Черникова Н. А., Камынина Л. Л., Аметов А. С.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва, Россия

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: РОЛЬ ГЛЮКОКАРДИОМОНИТОРИРОВАНИЯ

Цель	Изучить количественно двустороннюю взаимосвязь между параметрами вариабельности гликемии и развитием сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, принимающих препараты сульфонилмочевины (ПСМ), при проведении синхронного профессионального глюкокардиомониторирования.
Материал и методы	В исследование включен 421 пациент с СД 2 типа, принимающий ПСМ, которым в течение 5 дней в ретроспективном режиме выполнено синхронное глюкокардиомониторирование с помощью системы непрерывного мониторинга гликемии (НМГ) iPro2 (Medtronic, США) и Холтер-мониторирование. Оценены гликемические конечные точки (НМГ-параметры вариабельности гликемии, интегральные показатели) и кардиологические конечные точки (желудочковые нарушения ритма (ЖНР), депрессия сегмента ST (dST), скорректированный интервал QT (QTc)).
Результаты	Установлены четкие коррелятивные связи между развитием депрессии сегмента ST и увеличением показателя TIR-HYPO и длительностью QTc. Наиболее сильная связь отмечена между развитием ЖНР и увеличением показателя TIR-HYPO. Корреляционные связи средней силы выявлены между ЖНР и снижением TIR-NORMO, увеличением вариабельности гликемии (повышение SD и количества перепадов гликемии >4 ммоль/л/ч) и интегральных показателей (средний НГМ-уровень гликемии и HbA1c). Удлинение интервала QTc ассоциировано с повышением TIR-HYPO, снижением максимальной гликемии и развитием dST.
Заключение	Глюкокардиомониторирование подтвердило тесную взаимосвязь между качеством гликемического контроля и сердечно-сосудистыми нарушениями и должно быть рекомендовано для более широкого использования в реальной клинической практике с целью определения кардиометаболического статуса пациента и персонализации сахароснижающей терапии.
Ключевые слова	Сахарный диабет 2 типа; вариабельность гликемии; непрерывное мониторирование гликемии; глюкокардиомониторирование; гипогликемия; гипергликемия; препараты сульфонилмочевины; желудочковые нарушения ритма; депрессия ST
Для цитирования	Chernikova N.A., Kamynina L.L., Ametov A.S. The cardiometabolic assessment of the glycemic variability in patients with diabetes mellitus: the role of the glucocardiomonitoring. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(5):100–106. [Russian: Черникова Н.А., Камынина Л.Л., Аметов А.С. Кардиометаболическая оценка вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: роль глюкокардиомониторирования. <i>Кардиология</i> . 2020;60(5):100–106.]
Автор для переписки	Черникова Наталья Альбертовна. E-mail: nachendoc@yandex.ru

Введение

С позиции кардиодиабетологии, направленной на изучение сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета (СД) 2 типа и дисгликемии при сердечно-сосудистых заболеваниях, актуальной является точная количественная оценка кардиометаболического статуса. Персонализированная регистрация данного статуса позволяет провести своевременную коррекцию метаболически взаимозависимых схем сахароснижающей и многокомпонентной сердечно-сосудистой терапии и минимизировать метаболические осложнения у кардиометаболического пациента. Следует отметить общность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа [1]. Механистическое рассмотрение кар-

диоидиабетологии определяет две полярные точки приложения: если первично и наиболее мощно проявилось нарушение гликемии, диагностируется СД 2 типа и все происходящее в последующем рассматривается в контексте сердечно-сосудистых осложнений СД 2 типа. И наоборот, СД 2 типа, развившийся у первично кардиологического пациента, рассматривают в контексте одного из компонентов метаболического синдрома [2]. Персонализированный клинический портрет пациента находится внутри этого интервала, однако необходимо учитывать индивидуализированные сердечно-сосудистые эффекты сахароснижающих препаратов [3]. Прежде всего – при приеме препаратов сульфонилмочевины (ПСМ), являющихся и в настоящее время наиболее используе-

мыми препаратами во всех странах мира [4]. Между тем, ПСМ традиционно ассоциируются с повышением вариабельности гликемии [5].

