

Время в гликемических диапазонах и вариабельность уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на разных режимах инсулинотерапии

В.В. Климонтов^{1,2}, С.А. Яковлева^{1,2}, Ю.Ф. Семёнова¹, Е.А. Королева¹, Д.М. Булумбаева¹, К.Р. Мавлянова¹

¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630117, г. Новосибирск, ул. Арбузова, 6

² Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Резюме

Инсулин применяется в лечении существенной части пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, при этом многие больные не достигают целевых значений гликемического контроля. Цель исследования – оценить достижимость целевых параметров времени в диапазонах и вариабельности уровня глюкозы (ВГ) у госпитализированных больных СД 2 типа на фоне коррекции инсулинотерапии под контролем непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) и определить факторы, влияющие на эти параметры. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное сравнительное одноцентровое исследование в реальной клинической практике. Пациенты были разделены на три группы: 1) терапия базальным инсулином (БИ); 2) терапия фиксированными комбинациями инсулина (ФКИ); 3) базис-болюсная инсулинотерапия (ББИТ) в режиме ежедневных многократных инъекций. Время в целевом диапазоне (TIR), время в диапазоне выше и ниже целевого (TAR L-1, TAR L-2, TBR L-1, TBR L-2), коэффициент вариабельности (CV), средняя амплитуда колебаний уровня глюкозы (MAGE), индекс лабильности (LI), скорость изменения уровня глюкозы (MAG) рассчитаны на основе записей НМГ. **Результаты.** В исследование включен 371 пациент, в том числе 167 – на БИ, 40 – на ФКИ, 164 – на ББИТ. Средний уровень глюкозы, TIR, TBR и TAR L-1 не различались в трех группах. Значения TAR L-2 и индексы ВГ (CV, MAGE, LI) были выше у пациентов на ББИТ, чем у лиц на БИ. Больные на ФКИ не показали значимых отличий от других групп. В многофакторном регрессионном анализе уровень С-пептида оказался независимым предиктором CV, MAGE и LI; индекс массы тела был ассоциирован с MAG и LI. **Заключение.** Коррекция инсулинотерапии под контролем НМГ позволяет достичь целевых значений гликемического контроля у большинства пациентов с СД 2 типа. Больные на ББИТ имеют более высокую ВГ, чем пациенты на БИ, при сходных значениях времени в диапазонах. Параметры ВГ у больных СД 2 типа на инсулинотерапии обратно ассоциированы с эндогенной секрецией инсулина (уровнем С-пептида).

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулинотерапия, непрерывный мониторинг глюкозы, время в целевом диапазоне, вариабельность гликемии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет средств госзадания НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН.

Автор для переписки. Климонтов В.В., e-mail: klimontov@mail.ru

Для цитирования. Климонтов В.В., Яковлева С.А., Семёнова Ю.Ф., Королева Е.А., Булумбаева Д.М., Мавлянова К.Р. Время в гликемических диапазонах и вариабельность уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на разных режимах инсулинотерапии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):259–267. doi: 10.18699/SSMJ20250523

Time in ranges and glucose variability in patients with type 2 diabetes on different regimens of insulin therapy

V.V. Klimontov^{1,2}, S.A. Yakovleva^{1,2}, Yu.F. Semenova¹, E.A. Koroleva¹, D.M. Bulumbaeva¹, K.R. Mavlyanova¹

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –
Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630060, Novosibirsk, Arbuzova st., 6

² Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 2

Abstract

Insulin is used in the treatment of a significant proportion of patients with type 2 diabetes (T2D), while many patients do not achieve glycemic control targets. Aim of the study was to assess the achievability of target parameters of time in ranges and glucose variability (GV) in hospitalized patients with T2D during insulin therapy adjustment under the control of continuous glucose monitoring (CGM) and to determine factors influencing these parameters. **Material and methods.** A retrospective comparative single-center study was conducted in real world settings. Patients were divided into 3 groups: 1) basal insulin (BI) therapy; 2) pre-mixed insulin (PMI) therapy; 3) basal-bolus insulin therapy (BBIT) in the mode of multiple daily injections. Time in the target range (TIR), time in the range above and below the target (TAR L-1, TAR L-2, TBR-L1, TBR L-2), coefficient of variability (CV), mean amplitude of glucose excursions (MAGE), lability index (LI), and mean absolute glucose rate of change (MAG) were derived from CGM recordings. **Results.** The study recruited 371 patients (167 were on BI, 40 on PMI, and 164 on BBIT). The mean glucose level, TIR, TBR, and TAR L-1 did not differ between three groups. TAR L-2 values and GV indices (CV, MAGE, LI) were higher in patients on BBIT than in those on BI. Patients on PMI did not show significant differences from other groups. In multivariate regression analysis, C-peptide level turned out to be an independent predictor of CV, MAGE, and LI; body mass index was associated with MAG and LI. **Conclusions.** Correction of insulin therapy under the CGM control allows achieving target glucose values in most patients with T2D. Patients on BBIT have higher GV than those on BI at similar TIR. The GV parameters in patients with T2D on insulin therapy are inversely associated with endogenous insulin secretion (C-peptide level).

