

УДК 616.379-008.64:616.61-07

***АССОЦИАЦИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛИКЕМИИ С РАННИМИ
МАРКЕРАМИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА***

Аманова Дж.

Ассистент кафедры «Эндокринологии»

*Государственный медицинский университет Туркменистана имени Мырата
Гаррыева*

Туркменистан, г. Ашхабад

Аннотация. Статья представляет аналитический обзор литературы об ассоциации вариабельности гликемии с ранними маркерами диабетической нефропатии (альбуминурией и снижением скорости клубочковой фильтрации) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Актуальность исследования обусловлена тем, что средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) не отражает колебаний глюкозы, а диабетическая нефропатия остаётся одним из наиболее значимых микрососудистых осложнений. Целью работы является систематизация данных о связи долгосрочной (межвизитной) вариабельности HbA1c и краткосрочной вариабельности глюкозы по данным непрерывного мониторингирования (НМГ) с альбуминурией и функцией почек, а также оценка ограничений имеющихся доказательств. Проанализированы метаанализ, когортные, поперечные и обсервационные исследования. Показано, что высокая вариабельность HbA1c ассоциируется с повышенным риском развития альбуминурии и почечных исходов независимо от среднего уровня HbA1c; показатели внутрисуточной и межсуточной вариабельности и время в целевом диапазоне по данным НМГ связаны с тяжестью альбуминурии и после поправки на HbA1c, однако связь с функцией почек (СКФ) менее однозначна. Сделан вывод, что вариабельность гликемии является перспективным дополнительным маркером риска нефропатии, но имеющиеся данные

преимущественно наблюдательные и не позволяют судить о причинно-следственной связи.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, вариабельность гликемии, вариабельность HbA1c, время в целевом диапазоне, непрерывное мониторирование глюкозы, диабетическая нефропатия, альбуминурия, скорость клубочковой фильтрации.

***ASSOCIATION OF GLYCEMIC VARIABILITY WITH EARLY MARKERS OF
DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES
MELLITUS***

Amanova J.

Assistant, Department of Endocrinology

Myrat Garryyev State Medical University of Turkmenistan

Ashgabat, Turkmenistan

Abstract. This article is an analytical review of the literature on the association of glycemic variability with early markers of diabetic nephropathy (albuminuria and reduced glomerular filtration rate) in patients with type 2 diabetes mellitus. The study is relevant because mean glycated haemoglobin (HbA1c) does not reflect glucose fluctuations, while diabetic nephropathy remains one of the most important microvascular complications. The work aims to systematise the evidence on the relationship of long-term (visit-to-visit) HbA1c variability and short-term glucose variability derived from continuous glucose monitoring (CGM) with albuminuria and kidney function, and to assess the limitations of the available evidence. A meta-analysis and cohort, cross-sectional and observational studies were analysed. High HbA1c variability is shown to be associated with an increased risk of albuminuria and renal outcomes independently of mean HbA1c; CGM-derived indices of intraday and interday variability and time in range are associated with the severity of albuminuria even after adjustment for HbA1c, whereas the relationship with kidney

function (GFR) is less clear-cut. It is concluded that glycemic variability is a promising supplementary marker of nephropathy risk, but the available data are mostly observational and do not allow conclusions about causality.

Key words: type 2 diabetes mellitus, glycemic variability, HbA1c variability, time in range, continuous glucose monitoring, diabetic nephropathy, albuminuria, glomerular filtration rate.

Введение.

Диабетическая нефропатия (диабетическая болезнь почек) - одно из ведущих микрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа. Её ранними маркерами считаются повышение экскреции альбумина с мочой и снижение расчётной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ); в международных рекомендациях диабетическую болезнь почек оценивают именно по сочетанию этих показателей [1]. Традиционно основным показателем гликемического контроля служит HbA1c, отражающий среднюю гликемию за предшествующие месяцы, однако он не показывает амплитуду колебаний глюкозы: два пациента с одинаковым HbA1c могут иметь принципиально разный профиль гликемии.

Под вариабельностью гликемии понимают колебания уровня глюкозы в течение суток и между днями (краткосрочная вариабельность, оцениваемая по данным НМГ) и колебания HbA1c от визита к визиту (долгосрочная вариабельность). Для описания краткосрочной вариабельности используют стандартное отклонение (SD), коэффициент вариации (CV), среднюю амплитуду колебаний гликемии (MAGE), показатели межсуточной вариабельности (MODD, межквартильный размах), а также время в целевом диапазоне (TIR). Международное консенсусное заявление рекомендует ориентироваться на TIR более 70 % в диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л и CV не выше 36 % [2].