Пациенты с СД 2 типа имеют длительный анамнез дисгликемии, и для них необходимо количественно определить как интегральные показатели, так и показатели вариабельности гликемии. К интегральным показателям относятся лабораторный уровень гликированного гемоглобина HbA1c, расчетный уровень гликированного гемоглобина eA1c, средний уровень гликемии, индекс мониторингирования гликемии GMI [6]. Вариабельность гликемии у пациентов с СД 2 типа является количественным показателем, характеризующим разброс показателей гликемии относительно ее среднего значения. В настоящее время предложено более 100 показателей вариабельности гликемии [7]. При этом высокая вариабельность гликемии несколько десятилетий характеризуется показателем MAGE ≥ 4 ммоль/л (MAGE, Mean Amplitude of Glycaemic Excursion (MAGE), среднее перепадов гликемии, превышающих по величине 1 стандартное отклонение SD) [8]. В настоящее время в качестве наиболее используемых показателей вариабельности гликемии утвердилось применение коэффициента вариации CV [9] и времени нахождения в диапазоне нормо-, гипо- и гипергликемии (система TIR (Time in Region)) [10].

Высокая вариабельность гликемии, гипергликемия и гипогликемия могут рассматриваться как триггер развития различных сердечно-сосудистых эпизодов. Наиболее точная ассоциация вариабельности гликемии и сердечно-сосудистых событий выявляется при проведении синхронного глюкокардиомониторирования [11]. Представляет значительный интерес экстенсивная оценка кардиометаболического статуса пациента с СД 2 типа с помощью глюкокардиомониторирования и выявление статистически значимых кардиодиабетологических ассоциаций.

Цель: изучить количественную взаимосвязь между параметрами вариабельности гликемии и развитием сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа, принимающих ПСМ, при проведении синхронного профессионального глюкокардиомониторирования в зависимости от выраженности вариабельности гликемии, развития гипо- и гипергликемий.

Материал и методы

В исследование включен 421 пациент с СД 2 типа, находившихся в эндокринологическом стационаре Федерального бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница гражданской авиации», которым после подписания информированного согласия было проведено синхронное глюкокардиомониторирование в режиме

Таблица 1. Клинико-метаболическая характеристика пациентов

Параметр	Значение*
Возраст, лет	64,3 $\pm$ 8,7
Длительность сахарного диабета, лет	9,7 $\pm$ 5,7
Масса тела, кг	89,6 $\pm$ 16,9
Индекс массы тела, кг/м ²	32,2 $\pm$ 5,5
Гликированный гемоглобин HbA1c, %	8,5 $\pm$ 1,6
Индекс атерогенности, Ед	3,4 $\pm$ 1,4
С-реактивный белок, мг/л	2,5 $\pm$ 1,2
Нарушения желудочкового ритма в анамнезе, %	4,5 $\pm$ 2,5
Стенокардия I–II ФК в анамнезе, %	14,2 $\pm$ 5,6
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	131,7 $\pm$ 12,1
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	79,2 $\pm$ 8,0
Число сердечных сокращений, уд/мин	73,6 $\pm$ 10,4

* Здесь и далее данные представлены в формате «среднее $\pm$ стандартное отклонение».

профессионального мониторингирования. Характеристика группы пациентов представлена в таблице 1.

Для оценки вариабельности гликемии и интегральных показателей гликемии было выполнено непрерывное мониторингирование гликемии (НМГ) в течение 5 дней с помощью системы НМГ iPro² (MMT-7745, Medtronic, США) в ретроспективном режиме, исключающем знание пациентом уровня гликемии в период проведения исследования. Синхронно с НМГ также выполнено и Холтер-мониторирование (ХМ) с использованием EVENT-рекордера DR200/E (NorthEast Monitoring, США).

