

**РАЦИОНАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ
ГЛЮКОЗЫ В ПРАКТИКЕ ЭНДОКРИНОЛОГА**

В.В. Салухов, В.П. Кицышин,* Е.О. Улупова, Д.Г. Титов

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,

г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, дом 6

**Контакты автора: тел.: +7(921)935-80-15; e-mail: kitsyshin@ya.ru.*

Резюме. Общепринятым стандартным методом оценки компенсации гликемии является исследование уровня гликированного гемоглобина. С появлением аппаратов суточного мониторинга уровня глюкозы стала обсуждаться роль вариабельности гликемии в компенсации сахарного диабета и в развитии микро- и макрососудистых осложнений. За прошедшие годы было предложено множество различных способов анализа вариабельности гликемической кривой. В данной статье представлены основные методы ее оценки, проанализированы преимущества и ограничения по использованию каждого параметра. Продемонстрированы наглядные схемы, помогающие понять основные принципы их расчета. Различные методы оценки вариабельности гликемии структурированы и классифицированы в зависимости от технических возможностей их анализа и задач, поставленных перед врачами и исследователями.

Ключевые слова: вариабельность гликемии, методы оценки вариабельности гликемической кривой, ADRR, MAGE, CONGA, AUC, GRADE, М-значение, J-индекс, SD, LBGI, HGBI, Lability index.

RATIONALE OF GLYCEMIC VARIABILITY MEASUREMENT IN THE PRACTICE OF ENDOCRINOLOGIST

V.V. Salukhov, V.P. Kitcyslin, E.O. Ulupova, D.G. Titov

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Summary. Glycated hemoglobin is the generally accepted standard method for assessment of glycemic compensation. With the advent of continuous glucose monitoring, the role of glycemic variability in the compensation of diabetes mellitus and its micro- and macrovascular complications has been extensively discussed. Many ways of glycemic curve variability measurement have been proposed over the years. Principle methods for glycemic variability measurement, their advantages and limitations, helpful visual schemes are presented in this article. Different methods for assessing the variability of glycemia are structured and classified depending on the technical capabilities and issues, which doctors and researchers may encounter.

Keywords: glycemic variability, glycemic curve tests, ADRR, MAGE, CONGA, AUC, GRADE, M-value, J-index, SD, LBG1, HGB1, Lability index.

Введение. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) является стандартным и необходимым методом исследования, указывающим на степень контроля гликемии при сахарном диабете. Доказана тесная корреляция его значений с риском развития осложнений со стороны различных органов и систем DCCT (Diabetes Control and Complications Trials) и UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetic Studies) [1,2]. С появлением метода непрерывного мониторингирования уровня интерстициальной глюкозы (CGMS) стала широко обсуждаться роль вариабельности гликемии в формировании патологических изменений [3,4]. Появилась возможность изучения особенностей динамики гликемической кривой при различной степени нарушений углеводного обмена, ее изменений под воздействием экзогенных и эндогенных факторов. Сформировано понятие «нормы» для отдельных показателей вариабельности как у здоровых лиц, так и при субклинических нарушениях углеводного обмена [5,6]. Много работ посвящено исследованию взаимосвязи высокой вариабельности гликемии и уровня оксидативного стресса, рискам развития микро- и макрососудистых осложнений, диабетической нейропатии [7].

Известно, что максимальные колебания гликемии (чередование пиков и выраженных падений уровня глюкозы) наблюдаются у пациентов с сахарным диабетом 1 типа на фоне некорректной инсулинотерапии и изменчивости реакции регуляторных

систем на такие внешние факторы как физические нагрузки, стрессовые ситуации, нарушения диеты [8].

В меньшей степени вариабельность выражена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, где основной вклад в подъемы вносит постпрандиальная гипергликемия [9], а в снижения - передозировка сахароснижающих препаратов. При этом для колебаний гликемии характерна большая амплитуда и продолжительность пиков в сравнении со здоровыми лицами.