Актуальность работы обусловлена тем, что данные об ассоциации вариабельности гликемии с нефропатией накоплены в исследованиях разного

дизайна и с разными метриками, а их результаты не всегда согласуются. Цель настоящей работы - систематизировать имеющиеся данные о связи вариабельности гликемии с ранними маркерами диабетической нефропатии у пациентов с СД 2 типа и оценить ограничения доказательной базы.

Для достижения цели решались следующие задачи: охарактеризовать метрики вариабельности и ранние маркеры нефропатии; проанализировать данные о долгосрочной вариабельности HbA1c; рассмотреть данные о краткосрочной вариабельности по НМГ; обсудить направление связи, потенциальные механизмы и методологические ограничения.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена как аналитический (нарративный) обзор. Рассмотрены систематический обзор и метаанализ долгосрочной вариабельности HbA1c [3], проспективное когортное исследование на Тайване [4, 5], ретроспективный лонгитюдный анализ базы данных итальянских диабетологических центров [6], поперечный анализ данных японского многоцентрового наблюдательного исследования с использованием НМГ [7], российское поперечное исследование связи вариабельности глюкозы с функцией почек [8], анализ данных рандомизированных исследований UKPDS, ACCORD и VADT [9], а также международные консенсусные документы [1, 2] и обзор механизмов [10]. Следует оговорить, что поиск не носил характера систематического (без регистрации протокола, формализованной оценки риска смещения и сводного количественного синтеза); часть данных приводится по доступным рефератам и обзорам, а не по полным текстам, поэтому выводы носят ориентировочный характер. Собственные клинические данные в работе не использовались.

Применялись сравнительный анализ дизайнов и метрик исследований, критическая оценка методологических ограничений (дизайн, коррекция на средний уровень гликемии, длительность мониторингования, выборка) и качественный синтез результатов. Для систематизации материала выделены следующие блоки: 1) метрики вариабельности и ранние маркеры нефропатии;

2) долгосрочная вариабельность HbA1c; 3) краткосрочная вариабельность по данным НМГ; 4) направление связи и механизмы; 5) ограничения доказательств.

Результаты исследования

Долгосрочная вариабельность HbA1c. Систематический обзор и метаанализ К. Горст и соавт. (Medline и Embase, 2004–2015 гг.; 13 исследований у пациентов с СД 2 типа) показал, что более высокая вариабельность HbA1c ассоциируется с микро- и макрососудистыми осложнениями и смертностью независимо от среднего уровня HbA1c [3]. У пациентов с СД 2 типа оценки риска составили: общая смертность - 1,34 (95 % ДИ 1,18–1,53), сердечно-сосудистые заболевания - 1,27 (1,15–1,40), заболевания почек (по данным двух исследований) - 1,34 (1,15–1,57) [3]. Авторы отмечают, что большинство включённых исследований были ретроспективными, плохо контролировали искажающие факторы, а определения вариабельности HbA1c различались [3].

В проспективном когортном исследовании тайваньских авторов (более 800 пациентов с СД 2 типа и исходно нормальной альбуминурией) вариабельность HbA1c, оцениваемая как SD серийных измерений, ассоциировалась с развитием микроальбуминурии: у пациентов с наибольшей вариабельностью риск был выше примерно на 37 % (в обзорном сообщении приводится также округление до 40 %) [4, 5]. Для прогноза, по сообщению, было достаточно трёх–четырёх измерений HbA1c за два года [5]; полные количественные данные следует уточнять по оригинальной публикации.

В ретроспективном лонгитюдном анализе базы данных AMD Annals (СД 2 типа, наблюдение до 5 лет, не менее пяти измерений каждого показателя) высокая вариабельность HbA1c (верхний квартиль) была связана с повышенным риском развития альбуминурии (ОР 1,3; 95 % ДИ 1,1–1,6; n = 4231); сочетание высокой вариабельности HbA1c и холестерина ЛПВП давало наибольший риск (ОР 1,47; 1,17–1,84) [6]. В то же время снижение рСКФ (<60 мл/мин/1,73 м²; n = 7560) предсказывала вариабельность не HbA1c, а

артериального давления, липидов и мочевой кислоты (для мочевой кислоты ОР 1,8; 1,3–2,4) [6]. Таким образом, два ранних маркера - альбуминурия и снижение СКФ - имеют разные профили ассоциаций с вариабельностью различных параметров.