Критерии включения: пациенты с СД 2 типа в возрасте 30–85 лет, принимающие ПСМ, длительность установления диагноза СД 2 типа у которых превышала 1 год. Функциональная независимость у пожилых пациентов, позволяющая осуществить проведение глюкокардиомониторирования с минимальным числом ошибок Критерии исключения: отсутствие ПСМ в схеме сахароснижающей терапии, эндокринные заболевания (диффузный токсический зоб, гиперпаратиреоз, синдром/болезнь Иценко-Кушинга, гиперпролактинемия), кардиальная патология (нефатальный инфаркт миокарда, острый коронарный синдром в течение 12 месяцев перед проведением НМГ, стенокардия напряжения 3–4 функционального класса (ФК), хроническая сердечная недостаточность, пароксизмальная и постоянная форма фибрилляции предсердий), инфекционные, онкологические заболевания, проведение химиотерапии, беременность, лактация, функциональная зависимость.

Проведение исследования соответствует положениям Хельсинской декларации, утверждено Этическим комитетом РМАНПО. У всех пациентов получено информированное согласие.

Таблица 2. Кардиодиабетологические корреляции (коэффициент корреляции Пирсона) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимающих препараты сульфонилмочевины

Параметры	Эпизоды ЖНР, частота регистрации	Длительность QTc, мс	Депрессия интервала ST, частота регистрации
Длительность QTc, мс	0,180	-	0,303
Депрессия ST	0,107	0,303	-
TIR-HYPER, %	1,000	0,047	-0,028
TIR-NORMO, %	-0,446	-0,138	-0,067
TIR-HYPO, %	0,089	0,346	0,358
SD, ммоль/л	0,394	0,229	0,088
Перепады гликемии >4 ммоль/л/ч	0,694	0,150	0,095
Средняя гликемия, ммоль/л	0,287	0,008	-0,100
Максимальная гликемия, ммоль/л	0,042	-0,313	-0,239
Минимальная гликемия, ммоль/л	0,454	0,132	0,004
CV, %	0,238	0,235	0,132
HbA1c, %	0,309	0,127	-0,031

TIR-HYPER, TIR-NORMO, TIR-HYPO – процент времени нахождения в диапазоне гипер-, нормо- и гипогликемии; SD – стандартное отклонение; CV – коэффициент вариации; HbA1c – гликированный гемоглобин.

Выборка пациентов для выполнения глюкокардиомониторирования осуществлялась в соответствии с контрольным списком, сгенерированным программой Statistica. Первичные конечные точки оценены при завершении НГМ. Гликемические конечные точки включали: 1) параметры variability гликемии: время нахождения в диапазоне гипергликемии (TIR-HYPER), нормогликемии (TIR-NORMO) и гипогликемии (TIR-HYPO), минимальная гликемия (MinGl), максимальная гликемия (MaxGl), перепады гликемии более 4,0 ммоль/л (ПГ>4), стандартное отклонение (SD), коэффициент вариации (CV) и 2) интегральные показатели: средний уровень гликемии по данным НГМ (AvGl) и лабораторный уровень HbA1c перед проведением НГМ (HbA1c). Кардиологические первичные конечные точки: развитие желудочковых нарушений ритма (ЖНР), депрессии сегмента ST (горизонтальное или косонисходящее смещение сегмента ST на 1 мм и более в течение не менее 1 минуты), скорректированный интервал QT (QTc) >440 мс. К ЖНР относились частая желудочковая экстрасистолия и эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии.

Методы статистического анализа, использованные при анализе данных исследования, относились к параметрическим (нормальное распределение Стьюдента), а статистика являлась двусторонней. Для оценки силы связей рассчитан коэффициент Пирсона σ . Обработка массива данных осуществлена с помощью программы Statistica 19.0 for Windows. В качестве статистически достоверного использован уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Проанализированы результаты глюкокардиомониторирования у 421 пациента с СД 2 типа, выполненного в течение 5 дней. Не было пациентов, исключенных

из исследования в связи с непродолжительной регистрацией показателей углеводного обмена и кардиальных параметров. В ходе исследования отклонений от протокола не отмечено. В период проведения НГМ не проводилась коррекция схемы текущей сахароснижающей, гипотензивной, гиполипидемической, антиагрегантной терапии.

