофакторного регрессионного анализа с использованием показателей ВГ в качестве зависимых параметров и клинических параметров (возраст, индекс массы тела, длительность СД, суточная доза инсулина, уровень HbA<sub>1c</sub>, СКФ) – в качестве независимых, выявлено достоверное влияние СКФ на показатель MAG ( $b=0,23$ ,  $R^2=0,2$ ,  $p=0,04$ ).

Распространенность эпизодов снижения концентрации глюкозы в интерстициальной жидкости, зафиксированных по данным НМГ, представлена на рисунке 1. Прослеживалась тенденция к возрастанию числа больных с эпизодами НИГ  $\leq 3,9$  ммоль/л по мере снижения фильтрационной функции почек ( $p=0,07$ ). Несмотря на то что число больных с зафиксированными эпизодами НИГ  $\leq 3,9$  ммоль/л оказалось больше в группе с СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, суммарная длительность таких эпизодов за сутки была ниже в данной группе по сравнению с больными с СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p=0,05$ ). Доля больных с эпизодами НИГ  $\leq 2,8$  ммоль/л достоверно не различалась между группами ( $p=0,42$ ).

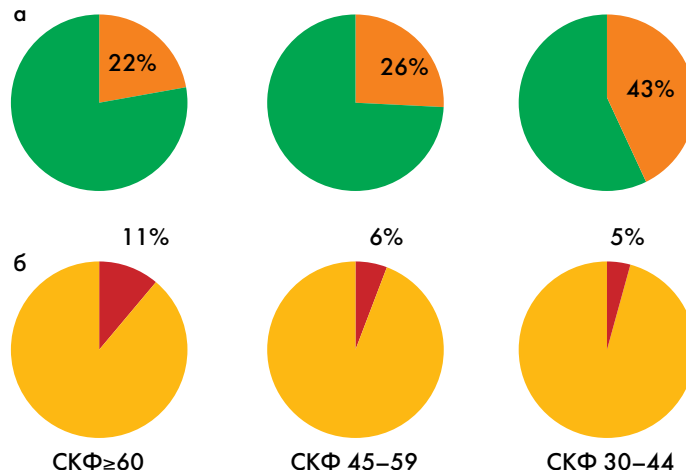


Рис. 1. Доля больных с эпизодами снижения уровня глюкозы  $\leq 3,9$  ммоль/л (а) и  $\leq 2,8$  ммоль/л (б) среди обследованных с различной СКФ.

## Обсуждение

В данной работе изучена взаимосвязь параметров ВГ с состоянием функции почек у больных СД2 с ХБП стадии 0–3. Для обеспечения большей гомогенизации выборки в исследование были включены только женщины, получающие базис-болюсную инсулинотерапию в монорежиме или в комбинации с метформином (при отсутствии противопоказаний к последнему). Исследование выполнялось в условиях стационара, что обеспечивало относительную однородность режима дня и характера питания. Для оценки ВГ нами использован широкий набор параметров, характеризующих амплитуду и частоту колебаний уровня глюкозы в гипо- и гипергликемическом диапазоне.

Вопреки ожиданиям, мы зафиксировали снижение ряда параметров ВГ у больных с ХБП стадии 3б. При этом достоверные отличия между пациентками с СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и пациентками с более высокими значениями фильтрации показали параметры, отражающие колебания уровня глюкозы преимущественно в гипергликемическом диапазоне (HbG1, J-индекс), а также параметр, отражающий общую вариабельность (MAGE). В многофакторном анализе выявлено достоверное влияние СКФ на показатель MAG, отражающий скорость изменения гликемии.

Безусловно, для корректного сравнения параметров ВГ у больных с разной функцией почек необходимо учитывать другие модифицирующие факторы, прежде всего особенности сахароснижающей терапии. Нами зафиксированы меньшие значения ВГ (показатели LI и MAG) у пациенток, получавших гларгин, по сравнению с больными, лечившимися НПХ-инсулинами. Ранее М.В. Шестаковой и соавт. отмечена меньшая амплитуда колебаний гликемии на инсулине гларгин в сравнении с НПХ-инсулином у больных СД 1 и 2 типа, находящихся на гемодиализе [4]. Снижение ВГ было зафиксировано при переводе больных СД2 с НПХ-инсулина на гларгин [13]. Заметим, что в нашей работе доли пациенток

на аналогах инсулина, а также средние суточные дозы инсулина не различались в группах пациентов с разной функцией почек. Как следует из клинической характеристики групп и результатов многофакторного анализа, найденные отличия показателей ВГ в трех группах обследованных не могут объясняться особенностями инсулинотерапии.

