

Влияние вариабельности гликированного гемоглобина на развитие микроваскулярных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Л.Л. Болотская✉, ORCID: 0000-0002-8436-9029, e-mail: BolotskayaLiubov@gmail.com

Ю.Ю. Голубкина, ORCID: 0000-0002-0270-4429, e-mail: dr.golubkina@gmail.com

А.А. Толкачева, ORCID: 0000-0003-4176-8473, e-mail: madam.anna71@yandex.ru

Л.Н. Никанкина, ORCID: 0000-0002-1120-8240, e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Представлены результаты 25-летней наблюдательной программы по оценке влияния вариабельности гликированного гемоглобина на развитие микроваскулярных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

Цель: оценить вклад вариабельности гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в развитие микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) длительностью заболевания 25 лет.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ базы данных пациентов с СД1 с момента манифестации заболевания до времени последнего визита. Определение уровня HbA_{1c} выполнено с использованием метода, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC). Для оценки вклада вариабельности HbA_{1c} (%) в развитие микроваскулярных осложнений определены средний текущий HbA_{1c} , средний HbA_{1c} за весь период наблюдения (с момента манифестации диабета до последнего визита – 2019 г.), значения медианы и максимальной дельты HbA_{1c} (ΔHbA_{1c}). Статистический анализ выполнен на IBM SPSS Statistics ver.22. Статистически значимым различием принято значение $p < 0,05$.

Результаты. Пациенты ($n = 88$) в зависимости от зарегистрированных микрососудистых осложнений (МВО) разделены на три группы: без МВО ($n = 38$), с изолированными МВО (ретинопатия или нефропатия) ($n = 25$) и множественными МВО (ретинопатия и нефропатия) ($n = 25$). Клиническая характеристика [медиана (25; 75 перцентиль)]: возраст манифестации СД1 9 лет (5; 12), возраст пациентов на момент последнего визита 33 года (29; 35), длительность сахарного диабета 1-го типа 24 года (20; 27), индекс массы тела 24 кг/м^2 (21; 25). Пациенты получали интенсифицированную базис-болюсную инсулинотерапию ($n = 82$) или помповую инсулинотерапию ($n = 6$). Средний уровень HbA_{1c} за весь период наблюдения для трех групп составил: 8% (7,6; 8,9), 8,5% (7,9; 8,9), 8,6% (7,8; 10) соответственно, $p = 0,2$. Средний текущий (на момент последнего визита) HbA_{1c} – 8,2% (7,2; 9,0), 8,1% (7,5; 9,0), 8,4% (7,3; 9,7) соответственно, $p = 0,4$. Определены статистически значимые различия в группе без осложнений и в группе со множественными осложнениями между уровнями максимальной ΔHbA_{1c} 2,3% (1,8; 2,8) vs 4,7% (3,2; 5,6), $p < 0,0001$ и медианы ΔHbA_{1c} 0,7% (0,6; 0,9) vs 1,4% (1; 1,7), $p < 0,0001$. Статистически значимых связей между показателями максимальной и средней ΔHbA_{1c} в группах без осложнений и в группе с единичными осложнениями не зарегистрировано.

Выводы: показатели HbA_{1c} за весь период наблюдения и на момент последнего визита не ассоциированы с развитием микроангиопатий. В исследуемой когорте пациентов потенциальная роль в развитии микроваскулярных осложнений определена для медианы и максимальной ΔHbA_{1c} .

Ключевые слова: СД 1, гликированный гемоглобин, вариабельность гликированного гемоглобина, дельта гликированного гемоглобина, контроль глюкозы крови, микроангиопатии, глюкометр, приложение для телефона

Для цитирования: Болотская Л.Л., Голубкина Ю.Ю., Толкачева А.А., Никанкина Л.Н. Влияние вариабельности гликированного гемоглобина на развитие микроваскулярных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. *Медицинский совет.* 2020;(7):66–71. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-66-71.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of glycated hemoglobin variability on the development of microvascular complications in patients with type 1 diabetes