У пациентов с СД 2 типа, принимающих ПСМ, с длительностью заболевания более 1 года определены взаимосвязи между параметрами углеводного обмена, зарегистрированными по данным НГМ, и кардиальными показателями – развитием ЖНР, депрессии сегмента ST и длительностью QTc. Результаты представлены в таблице 2. При оценке развития депрессии сегмента ST наибольшее значение коэффициента корреляции Пирсона выявлено при увеличении показателя TIR-HYPO, а также увеличении длительности интервала QTc. Установлена наиболее тесная связь развития ЖНР с увеличением показателя TIR-HYPO. Корреляционная связь средней (0,3–0,7) силы отмечена между ЖНР и снижением TIR-NORMO, увеличением variability гликемии (повышение SD и количества перепадов гликемии, превышающих 4 ммоль/л/ч) и интегральными показателями (средний НГМ-уровень гликемии и HbA1c). Удлинение длительности интервала QTc ассоциировалось с повышением НГМ-показателя TIR-HYPO, снижением уровня максимальной гликемии, зарегистрированной при проведении НГМ, и развитием депрессии ST.

Проанализировано влияние кардиальной дисфункции на качество гликемического контроля и, наоборот, влияние качества гликемического контроля на сердечно-сосудистые параметры у пациентов с СД 2 типа с длительным анамнезом заболевания, принимающих ПСМ. Проведена стратификация гликемических параметров в зависимости от развития ЖНР, депрессии сегмента ST, а также QTc

Рисунок 1. Параметры гликемического контроля в зависимости от длины интервала QTc, развития желудочковых нарушений ритма и депрессии сегмента ST у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимающих препараты сульфонилмочевины

>440 мс. Результаты представлены на рисунке 1. Стратификация кардиальных параметров от вариабельности гликемии, развития гипо- и гипергликемических показателей представлена на рисунке 2.

Обсуждение

В представленном исследовании подтверждена взаимосвязь нарушений углеводного обмена и дисфункции миокарда у пациентов с СД 2 типа. Так, оценка коэффициента Пирсона (табл. 2) выявила наличие связей между показателями гликемического контроля и кардиальной дисфункции. Важно, что анализ полученных данных следует рассматривать как максимально достижимый по достоверности, учитывая многоточечный массив параметров при проведении многодневного глюкокардиомониторирования. В диабетологии на протяжении последнего десятилетия активно используется НМГ [12], однако, как правило, без сочетания с глюкокардиомониторированием, демонстрируя только детализированное

описание вариабельности гликемии и точный расчет интегральных гликемических показателей. Несомненно, совершенствование оценки НГМ является мощным инструментом управления СД 2 типа [13], тем не менее, его сочетание с синхронным ХМ-ЭКГ позволяет изучить этиологический аспект динамики вариабельности гликемии, выявить кардиологические факторы, влияющие на повышение вариабельности гликемии, а также оценить влияние эффекта снижения вариабельности гликемии на минимизацию сердечно-сосудистых осложнений СД 2 типа [11].

Следует отметить, что клинический портрет пациентов, включенных в исследование, является наиболее распространенным – длительность СД 2 типа более 1 года с момента установления диагноза, прием экономически необременительных пероральных ПСМ. Именно на эту популяционную группу направлено внимание исследователей всего мира. Так, исследование, проведенное в больнице Сеульского национального университета, подтвер-

Рисунок 2. Параметры кардиальной дисфункции в зависимости от качества гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимающих препараты сульфонилмочевины

дило развитие ПСМ-опосредованных гипогликемий в течение 6 месяцев наблюдения даже у пациентов с целевыми интегральными показателями гликемии. При этом в группе пациентов с СД 2 типа, сообщивших о развитии гипогликемии, статистически значимо более высокой была частота развития и коморбидных макрососудистых заболеваний – ишемической болезни сердца, застойной хронической сердечной недостаточности, острого инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий, заболевания периферических артерий, острого нарушения мозгового кровообращения (48,5% против 37,7%, $p=0,0036$) [14].

Клинические аспекты использования глюкокардиомониторирования подтвердили, что ухудшение гликемического контроля в сочетании с повышением вариабельности гликемии обуславливает повышение вариабельности сердечного ритма [15].

