



# Динамика постпрандиальной гликемии у подростков с сахарным диабетом 1 типа, получающих сверхбыстродействующий инсулин аспарт

В.В. Платонов<sup>1, 2</sup>, Т.А. Дубинина<sup>1</sup>, Е.М. Патракеева<sup>3</sup>, Ю.Л. Скородок<sup>2</sup>, Н.В. Казаченко<sup>1</sup>, М.Е. Туркунова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса»; Россия, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup> ООО «Клиника Доктора Фомина»; Россия, г. Санкт-Петербург

<sup>4</sup> СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 44»; Россия, г. Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить уровень постпрандиальной гликемии (ППГ) и качество гликемического контроля у подростков с сахарным диабетом 1 типа (СД1), получающих терапию сверхбыстродействующим инсулином аспарт (СБиАсп).

**Дизайн:** проспективное открытое контролируемое клиническое исследование.

**Материалы и методы.** Обследован 21 подросток с СД1 в возрасте от 12 до 15 лет, средний возраст составил  $13,2 \pm 1,2$  года, из них 12 (57,1%) мальчиков (средний возраст —  $13,3 \pm 2,1$  года) и 9 (42,9%) девочек (средний возраст —  $12,9 \pm 2,1$  года). Длительность заболевания —  $4,1 \pm 1,3$  года (1–8 лет). Дети получали инсулинотерапию в режиме многократных ежедневных инъекций, в качестве базального инсулина применялись гларгин или деглудек, в качестве болюсного — лизпро или аспарт. Контроль показателей гликемии проводился системой флэш-мониторирования. Гликемический контроль оценивался по значениям времени в целевом диапазоне (Time In Range — TIR), выше целевого диапазона (Time Above Range — TAR), ниже целевого диапазона (Time Below Range — TBR). Определяли уровни препрандиальной гликемии и глюкозы через 30, 60 и 120 минут после приема пищи в школе. Перевод пациентов на терапию СБиАсп осуществлялся амбулаторно. Через 3 месяца после смены инсулинотерапии оценивали TIR, TAR и TBR в школе, а также уровень препрандиальной гликемии и через 30, 60 и 120 минут после приема пищи в школе.

**Результаты.** Перевод на терапию СБиАсп позволил избежать необходимости выдерживать препрандиальную паузу перед приемом пищи в школе. Это сопровождалось значимым улучшением показателей гликемического контроля. Отмечалось увеличение TIR, как общего ( $58,1 \pm 12,4\%$  до  $66,3 \pm 11,6\%$ ;  $p < 0,001$ ), так и во время нахождения в школе ( $52,3 \pm 13,1\%$  до  $67,6 \pm 10,3\%$ ;  $p < 0,001$ ), которое происходило в первую очередь за счет уменьшения TAR — общего ( $32,5 \pm 11,9\%$  до  $26,1 \pm 10,4\%$ ;  $p < 0,01$ ) и в школьное время ( $37,4 \pm 12,3\%$  до  $24,2 \pm 9,5\%$ ;  $p < 0,001$ ). Статистически значимое изменение TBR отсутствовало. Выявлено значимое снижение скорости повышения ППГ ( $p < 0,001$ ) и средних значений ППГ через 30, 60 и 120 минут после приема пищи.

**Заключение.** Терапия с использованием СБиАсп у школьников с СД1 позволяет достигать улучшения показателей гликемического контроля за счет уменьшения TAR без сопутствующего возрастания риска развития гипогликемий.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, сверхбыстродействующий инсулин аспарт, подростки, гликемический контроль, инсулинотерапия.

**Вклад авторов:** Платонов В.В. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Патракеева Е.М. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Дубинина Т.А., Скородок Ю.Л., Казаченко Н.В., Туркунова М.Е. — отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, проверка критически важного содержания.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Платонов В.В., Дубинина Т.А., Патракеева Е.М., Скородок Ю.Л., Казаченко Н.В., Туркунова М.Е. Динамика постпрандиальной гликемии у подростков с сахарным диабетом 1 типа, получающих сверхбыстродействующий инсулин аспарт. Доктор.Ру. 2022; 21(3): 34–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-34-39

Платонов Вадим Валерьевич (автор для переписки) — к. м. н., врач-детский эндокринолог Городского детского эндокринологического центра СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса»; ассистент кафедры детских болезней имени профессора И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 191036, Россия, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 8. eLIBRARY.RU SPIN: 3396-0885. <http://orcid.org/0000-0003-0923-6223>. E-mail: v\_platonov@mail.ru

