

ВЛИЯНИЕ ВРЕМЕНИ ПРИЕМА ПИЩИ НА ПОСТПРАНДИАЛЬНУЮ ГЛИКЕМИЮ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ, НЕ ПОЛУЧАЮЩИХ ИНСУЛИН

© И.В. Мисникова, Д.Э. Золоева, А.А. Глазков

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Риск развития микро- и макрососудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) увеличивается на фоне постпрандиальной гипергликемии (ППГ). Циркадные ритмы могут оказывать влияние на ППГ, которая может определять вариабельность гликемии в течение дня. По данным литературы, у лиц без СД2 ППГ максимальна после ужина. Особенности постпрандиального ответа у пациентов с СД2 недостаточно изучены.

ЦЕЛЬ. Изучить вариабельность постпрандиальной гликемии на основании флеш-мониторинга глюкозы в зависимости от времени приема пищи (завтрак, обед, ужин) у пациентов с СД2, не получающих инсулин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В открытое проспективное исследование включались пациенты с СД2, не получающие инсулин. Всем были установлены датчики для проведения флеш-мониторирования гликемии (ФМГ) FreeStyleLibre. Каждому пациенту проведено 9 тестов с различными видами пищевых нагрузок (вареной гречкой 250 г, яблоком 200 г и белым хлебом 30 г) в завтрак, обед и ужин.

Проведены статистический анализ ППГ по площади под гликемической кривой глюкозы крови (AUC ГК) и площади под гликемической кривой за вычетом базового уровня гликемии глюкозы крови (delta AUC ГК), анализ гликемии перед приемами пищи (Start_gly). Статистический анализ был выполнен в среде разработки RStudio 2022.02.3 с помощью языка R версии 4.1.2. Для количественных переменных представлены средние арифметические значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Всего в исследование включены 48 пациентов с СД2, не получающих инсулин. В окончательный анализ включены данные 35 пациентов, 315 тестов с пищевыми нагрузками. Было показано, что время приема пищи ($p=0,003$) оказывает значительное влияние на ППГ AUC ГК. Максимальные значения AUC ГК наблюдались после завтрака ($p=0,005$ по сравнению с ужином, $p<0,001$ по сравнению с обедом). Для delta AUC ГК также выявлено значимое влияние времени приема пищи ($p=0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У пациентов с СД2, не получающих инсулин, максимальный подъем гликемии в ответ на прием пищи отмечен в утренние часы, тогда как, по имеющимся литературным данным, у лиц с нормогликемией ППГ максимальна после ужина. Это расхождение в постпрандиальном ответе в зависимости от времени приема пищи, возможно, связано с нарушениями циркадных ритмов у пациентов с СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: флеш-мониторинг глюкозы; постпрандиальная гликемия; сахарный диабет 2 типа; время приема пищи

EFFECT OF MEAL TIME ON POSTPRANDIAL GLYCEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND OBESITY NOT RECEIVING INSULIN

© Inna V. Misnikova, Dzerassa E. Zoloeva, Alexey A. Glazkov

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

BACKGROUND: Postprandial hyperglycemia (PPG) is associated with micro- and macrovascular diseases in patients with T2DM. Severity of postprandial peaks depends on composition and amount of food. Circadian rhythms can influence PPG, which may determine variability of glycemia during day. According to literature, in persons without T2DM, PPG is maximum after dinner. Features of the postprandial response in patients with T2DM are not effective enough.

AIM: To assess variability of postprandial glycemia based on flash glucose monitoring (FGM) depending on meal times in patients with T2DM not receiving insulin.

MATERIALS AND METHODS: Open prospective study. T2DM patients were managed on FGM FreeStyle Libre. Each patient carried out 9 tests with three types of food loads: boiled buckwheat (250 grams), apple (200 grams) and white bread (30 grams) for breakfast, lunch and dinner.

Statistical analysis of PPG by area under glycemic curve (AUC) and area under glycemic curve excluding starting glycemia (delta AUC), analysis of glycemia before meals (Start_gly) was carried out. Effect of time of food intake and food type was assessed with a two-way RM ANOVA using R 4.1.2. for quantitative variables, arithmetic means and standard deviations ($M \pm SD$) are presented.

RESULTS: A total of 29 patients were included. Data from 17 patients, 153 food loading tests, were included in analysis. Both food type ($p=0.037$) and time of food intake ($p=0.003$) were shown to have a significant effect on the AUC. Maximum AUC values were observed after breakfast ($p=0.005$ vs supper, $p<0.001$ vs dinner), and buckwheat intake ($p=0.01$ vs apple).

For the delta AUC only type of food ($p=0.003$) had significant influence. Delta AUC was higher for buckwheat than for apple ($p=0.001$) and wheat bread ($p=0.012$).

CONCLUSION: Patients with T2DM who do not receive insulin have higher PCG levels after breakfast compared to lunch and dinner, regardless of the type of food load. Rise in glucose after a food load relative to initial values does not significantly differ from time of a meal, which does not coincide with known data on the maximum rise in glycemia on a food stimulus after dinner, which is observed in individuals without DM2.