Основными событиями в СД 2 типа скомпрометированном миокарде является его ишемия и/или нарушение сердечного ритма. Так, статистически значимое повышение вариабельности гликемии отмечено при удлинении интервала QTc ≥ 440 мс, зарегистрированной депрессии сегмента ST и ЖНР – независимо от градации времени нахождения в гипер- и гипогликемическом диапазоне (рис. 1А). Между тем, в проведенном ранее исследовании при сопоставлении паттернов ЖНР и гликемического профиля в группе пациентов с ХСН и СД 2 типа отмечена ассоциация развития ЖНР с повышением показателя вариабельности гликемии MAGE, который при развитии ЖНР высоких градаций был в 2,2 раза выше в сравнении с отмечаемым у пациентов с не зарегистрированными ЖНР [16].

Прослежена ассоциация удлинения интервала QTc ≥ 440 мс и депрессии сегмента ST с нахождением в гипогликемическом диапазоне, которое было соответственно в 2,7 и 4,8 раз выше в сравнении с избежавшими развития гипогликемий ($p<0,0001$) (рис. 1Б). Статистически значимая ассоциация HbA1c отмечена с ЖНР, при развитии которых уровень HbA1c был выше (межгрупповое различие +0,9%, $p<0,001$) (рис. 1В). Таким образом, результаты исследования показывают, что удлинение интервала QTc и депрессия сегмента ST ассоциированы преимущественно с высокой вариабельностью гликемии и развитием гипогликемии, даже при целевых интегральных показателях гликемии. При этом ЖНР отмечаются как при развитии гипогликемии и ассоциированы с удлинением интервала QTc, так и в условиях высокой гипергликемии, что согласуется с исследованием А. Ф. Гариповой с соавт. [17], включившем 34 пациентов с СД 2 типа и стенокардией II–III ФК.

Подтверждено, что высокая вариабельность гликемии ($CV > 36\%$), время нахождения в диапазоне гипогликемии (TIR-HYPO), время нахождения в диапазоне высо-

кой гипергликемии (TIR-HYPER) являются проаритмогенными факторами, способствующими развитию ЖНР (рис. 2А). При этом удлинение интервала QTc и развитие депрессии сегмента ST ассоциировано с высокой вариабельностью гликемии и нахождением в интервале гипогликемии. Между тем, наиболее сильным проаритмогенным фактором является развитие гипогликемий (рис. 2Б, В).

У пациентов с СД 2 типа эпизоды развития гипогликемии в сочетании с высокой вариабельностью гликемии повышают риск развития аритмий, а также усиливают ишемию миокарда и проявление макрососудистых осложнений – острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения [18]. Гипогликемия оказывает большее влияние на прогрессирование атеросклероза в сравнении с невысокой гипергликемией или вариабельностью гликемии вследствие эффектов, сохраняющихся и после выхода из гипогликемического состояния – снижения биодоступности оксида азота, развития окислительного стресса, активации тромбоцитов, синтеза проатерогенных и провоспалительных цитокинов [19].

Таким образом, отмечается общность факторов развития СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний, при этом кардиометаболический риск ассоциирован с висцеральным ожирением, шейфом которого является синхронное повышение сердечно-сосудистого риска и риска развития нарушений углеводного обмена, вследствие чего кардиометаболический риск длительное время рассматривался в рамках метаболического синдрома [20].

Оценка показателей вариабельности гликемии, количественно описывающих развитие гипогликемических эпизодов, является особенно актуальным при выборе схемы сахароснижающей терапии, так как прием ПСМ также вносит дополнительный вклад в кардиальный аритмогенез и развитие ишемии миокарда у пациентов с СД 2 типа вследствие развития ПСМ-ассоциированных гипогликемий. Механизм действия ПСМ опосредован блокирующим влиянием на АТФ-зависимые калиевые каналы, рецептор SUR и Kir6.x, которые имеются не только в β -клетках поджелудочной железы, но и в миокарде [21]. Безусловно, процесс ишемического preconditionирования изменяется на фоне приема ПСМ, однако в настоящее время продолжается дискуссия о про- и антиаритмогенных свойствах ПСМ [22].