Дубинина Татьяна Александровна — главный внештатный детский эндокринолог г. Санкт-Петербурга, заведующая Городским детским эндокринологическим центром СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса». 191036, Россия, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 8. E-mail: tatianadubinina@mail.ru

Патракеева Евгения Михайловна — к. м. н., врач-эндокринолог, главный врач ООО «Клиника Доктора Фомина». 191014, Россия, г. Санкт-Петербург, Басков пер., д. 2, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8904-5909. <http://orcid.org/0000-0003-0903-6395>. E-mail: evgenya.patrakeeva@gmail.com

Скородок Юлия Леонидовна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней имени профессора И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8111-3632. <http://orcid.org/0000-0001-7906-7408>. E-mail: julia\_skorodok@mail.ru

Казаченко Наталья Васильевна — к. м. н., врач-детский эндокринолог Городского детского эндокринологического центра СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса». 191036, Россия, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 8. <http://orcid.org/0000-0002-1079-6378>. E-mail: fedora0779@mail.ru

(Окончание на с. 35.)

# Postprandial Glucose in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus Treated with Ultra-Rapid Insulin Aspart

V.V. Platonov<sup>1,2</sup>, T.A. Dubinina<sup>1</sup>, E.M. Patrakeeva<sup>3</sup>, Yu.L. Skorodok<sup>2</sup>, N.V. Kazachenko<sup>1</sup>, M.E. Turkunova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> City Children's Endocrinologic Centre "City Children's Multiprofile Hi-Tech Clinical Centre Named After K.A. Rauchfus"; 8 Ligovsky Prosp., St. Petersburg, Russian Federation 191036

<sup>2</sup> St. Petersburg State Paediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya Str., St. Petersburg, Russian Federation 194100

<sup>3</sup> Doctor Fomin's Clinic LLC; 2/1 Baskov Per., St. Petersburg, Russian Federation 191014

<sup>4</sup> Municipal Children Hospital No.44; 25A Mytninskaya Str., St. Petersburg, Russian Federation 191144

## ABSTRACT

**Study Objective:** To assess the postprandial glucose (PPG) and glycemic control quality in adolescents with type 1 diabetes mellitus treated with ultra-rapid insulin aspart (URiAsp).

**Study Design:** prospective open-label controlled clinical study.

**Materials and Methods.** We examined 21 adolescents with DM1 aged 12 to 15 years old, with the mean age of  $13.2 \pm 1.2$  years old, including 12 (57.1%) boys (mean age:  $13.3 \pm 2.1$  years old) and 9 (42.9%) girls (mean age:  $12.9 \pm 2.1$  years old). Duration of the disease was  $4.1 \pm 1.3$  years (1–8 years). The children were treated with multiple daily injections of insulin; basal insulin was Glargine and Degludec; for bolus injections, Lispro or Aspart were used. Glucose flash monitoring was used. Glycemic control was assessed on the basis of Time In Range (TIR), Time Above Range (TAR), and Time Below Range (TBR). Preprandial glucose levels and glucose 30, 60 and 120 minutes after meal at school were measured. Patients were transferred to URiAsp in outpatient settings. 3 months after the change in the insulin therapy, TIR, TAR and TBR at school, and preprandial glucose levels and glucose 30, 60 and 120 minutes after meal at school were measured.

**Study Results.** Transition to URiAsp therapy allowed avoiding the need in a preprandial break before meal at school. Also, it resulted in significant improvement in glycemic control. Both total TIR (from  $58.1 \pm 12.4\%$  to  $66.3 \pm 11.6\%$ ;  $p < 0.001$ ) and TIR at school (from  $52.3 \pm 13.1\%$  to  $67.6 \pm 10.3\%$ ;  $p < 0.001$ ) rose, primarily due reduction in TAR – total TAR (from  $32.5 \pm 11.9\%$  to  $26.1 \pm 10.4\%$ ;  $p < 0.001$ ) and TAR at school (from  $37.4 \pm 12.3\%$  to  $24.2 \pm 9.5\%$ ;  $p < 0.001$ ). There were no statistically significant changes in TBR. Significant reduction in the rate of PPG increase ( $p < 0.001$ ) and mean PPG in 30, 60 and 120 minutes after meals was noted.