KEYWORDS: flash glucose monitoring, postprandial glycemia, type 2 diabetes; meal time

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время суточный мониторинг гликемии признан, наряду с определением уровня гликированного гемоглобина, важным методом контроля эффективности лечения у пациентов с сахарным диабетом (СД). В Алгоритмах специализированной помощи от 2022 г. отмечено, что для пациентов, осуществляющих самоконтроль с помощью систем непрерывного мониторингирования глюкозы, необходимо определять цели гликемического контроля, а именно время в целевом диапазоне, а также время выше и ниже целевого диапазона [1]. Все больший интерес вызывает использование непрерывного мониторингирования глюкозы у пациентов с СД 2 типа (СД2), в том числе без инсулинотерапии, для усиления контроля за вариабельностью гликемии и увеличения времени нахождения в целевом диапазоне [2, 3].

Постпрандиальная гипергликемия (ППГ) у пациентов с СД2 является независимым фактором риска развития микро- и макрососудистых заболеваний, поражений периферических нервов [4, 5]. Выраженность постпрандиальных пиков зависит от состава и количества съеденной пищи. В литературе имеются данные о влиянии времени суток на секрецию инсулина и постпрандиальный подъем гликемии [6]. В статье представлены результаты исследования ППГ в зависимости от приема пищи в разное время суток.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить вариабельность ППГ на основании флеш-мониторинга глюкозы (ФМГ) в зависимости от времени приема пищи (завтрак, обед, ужин) у пациентов с СД2, не получающих инсулин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения

В исследование были включены пациенты с СД2, обратившиеся за медицинской помощью в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», а также в другие медицинские организации Московской области.

Время исследования

Анализ материала, собранного с 2021 по 2023 гг.

Изучаемая популяция

В исследование включались пациенты, соответствующие следующим критериям: подтвержденный диагноз СД2; возраст до 70 лет; прием таблетированных сахароснижающих препаратов в стабильной дозе

не менее месяца, а именно метформин и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГТЛ2); индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м^2 (классификация ожирения по индексу массы тела (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 1997); достаточные когнитивные способности, умение пользоваться смартфоном и компьютером; подписанное информированное согласие. Не включались пациенты на инсулинотерапии или получавшие инсулин менее чем за 6 мес до включения в исследование; пациенты, получающие терапию агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ар-ГПП1), сульфонилмочевинной, ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП4); с длительностью СД2 более 25 лет, с тяжелыми соматическими заболеваниями, затрудняющими участие в исследовании.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

В данном исследовании назначался произвольный способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Открытое проспективное одномоментное исследование.

Всем пациентам, соответствующим критериям включения/невключения, назначался тест с пищевыми нагрузками. Первое тестирование проводилось не ранее чем через сутки после установки датчика FreeStyle Libre. В качестве тестируемых пищевых нагрузок использовались вареная гречка ($250 \text{ г}=50 \text{ г}$ углеводов, пищевые волокна 10 г), белый хлеб ($30 \text{ г}=15 \text{ г}$ углеводов, пищевые волокна $0,81 \text{ г}$), одно среднее яблоко ($\sim 200 \text{ г} \sim 19 \text{ г}$ углеводов, пищевые волокна $4,8 \text{ г}$). Каждый продукт использовался в завтрак с 6:00 до 11:00, обед с 12:00 до 16:00 и ужин с 18:00 до 20:00. Пищевые тесты проводились в качестве основного приема пищи. Пищевые нагрузки различались по количеству углеводов и пищевых волокон, так как не стояла задача в сравнении постпрандиальных пиков в ответ на прием различных пищевых стимулов. За 14 дней пациенту необходимо было выполнить 9 тестов с пищевой нагрузкой. Каждый пациент в день выполнял до 3 тестов с различными видами пищевой нагрузки. Уровень глюкозы определялся при помощи датчика ФМГ перед и каждые 15 минут в течение 2 ч после пищевой нагрузки. Следующий пищевой тест проводился не ранее чем через 2 ч после приема пищи. Пациенты находились на плановом стационарном лечении в отделении терапевтической эндокринологии, получали основной вариант диеты 9. Во время проведения пищевого теста ограничивались любой прием пищи, а также физическая активность. Данные измерений фиксировались в дневнике самоконтроля гликемии.

Методы

Мониторирование гликемии

Всем пациентам были установлены датчики для проведения ФМГ FreeStyle Libre в режиме реального времени. С пациентами проведено обучение технике использования датчика ФМГ. Пациентам рекомендовалось проводить считывание ридером/пультом либо смартфоном с установленным специальным приложением FreeStyle LibreLink не реже чем каждые 8 ч и не менее 14 раз в сутки.

Основной гипотезой исследования являлось наличие различий в ППГ, рассчитанной как площадь под кривой, и площади под кривой постпрандиальной гликемии за вычетом базового уровня гликемии, пиковой гликемии в зависимости от времени приема пищи (в завтрак, обед, ужин).