Key words: type 2 diabetes mellitus, insulin therapy, continuous glucose monitoring, time in range, glucose variability.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was carried out using funds from a state assignment of the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS.

Correspondence author. Klimontov V.V., e-mail: klimontov@mail.ru

Citation. Klimontov V.V., Yakovleva S.A., Semenova Yu.F., Koroleva E.A., Bulumbaeva D.M., Mavlyanova K.R. Time in ranges and glucose variability in patients with type 2 diabetes on different regimens of insulin therapy. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(5):259–267. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250523

Введение

Инсулинотерапия остается ключевым компонентом лечения многих пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа [1]. Вместе с тем в реальной клинической практике лишь около четверти больных с СД 2 типа достигают целевых значений контроля гликемии на фоне лечения инсулином [2]. Вероятность достижения оптимальных значений гликемии уменьшают отсроченное начало инсулинотерапии с высоким исходным уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) и выраженной гипогликемией, недостаточная титрация дозы или передозировка инсулина, низкая приверженность лечению (пропуски инъекций, неправильный выбор дозы, временное или постоянное прекращение введения инсулина), нарушения техники инъекций, инсулиновые липогипертрофии [3]. Кроме того, на эффективность инсули-

нотерапии могут влиять патофизиологические особенности заболевания, такие как выраженность дисфункции бета-клеток и резистентности к инсулину [4, 5].

Выбор оптимального режима инсулинотерапии и дозы инсулина у пациента с СД 2 типа представляет собой нетривиальную задачу. В последние годы для подбора инсулинотерапии при данной форме заболевания все чаще применяется непрерывный мониторинг уровня глюкозы (НМГ). Последний не только позволяет всесторонне оценить качество контроля гликемии, но и является эффективным инструментом в управлении СД. В настоящее время в клиническую практику вошли цифровые стандарты оценки данных НМГ, которые включают анализ времени в гликемических диапазонах (целевом, выше целевого и ниже целевого) и анализ вариабельности уровня

глюкозы (ВГ) [6]. На основе данных стандартов разрабатываются подходы к алгоритмической коррекции уровня глюкозы у пациентов с СД [7]. Однако вопрос о влиянии разных режимов инсулинотерапии на параметры НМГ у больных СД 2 типа недостаточно изучен.

Цель исследования – оценить достижимость целевых параметров времени в диапазонах и ВГ у госпитализированных пациентов с СД 2 типа на фоне коррекции инсулинотерапии под контролем НМГ и определить факторы, влияющие на эти параметры.

Материал и методы

Проведено ретроспективное сравнительное одноцентровое исследование в условиях реальной клинической практики. В исследование включали пациентов, получавших плановую специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь в условиях эндокринологического отделения клиники НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН в 2019–2024 гг.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше; диагноз СД 2 типа; терапия базальным инсулином (БИ), фиксированными комбинациями инсулина (ФКИ) или базис-болюсная инсулинотерапия (ББИТ), в сочетании или без сочетания с другими сахароснижающими препаратами. Критерии исключения: беременность, острая метаболическая декомпенсация (кетацидоз, гиперосмолярный гипергликемический синдром, лактат-ацидоз), терминальная стадия хронической болезни почек, острые инфекции, интоксикации, оперативные вмешательства в момент исследования. В зависимости режима инсулинотерапии, пациенты были разделены на три группы: 1) терапия БИ; 2) терапия ФКИ; 3) ББИТ в режиме ежедневных многократных инъекций.

Пациентам проведено клиническое обследование в соответствии с актуальной версией «Алгоритмов оказания специализированной медицинской помощи больным СД» [8]. Уровень HbA_{1c} определяли на биохимическом анализаторе AU480 (Beckman Coulter, США). Для оценки эндогенной секреции инсулина измеряли содержание С-пептида в сыворотке крови, взятой натощак, методом хемилюминесцентного твердофазного анализа на иммунологическом анализаторе Immulite 2000 XPI (Siemens Healthineers, ФРГ). Чувствительность к инсулину определяли на основе расчетной скорости утилизации глюкозы (pСУГ) [9].