Lubov L. Bolotskaya✉, ORCID: 0000-0002-8436-9029, e-mail: BolotskayaLiubov@gmail.com

Yuliya Yu. Golubkina, ORCID: 0000-0002-0270-4429, e-mail: dr.golubkina@gmail.com

Anna A. Tolkacheva, ORCID: 0000-0003-4176-8473, e-mail: madam.anna71@yandex.ru

Larisa N. Nikankina, ORCID: 0000-0002-1120-8240, e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru

National Medical Research Center of Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

Introduction. The results of a 25-year observational program to assess the effect of glycated hemoglobin variability on the development of microvascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus are presented.

Objective: This study aimed to evaluate the effect of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) variability on the development of microvascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) and disease duration of 25 years.

Materials and methods: A retrospective analysis of the database of patients with DM1 was performed from the moment of the disease manifestation until the time of the last visit. Determination of HbA_{1c} level is carried out using parameters certified in accordance with the National Standard for Glycohemoglobin Standardization (NGSP) or the International Federation of Clinical Chemists (IFCC). HbA_{1c} variability was determined by average current HbA_{1c}, average of longitudinal HbA_{1c} (from the manifestation to the last visit – 2019), median and maximum of difference in changes of HbA_{1c} (median and maxΔHbA_{1c}). Statistical analysis was performed by IBM SPSS Statistics ver.22. A statistically significant difference is the value $p < 0.05$.

Results. A total of 88 patients were enrolled in this study, they were divided in 3 groups depending on the registered microvascular complications (MVC): without MVC ($n = 38$), isolated MVC (retinopathy or nephropathy) ($n = 25$) and multiple MVC (retinopathy and nephropathy) ($n = 25$). Clinical characteristics [median (25; 75 percentile)]: age of manifestation of DM1 is 9 years (5; 12), age of patients at the time of the last visit is 33 years (29; 35), duration of DM1 is 24 years (20; 27), body mass index 24 kg/m² (21; 25). Medication: basal-bolus insulin therapy ($n = 82$) or pump insulin therapy ($n = 6$). The average level of longitudinal HbA_{1c} for the three groups was: 8% (7.6; 8.9), 8.5% (7.9; 8.9), 8.6% (7.8; 10), $p = 0.2$. Average of current (at the time of the last visit) HbA_{1c} – 8.2% (7.2; 9.0), 8.1% (7.5; 9.0), 8.4% (7.3; 9.7), $p = 0.4$. Statistically significant differences were determined in the group without complications and in the group with multiple complications between the levels of maxΔ HbA_{1c} 2.3% (1.8; 2.8) vs 4.7% (3.2; 5.6), $p < 0.0001$ and median Δ HbA_{1c} 0.7% (0.6; 0.9) vs 1.4% (1; 1.7), $p < 0.0001$. There were no statistically significant relationships between the maximum and medianΔ HbA_{1c} in the groups without complications and in the group with isolated complications.

Conclusions: Longitudinal HbA_{1c} and current HbA_{1c} are not associated with the development of microvascular complications. The potential role in the development of microvascular complications was determined for the maximum and median Δ HbA_{1c}.

Keywords: DM1, glycated hemoglobin, glycated hemoglobin variability, delta-glycated hemoglobin, blood sugar control, microangiopathy, glucometer, phone application