Оценка гликемических кривых

Способ расчета показателей, характеризующих кривые ППГ, представлен на рис. 1. Рассчитывали стартовый, минимальный и максимальный уровни

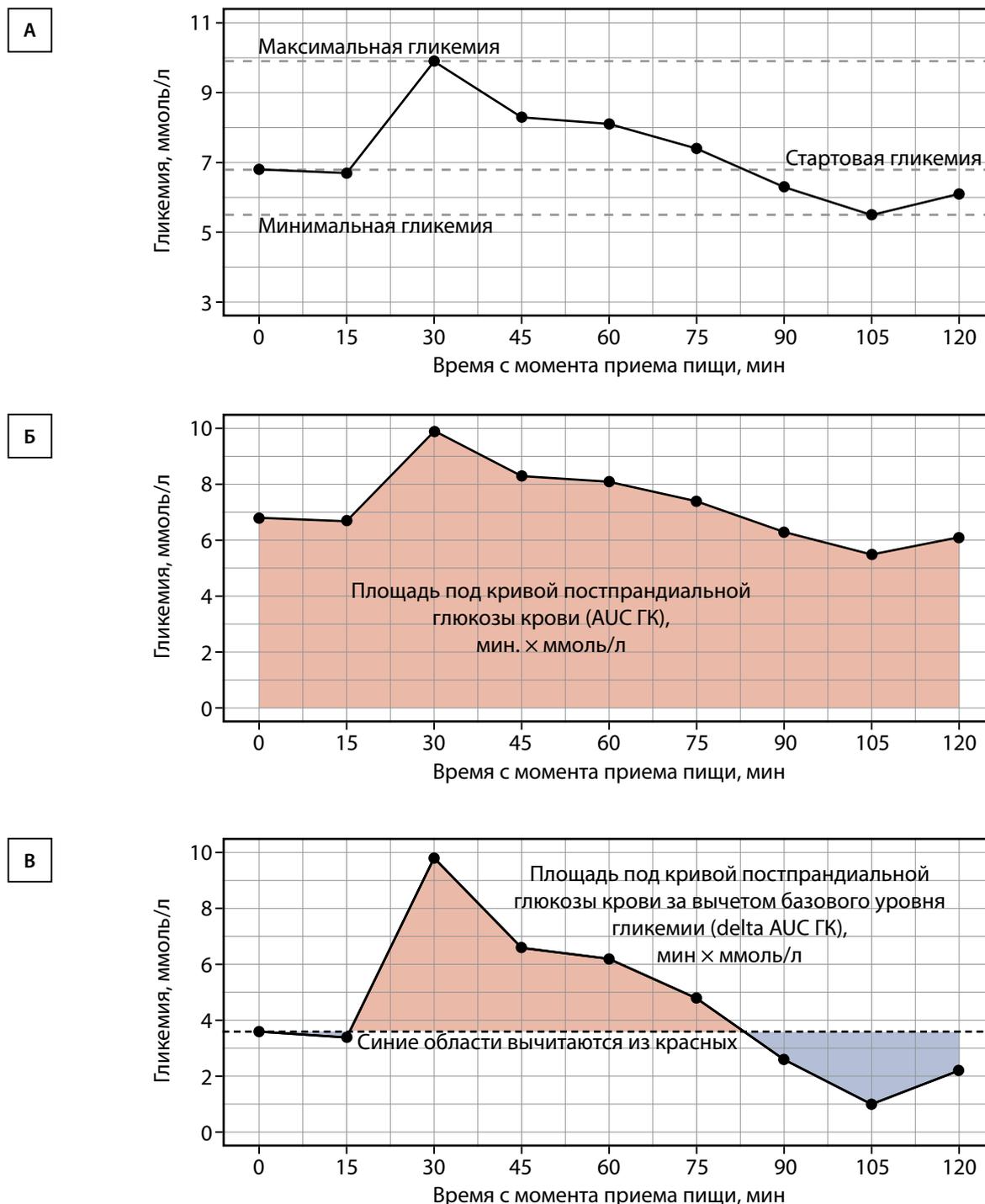


Рисунок 1. Способы расчета показателей, характеризующих гликемическую кривую: А — анализ стартового, минимального и максимального уровня гликемии; Б — анализ площади под кривой постпрандиальной глюкозы крови (AUC GK); В — расчет площади под кривой постпрандиальной глюкозы крови за вычетом базового уровня гликемии (delta AUC GK).

гликемии в ммоль/л (рис. 1А), а также площадь под графиком гликемии за 120 минут в мин. × ммоль/л (рис. 1Б), площадь под графиком гликемии за вычетом базального уровня гликемии в мин. × ммоль/л (рис. 1В). Если пациент несколько раз проводил тест для одного и того же типа пищи и времени приема пищи, рассчитанные для нескольких кривых ППГ показатели усредняли.

Статистические методы

Статистический анализ был выполнен в среде разработки RStudio 2022.02.3 (RStudio PBC, USA) с помощью языка R версии 4.1.2. Нормальность распределения количественных переменных проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка и построения диаграмм квантиль-квантиль (QQ-plot). Для нормально распределенных переменных рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения (на графиках представлены средние арифметические значения и двусторонние 95% доверительные интервалы для средних значений), для переменных с распределением, отличным от нормального, рассчитывали медианы и квартили. Так как распределение показателей, характеризующих гликемические кривые, не отличалось от нормального, анализ влияния времени приема пищи и типа пищи на данные показатели проводили с помощью двухфакторного дисперсионного анализа для повторных измерений (two-wayrepeatedmeasures ANOVA). Оценивались как влияние самих факторов, так и их вза-