Суточную динамику глюкозы оценивали по данным НМГ, который выполняли с помощью

систем MiniMed Paradigm Real-Time MMT-722 и MiniMed 720G MMT (Medtronic, США), калибруемых 4 раза в сутки на основании данных глюкометров One Touch Verio (LifeScan, США). Средняя длительность НМГ составила 5 дней. Анализировали следующие параметры НМГ: время в целевом диапазоне (TIR: Time In Range, 3,9–10 ммоль/л), время в диапазоне больше целевого (TAR: Time Above Range) в двух диапазонах (TAR L-1 10–13,9 ммоль/л; TAR L-2 >13,9 ммоль/л), время в диапазоне меньше целевого (TBR: Time Below Range) в двух диапазонах (TBR L-1 3,0–3,9 ммоль/л; TBR L-2 <3,0 ммоль/л) [6]. Рассчитывали следующие параметры ВГ: коэффициент вариабельности (CV: Coefficient of Variation), средняя амплитуда колебаний уровня глюкозы (MAGE: Mean Amplitude of Glycemic Excursions), индекс лабильности (LI: Lability Index), скорость изменения гликемии (MAG: Mean Absolute Glucose rate of change). В ряду данных параметров CV является мерой дисперсии значений глюкозы, MAGE отражает амплитуду колебаний, LI и MAG – скорость изменений уровня глюкозы [7]. Для расчета параметров времени в диапазонах и ВГ использовали программу экспертного анализа данных НМГ CGMEX (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2021616872 от 16.04.2021).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8 (Insight Partners, США). Распределение признаков проверено с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Большинство анализируемых признаков не соответствовало закону нормального распределения. Количественные данные были выражены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Me [25 %; 75 %]). Межгрупповые различия по количественному признаку оценивали с помощью критерия Краскела – Уоллиса. Взаимосвязь признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена и многофакторного регрессионного анализа. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (*p*) принимали равным 0,05.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (протокол № 172 от 28.04.2022). Все участники предоставили информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Результаты

В исследование включен 371 пациент. Терапию БИ получали 167 человек (группа 1), ФКИ – 40 (группа 2), ББИТ – 164 (группа 3). Группы боль-

ных не различались между собой по возрасту, длительности заболевания, индексу массы тела (ИМТ), отношению окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), показателям липидного обмена и рСУГ (табл. 1). Длительность инсулинотерапии, суточная доза инсулина и уровень HbA1c были выше, а расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) и уровень С-пептида – ниже у больных на ББИТ. Распространенность артериальной гипертензии, хронической болезни почек, нейропатии, макроангиопатии нижних конечностей, синдрома диабетической стопы, ишемической болезни сердца не различалась между группами.

Пациенты группы 1 получали инсулин НРН ($n = 24$) или аналоги инсулина: гларгин 100 ЕД/мл ($n = 31$), гларгин 300 ЕД/мл ($n = 19$), детемир ($n = 12$), деглудек ($n = 2$). У 79 больных применялась фиксированная комбинация гларгина 100 ЕД/мл и агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) ликсисенатида. В группе 2 использовали фиксированные комбинации инсулинов: инсулин НРН и инсулин короткого действия ($n = 15$), инсулин НРН и лизпро ($n = 5$), инсулин НРН и аспарт ($n = 15$), деглудек и аспарт ($n = 5$). Больные группы 3 получали инсулин НРН ($n = 23$), гларгин 100 ЕД/мл ($n = 30$), гларгин 300 ЕД/мл ($n = 87$), детемир ($n = 18$), или

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с СД 2 типа на разных режимах инсулинотерапии

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with type 2 diabetes on different regimens of insulin therapy