**Conclusion.** URiAsp therapy in schoolchildren with DM1 ensures improved glycemic control due to reduced TAR without the risk of hypoglycaemia.

**Keywords:** type 1 diabetes mellitus, ultra-rapid insulin aspart, adolescents, glycemic control, insulin therapy.

**Contributions:** Platonov, V.V. — study design, patient selection, examination and management, thematic publications reviewing, clinical material collection, processing, analysis and interpretation, statistical processing of data, text of the article, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Patrakeeva, E.M. — thematic publications reviewing, processing, analysis and interpretation, statistical processing of data, text of the article, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Dubinina, T.A., Skorodok, Yu.L., Kazachenko, N.V., Turkunova, M.E. — patient selection, examination and management, clinical material collection, review of critically important material.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Platonov V.V., Dubinina T.A., Patrakeeva E.M., Skorodok Yu.L., Kazachenko N.V., Turkunova M.E. Postprandial Glucose in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus Treated with Ultra-Rapid Insulin Aspart. Doctor.Ru. 2022; 21(3): 34–39. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-34-39

## ВВЕДЕНИЕ

СД 1 типа (СД1) является аутоиммунным заболеванием, которое развивается на фоне и после гибели  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, вырабатывающих инсулин — гормон, который оказывает множественное влияние на метаболизм глюкозы, липидов и белков.

При СД клетки организма подвержены патологическому воздействию высоких концентраций глюкозы, в том числе страдают клетки эндотелия, что приводит к развитию и прогрессированию специфических микрососудистых поражений сетчатки, клубочков и сосудов, участвующих в кровоснабжении периферических нервов [1].

В патогенезе макро- и микрососудистых осложнений СД важную роль играет гипергликемия. Продолжительность и амплитуда гипергликемии сильно коррелируют со скоростью прогрессирования диабетической микрососудистой

патологии [2]. Исследование DCCT [3] в свое время доказало взаимосвязь рисков развития и прогрессирования специфических осложнений СД и уровней гликемии и гликированного гемоглобина (HbA1c) — основного показателя компенсации СД, который находится в прямой зависимости от концентрации глюкозы крови и является интегрированным показателем компенсации углеводного обмена на протяжении последних 90–120 дней.

Терапия СД направлена на оптимизацию гликемического контроля, чаще всего определяемого по уровню HbA1c, для снижения риска макро- и микрососудистых осложнений, частота и прогрессирование которых, как было показано, коррелируют с содержанием HbA1c [4, 5]. В отечественных руководствах и международных рекомендациях для большинства пациентов с СД1 обозначено целевое значение HbA1c менее 7,0%, хотя целевые значения должны быть индивидуализированы

Туркунова Мария Евгеньевна — к. м. н., врач-детский эндокринолог СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 44». 191144, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Мытнинская, д. 25А. eLIBRARY.RU SPIN: 7320-1136. <http://orcid.org/0000-0001-5611-2026>. E-mail: 89650505452@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 34.)

в зависимости от возраста пациентов, сопутствующих заболеваний и риска развития гипогликемии [6]<sup>1</sup>.

Однако на практике многие больные не достигают целевых показателей HbA1c [7].

Риск осложнений СД1 увеличивается по мере ухудшения гликемического контроля и повышения вариабельности уровня глюкозы. Эффективность гликемического контроля может быть оценена с помощью ряда показателей, включая уровень HbA1c до и в конце периода лечения, общее время в целевом диапазоне (Time In Range — TIR), время выше целевого диапазона (Time Above Range — TAR), ниже целевого диапазона (Time Below Range — TBR), TIR, TAR и TBR в определенные временные интервалы, а также уровни глюкозы плазмы натощак и постпрандиальной гликемии (ППГ) [8].

ППГ является важной мерой общего метаболического контроля при диабете, так как уменьшение выраженности вариабельности концентрации глюкозы может быть достигнуто за счет снижения ППГ [9].

Единственным методом лечения СД1 с доказанной безопасностью и эффективностью остается инсулинотерапия. В то же время достижение целевых значений гликемического контроля в педиатрической практике затруднено, несмотря на обилие высокотехнологичных средств индивидуального контроля гликемии и современных способов введения инсулина.