имодействие (Тип: время приема). В случае нарушения допущения о сферичности ковариационно-дисперсионной матрицы применялась поправка Гринхауса–Гейсера. Апостериорные попарные сравнения проводили с помощью критерия Стьюдента для зависимых выборок с поправкой Хольма–Бонферрони на множественные сравнения. Вероятность ошибки первого рода (α) была установлена равной 0,05. Нулевые гипотезы отвергали при $p < \alpha$.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»: выписка из протокола заседания № 14 от сентября 2021 г. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего тесты с пищевыми нагрузками были выполнены 48 пациентами с СД2, в окончательный анализ включены данные 35 пациентов. Данные 13 пациентов не вошли в анализ в связи с неполным выполнением пациентами всех запланированных тестов. В окончательный анализ включены результаты 315 тестов с пищевыми нагрузками и 25 515 измерений гликемии с помощью датчика ФМГ. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Характеристика пациентов N=35	
Пол	Женский, n (%)	22 (62,9)
	Мужской, n (%)	13 (37,1)
Возраст, Ме [Q1; Q3] min-max	51 [46; 59,5] 31–69	
Длительность СД, лет, Ме [Q1; Q3] min-max	4 [2; 9] 0,1–23	
Исходный вес, кг, Ме [Q1; Q3] min-max	126 [108,5; 145] 94–200	
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q1; Q3] min-max	45,15 [39,75; 49,03] 35–61,73	
HbA _{1c} исходный, %, Ме [Q1; Q3] min-max	6,7 [6,15; 7,4] 5,4–10,3	
Активное время, %, Ме [Q1; Q3] min-max	66 [57; 88] 38–97	
НМГ (время в целевом диапазоне), Ме [Q1; Q3] min-max	92 [80,5; 97] 5–100	
% выше пределов целевого диапазона, Ме [Q1; Q3] min-max	0 [0; 7,5] 0–95	
% ниже целевого диапазона, Ме [Q1; Q3] min-max	4 [0; 9] 0–32	
Вариабельность уровня глюкозы, %, Ме [Q1; Q3] min-max	18,9 [15,7; 21,1] 13,9–24,7	

Примечание: Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения [M±SD], а также медианы и межквартильного размаха (Ме [Q1; Q3]). HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ИМТ — индекс массы тела, НМГ — непрерывное мониторирование глюкозы.

Таблица 2. Описательная статистика для показателей, характеризующих гликемические кривые

Параметр	Прием пищи	Вид пищи		
		белый хлеб	гречка	яблоко
Стартовая гликемия, ммоль/л	завтрак	6±1,6	6,2±1,8	6,1±1,6
	обед	5,9±1,5	5,8±1,6	6±1,4
	ужин	6,4±1,7	6,3±2,2	6,3±2,5
Минимальная гликемия, ммоль/л	завтрак	5,7±1,7	5,9±1,9	5,6±1,5
	обед	5,3±1,3	5,3±1,3	5,1±1
	ужин	5,6±1,4	5,4±1,8	5,5±1,8
Максимальная гликемия, ммоль/л	завтрак	8,3±2,1	9±2,4	7,8±2
	обед	7,3±1,5	7,8±1,8	6,7±1,4
	ужин	7,6±1,8	8,2±2,3	7,4±2,2
AUC ГК, мин. × ммоль/л	завтрак	849,6±233,1	913,2±268,9	805,8±199,6
	обед	747,2±152,3	786,4±171,5	707,2±133,9
	ужин	791,9±181,2	830,8±244,3	781,9±242,1
Delta AUC ГК, мин. × ммоль/л	завтрак	130,9±87,2	165,1±115,1	75,9±109,1
	обед	35,8±113,6	88±115,9	-18,6±105,2
	ужин	22,2±90,1	78,6±132	21,1±106,4

Примечание: Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения [M±SD].

Пациенты получали метформин — 53%, иНГТЛ2 — 9%, метформин в комбинации с иНГТЛ2 — 38% (расчет проведен по 34 пациентам, 1 пациент из группы наблюдения не получал сахароснижающие препараты).

Результаты оценки показателей, характеризующих кривые ППГ, представлены в табл. 2.

В табл. 3 представлены результаты анализа влияния типа пищи и времени приема пищи на данные показате-

ли с помощью двухфакторного дисперсионного анализа для повторных измерений.

Стартовый уровень гликемии был выше перед завтраком по сравнению с обедом и ужином.

На максимальный уровень гликемии было обнаружено влияние времени ее приема ($p=0,004$). После завтрака максимальный уровень гликемии был выше, чем после обеда ($p<0,001$) и после ужина ($p=0,004$),

Таблица 3. Результаты дисперсионного анализа, эффект типа пищи и времени приема пищи на показатели, характеризующие гликемические кривые

Параметр	Анализируемый эффект	Результаты дисперсионного анализа			
		DFn	DFd	F	Значение p
Стартовая гликемия, ммоль/л	Тип пищи	2	68	0,068	0,934
	Время приема пищи	2	68	2,206	0,118
	Тип: время приема	1,95	66,29	0,365	0,69
Минимальная гликемия, ммоль/л	Тип пищи	1,66	56,29	1,474	0,238
	Время приема пищи	2	68	6,365	0,003*
	Тип: время приема	1,82	61,98	0,514	0,584
Максимальная гликемия, ммоль/л	Тип пищи	2	68	13,82	<0,001*
	Время приема пищи	2	68	16,784	<0,001*
	Тип: время приема	2,44	82,95	0,376	0,729
AUC ГК, мин. × ммоль/л	Тип пищи	2	68	12,565	<0,001*
	Время приема пищи	2	68	16,582	<0,001*
	Тип: время приема	1,98	67,29	0,522	0,594
Delta AUC ГК, мин. × ммоль/л	Тип пищи	2	68	13,827	<0,001*
	Время приема пищи	2	68	19,045	<0,001*
	Тип: время приема	3,18	108,13	1,315	0,273

Примечание: *p-критерий менее 0,05. В строке «Тип: время приема» анализируется совместное влияние факторов. DFn, DFd – степени свободы в числителе и в знаменателе, F – статистика критерия.