Доказано, что целевые значения HbA1c и контрольные уровни гликемии не являются единственными показателями хорошего гликемического контроля [9]. Немаловажную роль играют характерные черты суточного профиля гликемической кривой, обусловленные особенностями патогенеза сахарного диабета 2 типа. Динамика и выраженность постпрандиальной гликемии на протяжении дня и особенности колебаний ее ночью существенно отличаются в зависимости от патофизиологической основы конкретного случая заболевания. Уровень гликемии после приема пищи зависит от исходного значения глюкозы крови, полученной с едой углеводной нагрузки, от степени нарушения секреции инсулина, инкретинов, состояния чувствительности к инсулину периферических тканей [10,11]. В ночное время феномены утренней зари и «протяжённой» утренней зари, их выраженность, обусловлены повышением глюконеогенеза в печени и периферической инсулинорезистентности в ранний утренний период [12].

Начиная с 1960-х годов учёные стали предлагать различные методы оценки динамики гликемии. В настоящее время насчитывается до двадцати параметров, отражающих характер вариабельности уровня глюкозы.

Цель. Проанализировать описанные в литературе методы оценки вариабельности гликемии, схематически наглядно изобразить суть методов расчёта вариабельности гликемии, структурировать различные методики в зависимости от задач, поставленных перед исследователем.

Материалы и методы. Произведён анализ литературы, посвящённой методам оценки вариабельности гликемии.

Результаты и их обсуждение. До сих пор с определённой регулярностью публикуются работы, предлагающие новые подходы к оценке гликемической кривой. Обусловлено это стремлением решить как частные задачи, стоящие перед исследователями по анализу различных групп исследуемых пациентов, так и общие, направленные на нивелирование отличий в паттернах кривых при сборе первичных данных альтернативными методами (самоконтролем гликемии или методикой непрерывного

мониторирования гликемии). Каждый из известных показателей оптимально использовать для определённых рядов данных, задач. Многие из них имеют определенные ограничения по применению.

M-value. Одним из первых показателей variability гликемии было M-значение (M-value), предложенное в 1965 году [13]. Показатель определяется по формуле, рассчитывающей среднее значение суммы производных от соотношения измеренного уровня глюкозы к базисному (референтному), выраженному в абсолютных величинах:

$$M_{GR} = \frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} \left| 10 \times \log \frac{GR_t}{IGV} \right|^3}{n}, \text{ где}$$

M_{GR} - M-значение для анализируемого ряда измеренных уровней гликемии,

GR - уровень измеренной глюкозы в конкретное время,

IGV – референтное, базисное значение уровня глюкозы (может устанавливаться произвольно),

t - время измерения уровня глюкозы,

t_k - общее время, за которое проводилось измерение гликемии у конкретного пациента,

n = общее число измерений.

Для увеличения значимости выраженных отклонений, особенно гипогликемии, расчёт M-значения требует указания референтных значений гликемии и логарифмического преобразования. Учитывая зависимость M-значения от числа измерений уровня глюкозы крови, использование данного метода предпочтительно при большом числе наблюдений. При небольшом количестве (менее 24 измерений) необходимо использование добавочной формы коррекции из-за возможного большого разброса значений [14]:

$M\text{-value} =$, где ,

M_w = фактор коррекции при количестве измерений уровня гликемии менее 24,

$G_{\max}$ = максимальное значение уровня глюкозы,

$G_{\min}$ = минимальное значение уровня глюкозы.

Основным недостатком данного метода является ограниченность его применения для оценки variability глюкозы у здоровых лиц, так как показатели гликемии будут чаще всего соответствовать референтному диапазону и уровень M-значения будет либо равен нулю, либо к нему приближен.

Стандартное отклонение (SD). Для оценки данных, полученных как при самоконтроле гликемии, так и при непрерывном мониторинге гликемии возможно

определение стандартного отклонения (SD) динамического ряда показателей уровня глюкозы. Данный статистический подход к анализу описывает разброс показателей гликемии и может быть использован для обоих видов рядов данных. Считается, что главным недостатком данного параметра является то, что при разном среднем уровне гликемии, вклад которого в патогенез осложнений существенен, могут быть одинаковые значения SD.

CV. Производным параметром от стандартного отклонения является коэффициент вариации (CV – Coefficient of Variation), в котором как раз учитывается среднее значение уровня глюкозы за исследуемый период.

$$CV = 100 \times SD/MBG, \%$$

MBG – средний уровень глюкозы.

Показатели SD и CV, к сожалению, не отражают особенностей гипо- и гипергликемической нагрузки [15,16].