Ограничение ППГ — важный аспект общего гликемического контроля. Аналоги инсулина быстрого действия призваны имитировать физиологическое действие эндогенного инсулина, наблюдаемое у лиц без диабета, и предотвращать чрезмерные колебания ППГ. Быстродействующие аналоги инсулина (БАИ) широко используются при лечении СД у детей, и результаты исследований показывают, что БАИ более эффективны в снижении отклонений ППГ и содержания HbA1c [10].

Тем не менее многие пациенты с СД1, получающие БАИ, не достигают целевых показателей HbA1c, и существует неудовлетворенная потребность в дальнейшем улучшении контроля ППГ [11].

Современные БАИ имеют отсроченное начало и большую продолжительность действия, чем эндогенный инсулин, секретируемый в ответ на прием пищи. Подходы к разработке новых препаратов инсулина для коррекции подъема уровня гликемии в ответ на прием пищи с ускоренной кинетикой всасывания включают попытки изменения пути введения (например, путем ингаляции) и состава инсулина [12]. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт (СБиАсп) представляет собой новую форму инсулина аспарт (иАсп), содержащую вспомогательные вещества ниацинамид и L-аргинин. СБиАсп имеет более раннее начало действия инсулина и сахароснижающий эффект, чем аспарт [13].

В крупных клинических исследованиях СБиАсп во время приема пищи продемонстрировал не меньшую эффективность, чем иАсп, в отношении снижения уровня HbA1c и обеспечил превосходный контроль ППГ без увеличения количества эпизодов тяжелой гипогликемии или гипергликемии. Кроме того, СБиАсп, вводимый в течение 20 минут после начала приема пищи, не уступал иАсп во время приема

пищи по эффективности контроля концентрации HbA1c, что подчеркивает возможность его введения после еды [14–16].

ИАсп, инсулин глулизин и инсулин лизпро необходимо вводить примерно за 15–20 мин до еды, чтобы наилучшим образом удовлетворить постпрандиальную потребность в инсулине. Однако в повседневной жизни подростки с СД1 с трудом соблюдают рекомендуемые интервалы между инъекциями и едой, многие соблюдают только очень короткие интервалы или вообще игнорируют их, вводя болюсный инсулин после еды, что негативно сказывается на уровне ППГ и ухудшает гликемический контроль [17].

Наиболее проблемным временем, когда подросткам не удается соблюдать рекомендованные временные интервалы между введением инсулина и началом приема пищи, является нахождение детей в школе — с 9 утра до 15 часов дня. Согласно нашим данным, в реальной жизни зачастую продолжительность перемен между занятиями позволяет детям с СД1 вводить болюсный инсулин только непосредственно перед началом приема пищи в школе либо после него.

**Цель исследования:** оценить уровень ППГ и качество гликемического контроля у подростков, получающих терапию СБиАсп.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2021 г. нами проведено 12-недельное проспективное открытое контролируемое клиническое исследование на базе Городского детского эндокринологического центра Санкт-Петербурга СПбГБУЗ ДГМКЦ ВМТ имени К.А. Раухфуса. В исследование включены подростки с СД1, получающие инсулинотерапию в режиме многократных ежедневных инъекций, с длительностью заболевания более 1 года, использующие для контроля гликемии систему флэш-мониторирования гликемии (ФМГ).

Критерии исключения — нарушения функции печени, почек, надпочечниковая недостаточность, целиакия, нарушение функции щитовидной железы, наличие анемии, эпизоды диабетического кетоацидоза или тяжелой гипогликемии в течение последнего года.

Обследован 21 подросток с СД1 в возрасте от 12 до 15 лет, средний возраст составил  $13,2 \pm 1,2$  года, из них 12 (57,1%) мальчиков (средний возраст —  $13,3 \pm 2,1$  года) и 9 (42,9%) девочек (средний возраст —  $12,9 \pm 2,1$  года). Длительность заболевания составляла  $4,1 \pm 1,3$  года (1–8 лет).

Обследованные дети получали инсулинотерапию в режиме многократных ежедневных инъекций, в качестве базального инсулина применялись гларгин или деглудек, в качестве болюсного — инсулин лизпро или иАсп.

В школе инсулин вводился непосредственно в момент начала приема пищи в столовой, без необходимой паузы перед приемом пищи.