При СД 2 типа отмечается пролонгирование интервала QTc вследствие снижения активности D-зависимой протеинкиназы в вольтаж-зависимых калиевых каналах. Гипогликемия также ассоциирована с гипокалиемией, что вносит дополнительный вклад в нарушение процесса реполяризации. Между тем, окислительный стресс

в митохондриях миокарда влияет на действие Ca^{2+} /кальмодулиновой киназы II, концентрация которой возрастает в ткани предсердий у пациентов с СД 2 типа, отметивших эпизоды гипогликемии [23]. Расположение АТФ-зависимых калиевых каналов в синоатриальной зоне при приеме их блокаторов характеризуется развитием проаритмогенных эффектов [24]. Снижение ишемического прекондиционирования и проаритмогенный эффект при закрытии АТФ-зависимых калиевых каналов является возраст-ассоциированным [25].

Проаритмогенными факторами, связанными с нарушениями углеводного обмена, является изменение фосфоинозитолового механизма, дисфункция ионных потоков, АТФ-зависимых калиевых каналов, потенциала действия, экспрессии рецепторов и переносчиков глюкозы в сарколемме кардиомиоцитов [26]. Установлено, что повышение концентрации конечных продуктов гликирования усиливает фиброз кардиомиоцитов желудочков. Кроме того, синтез провоспалительных и профибротических цитокинов, вызывающих ремоделирование миокарда, осуществляется в эпикардальной и перикардальной жировой ткани [27].

Результаты многоцентровых рандомизированных клинических исследований подтверждают, что сердечно-сосудистые осложнения отмечаются при высокой гипергликемии или чрезвычайно жестком гликемическом контроле [28].

Ограничением представленного исследования является критерий включения «прием ПСМ», отражающий наиболее часто используемую схему сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа, ассоциированную с развитием дисфункции миокарда [29]. Представляет интерес выполнение внутриклассовой стратификации параметров глюкокардиомониторирования для различных ПСМ. Предстоит оценка результатов глюкокардиомониторирования у пациентов с тяжелой предшествующей сердечно-сосудистой патологией, не включенных в представленное исследование. Ограничением также стало проведение глюкокардиомониторирования у пациентов, обратившихся в эндокринологический стационар, однако исходные параметры исследуемой выборки соответствуют усредненным характеристикам, представленным в Ре-

гистре сахарного диабета Российской Федерации, и соответствовали общепопуляционным [30].

Выводы

При проведении синхронного глюкокардиомониторирования у пациентов с длительным анамнезом СД 2 типа, принимающих ПСМ, подтверждено и детализировано наличие взаимосвязи между качеством гликемического контроля и развитием сердечно-сосудистых нарушений.

Нарушение качества гликемического контроля ассоциировано с развитием сердечно-сосудистых нарушений: развитие гипогликемии – с удлинением интервала QTc, депрессией сегмента ST, ЖНР, а развитие высокой гипергликемии – с ЖНР.

Развитие сердечно-сосудистых нарушений отмечается, прежде всего, при ухудшении качества гликемического контроля: высокая вариабельность гликемии обуславливает удлинение интервала QTc, депрессию сегмента ST, ЖНР, при этом высокая гипергликемия ассоциирована с развитием ЖНР, а нахождение в гипогликемическом диапазоне ассоциируется с удлинением интервала QTc, депрессией сегмента ST, ЖНР.

Заключение

Пациенты с длительным анамнезом СД 2 типа, принимающие ПСМ, являются наиболее уязвимыми с точки зрения присоединения сердечно-сосудистых осложнений. Проведение синхронного глюкокардиомониторирования позволяет провести точную количественную оценку кардиометаболического статуса пациентов с СД 2 типа и персонифицировать тактические цели, направленные на снижение вариабельности гликемии в сочетании с устранением гипо- и гипергликемических состояний и соответственно – минимизировать развитие сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с СД 2 типа. Необходима широкая трансляция глюкокардиомониторирования в реальную клиническую практику.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 25.10.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hackam DG, Tan MKK, Honos GN, Leiter LA, Langer A, Goodman SG. How does the prognosis of diabetes compare with that of established vascular disease? Insights from the Canadian Vascular Protection (VP) Registry. *American Heart Journal*. 2004;148(6):1028–33. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.04.034
2. Mancini GBJ, Cheng AY, Connelly K, Fitchett D, Goldenberg R, Goodman SG et al. Diabetes for Cardiologists: Practical Issues in Diagnosis and Management. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(3):366–77. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.07.512
3. Mancini GBJ, Cheng AY, Connelly K, Fitchett D, Goldenberg R, Goodman S et al. CardioDiabetes: Core Competencies for Cardiovascular Clinicians in a Rapidly Evolving Era of Type 2 Diabetes Management. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(10):1350–61. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.07.010
4. Genere N, Montori VM. Review: Newer second-line drugs for diabetes are not more cost-effective than sulfonylureas. *Annals of Internal Medicine*. 2018;168(2):JC8. DOI: 10.7326/ACPJC-2018-168-2-008
5. Babenko A.Yu., Krasilnikova E.I., Likhonosov N.P., Likhonosova A.P., Grineva E.N. Different antihyperglycaemic drug effects on