J-index. При отсутствии частых гипогликемий у пациентов с сахарным диабетом возможно использование другого схожего параметра, J-индекса. Показатель представляет собой сумму среднего значения глюкозы крови и стандартного отклонения:

$$J = 0.324 * (MBG + SD)^2, \text{ где}$$

MBG - средний уровень гликемии ($MBG = (BG1 + BG2 + BG3 + \dots + BGn)/n$),

SD – стандартное отклонение, n – общее число измерений.

Основной целью у авторов при разработке данного метода была возможность нивелирования необходимости указания референтных значений гликемии [14,17]. В ряде работ в формуле указан другой коэффициент (0,001). По всей видимости это было сделано для получения более наглядных значений нормы. Считается, что идеальными являются колебания показателя в диапазоне $10 < J < 20$.

CONGA. Continuous Overlapping Net Glycemic Action (CONGA) - непрерывное частично перекрывающееся изменение гликемии – показатель, учитывающий перепад уровня гликемии за период (m) с последующим шагом анализа перепада гликемии через определённый отрезок времени, который зависит от клинических целей исследования (t) [14]. Методика была специально разработана для анализа данных, полученных при проведении непрерывного суточного мониторинга уровня глюкозы за сутки, и определяется как стандартное отклонение различий: для этого изначально необходимо рассчитать изменение уровня глюкозы за условный одинаковый отрезок времени и среднее

значение изменения гликемии (рис.1). Расчет показателя требует математического аппарата и как правило реализован в специализированных программных продуктах.

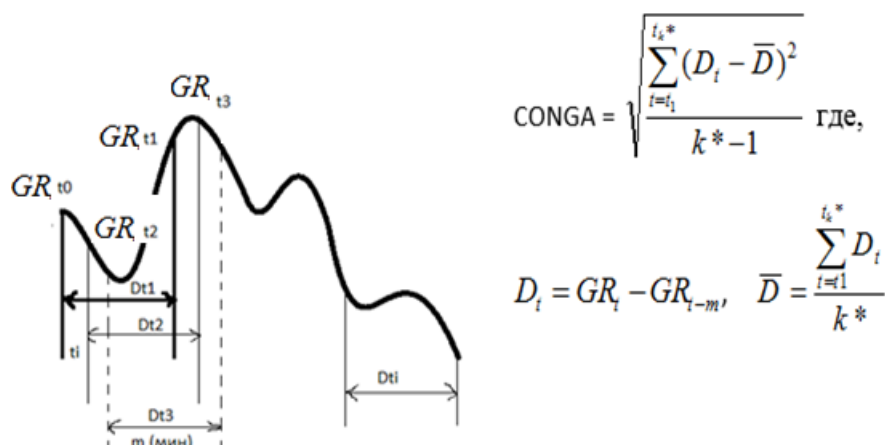


Рис.1. Методика отпределения показателя CONGA.

GR_t = значение уровня глюкозы во время t минут после начала наблюдения,

t_i = время в минутах после начала наблюдения от i -наблюдения ,

k^* = число наблюдений, для которых возможно измерить интервал в m минут,

m = интервал в пределах которого оценивается перепад уровня глюкозы в минутах ($m = t_1 - t_0$),

D_t = перепад уровня глюкозы за отрезок времени,

$\bar{D}$ = среднее значение (средний перепад уровня гликемии за все периоды наблюдений,

i = количество точек наблюдения (точка наблюдения 1,2,...).

При сахарном диабете значения CONGA значительно выше. Чем больше значение показателя, тем вариабельность гликемии более значима.

MAGE. Наиболее распространённым параметром в изучении вариабельности гликемии по данным литературы является показатель средней амплитуды колебаний гликемии (Mean Amplitude of Glycemic Excursions). Метод исторически был разработан для оценки ряда данных, полученных при ежечасном измерении уровня глюкозы [18]. По данной методике маленькие колебания отсекаются, учитываются только значимые, которые по своему значению больше стандартного отклонения (рис. 2). Данное ограничение при регистрации с помощью CGMS может оказаться значимым при сравнении гликемических кривых различных пациентов на предмет оценки гликемической нагрузки с потерей важной информации. Поэтому в ряде случаев данный параметр уступает другим, в частности - расчету площади под кривой [19,20]. Кроме того, показатель тесно коррелирует с таким параметром как стандартное отклонение, которое рассчитывается значительно проще. Дополнительным ограничением является зависимость конечного результата от

определения стартовой точки анализа, выбора начала восходящей, или нисходящей части кривой [21].