Гликемический контроль оценивался по значениям TIR, TAR и TBR, согласно Международному консенсусу по времени в целевом диапазоне<sup>2</sup>, по отчетам стандартного амбулаторного профиля глюкозы. Эти отчеты были получены на онлайн-платформе LibreView<sup>3</sup>.

Оценивали уровни препрандиальной гликемии и глюкозы через 30, 60 и 120 минут после приема пищи в школе.

<sup>1</sup> Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й вып. М.; 2021. DOI: 10.14341/DM12802; American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes — 2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(suppl.1): S55–64. DOI: 10.2337/dc18-S006

<sup>2</sup> Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M. et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019; 42(8): 1593–603. DOI: 10.2337/dci19-0028

<sup>3</sup> Bergenstal R.M., Ahmann A.J., Bailey T. et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the Ambulatory Glucose Profile (AGP). *Diabetes Technol. Ther.* 2013; 15(3): 198–211. DOI: 10.1089/dia.2013.0051

Параметры TIR, TAR и TBR во время нахождения детей в школе и значения ППГ рассчитывались вручную после выгрузки массива данных на персональный компьютер и вычленения соответствующего временного интервала.

Перевод пациентов на терапию СБиАсп осуществлялся амбулаторно. Через 3 месяца после смены инсулинотерапии определяли TIR, TAR и TBR в школе, а также уровень препрандиальной гликемии и через 30, 60 и 120 минут после приема пищи в школе.

Статистический анализ производился с использованием программы StatTech v. 2.6.1 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного ДИ. При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам ФМГ, до перевода на терапию СБиАсп подростки имели следующие показатели гликемического контроля: среднее общее значение TIR составляло  $58,1 \pm 12,4\%$  (39–82%), TAR —  $32,5 \pm 11,9\%$  (10–60%), TBR —  $10,1 \pm 5,3\%$  (1–19%). При оценке показателей гликемического контроля в школьное время относительно общих значений отмечались статистически значимые снижение TIR (до  $52,3 \pm 13,1\%$  (30–78%);  $p < 0,001$ ) и увеличение TAR (до  $37,4 \pm 12,3\%$  (15–63%);

$p < 0,001$ ). Это показывает, что нахождение в школе и несоблюдение препрандиальных пауз существенно ухудшает гликемический контроль у подростков с СД1.

Перевод на терапию СБиАсп позволил избежать необходимости выдерживать препрандиальную паузу перед приемом пищи в школе. Использование СБиАсп также сопровождалось значимым улучшением показателей гликемического контроля у обследованных детей (табл. 1).

Увеличение TIR, как общего, так и во время нахождения в школе, происходило в первую очередь за счет уменьшения TAR, в то же время TBR статистически значимо не изменилось.

Амплитуда постпрандиальных значений гликемии также стала ниже после начала терапии СБиАсп (табл. 2).

Более раннее начало действия СБиАсп, чем у классических ультракоротких аналогов, и более ранний сахароснижающий эффект позволили снизить ППГ за счет уменьшения скорости роста уровня глюкозы (табл. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Восполнение дефицита прандиального инсулина играет большую роль в нормализации углеводного обмена у пациентов с СД1. У людей без нарушений углеводного обмена прандиальный инсулин составляет около 50% от общего суточного выброса поджелудочной железой, при этом его большая часть секретируется в течение первого часа после еды [18].

Консенсус Международной диабетической федерации рекомендует стремиться к тому, чтобы уровень глюкозы через 2 часа после еды не превышал 7,8 ммоль/л, так как этот уровень редко наблюдается у людей без диабета<sup>4</sup>. Американская диабетическая ассоциация определяет целевой постпрандиальный уровень глюкозы в 10 ммоль/л

Таблица 1 / Table 1

### Показатели гликемического контроля у подростков до и после перевода на терапию сверхбыстродействующим инсулином аспарт (СБиАсп)