Параметр	Группа пациентов			Значимость различий между группами		
	1 (БИ) $n = 167$	2 (ФКИ) $n = 40$	3 (ББИТ) $n = 164$	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Возраст, лет	66 [61; 72]	70 [63; 75]	68 [62; 72]	0,157	>0,999	0,399
Длительность СД, лет	18 [13; 23]	17 [13; 23]	19 [13; 24]	>0,999	>0,999	>0,999
Длительность инсулинотерапии, лет	6 [2; 10]	7 [5; 12,5]	11 [6; 16]	0,131	<0,0001	0,150
ИМТ, кг/м ²	33,6 [29,9; 37,5]	34,9 [32,3; 37,2]	32,5 [29,1; 36,6]	0,652	0,307	0,073
ОТ/ОБ	0,99 [0,93; 1,06]	0,97 [0,89; 1,04]	0,98 [0,92; 1,05]	>0,999	>0,999	>0,999
Суточная доза инсулина, ЕД	40 [25; 56]	54 [41; 63]	70 [50; 93]	0,014	<0,0001	0,009
Суточная доза инсулина, ЕД/кг	0,4 [0,3; 0,6]	0,6 [0,4; 0,7]	0,8 [0,6; 0,1]	0,008	<0,0001	0,002
Содержание HbA1c, %	8,3 [7,4; 9,5]	7,9 [7,5; 8,4]	8,9 [7,7; 10,0]	0,173	0,015	0,001
Содержание холестерина, ммоль/л	4,86 [3,81; 5,99]	4,56 [3,79; 5,37]	4,71 [4,09; 5,60]	>0,999	0,770	>0,999
Содержание холестерина ЛПНП, ммоль/л	3,14 [2,36; 4,05]	2,82 [2,28; 3,70]	3,11 [2,57; 3,67]	>0,999	0,671	>0,999
Содержание холестерина ЛПВП, ммоль/л	1,14 [0,99; 1,37]	1,16 [1,05; 1,32]	1,16 [0,93; 1,33]	>0,999	>0,999	>0,999
Содержание триглицеридов, ммоль/л	1,94 [1,44; 2,66]	1,8 [1,32; 2,53]	1,89 [1,31; 2,67]	>0,999	>0,999	>0,999
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	69 [52; 80]	61 [49; 72]	62 [50; 76]	0,018	0,169	>0,999
рСУГ, мг/кг/мин	3,27 [2,23; 4,17]	3,03 [2,40; 4,21]	2,83 [1,92; 4,10]	>0,999	0,557	0,53
Содержание С-пептида, нг/мл	1,39 [0,84; 2,31]	1,22 [0,77; 2,53]	0,72 [0,26; 1,43]	>0,999	<0,0001	0,006

Примечание. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

деглудек ($n = 6$), в комбинации с инсулином короткого действия ($n = 92$) или аналогами инсулина (аспарт, лизпро, глулизин, $n = 72$). Кроме инсулина, в группе 1 применялся метформин ($n = 138$), пиоглитазон ($n = 11$), препараты сульфонилмочевины ($n = 25$), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4, $n = 15$) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2, $n = 108$). В группах 2 и 3 терапия включала метформин ($n = 31$ и $n = 108$ соответственно), иНГЛТ-2 ($n = 27$ и $n = 86$). Кроме того, два пациента в группе 2 получали пиоглитазон.

По уровню глюкозы, TIR, TBR и TAR L-1 группы пациентов не различались (табл. 2). Значения TAR L-2 и индексы ВГ (CV, MAGE, LI) были больше у пациентов на ББИТ, чем у больных на БИ. В группе 1 значения MAGE были меньше у пациентов на комбинации гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатид, чем у больных на БИ в комбинации с другими сахароснижающими препаратами (2,29 [1,87; 2,90] и 2,74 [2,09; 3,36] ммоль/л соответственно, $p = 0,03$). По другим параметрам НМГ различия между группами не зафиксированы.

В ранговом корреляционном анализе установлена негативная связь ИМТ с MAGE ($r = -0,184$,

$p < 0,0001$), CV ($r = -0,248$, $p < 0,0001$) и LI ($r = -0,219$, $p < 0,0001$). Отношение ОТ/ОБ отрицательно коррелировало с TBR L-1 ($r = -0,173$, $p = 0,001$) и CV ($r = -0,132$, $p = 0,016$). Уровень HbA1c демонстрировал положительные корреляции с TAR L-1 ($r = 0,341$, $p < 0,0001$), TAR L-2 ($r = 0,365$, $p < 0,0001$) и отрицательные – с TIR ($r = -0,354$, $p < 0,0001$). Уровень С-пептида отрицательно ассоциирован с CV ($r = -0,402$, $p < 0,0001$), LI ($r = -0,315$, $p < 0,0001$), MAGE ($r = -0,336$, $p < 0,0001$) и MAG ($r = -0,245$, $p < 0,0001$). Величина рСУГ показала положительную корреляцию с CV ($r = 0,191$, $p < 0,0001$).

Для определения факторов, влияющих на параметры ВГ, проведен многофакторный регрессионный анализ (табл. 3). В модели в качестве независимых переменных включали: возраст, ИМТ, длительность инсулинотерапии, суточную дозу инсулина, рСКФ, содержание HbA1c, С-пептида, ОТ/ОБ, рСУГ, в качестве зависимых – CV, MAGE, MAG и LI. Уровень С-пептида оказался независимым предиктором CV, MAGE, LI, в то время как ИМТ был ассоциирован с MAG и LI. Выявлено независимое влияние ИМТ на величину MAG и LI (см. табл. 3).