For citation: Bolotskaya L.L., Golubkina Yu.Yu., Tolkacheva A.A., Nikankina L.N. The effect of glycated hemoglobin variability on the development of microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):66–71. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-66-71.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) характеризуется ежедневными внутрисуточными изменениями уровня глюкозы крови. Краткосрочная вариабельность гликемии оценивается путем анализа множественных измерений глюкозы крови с помощью глюкометра, приборов непрерывного мониторинга или флеш-мониторинга глюкозы. Долгосрочной оценкой показателей глюкозы, определяющей компенсацию углеводного обмена, являются HbA_{1c} или фруктозамин. Результаты исследования ADAG (A1c-Derived Average Glucose) продемонстрировали, что показатель средней гликемии по уровню гликированного гемоглобина прямо коррелирует с уровнем гликемии, полученным в результате серии определений в течение трех месяцев [1]. Вклад вариабельности глюкозы, оцениваемой по изменчивости значений HbA_{1c}, на развитие микроангиопатий впервые был задокументирован у пациентов с СД1 в исследовании DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), в котором продемонстрировано, что близкий к нормальному уровень гликемии, отражаемый показателем HbA_{1c}, существенно снижает риск развития микровакулярных осложнений (МВО) [2]. Помимо оценки влияния уровня HbA_{1c} на развитие МВО, в исследованиях также используется такой показатель, как вариабельность HbA_{1c}, анализируемая с помощью значений: «от визита к визиту», стандартное отклонение (CO) и/или коэффициент вариации.

В некоторых исследованиях роль в прогрессировании ретинопатии отведена вариабельности глюкозы в плазме крови [3]. Результаты других исследований, проведенных ранее, определили, что вариабельность гликемии за сутки может способствовать патогенетическим механизмам, ведущим к сосудистым изменениям глазного дна [2]. Сегодня для определения роли вариабельности HbA_{1c} в развитии МВО требуются дополнительные лонгитюдные исследования, включая изучение пусковых механизмов развития или прогрессирования ретинопатии и нефропатии, сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5].

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ (МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ)

Проведен ретроспективный анализ базы данных пациентов с СД1 с момента манифестации заболевания до времени последнего визита. Пациенты ($n = 88$) в зависимости от зарегистрированных микрососудистых осложнений (МВО) разделены на три группы: без МВО ($n = 38$), с изолированными МВО (ретинопатия или нефропатия) ($n = 25$) и множественными МВО (ретинопатия и нефропатия) ($n = 25$).

Все пациенты зарегистрированы в электронной базе данных и имеют амбулаторную карту, в которую вносятся данные исследований после каждого визита. Ранее электронная база данных была внесена в программу Excel, находящуюся в персональном компьютере исследователя. Список представляет собой электронную таблицу с боль-

шим объемом медицинской информации (анамнестические данные пациентов, результаты клинических анализов по годам, диагностированные стадии микроангиопатий). Определение уровня HbA_{1c} выполнено сертифицированным методом, в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC). Для каждого пациента за 25-летний период наблюдения количество определений показателя HbA_{1c} составило 14 значений (10–18). Всем пациентам рассчитаны значения дельты (Δ) HbA_{1c} , показатели медианы и максимальной ΔHbA_{1c} .

Определения

ΔHbA_{1c} – абсолютное значение разности двух последовательных измерений уровня HbA_{1c} ;

медиана ΔHbA_{1c} – медиана абсолютных значений разностей двух последовательных измерений уровня HbA_{1c} ;

максимальная ΔHbA_{1c} – максимальное значение абсолютных значений разностей между двумя измерениями HbA_{1c} .

Локальным этическим комитетом при ФГБУ ЭНЦ РАМН 15.02.1994 дано заключение (протокол № 004G) об отсутствии необходимости проведения этической экспертизы протокола исследования в связи с особенностями проведения наблюдательной программы за пациентами с СД1 в условиях одного медицинского учреждения (от дебюта заболевания в детском возрасте до настоящего времени).

Диагностика ретинопатии проведена методом прямой офтальмоскопии, для определения стадий которой использовали классификацию ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Group), разработанную группой по раннему лечению ДР. Признаки ДР, характерные для той или иной стадии, согласно классификации Е. Kohner, сопоставлены с классификацией ETDRS: непролиферативная стадия по классификации Е. Kohner соответствовала 20 и 35 баллам, препролиферативная стадия – 43, 47 и 53 баллам, пролиферативная стадия – 61, 65, 71, 75, 81, 85 и 90 баллам по шкале ETDRS [6].