Glycemic control in adolescents before and after transition to the therapy with ultra-rapid insulin aspart (URiAsp)

| Параметры, %                                       |                      | Исходно           | На фоне терапии СБиАсп | P         |
|--|----------------------|-------------------|------------------------|-----------|
| Общее время в целевом диапазоне (3,9–10,0 ммоль/л) | общее                | $58,1 \pm 12,4$   | $66,3 \pm 11,6$        | $< 0,001$ |
|  | в школе (9–15 часов) | $52,3 \pm 13,1^*$ | $67,6 \pm 10,3$        | $< 0,001$ |
| Время выше целевого диапазона (более 10,0 ммоль/л) | общее                | $32,5 \pm 11,9$   | $26,1 \pm 10,4$        | $< 0,001$ |
|  | в школе (9–15 часов) | $37,4 \pm 12,3^*$ | $24,2 \pm 9,5$         | $< 0,001$ |
| Время ниже целевого диапазона (менее 3,9 ммоль/л)  | общее                | $10,1 \pm 5,3$    | $8,3 \pm 3,6$          | 0,07      |
|  | в школе (9–15 часов) | $8,2 \pm 2,3$     | $6,1 \pm 1,7$          | 0,097     |

\* Отличия от общих показателей статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

\* Differences vs general values are statistically significant ( $p < 0,001$ ).

Таблица 2 / Table 2

### Значения постпрандиальной гликемии у подростков до и после перевода на терапию сверхбыстродействующим инсулином аспарт (СБиАсп)

Postprandial glucose in adolescents before and after transition to the therapy with ultra-rapid insulin aspart (URiAsp)

| Гликемия, ммоль/л                 | Исходно          | На фоне терапии СБиАсп | P         |
|-----------------------------------|------------------|------------------------|-----------|
| Через 30 минут после приема пищи  | $8,70 \pm 2,12$  | $8,21 \pm 1,55$        | 0,006     |
| Через 60 минут после приема пищи  | $13,03 \pm 2,19$ | $10,58 \pm 1,74$       | $< 0,001$ |
| Через 120 минут после приема пищи | $8,40 \pm 1,62$  | $7,72 \pm 1,30$        | 0,007     |

<sup>4</sup> International Diabetes Federation Guideline Development Group. Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. Diabetes Res. Clin. Pract. 2014; 103(2): 256–68. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.08.002

**Скорость изменения уровня постпрандиальной гликемии у подростков до и после перевода на терапию сверхбыстродействующим инсулином аспарт (СБиАсп)**  
**Rate of changes in postprandial glucose in adolescents before and after transition to the therapy with ultra-rapid insulin aspart (URiAsp)**

| Скорость изменения уровня гликемии, ммоль/л/мин | Исходно       | На фоне терапии СБиАсп | P       |
|---|---------------|------------------------|---------|
| 0–30 минут                                      | 0,085 ± 0,035 | 0,041 ± 0,012          | < 0,001 |
| 30–60 минут                                     | 0,109 ± 0,037 | 0,064 ± 0,021          | < 0,001 |
| 0–60 минут                                      | 0,097 ± 0,018 | 0,053 ± 0,010          | < 0,001 |

через 2 часа<sup>5</sup>. Имеются данные о том, что постпрандиальные значения глюкозы, выходящие за пределы этих уровней, повышают риск развития диабетической ретинопатии и увеличения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, а также приводят к большей выраженности окислительного стресса, воспаления и дисфункции эндотелия [19, 20].

Влияние ППГ на гликемический контроль является предметом многочисленных дискуссий среди клиницистов. Крупные интервенционные исследования показали, что достижение и поддержание околонормального уровня гликемии снижает риск микрососудистых и макрососудистых осложнений при СД1 [15, 16]. Известно, что препрандиальные концентрации глюкозы связаны с HbA1c более сильно, чем постпрандиальные, при этом ППГ составляет примерно 30–40% от общей дневной гипергликемии [21].

Точный вклад постпрандиального прироста содержания глюкозы и уровня глюкозы натощак в общую гипергликемию остается дискутабельным. По данным J. Ma и соавт., относительный вклад постпрандиальных колебаний уровня глюкозы в «компенсацию» СД в целом преобладает у пациентов с хорошим контролем, тогда как по мере ухудшения гликемического контроля постепенно увеличивается вклад гипергликемии натощак [22].

Расхождения между данными, опубликованными за последние годы, по-видимому, указывают на то, что ответ на вопрос об относительном вкладе гипергликемии натощак и ППГ в компенсацию СД может быть более сложным и тонким, чем ожидалось. Например, на величину относительного вклада постпрандиальных повышений уровня глюкозы в общую гипергликемию могут влиять как обстоятельства, при которых проводился мониторинг уровня глюкозы в постпрандиальный период, так и адекватность контроля СД в целом [23].