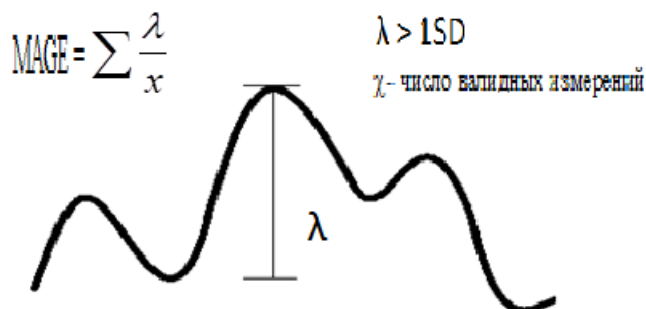


Рис.2. Методика определения показателя MAGE.

Lability index. Индекс лабильности (LI) использует ряд показателей уровня глюкозы и оценивает разницу между ближайшими наблюдениями [14].

$$LI^{-1} = \sum_{n=1}^N \frac{(Gluc_n - Gluc_{n+1})^2}{(h_{n+1} - h_n)}$$

где $Gluc_n$ = уровень глюкозы, измеренный в определённое время; h_n = время измерения (округлённое до часа); n = общее количество измерений за неделю.

Расчёт индекса лабильности может проводиться на основании данных, полученных при самоконтроле гликемии с регулярностью не чаще чем 1 раз в час, что ограничивает использование данного показателя при CGMS [22]. Период наблюдения должен составлять 1 месяц, использование данных за иной период может повлиять на цифровое значение уровня лабильности и будет не совсем корректным.

LBGI и HGBI. Метод осуществляет распределение всех значений гликемии на низкие и высокие, нормальные значения гликемии принимаются за 0 и не анализируются [23]. Таким образом, формируются 2 ряда данных, позволяющих оценить частоту и риск развития гипогликемии (LBGI, индекс риска гипогликемий) или гипергликемии (HGBI, индекс риска гипергликемий).

$$LBGI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n rl(\chi_i)$$

$$HGBI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n rh(\chi_i)$$

$$f(BG) = 1.509 \times \left[(\ln(BG))^{1.084} - 5.381 \right] \quad \text{for BG in mg/dL}$$

$$f(BG) = 1.509 \times \left[(\ln(18 \times BG))^{1.084} - 5.381 \right] \quad \text{for BG in mmol/L}$$

$$r(BG) = 10 \times f(BG)^2$$

$$rl(BG) = r(BG) \quad \text{if } f(BG) < 0 \text{ and } 0 \text{ otherwise}$$

$$rh(BG) = r(BG) \quad \text{if } f(BG) > 0 \text{ and } 0 \text{ otherwise}$$

Также как и многие другие параметры, расчет требует специализированного программного обеспечения.

ADRR. На основании описанной выше методики распределения всех имеющихся значений гликемии на 2 ряда данных той же группой авторов спустя несколько лет было предложено определение среднесуточного диапазона риска (Average Daily Risk Range). Изначально метод использовался для анализа данных, полученных при самоконтроле уровня гликемии за месяц. Использование ADRR требует ряд условий: при самоконтроле исследование должно проводиться более 3х раз в сутки в течение 2-4 недель. Каждый из показателей глюкозы крови должен быть трансформирован по специальной формуле в значение R с целью перевода маленьких значений в отрицательные, высоких - в положительные [23].

$$R = 1,509 \times \{ [\ln(BG[\text{mmol/l}]) \times 0,84 - 5,381] \}$$

, где

R – условное значение; BG – уровень глюкозы; LR^i - самый низкий уровень показателя R за определённый день i; HR - самый высокий уровень показателя R; i= номер дня; M= общее количество дней исследований.

Метод оценки рисков развития гипо- и гипергликемии ADRR при сравнении с другими методами (MAGE, LI) показал большую чувствительность и лучшую прогностическую ценность как предиктор развития для обоих видов экскурсий гликемии [23]. Этот же факт был подтверждён и в исследовании корейской популяции пациентов с СД 1 типа [24].

GRADE. Методика оценки гликемического риска (Glycemic Risk Assessment Diabetes Equation) представляет собой формулу перевода уровня глюкозы (ммоль/л) в баллы [22]. Соответственно оценка клинического гликемического риска проводится по

баллам, а не по уровню гликемии. Каждое значение глюкозы крови преобразуется в значение GRADE, которое соотносится со шкалой с референтным значением 5 ммол/л.