Диагностика диабетической нефропатии (ДН) путем определения микроальбуминурии (МАУ) (при экскреции альбумина с мочой > 30 и < 300 мг/сут или соотношении альбумин/креатинин мочи 3–30 мг/ммоль) или макроальбуминурии (при экскреции более 300 мг альбумина в сутки или соотношении альбумин/креатинин мочи > 30 мг/ммоль). Оценку скорости клубочковой фильтрации у пациентов проводили по формуле MDRD.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Статистический анализ выполнен на IBM SPSS Statistics ver.22. Применялись непараметрические критерии статистической обработки данных. Статистически значимым различием принято значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов в исследуемой когорте ($n = 88$) [медиана (25; 75 перцентиль)]: возраст дебюта заболевания 9 лет (5; 12), возраст на момент

последнего визита 33 года (29; 35), длительность диабета 24 года (20; 27), индекс массы тела 24 кг/м^2 (21; 25). Пациенты получали интенсифицированную базис-болюсную инсулинотерапию ($n = 82$) или помповую инсулинотерапию ($n = 6$). Клиническая характеристика пациентов, разделенных на группы, представлена в *табл. 1*.

Показатели среднего текущего HbA_{1c} (на момент последнего визита; 2019) для пациентов всех групп статистически не различались и составили: 8,2% (7,2; 9,0), 8,1% (7,5; 9,0), 8,4% (7,3; 9,7) соответственно, $p = 0,2$. Лонгитудный HbA_{1c} был выше целевого значения ($HbA_{1c} > 6,5\%$) и также статистически не различался между группами: 8% (7,6; 8,9), 8,5% (7,9; 8,9), 8,6% (7,8; 10) соответственно, $p = 0,4$. В ходе статистического анализа не установлено различия не только между группами с изолированными и множественными МВО, но и с группой без МВО (*табл. 2*).

Определены статистически значимые различия в группе без осложнений и в группе с множественными осложнениями между уровнями максимальной ΔHbA_{1c} 2,3% (1,8; 2,8) vs 4,7% (3,2; 5,6), $p < 0,0001$ и медианой ΔHbA_{1c} 0,7% (0,6; 0,9) vs 1,4% (1; 1,7), $p < 0,0001$ (*рис. 1, 2*).

Между группами без МВО и группой изолированных МВО статистически значимых связей между этими показателями зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами была изучена ассоциация изменений HbA_{1c} с МВО. Многие исследователи связывают дебют или прогрессирование МВО именно с трудностями в управлении внутрисуточными показателями глюкозы крови (ГК) [7]. Ежедневное использование пациентами современных способов экспресс-анализа с помощью глюкометра, демонстрирующего точность, близкую к лабораторной [8], безусловно, расширяет границы для управления диабетом. Кроме того, использование современных технологий для передачи данных с глюкометра по системе Bluetooth на телефон пациента в установленное мобильное приложение с возможностью добавлять информацию по показаниям ГК позволяет визуализировать колебания глюкозы и проводить коррекцию ГК с помощью инсулина в реальном времени [9].

Сегодня этим требованиям отвечает новая разработка – система Contour Plus One (Контур Плюс Уан), которая не только соответствует требованиям стандарта ISO 15197:2013¹ и даже превосходит их [10, 11], обладая высокой точностью определения глюкозы крови, но и с помощью мобильного приложения Contour Diabetes позволяет анализировать профиль уровня глюкозы в крови, дистанционно отправлять отчеты врачу для принятия решения о коррекции терапии. Высокая точность определения ГК является неотъемлемой частью лечения СД1, так как точное определение показателя ГК натощак и уровня прандиальной ГК влияет на формирование уровня HbA_{1c} , различные пара-

¹ In vitro diagnostic test systems – Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus (ISO 15197:2013). EN ISO 15197:2015.