Коррекция дозы инсулина во время еды на основании данных мониторинга уровня глюкозы является важным аспектом в лечении СД1 у детей. Сложность выбора и расчета доз инсулина перед едой с учетом различий в размерах порций и составе пищи, а также в зависимости от физической активности часто непосильна и может усугубляться страхом развития гипогликемии [24].

Однако многие пациенты не корректируют свои препрандиальные дозы при высоком уровне глюкозы, что частично объясняет невозможность достижения целевых показателей гликемического контроля. Высокие уровни глюкозы

после еды возникают не только из-за недостаточной дозы инсулина, но также могут отражать слишком позднее действие инсулина, поэтому время введения инъекций болюсного инсулина тоже является ключевым фактором в контроле ППГ при СД1.

Кроме того, подростки с СД1 очень часто пропускают болюсы, особенно в случае перекусов, или могут намеренно не вводить требуемые болюсы постоянно. Причины пропуска болюсных инъекций включают предотвращение развития гипогликемии, избегание боли при введении инсулина, страх инъекций, смущение от вмешательства в повседневную деятельность, особенно во время школьных занятий [25].

Лечение СБиАсп может иметь определенные предпочтения для всех пациентов, нуждающихся в инсулинотерапии, поскольку быстрое начало его действия обеспечивает большую гибкость в дозировании до и во время приема пищи, чем обычные аналоги, и это может способствовать большей удовлетворенности лечением и повышению приверженности, что критически важно при работе с таким сложным заболеванием, как СД1. В течение первого часа после приема пищи СБиАсп индуцирует не только большую периферическую скорость исчезновения глюкозы, но и большее подавление продукции эндогенной глюкозы [26]. Схожие данные получены и в нашем исследовании.

Наиболее значимым результатом нашего исследования следует считать существенное снижение величины и скорости изменения ППГ через 30, 60 и 120 минут после приема пищи у подростков, получающих терапию СБиАсп, что отражается в улучшении показателей гликемического контроля.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия с использованием сверхбыстродействующего инсулина аспарт (СБиАсп) у школьников с СД 1 типа позволяет достигать улучшения показателей гликемического контроля в виде увеличения времени в целевом диапазоне за счет снижения времени выше целевого диапазона без сопутствующего возрастания риска развития гипогликемий.

Тем не менее, как и при любых изменениях в инсулинотерапии, после начала применения СБиАсп необходимы надлежащая осторожность и постоянный мониторинг показателей гликемии, что является ключевым аспектом в достижении целевых значений уровня гликированного гемоглобина и в профилактике развития хронических осложнений СД.

<sup>5</sup> American Diabetes Association Professional Practice Committee; Draznin B., Aroda V.R. et al. 16. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes — 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45(suppl.1): S244–253. DOI: 10.2337/dc22-S016