Таблица 2. Параметры НМГ у пациентов с СД 2 типа на разных режимах инсулинотерапии

Table 2. Parameters of CGM in patients with type 2 diabetes on different insulin therapy regimen

Параметр	Группа пациентов			Достоверность различий между группами		
	1 (БИ) $n = 167$	2 (ФКИ) $n = 40$	3 (ББИТ) $n = 164$	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Среднесуточный уровень глюкозы, ммоль/л	7,9 [6,9; 8,9]	7,8 [7,1; 9,0]	7,8 [7,1; 8,9]	0,071	0,594	0,875
TIR, %	83,8 [70,6; 94,3]	85,7 [70,4; 92,5]	84,6 [71; 92]	0,946	0,361	0,631
TAR L-1, %	13,5 [5,4; 27,8]	13,2 [7,2; 27,5]	15,1 [7,9; 25]	>0,999	>0,999	>0,999
TAR L-2, %	0,0 [0,0; 0,3]	0,0 [0,0; 0,5]	0,1 [0,0; 1,1]	>0,999	0,003	0,093
TBR L-1, %	0,0 [0,0; 0,2]	0,0 [0,0; 0,3]	0,0 [0,0; 0,3]	0,806	0,964	0,827
TBR L-2, %	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,795	0,482	0,469
CV, %	20,8 [18,3; 24,9]	23,1 [19,8; 25,8]	22,8 [19,5; 27,1]	0,413	0,034	>0,999
MAGE, ммоль/л	2,9 [2,2; 3,7]	2,9 [2,4; 4,2]	3,1 [2,5; 4,1]	0,422	0,029	>0,999
MAG, ммоль/л/ч	1,4 [1,2; 1,7]	1,4 [1,2; 1,6]	1,5 [1,2; 1,8]	0,831	0,137	0,467
LI, (ммоль/л) ² /ч	1,3 [0,91; 1,9]	1,4 [1,1; 2,0]	1,6 [1,1; 2,3]	0,835	0,007	>0,999

Таблица 3. Факторы, значимо ассоциированные с параметрами ВГ у больных СД 2 типа (многофакторный регрессионный анализ)**Table 3.** Factors significantly associated with glucose variability parameters in patients with type 2 diabetes (multiple regression analysis)

Параметр	Значимый предиктор	Параметры модели	
		R^2	p
CV	Содержание С-пептида ($\beta = -0,685, p = 0,004$)	0,200	$< 0,0001$
MAGE	Содержание С-пептида ($\beta = -0,131, p = 0,001$)	0,145	$< 0,0001$
MAG	ИМТ ($\beta = -0,017, p = 0,049$)	0,114	0,0013
LI	ИМТ ($\beta = -0,056, p = 0,002$) Содержание С-пептида ($\beta = -0,115, p = 0,007$)	0,142	$< 0,0001$

Обсуждение

Повышение эффективности и безопасности инсулинотерапии является одной из важнейших задач диабетологии. В данном исследовании мы проанализировали показатели суточной динамики уровня глюкозы по данным НМГ у больных СД 2 типа, получающих разные режимы инсулинотерапии (БИ, ФКИ, ББИТ) в условиях стационарного лечения в специализированном эндокринологическом отделении. Результаты свидетельствуют, что целевые значения времени в диапазонах и ВГ могут быть достигнуты с высокой вероятностью на всех трех режимах терапии. Однако пациенты на ББИТ при сходном среднесуточном уровне глюкозы и TIR демонстрируют более высокую ВГ (дисперсию значений глюкозы и скорость ее изменений, судя по величине CV, MAGE, LI) по сравнению с пациентами на БИ. Другие авторы также зафиксировали более высокие значения ВГ (по величине CV) у госпитализированных больных СД 2 типа на ББИТ при сравнении с пациентами на терапии БИ и ингибитором дипептидилпептидазы-4 [10].

Экзогенный инсулин – один из основных факторов, увеличивающих ВГ у больных СД. Ожидается, что более высокие параметры ВГ фиксируются у пациентов с СД 2 типа на ББИТ, предполагающей инъекции как базального, так короткодействующего инсулина. Вместе с тем возрастание ВГ в данной группе может объясняться не только применением более высоких суточных доз инсулина и большим количеством инъекций, но и снижением функции бета-клеток, которое было верифицировано по уровню С-пептида. Мы зафиксировали обратные корреляции между концентрацией С-пептида натощак и всеми исследованными параметрами ВГ. В многофакторном регрессионном анализе С-пептид являлся независимым предиктором CV, MAGE и LI. Эти данные

согласуются с результатами других авторов, описавших ассоциацию между уровнем С-пептида, CV и риском гипогликемии у пациентов с СД 2 типа на инсулинотерапии [11]. Вместе с тем мы не обнаружили статистически значимых различий по параметрам времени в диапазоне меньше целевого (TBR L1, TBR L2) между пациентами на трех режимах инсулинотерапии, что согласуется с данными, полученными нами у пожилых больных СД 2 типа [12]. Отсутствие различий может быть связано с настороженностью медицинского персонала и пациентов в отношении гипогликемии, а также с модифицирующим влиянием инсулинорезистентности на суточную динамику глюкозы.