● **Таблица 1.** Групповая характеристика пациентов

● **Table 1.** Group characteristics of patients

Характеристики	Группа 1. Без осложнений (n = 38)	Группа 2. Изолированные осложнения (n = 25)	Группа 3. Множественные осложнения (n = 25)
Пол (м)	13	10	10
Возраст (2019 г.)	33 (30; 35)	32 (28; 36)	34 (30; 35)
Дебют заболевания	8,5 (6; 11)	9 (8; 14)	6,5 (4; 10)
Длительность заболевания	23 (20; 26)	22,5 (20; 25)	26 (22; 29)
ИМТ (кг/м ²)	24 (22; 26)	24 (22; 25)	23 (21; 25)
Артериальная гипертензия	n = 5	n = 8	n = 9
Базис-болюсная инсулинотерапия	n = 35	n = 25	n = 23
Помповая инсулинотерапия	n = 3	n = 1	n = 2
Суммарная доза инсулинов (ед)	44	46	48
Аутоиммунные заболевания	n = 5	n = 7	n = 4
Кетоацидоз/кетоацидотические комы	n = 6	n = 2	n = 5
Креатинин	72 (65; 85)	72 (68; 82)	77 (72; 86)
Общий холестерин (ммоль/л)	5,1 (4,5; 5,4)	5,2 (4,9; 5,4)	5,4 (4,7; 6,1)
ЛПНП (ммоль/л)	3,1 (2,6; 3,4)	2,9 (2,4; 3,4)	2,6 (2,0; 3,3)
ЛПВП	1,5 (1,3; 1,8)	1,6 (1,0; 1,9)	1,5 (1,3; 1,8)
Ингибиторы АПФ/АРА	n = 5	n = 8	n = 9
Терапия метформином	n = 2	n = 2	n = 0
Гиполипидемическая терапия	n = 3	n = 1	n = 4
Комбинированные оральные контрацептивы	n = 3	n = 3	n = 0

● **Таблица 2.** Значения показателей HbA_{1c} в группах

● **Table 2.** HbA_{1c} values in groups

Вариации HbA _{1c} (%)	Группа 1. Без осложнений	Группа 2. Изолированные осложнения	Группа 3. Множественные осложнения	p-значение
HbA _{1c} (%) средний текущий	8,2 (7,2; 9,0)	8,1 (7,5; 9,0)	8,4 (7,3; 9,7)	n/з
HbA _{1c} (%) средний за весь период	8 (7,6; 8,9)	8,5 (7,9; 8,9)	8,6 (7,8; 10)	n/з
Максимальная ΔHbA _{1c} [M(25; 75 перцентиль)]	2,3 (1,8; 2,8)*	2,8 (1,9; 4,9)	4,7 (3,2; 5,6)*	<0,0001*
Медиана ΔHbA _{1c} [M(25; 75 перцентиль)]	0,7 (0,6; 0,9)*	1,4 (1; 1,7)	1,38 (0,98; 1,71)*	<0,0001*

метры которого мы изучали в представленной наблюдательной программе [12].

В задачу нашего исследования не входило изучение показателей внутрисуточной ГК в группах без МВО в сравнении с группами изолированных и множественных МВО. Однако достоверного различия проведенного анализа уровня среднего текущего HbA_{1c} между группами также получено не было.

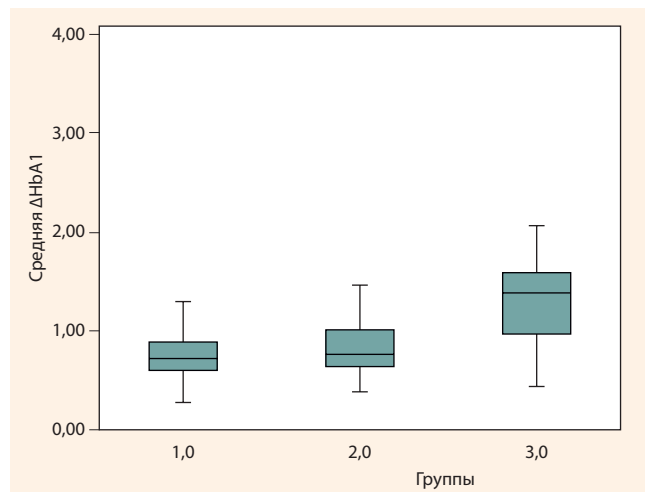
Средние уровни HbA_{1c} за период заболевания и на момент последнего визита определены как нецелевые во всех группах и не связаны с развитием МВО. Аналогичные результаты получены в исследовании “The Joslin 50-Year Medalist Study” с участием 351 пациента с СД1 и длительностью диабета ≥50 лет: средние значения HbA_{1c} на момент последнего визита составили 7,3% ± 1,0 (5,0–14,0), лонгитюдные 7,7 ± 1,0 (5,7–10,6) и были не целевые и не