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Funk S.D., Yurdagul A. Jr, Orr A.W. Hyperglycemia and endothelial dysfunction in atherosclerosis: lessons from type 1 diabetes. *Int. J. Vasc. Med.* 2012; 2012: 569654. DOI: 10.1155/2012/569654
2. Akasaka T., Sueta D., Tabata N. et al. Effects of the mean amplitude of glycemic excursions and vascular endothelial dysfunction on cardiovascular events in nondiabetic patients with coronary artery disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6(5): e004841. DOI: 10.1161/JAHA.116.004841
3. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care.* 1987; 10(1): 1–19. DOI: 10.2337/diacare.10.1.1
4. Diabetes Control Complications Trial Research Group; Nathan D.M., Genuth S. et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329(14): 977–86. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352(9131): 837–53.
6. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Ali Imran S., Agarwal G. et al. Targets for glycemic control. *Can. J. Diabetes.* 2018; 42(suppl.1): S42–6. DOI: 10.1016/j.jcid.2017.10.030
7. Coons M.J., Greiver M., Aliarzadeh B. et al. Is glycemia control in Canadians with diabetes individualized? A cross-sectional observational study. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2017; 5(1): e000316. DOI: 10.1136/bmjdr-2016-000316
8. Beck R.W., Bergenstal R.M., Cheng P. et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2019; 13(4): 614–26. DOI: 10.1177/1932296818822496
9. Ketema E.B., Kibret K.T. Correlation of fasting and postprandial plasma glucose with HbA1c in assessing glycemic control; systematic review and meta-analysis. *Arch. Public Health.* 2015; 73: 43. DOI: 10.1186/s13690-015-0088-6
10. Nicolucci A., Ceriello A., Di Bartolo P. et al. Rapid-acting insulin analogues versus regular human insulin: a meta-analysis of effects on glycemic control in patients with diabetes. *Diabetes Ther.* 2020; 11(3): 573–84. DOI: 10.1007/s13300-019-00732-w
11. Pettus J.H., Zhou F.L., Shepherd L. et al. Incidences of severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis and prevalence of microvascular complications stratified by age and glycemic control in U.S. adult patients with type 1 diabetes: a real-world study. *Diabetes Care.* 2019; 42(12): 2220–7. DOI: 10.2337/dc19-0830
12. Mohanty R.R., Das S. Inhaled insulin — current direction of insulin research. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017; 11(4): OE01–02. DOI: 10.7860/JCDR/2017/23626.9732
13. Senior P., Hramiak I. Fast-acting insulin aspart and the need for new mealtime insulin analogues in adults with type 1 and type 2 diabetes: a Canadian perspective. *Can. J. Diabetes.* 2019; 43(7): 515–23. DOI: 10.1016/j.jcid.2019.01.004
14. Basu A., Pieber T.R., Hansen A.K. et al. Greater early postprandial suppression of endogenous glucose production and higher initial glucose disappearance is achieved with fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20(7): 1615–622. DOI: 10.1111/dom.13270
15. Fath M., Danne T., Biester T. et al. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Diabetes.* 2017; 18(8): 903–10. DOI: 10.1111/pedi.12506
16. Heise T., Stender-Petersen K., Hovelmann U. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of faster-acting insulin aspart versus insulin aspart across a clinically relevant dose range in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clin. Pharmacokinet.* 2017; 56(6): 649–60. DOI: 10.1007/s40262-016-0473-5
17. Slattery D., Amiel S.A., Choudhary P. Optimal prandial timing of bolus insulin in diabetes management: a review. *Diabet. Med.* 2018; 35(3): 306–16. DOI: 10.1111/dme.13525
18. Dimitriadis G.D., Maratou E., Kountouri A. et al. Regulation of postabsorptive and postprandial glucose metabolism by insulin-dependent and insulin-independent mechanisms: an integrative approach. *Nutrients.* 2021; 13(1): 159. DOI: 10.3390/nu13010159
19. Yamada M., Suzuki J., Nakaya T. et al. Comparative effects of insulin glulisine and lispro on postprandial plasma glucose and lipid profile in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol. Int.* 2020; 12(3): 330–5. DOI: 10.1007/s13340-020-00475-1
20. Teodoro J.S., Nunes S., Rolo A.P. et al. Therapeutic options targeting oxidative stress, mitochondrial dysfunction and inflammation to hinder the progression of vascular complications of diabetes. *Front. Physiol.* 2019; 9: 1857. DOI: 10.3389/fphys.2018.01857
21. Bergman M., Abdul-Ghani M., DeFronzo R.A. et al. Review of methods for detecting glycemic disorders. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 165: 108233. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108233
22. Ma J., He H., Yang X. et al. A new approach for investigating the relative contribution of basal glucose and postprandial glucose to HbA1c. *Nutr. Diabetes.* 2021; 11(1): 14. DOI: 10.1038/s41387-021-00156-1
23. Logan A.D., Jones J., Kuritzky L. Structured blood glucose monitoring in primary care: a practical, evidence-based approach. *Clin. Diabetes.* 2020; 38(5): 421–8. DOI: 10.2337/cd20-0045
24. Peyser T.A., Balo A.K., Buckingham B.A. et al. Glycemic variability percentage: a novel method for assessing glycemic variability from continuous glucose monitor data. *Diabetes Technol. Ther.* 2018; 20(1): 6–16. DOI: 10.1089/dia.2017.0187
25. Adolfsson P., Hartvig N.V., Kaas A. et al. Increased time in range and fewer missed bolus injections after introduction of a smart connected insulin pen. *Diabetes Technol. Ther.* 2020; 22(10): 709–18. DOI: 10.1089/dia.2019.0411
26. Haahr H., Heise T. Fast-acting insulin aspart: a review of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and the clinical consequences. *Clin. Pharmacokinet.* 2020; 59(2): 155–72. DOI: 10.1007/s40262-019-00834-5

Поступила / Received: 17.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 15.03.2022