$\text{GRADE value (mmol/l)} = 425 \times \{\log[\log(\text{GL})] + 0.16\}$, где GL – уровень глюкозы.

Чем выше значение GRADE, тем вариабельность гликемии больше.

Существует более простой и не менее информативный вариант анализа, когда оценивается вклад частоты гипо-, эу-, и гипергликемии за время наблюдения в процентах (зависит от времени, проведенного с тем или иным уровнем глюкозы). Значения GRADE менее 3,9 ммол/л соответствуют случаю гипогликемии, диапазон 3,9 - 7,8 ммол/л – эугликемии, значение более 7,8 ммол/л – гипергликемии. Например при десяти измерениях глюкозы одно измерение оказалось ниже эугликемии, а одно выше. Получаем значение GRADE: гипо(10%), эу(80%), гипер(10%). Таким образом, результаты проведенного анализа указывают на качество гликемического контроля у пациента.

TIR. Немаловажным показателем, отражающим состояние углеводного обмена является время, в течение которого значения глюкозы находятся в пределах того или иного заданного уровня. Рядом авторов предложен параметр TIR (time in targeted blood glucose range), который в количественных значениях времени (минутах, часах) указывает на продолжительность нахождения гликемии в целевом диапазоне, а также выше и ниже выбранных референтных значений [25].

AUC. Контроль гликемии также можно оценивать по характеру динамики гликемической кривой, рассчитывая такой показатель, как площадь под кривой (AUC). Данный параметр описывает изменения гликемии вокруг базисного уровня глюкозы, или референтной линии во времени. Этот показатель важен при оценке патогенетических звеньев развития сахарного диабета. Он позволяет анализировать такие понятия как скорость нарастания гликемии, время достижения максимума, время и скорость нормализации гликемии [26]. Значения AUC не менее актуальны и для гипогликемии. Хотя расчеты требуют сложного математического приложения, показатель может считаться идеальным для научных исследований.

С учетом проведенного анализа существующих показателей вариабельности глюкозы имеется возможность осуществить кластеризацию вышеописанных методик для более рационального их использования в зависимости от задач, стоящих перед врачами и исследователями.

1. Параметры, которые предпочтительно использовать при регистрации данных методом CGMS: М-значение, SD, MAGE, J-индекс, CONGA, AUC, TIR, LBG, HBG, GRADE.

2. Параметры, которые предпочтительно использовать при регистрации данных путем длительного самоконтроля гликемии: М-значение (при ежечасном измерении гликемии), ADRR, LI, SD, LBGI, HBGI, GRADE.

3. Параметры, которые предпочтительно использовать при длительности наблюдения в течение суток: MAGE, J-индекс, TIR, AUC, CONGA.

4. Параметры, которые предпочтительно использовать при получении данных за продолжительный период времени: MAGE, J-индекс, TIR, ADRR, LI.

5. Параметры оценки непосредственно вариабельности гликемии: М-значение, J-индекс, SD, CV, J-индекс, MAGE, CONGA.

6. Параметры оценки уровня гликемического контроля: ADRR, TIR, GRADE, LBGI, HBGI, AUC.

Таким образом, в настоящее время исследование суточной гликемической кривой с оценкой вариабельности гликемии становится одним из важнейших критериев компенсации сахарного диабета. В настоящее время продолжаются исследования ее роли в развитии микро- и макрососудистых осложнений [27, 28, 29]. Снижение вариабельности является целью проводимой сахароснижающей терапии. Однако несмотря на предложенное множество математических методов расчёта выраженности колебаний гликемии, окончательный консенсус по выбору универсальной и стандартизированной методики по-прежнему не достигнут.