связаны с наличием МВО [13, 14]. Можно предположить, что нецелевой средний уровень HbA_{1c} в нашем исследовании и в исследовании “The Joslin 50-Year Medalist Study” ассоциирован с определенными «защитными механизмами» в условиях хронической гипергликемии [14], при том что в нашем исследовании и другие потенциальные факторы риска (длительность заболевания, возраст манифестации, показатели липидного спектра, частота гипогликемии, артериальная гипертензия) статистически не различались между изучаемыми группами.

Однако исследуемый нами показатель медианы и максимальной ΔHbA_{1c} был статистически значимо выше в группе с осложнениями, что предполагает его потенциальную роль в развитие МВО. Наше предположение подтверждает ретроспективный анализ базы данных DCCT, где увеличение вариабельности HbA_{1c}, оцененного с

● **Рисунок 1.** Диаграмма boxplot для медианы ΔHbA_{1c} в трех группах: 1.0 – группа без МВО, 2.0 – группа с изолированными МВО (ретинопатия или нефропатия), 3.0 – группа с множественными МВО (ретинопатия, нефропатия)

● **Figure 1.** Boxplot diagram for ΔHbA_{1c} median in three groups: 1.0 – group without MVC, 2.0 – group with isolated MVC (retinopathy or nephropathy), 3.0 – group with multiple MVC (retinopathy, nephropathy)



помощью CO, является фактором риска развития МВО, дополнительно к нецелевому значению HbA_{1c} [15, 16].

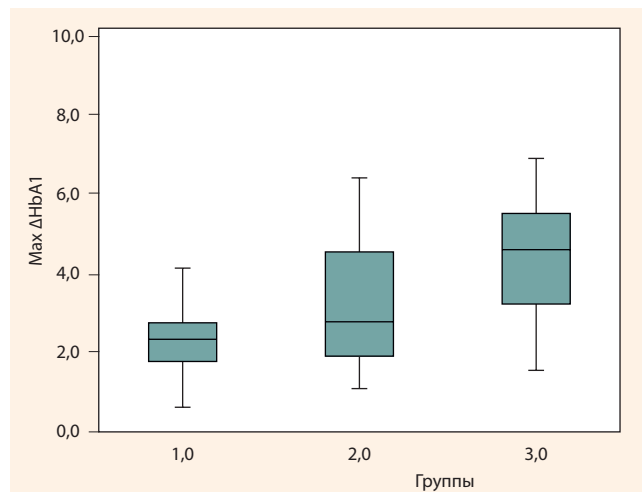
Анализ базы данных “The German/Austrian prospective documentation system” ($n = 35,891$) показал, что вариативность HbA_{1c} , оцененная через коэффициент вариации, является независимым фактором риска развития ДР и связана с ретинопатией независимо от медианного значения HbA_{1c} [17]. В исследовании FinnDiane ($n = 1,459$) пациенты с самым высоким коэффициентом вариативности HbA_{1c} имели повышенный риск прогрессирования ДР до пролиферативной стадии по сравнению с пациентами, имеющими низкий коэффициент вариативности [18]. При проведении анализа данных, полученных в ходе “The Oxford Regional Prospective Study” (ORPS, $n = 418$) и Nephropathy Family Study (NFS, $n = 814$), средние значения HbA_{1c} и CO – HbA_{1c} были выше у пациентов с микроальбуминурией по сравнению с группой нормоальбуминурии при использовании модели регрессии Кокса CO – HbA_{1c} и независимо ассоциированы с микроальбуминурией [4].