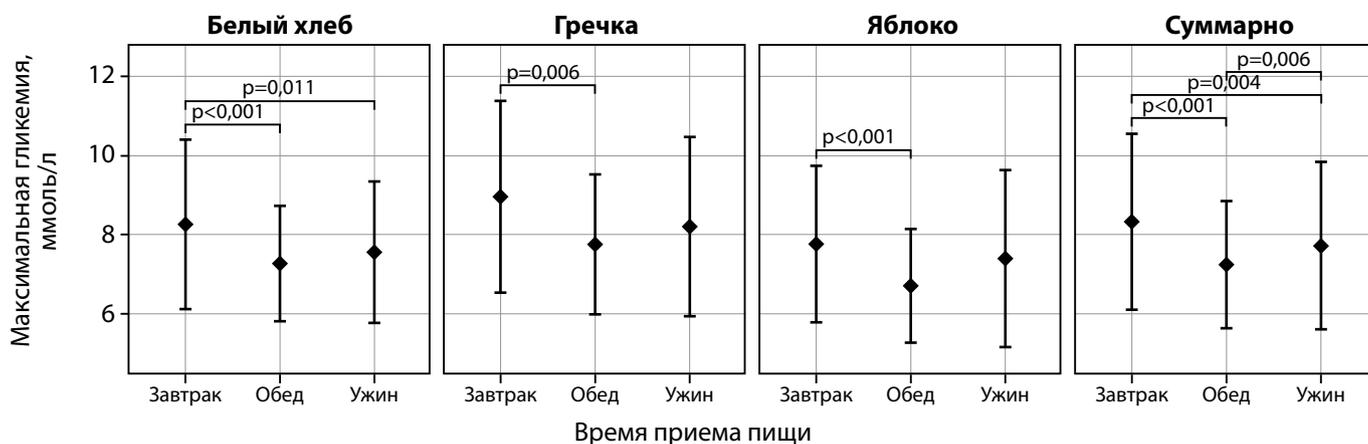


Рисунок 2. Анализ влияния времени приема пищи на максимальный уровень постпрандиальной гликемии. На графиках представлены средние значения и стандартные отклонения. Значения p приведены для t-теста для зависимых выборок с поправкой Хольма–Бонферрони.

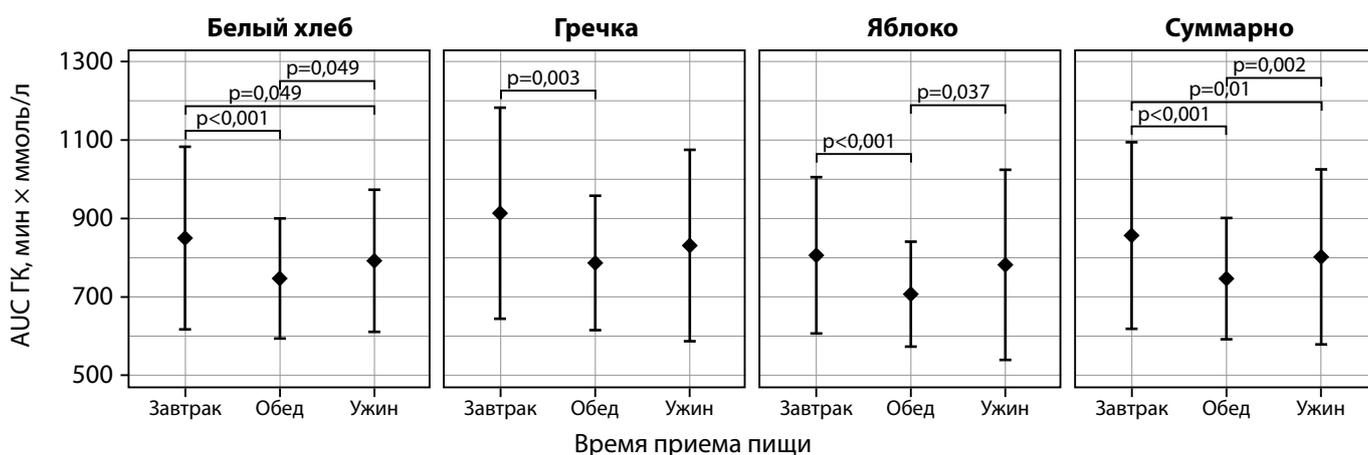


Рисунок 3. Анализ влияния времени приема пищи на показатель AUC ГК (площадь под кривой постпрандиальной глюкозы крови). На графиках представлены средние значения и стандартные отклонения. Значения p приведены для t-теста для зависимых выборок с поправкой Хольма–Бонферрони.