Список литературы

1. Rohlfing C. L. et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial // *Diabetes care.* – 2002. – Vol. 25. – №. 2. – P. 275-278.
2. Turner R. C. et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23) // *BMJ.* – 1998. – Vol. 316. – №. 7134. – P. 823-828.
3. Monnier L., Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? // *Diabetes care.* – 2008. – Vol. 31. – №. Supplement 2. – P. S150-S154.
4. Ceriello A. et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients // *Diabetes.* – 2008. – Vol. 57. – №. 5. – P. 1349-1354.
5. Hill N. R. et al. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups // *Diabetes technology & therapeutics.* – 2011. – Vol. 13. – P. 9. – C. 921-928.
6. Nomura K. et al. Glycemic profiles of healthy individuals with low fasting plasma glucose and HbA1c // *ISRN endocrinology.* – 2011. – Article ID 435047.
7. Hanefeld M. et al. Differences in Glycemic Variability Between Normoglycemic and Prediabetic Subjects // *J. Diabetes Sci. Technol.* - 2014. - Vol. 8. - №2. - P. 286 - 290.
8. Wojciechowski P. et al. Efficacy and safety comparison of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2011. – Vol. 121. – №. 10. – P. 333-43.
9. Ceriello A. The glucose triad and its role in comprehensive glycaemic control: current status, future management // *Int. J. Clin. Pract.* - 2010. - Vol. 64. - №12. – P. 1705 - 1711.
10. DeFronzo R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // *Med. Clin. North Am.* - 2004. Vol. 88. - № 4. - P. 787 - 835.
11. Monnier L. et al. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes // *Diabetes care.* – 2007. – Vol. 30. – №. 2. – P. 263-269.
12. Boden G., Chen X., Urbain J. L. Evidence for a circadian rhythm of insulin sensitivity in patients with NIDDM caused by cyclic changes in hepatic glucose production // *Diabetes.* – 1996. – Vol. 45. – №. 8. –P. 1044-1050.
13. Schlichtkrull J., Munck O., Jersild M. The M-value, an index of blood-sugar control in diabetics // *Acta Med. Scand.*- 1965. - Vol. -177. - P. 95 - 102.

14. Cameron F. J., Donath S. M., Baghurst P. A. Measuring glycaemic variation // *Current diabetes reviews*. – 2010. – Vol. 6. – №. 1. – P. 17 - 26.
15. Zhou J., et al. Establishment of normal reference ranges for glycemic variability in Chinese subjects using continuous glucose monitoring// *Med. Sci. Monit.* - 2011.- P. 17. - №.1.- C. 9 - 13.
16. De Vries J. H. Continuous glucose monitoring: coming of age? // *European journal of endocrinology*. – 2012. – Vol. 166. – №. 1. – P. 1 - 4.
17. Wójcicki J. M. "J"-index. A new proposition of the assessment of current glucose control in diabetic patients // *Horm. Metab. Res.*- 1995. - Vol. 27. - №. 1.- P. 41 - 42.
18. Service F. J. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability // *Diabetes*. -1970. - Vol. 19. - №. 9. - P. 644 - 655.
19. Monnier L. et al. Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes: Why? When? Whom? // *Diabetes & metabolism*. – 2007. – Vol. 33. – №. 4. – P. 247 - 252.
20. Monnier L., Colette C., Owens D. R. Integrating glycaemic variability in the glycaemic disorders of type 2 diabetes: a move towards a unified glucose tetrad concept // *Diabetes / Metabolism research and reviews*. – 2009. – Vol. 25. – №. 5. – P. 393 - 402.
21. Rodbard D., Jovanovic L., Garg S. K. Responses to continuous glucose monitoring in subjects with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily injections // *Diabetes technology & therapeutics*. – 2009. – Vol. 11. – №. 12. – P. 757 - 765.
22. Hill N. R. et al. A method for assessing quality of control from glucose profiles // *Diabet Med*. – 2007. – Vol. 24. - №. 7. – P. 753 - 758.
23. Kovatchev B. P. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. - №. 11. – P. 2433 - 2438.
24. Kim S. K. et al. Assessment of glycemic lability and severity of hypoglycemia in Korean patients with type 1 diabetes // *Endocr. J.* – 2011. – Vol. 58. - №. 6. – P. 433 - 440.
25. Danne T., Nimri R., Battelino T. et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring // *Diabetes Care*. – 2017. – Vol. 40. – P. 1631–1640.
26. Granfeldt Y., Wu X., Björck I. Determination of glycaemic index: some methodological aspects related to the analysis of carbohydrate load and characteristics of the previous evening meal // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 60. - №. 1. – P. 104 - 112.
27. 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. – Т. 53. – №. 9. – С. 47-51.

28. Климонтов В. В., Мякина Н. Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений // Сахарный диабет. – 2014. – №. 2. – С. 18 – 24.

29. Su G. et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes // Cardiovasc. Diabetol. – 2011. – Vol. 10. - №. 19. – P. 1-9.