В настоящем исследовании величина рСУГ, косвенно отражающая чувствительность к инсулину, показала слабую положительную корреляцию с CV. Во всех трех группах показатель рСУГ был значительно снижен, что указывает на наличие инсулинорезистентности. Учитывая, что более низким значениям рСУГ соответствует меньшая чувствительность к инсулину [9], ассоциацию между рСУГ и CV можно интерпретировать как свидетельство обратной связи между чувствительностью к инсулину и ВГ. Влиянием инсулинорезистентности можно объяснить отрицательные корреляции ИМТ с параметрами ВГ, зафиксированные в нашей выборке пациентов. Ранее нами показано, что больные СД 1 типа с ожирением имеют меньшие значения индексов ВГ, чем пациенты с нормальной массой тела, при этом снижение ВГ ассоциировано с увеличением массы туловищного жира и уменьшением чувствительности к инсулину [5].

Поскольку ВГ является фактором риска сосудистых осложнений и тяжелой гипогликемии [13, 14], более высокая ВГ на ББИТ должна учитываться при выборе режима инсулинотерапии. В последние годы обсуждаются возможности деин-

тенсификации ББИТ у больных СД 2 типа, в том числе путем назначения арГПП-1 и иНГЛТ-2 [15, 16]. В исследовании FLAT-SUGAR показано, что перевод пациентов с СД 2 типа с ББИТ на лечение БИ и арГПП-1 эксенатидом сопровождается снижением CV [17]. Вместе с тем, присоединение арГПП-1, в том числе в виде фиксированных комбинаций с БИ, является одним из вариантов интенсификации инсулинотерапии БИ при СД 2 типа [8]. В нашей выборке пациентов значения МАGE были меньше у пациентов на фиксированной комбинации инсулина гларгина 100 ЕД/мл и арГПП-1 ликсисенатида, чем у больных на БИ в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами. В рандомизированных контролируемых исследованиях LixiLan-O и LixiLan-L зафиксировано снижение индексов ВГ (в частности, CV, МАGE и МАG), рассчитанных по данным самоконтроля глюкозы, у больных СД 2 типа на фоне терапии фиксированной комбинацией гларгина 100 ЕД/мл и ликсисенатида [18].

В нашей выборке пациенты на ФКИ значимо не отличались по параметрам НМГ от больных на других режимах лечения. По некоторым данным, использование ФКИ у больных СД 2 типа связано с более высокой ВГ, чем применение только БИ [19] или комбинации БИ с арГПП-1 [20]. Риск гипогликемии у госпитализированных пациентов на ФКИ может быть даже выше, чем на ББИТ [21].

Наше исследование имеет очевидные ограничения. Набор пациентов в одном клиническом центре в рамках оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи может ограничивать репрезентативность результатов. Ретроспективный дизайн не позволяет судить о причинно-следственных связях между признаками. Пациенты в пределах каждой группы находились на разных препаратах инсулина и других сахароснижающих средствах, что увеличило гетерогенность данных и могло «маскировать» некоторые различия между группами. К ограничениям исследования относится его короткая продолжительность, связанная с временем пребывания в стационаре. Динамика уровня HbA_{1c} у больных на разных режимах инсулинотерапии после выписки из стационара нуждается в отдельном исследовании.

Преимуществами исследования является достаточно большая выборка пациентов, использование НМГ с углубленным анализом ВГ, а также проведение исследования в госпитальных условиях (данные литературы по этому вопросу ограничены). Результаты впервые демонстрируют различия в параметрах ВГ при сходных параме-

трах времени в диапазонах на терапии БИ и ББИТ у больных СД 2 типа.

Заключение

Коррекция инсулинотерапии под контролем НМГ в условиях специализированного эндокринологического отделения позволяет достигать целевых значений времени в диапазонах и ВГ у большинства пациентов с СД 2 типа. При этом больные на ББИТ имеют более высокие значения ВГ (по индексам CV, МАGE, LI), чем пациенты на БИ при сходных значениях времени в диапазонах. Параметры ВГ у больных СД 2 типа на инсулинотерапии обратно ассоциированы с эндогенной секрецией инсулина (уровнем С-пептида).