- glycaemic variability in Type 2 diabetic patients. *Diabetes mellitus*. 2014;17(4):72–80. [Russian: Бабенко А.Ю., Красильникова Е.И., Лихонос Н.П., Лихоносова А.П., Гринев Е.Н. Влияние различных групп сахароснижающих препаратов на вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2014;17(4):72–80]. DOI: 10.14341/DM2014472-80
6. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2275–80. DOI: 10.2337/dc18-1581
7. Kovatchev B. Glycemic Variability: Risk Factors, Assessment, and Control. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2019;13(4):627–35. DOI: 10.1177/1932296819826111
8. Monnier L, Colette C, Owens DR. The application of simple metrics in the assessment of glycaemic variability. *Diabetes & Metabolism*. 2018;44(4):313–9. DOI: 10.1016/j.diabet.2018.02.008
9. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631–40. DOI: 10.2337/dc17-1600
10. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593–603. DOI: 10.2337/dci19-0028
11. Ametov A.S., Parnes E.Ya., Tchernikova N.A., Ermakova E.A. Cardiovascular risks in diabetes. *Endocrinology: news, opinions, training*. 2013;2(3):17–26. [Russian: Аметов А.С., Парнес Е.Я., Черникова Н.А., Ермакова Е.А. Сердечно-сосудистые риски при сахарном диабете. *Эндокринология: Новости, Мнения, Обучение*. 2013;2(3):17–26]
12. Ametov A.S., Kamynina L.L., Nadzhamudinova P.K. Clinical aspects of continuous monitoring of glycemia in diabetology. *Russian Medical Journal*. 2013;21(28):1401–4. [Russian: Аметов А.С., Камынина Л.Л., Нажмудинова П.К. Клинические аспекты применения непрерывного мониторинга гликемии в диабетологии. *Русский Медицинский Журнал*. 2013;21(28):1401–4]
13. Chernikova N.A., Kamynina L.L., Ametov A.S. The modern paradigm for assessment of the integral parameters and the glycemic variability - the role for the type 2 diabetes mellitus management. *Medical Council*. 2019;4:38–43. [Russian: Черникова Н.А., Камынина Л.Л., Аметов А.С. Современная парадигма оценки интегральных показателей и вариабельности гликемии: роль в управлении сахарным диабетом 2 типа. *Медицинский совет*. 2019;4:38–43]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-4-38-43
14. Kim YS, Cho BL, Kim WS, Kim SH, Jung IH, Sin WY et al. Frequency and Severity of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Treated with a Sulfonylurea-Based Regimen at University-Affiliated Hospitals in Korea: The Naturalistic Evaluation of Hypoglycemic Events in Diabetic Subjects Study. *Korean Journal of Family Medicine*. 2019;40(4):212–9. DOI: 10.4082/kjfm.18.0051
15. Nganou-Gnindjio CN, Mba CM, Azabji-Kenfack M, Dehayem MY, Mfeukeu-Kuate L, Mbanya J-C et al. Poor glycemic control impacts heart rate variability in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross sectional study. *BMC Research Notes*. 2018;11(1):599. DOI: 10.1186/s13104-018-3692-z
16. Pochinka I.G., Strongin L.G., Struchkova Yu.V. Variability of Glycemia and Ventricular Rhythm Disturbances in Patients with Chronic Heart Failure and Type 2 Diabetes Mellitus. *Kardiologiya*. 2013;53(9):47–51. [Russian: Починка И.Г., Стронгин Л.Г., Стручкова Ю.В. Вариабельность гликемии и желудочковые нарушения ритма у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2013;53(9):47–51]