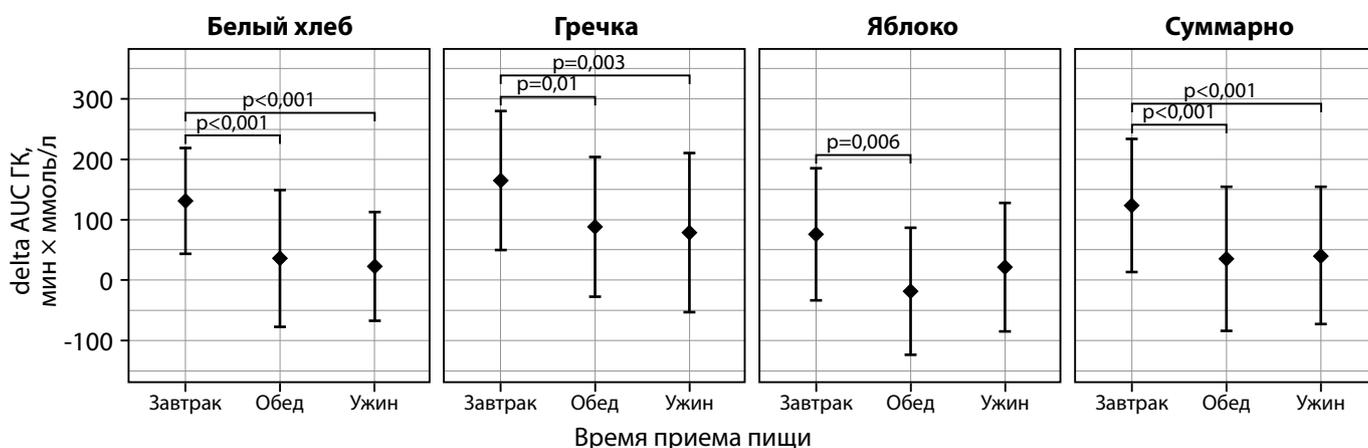


Рисунок 4. Анализ влияния времени приема пищи на показатель delta AUC GK (площадь под кривой постпрандиальной глюкозы крови за вычетом базового уровня гликемии). На графиках представлены средние значения и стандартные отклонения. Значения p приведены для t-теста для зависимых выборок с поправкой Хольма–Бонферрони.

при этом в обед отмечался более низкий уровень максимальной гликемии в сравнении с ужином ($p=0,006$) (рис. 2).

Аналогичная картина наблюдалась и для AUC ГК: на этот показатель время приема пищи также оказывало значимое влияние ($p<0,001$). AUC ГК на завтрак была значимо выше, чем в обед ($p<0,001$) или на ужин ($p=0,01$),

при этом значения на ужин были выше, чем в обед ($p=0,002$) (рис. 3).

Для delta AUC ГК также было обнаружено значимое влияние времени ее приема ($p<0,001$). При оценке ППГ в зависимости от времени приема пищи показатель delta AUC ГК был статистически значимо выше на завтрак по сравнению со значениями в обед ($p<0,001$) и на ужин ($p<0,001$) (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

ППГ ассоциирована с целым рядом патологических состояний. К ним относятся накопление микро- и макрососудистых повреждений [7], усиление гликирования белков и системного воспаления, прогрессирование эндотелиальной дисфункции [8]. Именно ППГ, а не HbA_{1c} и глюкоза натощак, ассоциирована с увеличением риска сердечно-сосудистой смертности, инфарктом миокарда, инсультом или госпитализацией по поводу сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца без СД2 в анамнезе [9]. По данным ряда исследований, ППГ может влиять на развитие цирроза печени, а также рака кишечника и желчного пузыря [10]. Кроме того, у пациентов с СД2, не получающих инсулин, ППГ может вносить существенный вклад в суточную вариабельность гликемии.

Совокупная длительность постпрандиального периода составляет около 16 ч в сутки. В постпрандиальное состояние вовлекается целый ряд факторов, которые определяют реакцию организма и оказывают мощное воздействие на обмен веществ, хроническое воспаление и здоровье.

Достижение контроля ППГ снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний [11] и смертности [12]. Эффективный контроль и мониторинг ППГ является важной задачей лечения пациентов с СД2. Основным фактором, влияющим на ППГ, является количество принятых углеводов. Вместе с тем целый ряд факторов могут оказывать воздействие на ППГ, что объясняет как межличностные, так и внутриличностные различия в гликемическом ответе на одинаковый по количеству углеводов прием пищи. Постпрандиальный гликемический ответ больше при приеме углеводистой пищи с высоким содержанием белков и жиров по сравнению с приемом пищи, преимущественно содержащей углеводы [13]. На ППГ оказывают влияние генетические аспекты (например, ген, определяющий активность амилазы слюны), образ жизни, непереносимость лактозы и/или других олиго-, ди-, моносахаридов, состав и особенность микробиоты кишечника, частота пережевывания пищи [14]. В литературе описан феномен второго приема пищи, который заключается в меньшем постпрандиальном подъеме гликемии после обеда при условии съеденного завтрака. Эта закономерность отмечена как у лиц с нормогликемией, так и у пациентов с СД2. Прием пищи на завтрак уменьшает постпрандиальный подъем гликемии в обед [15].