Список литературы / References

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(1 Suppl 1):S181–S206. doi: 10.2337/dc25-S009
2. Pitak P., Tasai S., Kumpat N., Na Songkla P., Fuangchan A., Krass I., Dhippayom T. The prevalence of glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with insulin: a systematic review and meta-analysis. *Public Health*. 2023;225:218–228. doi: 10.1016/j.puhe.2023.10.015
3. Климонтов В.В. Предикторы успеха или неудачи в достижении целей гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2 типа на базальном инсулине: обзор исследований в реальной клинической практике. *Сак. диабет*. 2022;25(6):556–563. doi: 10.14341/DM12950
4. Klimontov V.V. Predictors of success and failure in achieving glycemic control targets in patients with type 2 diabetes on basal insulin: review of the real-world evidence studies. *Sakharnyy diabetes = Diabetes Mellitus*. 2022;25(6):556–563. [In Russian]. doi: 10.14341/DM12950
5. Huang Y., Wang Y., Liu C., Zhou Y., Wang X., Cheng B., Kui C., Wang Y. C-peptide, glycaemic control, and diabetic complications in type 2 diabetes mellitus: A real-world study. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2022;38(4):e3514. doi: 10.1002/dmrr.3514
6. Semenova J.F., Yushin A.Y., Korbut A.I., Klimontov V.V. Glucose variability in people with type 1 diabetes: associations with body weight, body composition, and insulin sensitivity. *Biomedicines*. 2024;12(9):2006. doi: 10.3390/biomedicines12092006
7. Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M., Amiel S.A., Beck R., Biester T., Bosi E., Buckingham B.A., Cefalu W.T., Close K.L., ... Phillip M. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the inter-

national consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593–1603. doi: 10.2337/dci19-002

7. КЛИМОНТОВ В.В., БЕРИКОВ В.Б., САЙК О.В., КОРБУТ А.И., СЕМЕНОВА Ю.Ф., КЛАДОВ Д.И. Цифровая диабетология. Новосибирск: ИЦП НГУ, 2022. 250 с.

Klimontov V.V., Berikov V.B., Sayk O.V., Korbut A.I., Semenova Yu.F., Kladov D.I. Digital diabetology. Novosibirsk, 2022. 250 p. [In Russian].

8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Артемова Е.В., Бардюгов П.С., Бешлиева Д.Д., ... Ярославцева М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. *Сах. диабет*. 2023;26(2S):1–157. doi: 10.14341/DM20232S

Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorova A.Yu., Mokrysheva N.G., Andreeva E.N., Bezlepikina O.B., Peterkova V.A., Artemova E.V., Bardiugov P.S., Beshlieva D.D., ... Yaroslavtseva M.V. Standards of Specialized Diabetes Care. 11th Edition. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2023;26(2S):1–157. [In Russian]. doi: 10.14341/DM20232S

9. Zhang Z., Zhao L., Lu Y., Xiao Y., Zhou X. Insulin resistance assessed by estimated glucose disposal rate and risk of incident cardiovascular diseases among individuals without diabetes: findings from a nationwide, population based, prospective cohort study. *Cardiovasc. Diabetol*. 2024;23(1):194. doi: 10.1186/s12933-024-02256-5

10. Batule S., Ramos A., Pérez-Montes de Oca A., Fuentes N., Martínez S., Raga J., Pena X., Tural C., Muñoz P., Soldevila B., ... Puig-Domingo M. Comparison of glycemic variability and hypoglycemic events in hospitalized older adults treated with basal insulin plus vildagliptin and basal-bolus insulin regimen: a prospective randomized study. *J. Clin. Med*. 2022;11(10):2813. doi: 10.3390/jcm11102813

11. Christensen M.B., Gæde P., Hommel E., Gotfredsen A., Nørgaard K. Glycaemic variability and hypoglycaemia are associated with C-peptide levels in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2020;46(1):61–65. doi: 10.1016/j.diabet.2019.02.002

12. КЛИМОНТОВ В.В., ЦИБЕРКИН А.И., ФАЗУЛЛИНА О.Н., ПРУДНИКОВА М.А., ТЯН Н.В., КОНЕНКОВ В.И. Гипогликемии у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа, получающих инсулин: результаты непрерывного мониторингирования глюкозы. *Сах. диабет*. 2014;17(1):75–80. doi: 10.14341/DM2014175-80

Klimontov V.V., Tsiberkin A.I., Fazullina O.N., Prudnikova M.A., Tyan N.V., Konenkov V.I. Hypoglycemia in type 2 diabetes patients treated with insulin: the advantages of continuous glucose monitoring. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2014;17(1):75–80. [In Russian]. doi: 10.14341/DM2014175-80