Краткосрочная вариабельность по данным НМГ. В многоцентровом исследовании в Японии (999 амбулаторных пациентов с СД 2 типа, средний возраст 64,6 года, средний HbA1c 7,1 %, длительность диабета 12,9 года; микроальбуминурия - у 20,3 %, макроальбуминурия - у 6,7 %) анализировались данные 8 средних суток ношения сенсора FreeStyle Libre Pro [7]. После поправки на факторы риска тяжесть альбуминурии была связана с SD (ОР 1,72 на 1 ммоль/л; 95 % ДИ 1,33–2,21), MODD (1,83; 1,42–2,37), межквартильным размахом (1,61) и обратно - с TIR (ОР 0,81 на каждые 10 %; 0,75–0,89); HbA1c также был связан с альбуминурией (ОР 1,39 на 1 %; 1,14–1,69) [7]. После дополнительной поправки на HbA1c большинство метрик сохранили значимость: SD (ОР 1,57; 1,18–2,08), MODD (1,70; 1,26–2,29), TIR (0,81; 0,72–0,90), MAGE (1,14; 1,05–1,24) [7]. Для диабетической ретинопатии после поправки на HbA1c ни одна из метрик НМГ значимой не осталась [7]. Показатели гипогликемии (время ниже диапазона и LBG1) с тяжестью альбуминурии не были связаны [7].

Сводные данные по основным исследованиям приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Основные исследования ассоциации вариабельности гликемии с ранними маркерами нефропатии при СД 2 типа

Исследование	Дизайн, выборка	Метрика	Основной результат	Ист.
Gorst et al., 2015	Метаанализ; 13 исследований при СД 2 типа	Межвизитная вариабельность HbA1c	Заболевания почек: 1,34 (1,15–1,57) (2 исследования)	[3]
Viazzi et al., 2017	Ретроспективная когорта, AMD Annals; n = 4231 (альбуминурия), n = 7560 (pСКФ)	Вариабельность HbA1c, АД, липидов, мочевой кислоты	Альбуминурия: верхний квартиль вариабельности HbA1c - ОР 1,3 (1,1–1,6)	[6]
Wakasugi et al., 2021	Поперечное, Япония; n = 999	SD, MODD, MAGE, TIR по НМГ	Альбуминурия: TIR (на 10 %) ОР 0,81; связь сохранялась после поправки на HbA1c	[7]

Климонтов, Мякина, 2015	Поперечное; 101 женщина на базис-болюсной инсулинотерапии	Показатели ВГ по НМГ	При СКФ 30–44 вариабельность ниже, чем при более высокой СКФ	[8]
-------------------------	---	----------------------	--	-----

Направление связи и функция почек. Не все данные укладываются в схему «большая вариабельность - большее поражение почек». В российском поперечном исследовании у 101 женщины с СД 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии при СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² показатели вариабельности (в частности HbG1, J-индекс, MAGE) были ниже, чем при более высокой фильтрации, а СКФ оказалась независимым предиктором MAG ($p = 0,04$); авторы объясняют это снижением вариабельности главным образом в гипергликемическом диапазоне при ХБП 3б стадии [8]. Это исследование не оценивало альбуминурию, имело поперечный дизайн и короткий период НМГ [8]. Следовательно, функция почек сама может влиять на гликемический профиль (например, через изменение метаболизма инсулина и сахароснижающих препаратов - гипотеза, требующая проверки), что указывает на возможность обратной причинности.

Возможные механизмы. В литературе обсуждается, что колебания глюкозы могут оказывать повреждающее действие на сосудистую стенку, в том числе через усиление окислительного стресса, независимо от постоянной гипергликемии [10]. Для почек такое действие может затрагивать клубочковый фильтр и эндотелий, однако прямые клинические доказательства механизма в рассмотренных исследованиях не приводятся, и он остаётся гипотезой.

Обсуждение результатов

Анализ показывает, что вариабельность гликемии, оцениваемая как по долгосрочным (межвизитным), так и по краткосрочным (НМГ) метрикам, ассоциируется с ранними маркерами диабетической нефропатии, прежде всего с альбуминурией [3, 4, 6, 7]. Важным результатом является сохранение этой связи после поправки на средний уровень гликемии: в метаанализе - независимость от среднего HbA1c [3], в японском исследовании - устойчивость

SD, MODD, MAGE и TIR после поправки на HbA1c [7]. Это поддерживает идею, что HbA1c и метрики НМГ несут взаимодополняющую информацию. Вместе с тем для ретинопатии такая независимость не подтвердилась [7], что говорит о различиях между микрососудистыми осложнениями.