17. Garipova A.F., Sayfutdinov R.G., Vagapova G.R. Ventricular arrhythmias associated with long QT interval as a predictor of sudden cardiac death in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *Kazan medical journal*. 2016;97(6):854–60. [Russian: Гарипова А.Ф., Сайфутдинов Р.Г., Вагапова Г.Р. Желудочковые нарушения ритма, ассоциированные с удлинением интервала QT, как предиктор внезапной сердечной смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Казанский медицинский журнал*. 2016;97(6):854–60]. DOI: 10.17750/KMJ2016-854
18. Klimontov V.V. Impact of Glycemic Variability on Cardiovascular Risk in Diabetes. *Kardiologiya*. 2018;58(10):80–7. [Russian: Климонтов В.В. Влияние вариабельности гликемии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Кардиология*. 2018;58(10):80–7]. DOI: 10.18087/cardio.2018.10.10152
19. Magri CJ, Minto D, Camilleri L, Xuereb RG, Galea J, Fava S. Relationship of Hyperglycaemia, Hypoglycaemia, and Glucose Variability to Atherosclerotic Disease in Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 2018;2018:7464320. DOI: 10.1155/2018/7464320
20. Chen Y-Y, Fang W-H, Wang C-C, Kao T-W, Chang Y-W, Yang H-F et al. Characterization of Cardiometabolic Risks in Different Combination of Anthropometric Parameters and Percentage Body Fat. *Scientific Reports*. 2019;9(1):14104. DOI: 10.1038/s41598-019-50606-1
21. Younk LM, Lamos EM, Davis SN. Cardiovascular effects of anti-diabetes drugs. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016;15(9):1239–57. DOI: 10.1080/14740338.2016.1195368
22. Leonard CE, Hennessy S, Han X, Siscovick DS, Flory JH, Deo R. Pro- and Antiarrhythmic Actions of Sulfonylureas: Mechanistic and Clinical Evidence. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2017;28(8):561–86. DOI: 10.1016/j.tem.2017.04.003
23. Grisanti LA. Diabetes and Arrhythmias: Pathophysiology, Mechanisms and Therapeutic Outcomes. *Frontiers in Physiology*. 2018;9:1669. DOI: 10.3389/fphys.2018.01669
24. Aziz Q, Li Y, Tinker A. Potassium channels in the sinoatrial node and their role in heart rate control. *Channels*. 2018;12(1):356–66. DOI: 10.1080/19336950.2018.1532255
25. Yang H-Q, Subbotina E, Ramasamy R, Coetzee WA. Cardiovascular KATP channels and advanced aging. *Pathobiology of Aging & Age-related Diseases*. 2016;6(1):32517. DOI: 10.3402/pba.v6.32517
26. Aleksandrov A.A., Yadrinskaya M.N., Kukharensko S.S. Atrial fibrillation: a new facet of diabetes mellitus in the XXI century. *Diabetes mellitus*. 2011;1:53–60. [Russian: Александров А.А., Ядрихинская М.Н., Кухаренко С.С. Мерцательная аритмия: новый лик сахарного диабета в XXI веке. *Сахарный диабет*. 2011;1:53–60]
27. Homan EA, Reyes MV, Hickey KT, Morrow JP. Clinical Overview of Obesity and Diabetes Mellitus as Risk Factors for Atrial Fibrillation and Sudden Cardiac Death. *Frontiers in Physiology*. 2019;9:1847. DOI: 10.3389/fphys.2018.01847
28. Davis IC, Ahmadizadeh I, Randell J, Younk L, Davis SN. Understanding the impact of hypoglycemia on the cardiovascular system. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2017;12(1):21–33. DOI: 10.1080/17446651.2017.1275960
29. Leonard CE, Brensinger CM, Aquilante CL, Bilker WB, Boudreau DM, Deo R et al. Comparative Safety of Sulfonylureas and the Risk of Sudden Cardiac Arrest and Ventricular Arrhythmia. *Diabetes Care*. 2018;41(4):713–22. DOI: 10.2337/dc17-0294
30. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):144–59. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Видулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144–59]. DOI: 10.14341/DM9686