Возможно существование нескольких причин того, почему вариативность HbA_{1c} способствует увеличению рисков развития МВО. Одна из них может быть связана с феноменом «метаболической памяти», другая – отражать неоптимальный контроль диабета у пациентов с низкой приверженностью к лечению.

Ограничением нашего исследования является то, что время между измерениями уровней HbA_{1c} , используемое для расчета вариативности, варьируется, разница между исходным и последующим измерением HbA_{1c} рассчитывалась с использованием последовательных измерений HbA_{1c} , однако данные измерения были неполными, то есть между измерениями проходило более 3 месяцев, что

● **Рисунок 2.** Диаграмма boxplot для максимальной ΔHbA_{1c} в трех группах: 1.0 – группа без МВО, 2.0 – группа с изолированными МВО (ретинопатия или нефропатия), 3.0 – группа с множественными МВО (ретинопатия, нефропатия)

● **Figure 2.** Boxplot diagram for maximum ΔHbA_{1c} in three groups: 1.0 – group without MVC, 2.0 – group with isolated MVC (retinopathy or nephropathy), 3.0 – group with multiple MVC (retinopathy, nephropathy).



может не полностью учитывать максимальные изменения этого показателя в течение всего периода наблюдения. Также одним из ограничений проведенного исследования является отсутствие учета биологической вариативности HbA_{1c} .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании показатели HbA_{1c} за весь период наблюдения и на момент последнего визита соответствовали его нецелевым значениям и не были ассоциированы с МВО. Большой интерес в этом ключе представляет подгруппа пациентов без осложнений, у которых в условиях хронической гипергликемии не развились микроангиопатии, что предполагает наличие защитных механизмов, препятствующих развитию осложнений. Помимо оценки самих значений HbA_{1c} , мы исследовали его вариативность HbA_{1c} . Потенциальная роль в развитии МВО этого показателя определена для медианы и максимальной ΔHbA_{1c} . Изучение вариативности HbA_{1c} , а именно оценка изменений HbA_{1c} в течение всего периода заболевания, может использоваться в лонгитюдных исследованиях для верификации влияния изменений гликемии на развитие МВО. Кроме того, в клинической практике использование оценки предыдущих HbA_{1c} может вносить коррекцию в определение индивидуальных целевых значений HbA_{1c} и оценку рисков в развитии МВО. Представленное лонгитюдное исследование когорты пациентов и полученные результаты имеют важное значение для клинической практики.



Поступила / Received 10.04.2020
Поступила после рецензирования / Revised 22.04.2020
Принята в печать / Accepted 25.04.2020