Результаты ряда исследований показывают, что время приема пищи также может влиять на гликемический ответ и вносить вклад во внутриличностную вариабельность ППГ. Это можно объяснить влиянием циркадных ритмов на секрецию инсулина и выраженность инсулинорезистентности. Известно, что у здоровых людей с нормальным углеводным обменом вечером чувствительность к инсулину ниже, чем в утренние часы. Следовательно, прием углеводов на ужин приводит к большему подъему гликемии, чем то же количество углеводов, съеденное на завтрак [16]. Относительная инсулинорезистентность в вечернее время может быть связана с суточными колебаниями в уровне свободных жирных кислот (СЖК) и их влиянием на утилизацию глюкозы мышцами. Повы-

шенный уровень СЖК плазмы в вечернее время может способствовать снижению чувствительности к инсулину мышцами. Повышение уровня СЖК перед ужином связано с гидролизом липидов, полученных с пищей, съеденной в предыдущий прием пищи, а не с увеличением липолиза триглицеридов жировой ткани. Кроме того, отмечена повышенная активность в вечернее время часовых генов, стимулирующих липогенез в мышечной ткани, и пониженная активность часовых генов, регулирующих окисление жирных кислот. Продукция специфических метаболитов жирных кислот, нарушающих действие инсулина, может способствовать инсулинорезистентности вечером [17].

Биологические часы в супрахиазмальном ядре гипоталамуса (СЯГ) регулируют физиологические суточные ритмы эндогенной продукции глюкозы и чувствительность к инсулину печени посредством нейрогуморальных механизмов. Последние исследования показывают, что у лиц с нормогликемией повышение чувствительности к инсулину в утренние часы связано с часовым репрессором Rev-Erba/ β , который экспрессируется в мозге, печени, сердце, легких, жировой ткани, скелетных мышцах. Rev-Erba/ β признан в качестве основного регулятора метаболизма, митохондриального биогенеза, воспалительного ответа и фиброза [18]. Через свои рецепторы в СЯГ он контролирует суточный ритм инсулин-опосредованного подавления продукции глюкозы печенью [19]. Нарушение на молекулярном уровне в центральных циркадных часах СЯГ, в частности в регуляторной функции Rev-Erba/ β , связано с синдромом «утренней зари», который возникает примерно у половины пациентов с СД1 и СД2 и заключается в повышении уровня гликемии в ранние утренние часы, примерно с 3 ч ночи до 8 ч утра [20].

В нашем исследовании у пациентов с СД2 самая высокая гликемия перед едой отмечалась во время завтрака, что подтверждает наличие феномена «утренней зари» у пациентов с СД2. Также после завтрака максимальный уровень ППГ был выше, чем после обеда и после ужина (рис. 2). Более высокие показатели ППГ после завтрака связаны с более высоким уровнем гликемии перед завтраком. При оценке площади под гликемической кривой выявлено, что на данный показатель влияет время приема пищи. АUC ГК во время завтрака была значимо выше, чем в обед ($p < 0,001$). ППГ после приема яблока была ниже, чем после гречки ($p < 0,001$). Возможно, это отличие объясняется различиями в содержании клетчатки в пищевой нагрузке и, следовательно, влиянием пищи на кишечный микробиом, который также подвержен циркадным колебаниям [21].

После оценки delta AUC ГК также отмечено значимое повышение ППГ на завтрак ($p < 0,001$). Интересно, что вариабельность гликемического ответа в зависимости от времени приема пищи отличалась после употребления различных пищевых нагрузок. Также отмечена тенденция к снижению ППГ в обеденное время по сравнению с завтраком.

Ограничения исследования

В анализ включены 315 тестов с пищевой нагрузкой 35 пациентов с СД2. Так как характер проводимой сахароснижающей терапии был достаточно однородным, то возможное влияние различных сахароснижающих препаратов на показатели гликемии перед приемами