Феномен снижения и даже исчезновения гипергликемии с нормализацией уровня  $HbA_{1c}$  описан у пациентов с СД, имеющих уремию, а также у больных СД на гемодиализе. Для обозначения данного феномена предложен термин «выгоревший» диабет (англ. burnt-out diabetes) [3, 14]. Механизмы исчезновения гипергликемии у больных СД с ХБП мало изучены. Определенную роль в снижении уровня глюкозы играет белково-энергетическая недостаточность, которая развивается у части диализных пациентов [15]. По нашим данным, уменьшение ВГ в гипергликемическом диапазоне у больных СД2 выявляется на стадии ХБП 3б. Для объяснения феномена снижения ВГ на этой стадии можно предложить следующие гипотезы.

Известно, что почки являются важным участником гомеостаза глюкозы. У здоровых лиц в состоянии натощак около 20–25% глюкозы, поступающей в кровоток, образуется в почках путем глюконеогенеза (15–55 г в сутки) [16]. У больных СД2, по сравнению со здоровыми людьми, наблюдается трехкратное увеличение поступления глюкозы в циркуляцию за счет активации почечного глюконеогенеза [17]. Закономерности изменений продукции глюкозы почками у больных с ХБП не изучены. Допустимо предположить, что уменьшение ВГ у пациентов со сниженной функцией почек является следствием уменьшения массы функционирующих нефронов, которое, в свою очередь, приводит к уменьшению поступления глюкозы в кровоток.

Другая гипотеза состоит в том, что уменьшение ВГ при ХБП является следствием снижения чувствительности к эндогенному и экзогенному инсулину, что приводит к уменьшению амплитуды колебаний гликемии. Снижение чувствительности к инсулину при ХБП объясняют развитием хронического воспаления, увеличением количества висцерального жира, нарушением секреции адипокинов, дефицитом витамина Д, эффектами окислительного стресса, анемии, метаболического ацидоза, снижением физической активности и другими факторами [18]. Взаимосвязь между чувствительностью к инсулину и динамикой ХБП у больных СД2 не изучена. У пациентов с артериальной гипертензией снижение чувствительности к инсулину наблюдалось при снижении СКФ ниже 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [19], у пациентов с первичной патологией почек – ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [20].

В данном исследовании мы подтвердили данные о достаточно высокой распространенности эпизодов низкого уровня глюкозы, выявляемых с помощью НМГ, у больных СД2, получающих инсулин [21]. Несмотря на сходную суточную дозу инсулина и отсутствие метформина, средний уровень глюкозы по данным НМГ у пациенток с СКФ в диапазоне 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> оказался несколько ниже, чем у больных других групп. Эту особенность можно объяснить пролонгацией эффекта препаратов инсулина. По-видимому, одновременный рост инсулинорезистентности и увеличение длительности действия инсулинов позволяют объяснить зафиксированное нами отсутствие увеличения риска гипогликемии (судя по распространенности эпизодов НИГ и показателям LBG1) на стадии ХБП 3б.

Проведенное нами исследование имеет очевидные ограничения. Одномоментный (поперечный) дизайн позволяет лишь гипотетически обсуждать причинно-следственные взаимосвязи. Параметры ВГ рассчитывались по данным краткосрочного НМГ. В исследование не включались пациенты с ХБП 4–5 стадии, что, возможно, позволило бы отследить дальнейшее направление изменений ВГ. Вместе с тем, данная работа представляет собой первое исследование параметров ВГ, оцененных с помощью НМГ, у больных СД2 с различной функцией почек. Закономерности изменений ВГ у больных СД с ХБП могут быть уточнены в проспективных исследованиях.

## Заключение

У женщин, больных СД2 и получающих базис-болюсную инсулинотерапию, прослеживается связь между ВГ и функцией почек. Больные с СКФ в диапазоне 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП 3б стадии) имеют меньшую ВГ, преимущественно в гипергликемическом диапазоне, по сравнению с больными СД с более высокими значениями фильтрации.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование выполнено в рамках реализации научного проекта, поддержанного грантом Российского научного фонда (проект № 14-15-00082).

В.В. Климонтов получал гонорары за чтение лекций от компании Medtronic. Н.Е. Мякина декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация о вкладе авторов: Климонтов В.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Мякина Н.Е. – сбор и обработка материалов, написание текста.