Вторая закономерность - неоднородность результатов по разным маркерам. Вариабельность HbA1c была связана с альбуминурией, но не с падением рСКФ, которое предсказывали вариабельность АД, липидов и мочевой кислоты [6]; в исследовании по НМГ при низкой СКФ вариабельность, напротив, снижалась [8]. Следовательно, оценка «связи с нефропатией» требует отдельного рассмотрения альбуминурии и СКФ, а также учёта сопутствующей вариабельности других показателей.

Ограничения доказательной базы существенны. Большинство работ - ретроспективные или поперечные [3, 7, 8], что исключает вывод о причинности; определения вариабельности HbA1c различаются [3]; НМГ в японском исследовании охватывал ограниченный период, а выборка состояла из японских пациентов со стабильным контролем [7]. Кроме того, часть материала в настоящем обзоре приведена по рефератам, а не по полным текстам. С практической точки зрения консенсус рекомендует ориентироваться на TIR более 70 % и CV не выше 36 % [2], но данные по нефропатии сами по себе не доказывают, что целенаправленное снижение вариабельности уменьшает риск осложнений; для проверки этого необходимы проспективные и интервенционные исследования. В этом отношении показателен анализ данных рандомизированных исследований UKPDS, ACCORD и VADT, посвящённый связи долгосрочной вариабельности глюкозы с нефропатией [9], однако конкретные результаты этой работы здесь не обсуждаются, поскольку оригинал не был изучен полностью.

Заключение

Результаты анализа литературы показывают, что вариабельность гликемии ассоциируется с ранними маркерами диабетической нефропатии у пациентов с

СД 2 типа, в первую очередь с альбуминурией, причём эта связь в ряде исследований сохраняется после поправки на средний уровень HbA1c.

Установлено, что данные о связи с функцией почек (pСКФ) неоднозначны: разные виды вариабельности связаны с разными маркерами, а при снижении СКФ возможны обратные закономерности, что указывает на потенциальную обратную причинность. Большинство доказательств имеет наблюдательный характер.

Практическая значимость работы заключается в систематизации данных, которые могут быть использованы при планировании клинических исследований и при обсуждении места метрик НМГ (TIR, CV) наряду с HbA1c в оценке риска нефропатии. Перспективными направлениями являются проспективные когортные исследования со стандартизированными метриками НМГ, отдельный анализ альбуминурии и СКФ, коррекция на среднюю гликемию и сопутствующую терапию, а также оценка влияния снижения вариабельности на почечные исходы.

Библиографический список:

1. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease // Kidney International. 2022. Vol. 102. No. 5S. P. S1–S127.
2. Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M. et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range // Diabetes Care. 2019. Vol. 42. No. 8. P. 1593–1603.
3. Gorst C., Kwok C.S., Aslam S., Buchan I., Kontopantelis E., Myint P.K., Heatlie G., Loke Y., Rutter M.K., Mamas M.A. Long-term glycemic variability and risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. No. 12. P. 2354–2369. DOI: 10.2337/dc15-1188
4. Hsu C.C., Chang H.Y., Huang M.C. et al. HbA1c variability is associated with microalbuminuria development in type 2 diabetes: a 7-year prospective cohort study // Diabetologia. 2012. Vol. 55. P. 3163–3172.

5. Variable HbA1c levels predict nephropathy [Electronic resource] // Pulse Today. 2012. URL: <https://www.pulsetoday.co.uk/news/clinical-areas/diabetes/variable-hba1c-levels-predict-nephropathy/>
6. Viazzi F. et al. Variability in HbA1c, blood pressure, lipid parameters and serum uric acid, and risk of development of chronic kidney disease in type 2 diabetes // Diabetes, Obesity and Metabolism. 2017. Vol. 19. No. 11. P. 1570–1578. DOI: 10.1111/dom.12976
7. Wakasugi S. et al. Associations between continuous glucose monitoring-derived metrics and diabetic retinopathy and albuminuria in patients with type 2 diabetes // BMJ Open Diabetes Research & Care. 2021. Vol. 9. No. 1. e001923. URL: <https://drc.bmj.com/content/9/1/e001923>
8. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Взаимосвязь вариабельности уровня глюкозы и функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 4. С. 66–71. DOI: 10.14341/DM7181
9. Zhou J.J., Coleman R., Holman R.R., Reaven P. Long-term glucose variability and risk of nephropathy complication in UKPDS, ACCORD and VADT trials // Diabetologia. 2020. Vol. 63. No. 11. P. 2482–2485. DOI: 10.1007/s00125-020-05273-7
10. Saisho Y. Glycemic variability and oxidative stress: a link between diabetes and cardiovascular disease? // International Journal of Molecular Sciences. 2014. Vol. 15. No. 10. P. 18381–18406.