пищи и ППГ в разное время суток не оценивалось. Однако нельзя исключить влияние различных типов сахароснижающей терапии на циркадную регуляцию и различий ППГ в различное время дня — это может быть предметом для дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существуют определенные отличия в средней гликемии перед приемом пищи и ППГ в зависимости от времени суток. У пациентов с СД2 средняя гликемия перед завтраком была выше, чем перед обедом и ужином, что может быть обусловлено феноменом «утренней зари». У пациентов с СД2, не получающих инсулин, максимальный подъем гликемии в ответ на прием пищи отмечен в утренние часы, тогда как, по имеющимся литературным данным, у лиц с нормогликемией ППГ максимальна после ужина. Это расхождение в постпрандиальном ответе в зависимости от времени приема пищи, возможно, связано с нарушениями циркадных ритмов у пациентов с СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Мисникова И.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, обработка научного материала, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Золоева Д.Э. — участие в разработке дизайна, набор пациентов в исследование, сбор материала, написание текста, работа с базой данных, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Глазков А.А. — существенный вклад в анализ данных, работа с базой данных, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №51. — С. 1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care (10-th edition). *Diabetes Mellitus*. 2021;24(S1):1-235 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
2. Климонтов В.В., Маякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 17. — №2. — С. 76-82. [Klimontov VV, Myakina NE. Glycaemic variability in diabetes: a tool for assessing the quality of glycaemic control and the risk of complications. *Diabetes Mellitus*. 2014;17(2):76-82. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014276-82>
3. Суплотова Л.А., Судницына А.С., Романова Н.В., и др. Время нахождения в целевом диапазоне гликемии — инструмент оценки качества гликемического контроля при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 282-290. [Suplotova LA, Sudnitsyna AS, Romanova NV, et al. Time in range is a tool for assessing the quality of glycemic control in diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):282-290. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12703>
4. Петеркова В.А., Аметов А.С., Майоров А.Ю., и др. Резолюция научно-консультативного совета «Применение технологии непрерывного мониторинга глюкозы с периодическим сканированием в достижении гликемического контроля» // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 185-192. [Peterkova VA, Ametov AS, Mayorov AY, et al. The scientific advisory board resolution: implementation of intermittently scanned continuous glucose monitoring in clinical practice to improve glycemic control. *Diabetes mellitus*. 2021;24(2):185-192. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12753>
5. Scott ES, Januszewski AS, O'Connell R, et al. Long-term glycemic variability and vascular complications in type 2 diabetes: Post hoc analysis of the FIELD study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(10):e3638-e3649. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa361>
6. Silva FM, Kramer CK, Crispim D, Azevedo MJ. A high-glycemic index, low-fiber breakfast affects the postprandial plasma glucose, insulin, and ghrelin responses of patients with type 2 diabetes in a randomized clinical trial 1–3. *J Nutr*. 2015;145(4):736-741. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.114.195339>
7. Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Fasting and post-challenge glucose as quantitative cardiovascular risk factors: a meta-analysis. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(4):385-396. doi: <https://doi.org/10.5551/jat.10975>
8. Meessen EC, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, et al. Human postprandial nutrient metabolism and low-grade inflammation: A narrative review. *Nutrients*. 2019;11(12):3000. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11123000>
9. Shahim B, De Bacquer D, De Backer G, et al. The prognostic value of fasting plasma glucose, two-hour postload glucose, and HbA1c in patients with coronary artery disease: A report from EUROASPIRE IV. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1233-1240. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0245>
10. Al-Damry NT, Attia HA, Al-Rasheed NM, et al. Sitagliptin attenuates myocardial apoptosis via activating LKB-1/AMPK/Akt pathway and suppressing the activity of GSK-3β and p38α/MAPK in a rat model of diabetic cardiomyopathy. *Biomed Pharmacother*. 2018;107(9):347-358. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.126>
11. Augustin LSA, Kendall CWC, Jenkins DJA, et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(9):795-815. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.05.005>
12. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2009;32(1):193-203. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-9025>
13. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, et al. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care*. 2015;38(6):1008-1015. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-0100>
14. Walther B, Lett AM, Bordoni A, et al. GutSelf: Interindividual variability in the processing of dietary compounds by the human gastrointestinal tract. *Mol Nutr Food Res*. 2019;63(21). doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900677>
15. Chang CR, Francois ME, Little JP. Restricting carbohydrates at breakfast is sufficient to reduce 24-hour exposure to postprandial hyperglycemia and improve glycemic variability. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(5):1302-1309. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy261>
16. Saad A, Dalla Man C, Nandy DK, et al. Diurnal pattern to insulin secretion and insulin action in healthy individuals. *Diabetes*. 2012;61(11):2691-2700. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1478>
17. Yoshino J, Almeda-Valdes P, Patterson BW, et al. Diurnal variation in insulin sensitivity of glucose metabolism is associated with diurnal variations in whole-body and cellular fatty acid metabolism in metabolically normal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):E1666-E1670. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1579>

18. Raza GS, Sodum N, Kaya Y, Herzig K-H. Role of circadian transcription factor rev-erb in metabolism and tissue fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):12954. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232112954>
19. Ding G, Li X, Hou X, et al. REV-ERB in GABAergic neurons controls diurnal hepatic insulin sensitivity. *Nature*. 2021;592(7856):763-767. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03358-w>
20. Peng F, Li X, Xiao F, et al. Circadian clock, diurnal glucose metabolic rhythm, and dawn phenomenon. *Trends Neurosci*. 2022;45(6):471-482. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.03.010>
21. Matenchuk BA, Mandhane PJ, Kozyrskyj AL. Sleep, circadian rhythm, and gut microbiota. *Sleep Med Rev*. 2020;53(6):101340. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101340>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Золоева Дзерасса Эльбрусовна [Dzerassa E. Zoloeva, MD]**; адрес: Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2 [address: Shchepkina street 61/2, 129110, Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1680-3236>; e-librarySPIN: 5685-9761, e-mail: zolodz@mail.ru

Мисникова Инна Владимировна, д.м.н. [Inna V. Misnikova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1668-8711>; Scopus Author ID: 559756; eLibrary SPIN: 3614-3011; e-mail: inna-misnikova@mail.ru

Глазков Алексей Андреевич, к.м.н., [Alexey A. Glazkov, MD, PhD], ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6122-0638>, e-library SPIN: 3250-1882, Scopus Author ID: 57199329515, Researcher ID: R-7373-2016, e-mail: aaglazkov@bk.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мисникова И.В., Золоева Д.Э., Глазков А.А. Влияние времени приема пищи на постпрандиальную гликемию у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением, не получающих инсулин // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №5. — С. 455-463. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13023>

TO CITE THIS ARTICLE:

Misnikova IV, Zoloeva DE, Glazkov AA. Effect of meal time on postprandial glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity not receiving insulin. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(5):455-463. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13023>