13. КЛИМОНТОВ В.В. Влияние вариабельности гликемии на риск развития сердечно-

сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Кардиология*. 2018;58(10):80–87. doi: 10.18087/cardio.2018.10.10152

Klimontov V.V. Impact of glycemic variability on cardiovascular risk in diabetes. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018;58(10):80–87. [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2018.10.10152

14. Martinez M., Santamarina J., Pavesi A., Musso C., Umpierrez G.E. Glycemic variability and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2021;9(1):e002032. doi: 10.1136/bmjdr-2020-002032

15. Bonora B.M., Rigato M., Frison V., D'Ambrosio M., Tadiotto F., Lapolla A., Simioni N., Paccagnella A., Avogaro A., Fadini G.P. Deintensification of basal-bolus insulin after initiation of GLP-1RA in patients with type 2 diabetes under routine care. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2021;173:108686. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108686

16. Ando Y., Shigiyama F., Hirose T., Kumashiro N. Simplification of complex insulin regimens using canagliflozin or liraglutide in patients with well-controlled type 2 diabetes: A 24-week randomized controlled trial. *J. Diabetes Investig*. 2021;12(10):1816–1826. doi: 10.1111/jdi.13533

17. FLAT-SUGAR Trial Investigators. Glucose Variability in a 26-Week Randomized Comparison of Mealtime Treatment With Rapid-Acting Insulin Versus GLP-1 Agonist in Participants With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk. *Diabetes Care*. 2016;39(6):973–981. doi: 10.2337/dc15-2782

18. Aronson R., Umpierrez G., Stager W., Kovatchev B. Insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination improves glycaemic variability and control without increasing hypoglycaemia. *Diabetes Obes. Metab*. 2019;21(3):726–731. doi: 10.1111/dom.13580

19. Wang H., Zhou Y., Wang Y., Cai T., Hu Y., Jing T., Ding B., Su X., Li H., Ma J. Basal insulin reduces glucose variability and hypoglycaemia compared to premixed insulin in type 2 diabetes patients: a study based on continuous glucose monitoring systems. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:791439. doi: 10.3389/fendo.2022.791439

20. Lin Y.H., Lin C.H., Huang Y.Y., Chen H.Y., Tai A.S., Fu S.C., Hsieh S.H., Sun J.H., Chen S.T., Lin S.H. Regimen comprising GLP-1 receptor agonist and basal insulin can decrease the effect of food on glycemic variability compared to a pre-mixed insulin regimen. *Eur. J. Med. Res*. 2022;27(1):273. doi: 10.1186/s40001-022-00892-9

21. Bellido V., Suarez L., Rodriguez M.G., Sanchez C., Dieguez M., Riestra M., Casal F., Delgado E., Menendez E., Umpierrez G.E. Comparison of basal-bolus and premixed insulin regimens in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2211–2216. doi: 10.2337/dc15-0160

Сведения об авторах:

Климонт Вадим Валерьевич, д.м.н., проф. РАН, ORCID: 0000-0002-5407-8722, e-mail: klimontov@mail.ru
Яковлева Софья Александровна, ORCID: 0000-0003-0656-5806, e-mail: s.chechetkina@g.nsu.ru
Семёнова Юлия Федоровна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3118-0406, e-mail: ekmxtyjr@yandex.ru
Королева Елена Анатольевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8629-7030, e-mail: ekoro@bk.ru
Булумбаева Динара Мухтаровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3774-026X, e-mail: dinar.ka@mail.ru
Мавлянова Камилла Рустамалиевна, ORCID: 0009-0009-3970-7218, e-mail: kamilla.mavlyanova@mail.ru

Information about the authors:

Vadim V. Klimontov, doctor of medical sciences, professor of the RAS, ORCID: 0000-0002-5407-8722,
e-mail: klimontov@mail.ru
Sophia A. Yakovleva, ORCID: 0000-0003-0656-5806, e-mail: s.chechetkina@g.nsu.ru
Yulia F. Semenova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3118-0406, e-mail: ekmxtyjr@yandex.ru
Elena A. Koroleva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8629-7030, e-mail: ekoro@bk.ru
Dinara M. Bulumbaeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3774-026X, e-mail: dinar.ka@mail.ru
Kamilla R. Mavlyanova, ORCID: 0009-0009-3970-7218, e-mail: kamilla.mavlyanova@mail.ru

Поступила в редакцию 15.06.2025

После доработки 19.07.2025

Принята к публикации 22.09.2025

Received 15.06.2025

Revision received 19.07.2025

Accepted 22.09.2025