## Список литературы

- Wilding JP. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism: clinical and experimental*. 2014;63(10):1228-1237. doi: 10.1016/j.metabol.2014.06.018
- Williams ME, Garg R. Glycemic management in ESRD and earlier stages of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(2 Suppl 2):S22-38. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.10.049
- Rhee CM, Leung AM, Kovesdy CP, et al. Updates on the management of diabetes in dialysis patients. *Semin Dial*. 2014;27(2):135-145. doi: 10.1111/sdi.12198
- Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. – М.: Медицинское информационное агентство; 2009. [Shestakova MV, Dedov II. *Diabetes and chronic kidney disease*. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoe agentstvo; 2009].
- Service FJ. Glucose variability. *Diabetes*. 2013;62(5):1398-1404. doi: 10.2337/db12-1396
- Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений. // Сахарный диабет. – 2014. – Т. 17. – №2. С. 76-82. [Klimontov VV, Myakina NE. Glycaemic variability in diabetes: a tool for assessing the quality of glycaemic control and the risk of complications. *Diabetes mellitus*. 2014;17(2):76-82.]. doi: 10.14341/DM2014276-82
- Smith-Palmer J, Brandle M, Trevisan R, et al. Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(3):273-284. doi: 10.1016/j.diabres.2014.06.007
- Williams ME, Mittman N, Ma L, et al. The Glycemic Indices in Dialysis Evaluation (GIDE) study: Comparative measures of glycemic control in diabetic dialysis patients. *Hemodial Int*. 2015;19(4):562-571. doi: 10.1111/hdi.12312
- Zammit NN, Frier BM. Hypoglycaemia in type 2 diabetes and in elderly people. In: Frier BM, Heller SR, McCrimmon RJ, editors. *Hypoglycaemia in clinical diabetes*. Third edition. John Wiley & Sons, Ltd.; 2014. p. 230-262.
- Hirsch IB, Armstrong D, Bergenstal RM, et al. Clinical application of emerging sensor technologies in diabetes management: consensus guidelines for continuous glucose monitoring (CGM). *Diabetes Technol Ther*. 2008;10(4):232-244; quiz 245-236. doi: 10.1089/dia.2008.0016
- Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, et al. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(9):921-928. doi: 10.1089/dia.2010.0247
- Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50(6):1140-1147. doi: 10.1007/s00125-007-0599-y
- Zdarska DJ, Kvapil M, Rusavy Z, et al. Comparison of glucose variability assessed by a continuous glucose-monitoring system in patients with type 2 diabetes mellitus switched from NPH insulin to insulin glargine: the COBIN2 study. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2014;126(7-8):228-237. doi: 10.1007/s00508-014-0508-6
- Park J, Lertdumrongluk P, Molnar MZ, et al. Glycemic control in diabetic dialysis patients and the burnt-out diabetes phenomenon. *Current diabetes reports*. 2012;12(4):432-439. doi: 10.1007/s11892-012-0286-3
- Ricks J, Molnar MZ, Kovesdy CP, et al. Glycemic control and cardiovascular mortality in hemodialysis patients with diabetes: a 6-year cohort study. *Diabetes*. 2012;61(3):708-715. doi: 10.2337/db11-1015
- Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med*. 2010;27(2):136-142. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x
- Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V, et al. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation*. 1998;102(3):619-624.
- Hung AM, Ikizler TA. Factors determining insulin resistance in chronic hemodialysis patients. *Contrib Nephrol*. 2011;171:127-134. doi: 10.1159/000327177
- Sechi LA, Catena C, Zingaro L, et al. Abnormalities of Glucose Metabolism in Patients With Early Renal Failure. *Diabetes*. 2002;51(4):1226-1232. doi: 10.2337/diabetes.51.4.1226
- Charlesworth JA, Kriketos AD, Jones JE, et al. Insulin resistance and postprandial triglyceride levels in primary renal disease. *Metabolism*. 2005;54(6):821-828. doi: 10.1016/j.metabol.2005.01.028
- Климонтов В.В., Циберкин А.И., Фазуллина О.Н., и др. Гипогликемии у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа, получающих инсулин: результаты непрерывного мониторингирования глюкозы. // Сахарный диабет. – 2014. – Т. 17. – №1 – С. 75-80. [Klimontov VV, Tsiberkin AI, Fazullina ON, Prudnikova MA, Tyan NV, Konenkov VI. Hypoglycemia in type 2 diabetes patients treated with insulin: the advantages of continuous glucose monitoring. *Diabetes mellitus*. 2014;17(1):75-80.]. doi: 10.14341/DM2014175-80

Климонтов Вадим Валерьевич

д.м.н., зам. директора по научной работе, зав. лабораторией эндокринологии НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, г. Новосибирск, Российская Федерация  
**E-mail: klimontov@mail.ru**

Мякина Наталья Евгеньевна

младший научный сотрудник лаборатории эндокринологии НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, г. Новосибирск, Российская Федерация