Список литературы / References

- Nathan D.M., Kuenen J., Borg R., Zheng H., Schoenfeld D., Heine R.; A1c-Derived Average Glucose (ADAG) Study Group. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1473–1478. doi: 10.2337/dc08-0545.
- Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., Cleary P., Crofford O., Davis M., Rand L., Siebert C.; Diabetes Control and Complications Trial Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–986. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
- Hsu C.R., Chen Y.T., Sheu W.H. Glycemic variability and diabetes retinopathy: a missing link. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):302–306. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.11.013.
- Marcovecchio M.L., Dalton R.N., Chiarelli F., Dunger D.B. A1C variability as an independent risk factor for microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):1011–1013. doi: 10.2337/dc10-2028.
- Wadén J., Forsblom C., Thorn L.M., Gordin D., Saraheimo M., Groop P.H. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009;58(11):2649–2655. doi: 10.2337/db09-0693.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs – an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology*. 1991;98(5Suppl):786–806. doi: 10.1016/S0161-6420(13)58012-9.
- Шестакова М.В., Болотская Л.Л., Вербова М.В., Лукина М.Р., Рыкова Е.Г., Тен Е.О. и др. Результаты первого российского многоцентрового неинтервенционного исследования глюкометра КонтурТС. *Consilium medicum*. 2019;21(4):26–34. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190308. Shestakova M.V., Bolotskaya L.L., Verbova M.V., Lukina M.R., Rykova Ye.G., Ten Ye.O. et al. Results of the first Russian multicenter non-interventional study of Contour® TS glucometer. *Consilium medicum*. 2019;21(4):26–34. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2019.4.190308.
- Freckmann G., Pleus S., Baumstark A., Schmid C., Link M., Haug C. Self-monitoring of blood glucose: impact of a time delay between capillary blood sampling and glucose measurement. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(6):1239–1240. doi: 10.1177/1932296814547519.
- Caswell M., Frank J., Viggiani M.T., Pardo S., Dunne N., Warchal-Windham M.E., Morin R. Accuracy and user performance evaluation of a blood glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(3):152–158. doi: 10.1089/dia.2014.0129.
- Bland J.M., Altman D.G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307–310. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2868172>.
- Bailey T.S., Wallace J.F., Pardo S., Warchal-Windham M.E., Harrison B., Morin R., Christiansen M. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(4):736–743. doi: 10.1177/1932296816680829.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2019;22(1S):1–144. doi: 10.14341/DM221S1.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.) Standards of specialized diabetes care. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(1):1–144. (In Russ.) doi: 10.14341/DM221S1.
- Sun J.K., Keenan H.A., Cavallerano J.D., Asztalos B.F., Schaefer E.J., Sell D.R. et al. Protection From Retinopathy and Other Complications in Patients With Type 1 Diabetes of Extreme Duration. *Diabetes Care*. 2011;34(4):968–974. doi: 10.2337/dc10-1675.
- Conway B.N., Maynard J.D., Orchard T.J. Comment on: Sun et al. Protection from retinopathy and other complications in patients with type 1 diabetes of extreme duration: the Joslin 50-Year Medalist Study. *Diabetes Care*. 2011;34(9):e148–e148. doi: 10.2337/dc11-0971.
- Kilpatrick E.S., Rigby A.S., Atkin S.L. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2198–2202. doi: 10.2337/dc08-0864.
- Kilpatrick E.S. The rise and fall of HbA_{1c} as a risk marker for diabetes complications. *Diabetologia*. 2012;55:2089–2091. doi: 10.1007/s00125-012-2610-5.
- Hermann J.M., Hammes H.P., Rami-Merhar B., Rosenbauer J., Schütt M., Siegel E., Hall R.W. HbA_{1c} variability as an independent risk factor for diabetic retinopathy in type 1 diabetes: a German/Austrian multicenter analysis on 35,891 patients. *PLoS One*. 2014;9(3):e91137. doi: 10.1371/journal.pone.0091137.
- Hietala K., Wadén J., Forsblom C., Harjutsalo V., Kytö J., Summanen P., Groop P.H. HbA_{1c} variability is associated with an increased risk of retinopathy requiring laser treatment in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013;56(4):737–745. doi: 10.1007/s00125-012-2816-6.

Информация об авторах:

Болотская Любовь Леонидовна, ведущий научный сотрудник, к.м.н., врач-эндокринолог высшей категории ЛРО отделения Федерального регистра диабета, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: BolotskayaLiubov@gmail.com

Голубкина Юлия Юрьевна, научный сотрудник отделения терапии эндокринопатий, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: dr.golubkina@gmail.com

Толкачева Анна Анатольевна, к.м.н., врач-офтальмолог лечебно-реабилитационного отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: madam.anna71@yandex.ru

Никанкина Лариса Николаевна, к.м.н., исполняющая обязанности заведующей клинико-диагностической лаборатории, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru

Information about the authors:

Lubov L. Bolotskaya, leading researcher, Cand. of Sci. (Med.), endocrinologist of the highest category of the ENT department of the Federal Diabetes Register, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: BolotskayaLiubov@gmail.com

Yuliya Yu. Golubkina, researcher of the Endocrinopathy Therapy Department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: dr.golubkina@gmail.com

Anna A. Tolkacheva, Cand. of Sci. (Med.), ophthalmologist of Medical Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: madam.anna71@yandex.ru

Larisa N. Nikankina, Cand. of Sci. (Med.), acting head of the clinical diagnostic laboratory, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru