

Вариабельность гликемии как метрика оценки качества гликемического контроля

Е.Л. Хадартцева¹, К.Г. Камалов², М.И. Асадулаева²

¹ ФГБУ «Северо-Кавказский многопрофильный медицинский центр» Минздрава России, Беслан, Россия;

² ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, Россия
elena.khadartseva@yandex.ru

Аннотация

На протяжении десятилетий гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) является доминирующим показателем при оценке гликемического контроля. Уровень HbA_{1c} используется врачами и пациентами для оценки реакции на лечение и оптимизацию терапии сахарного диабета, а в клинических исследованиях – это основной результат эффективности. Тем не менее уровень HbA_{1c} имеет определенные ограничения, наиболее существенным из которых является его ограниченная чувствительность к колебаниям глюкозы в крови, известным как вариабельность гликемии. Продолжаются исследования, направленные на изучение влияния вариабельности гликемии на оксидативный стресс и сердечно-сосудистые заболевания. Самоконтроль гликемии позволяет получать информацию об уровне глюкозы крови «в реальном времени», оценивать степень отклонения от индивидуальных целевых показателей гликемии и принимать на этом основании дальнейшие тактические решения. Таким образом, самоконтроль гликемии остается важным аспектом в достижении эффективного управления заболеванием.

Ключевые слова: вариабельности гликемии, оксидативный стресс, гипогликемия, самоконтроль гликемии.

Для цитирования: Хадартцева Е.Л., Камалов К.Г., Асадулаева М.И. Вариабельность гликемии как метрика оценки качества гликемического контроля. FOCUS Эндокринология. 2021; 4: 58–61. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0050

Glycemic variability as a metric for evaluation of the glycemic control quality

Elena L. Khadartseva¹, Kamal G. Kamalov², Madina I. Asadullaeva²

¹ North-Caucasian Multidisciplinary Medical Center, Beslan, Russia;

² Dagestan State Medical University, Mahachkala, Russia

elena.khadartseva@yandex.ru

Abstract

For decades, glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) has been the dominant indicator used for assessment of glycemic control. The levels of HbA_{1c} are used by physicians and patients to evaluate the response to treatment and optimize the diabetes mellitus therapy; in clinical trials, these are considered the main result of efficacy. However, HbA_{1c} levels have certain limitations, the most significant being the limited sensitivity to blood glucose fluctuations known as glycemic variability. Research continues, focused on assessing the impact of glycemic variability on the oxidative stress and cardiovascular disorders. Self-monitoring of blood glucose provides information on blood glucose levels in the “real-time” mode, and makes it possible to assess the degree of deviation from individual glycemic targets and decide on the further tactics based on the results obtained. Thus, self-monitoring of blood glucose remains a vital aspect of achieving the effective disease management.

Keywords: glycemic variability, oxidative stress, hypoglycemia, self-monitoring of blood glucose.

For citation: Khadartseva E.L., Kamalov K.G., Asadullaeva M.I. Glycemic variability as a metric for evaluation of the glycemic control quality. FOCUS Endocrinology. 2021; 4: 58–61. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0050

Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) в настоящее время остается золотым стандартом для оценки гликемического контроля и ответа на терапию у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типов. В течение последних десятилетий большое количество эпидемиологических исследований показало, что высокий уровень HbA_{1c} является важным индикатором риска диабетических осложнений. Кроме того, в исследованиях сообщалось, что снижение HbA_{1c} ассоциировано со значительным снижением риска микрососудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии и нейропатии), а также сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, связанной с СД [1–3]. Тем не менее уровень HbA_{1c} имеет ограниченную чувствительность к колебаниям глюкозы в крови, или вариабельности гликемии (ВГ). Кратковременная глике-

мическая изменчивость относится к колебаниям уровня глюкозы в крови в течение дня или в разные дни. Долгосрочная гликемическая изменчивость относится к колебаниям в течение нескольких недель или месяцев и чаще всего оценивается по изменчивости HbA_{1c}. В настоящее время не существует золотого стандарта для измерения ВГ, однако она чаще всего выражается либо как стандартное отклонение (SD – standard deviation), либо как коэффициент вариабельности (CV – coefficient of variation) показателей гликемии либо HbA_{1c}. В ситуации, когда пациенты имеют аналогичные уровни HbA_{1c}, даже если показатели оптимальные, могут наблюдаться заметно разные дневные профили глюкозы крови с различиями как в количестве, так и в продолжительности колебаний уровня глюкозы [4].

Так, в исследовании R. Derg и соавт., включившем 256 пациентов с СД 1 и 2 типов, при сопоставлении уровня HbA_{1c} среднего уровня гликемии и SD показателей гликемии, полученных по данным самоконтроля за 3-месячный период, было продемонстрировано, что на уровень HbA_{1c} оказывает влияние средний уровень гликемии, но не ее вариабельность [5]. Несмотря на прямую ассоциацию между HbA_{1c} и средней гликемией, уровень HbA_{1c} не отражает уровни глюкозы крови в равной степени за предыдущие 120 дней: около 50% HbA_{1c} определяется гликемией в течение 1 мес до измерения, 25% – за 30–60 дней до измерения и 25% – за 60–120 дней до измерения [6].

В последние годы важность учета ВГ при назначении и коррекции схем сахароснижающей терапии вызывает все больший интерес со стороны исследователей. Высокая ВГ может увеличить как риск гипогликемии (особенно при целевом уровне HbA_{1c} или ниже), так и гликемические подъемы в гипергликемическом диапазоне (особенно при более высоких уровнях HbA_{1c}) [7].

ВГ в прогнозировании гипогликемических событий

Гликемические цели, поставленные только для снижения HbA_{1c} могут привести к значительным перепадам концентрации глюкозы в крови, потенциально увеличивая риск гипогликемии. Связь между ВГ и гипогликемией была выяснена в ряде исследований, при этом гипогликемия чаще встречается у пациентов с высокой ВГ [8, 9]. Риск гипогликемии увеличивается по мере интенсификации терапии СД. В объединенном анализе 6 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1699 пациентов с СД 2 типа на инсулинотерапии все показатели ВГ были достоверно связаны с развитием гипогликемии в ходе исследования [10]. Ночная гипогликемия была обнаружена в 39% 24-часовых показаний непрерывного мониторинга гликемии, проанализированных у 83 получающих инсулин пожилых людей (65–80 лет) в течение 6-месячного периода [11]. У пациентов с СД 2 типа частота гипогликемических событий была в 3–6 раз выше у пациентов с суточным CV более 36% по сравнению с CV менее 36% независимо от типа лечения – пероральными сахароснижающими препаратами или инсулином [12].

ВГ и повреждение тканей

Вызванное гипергликемией образование активных форм кислорода (АФК) усиливает 4 механизма повреждения тканей: путь полиола, путь гексозамина, активацию протеинкиназы С и образование конечных продуктов гликирования [13].

Исследования *in vitro* неизменно сообщают о пагубном влиянии периодически высокого уровня глюкозы, превышающего или равного постоянно высокому уровню глюкозы, несмотря на меньшую общую продолжительность воздействия гипергликемии. L. Quagliaro и соавт. [14] и L. Piconi и соавт. [15] продемонстрировали, что периодически высокие уровни глюкозы стимулируют гиперпродукцию АФК, что приводит к усилению клеточно-го апоптоза в эндотелиальных клетках пупочной вены

по сравнению со стабильной средой с высоким содержанием глюкозы. В этих исследованиях сравнивали 3 группы клеток, каждая группа получала различную свежую среду каждые 24 ч в течение 14 дней: постоянно нормальная среда с глюкозой (5 ммоль/л), среда с постоянно высоким содержанием глюкозы (20 ммоль/л) и чередование сред с нормальным и высоким содержанием глюкозы каждые 24 ч (5 и 20 ммоль/л соответственно).

Гипергликемия и индуцированная активацией протеинкиназы С продукция АФК приводит к воспалительным изменениям в эндотелии сосудов, включая адгезию моноцитов, образование пенных клеток и активацию основных биохимических путей [16]. Хроническая гипергликемия и воздействие на эндотелиальные клетки периодически высокого уровня глюкозы запускают каскад атерогенных событий: повышенное производство коллагена, активацию свертывания крови, повышение артериального давления, повышение уровня циркулирующей молекулы внутриклеточной адгезии, молекулы адгезии сосудистых клеток-1 и Е-селектина, усиление выработки в плазме интерлейкина-6, интерлейкина-18 и фактора некроза опухоли α , что подтверждает концепцию атеросклероза как воспалительного заболевания [17, 18]. Высокие колебания уровня глюкозы также увеличивают окислительный стресс в сердечной ткани и могут вызывать апоптоз кардиомиоцитов. С. Ying и соавт. изучали влияние ВГ в крови на механизмы миокардиального фиброза модели диабетической кардиомиопатии, оценили маркеры окислительного стресса в желудочках сердца крыс и обнаружили, что колебания глюкозы в крови ускоряют повреждение миокарда и высокая ВГ ускоряет повреждение сердца за счет внутриклеточных путей передачи сигнала, включая протеинкиназу В [19].

ВГ и сердечно-сосудистые заболевания

Важным аспектом эффективного управления СД является снижение амплитуды колебаний глюкозы. Большинство факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые увеличиваются в постпрандиальной фазе у здоровых людей, значительно увеличиваются у пациентов с диабетом и, по-видимому, напрямую связаны с выраженностью пика постпрандиальной гликемии [20]. В проспективном наблюдательном исследовании Verona Diabetes Study, включавшем 1409 пациентов с СД 2 типа, ВГ (CV) оказалась независимым предиктором смерти от СД, сердечно-сосудистых осложнений и рака в течение 10 лет наблюдения [21]. Говоря о долгосрочной изменчивости гликемии, в метаанализе, проведенном С. Gorst и соавт. [22], сообщается о связи между вариабельностью HbA_{1c} , микрососудистыми и макрососудистыми осложнениями и смертностью. Высокая вариабельность HbA_{1c} у пациентов с СД 1 типа была связана с повышенным риском почечной недостаточности (отношение рисков – ОР 1,56; 95% доверительный интервал – ДИ 1,08–2,25), сердечно-сосудистых событий (ОР 1,98; 95% ДИ 1,39–2,82) и ретинопатии (ОР 2,11; 95% ДИ 1,54–2,89). В тот же метаанализ были включены 13 исследований пациентов

с СД 2 типа, где более высокая вариабельность HbA_{1c} была связана с более высоким риском почечной недостаточности (ОР 1,34; 95% ДИ 1,15–1,57), макрососудистыми событиями (ОР 1,21; 95% ДИ 1,06–1,38) [22].

В апостериорном анализе исследования ADVANCE сообщалось о влиянии вариабельности HbA_{1c} и глюкозы плазмы натощак у пациентов с СД 2 типа на основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE) – смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт. Было обнаружено, что вариабельность HbA_{1c} была положительно ассоциирована с риском макрососудистых событий [23]. Также изучалось влияние ВГ на прогноз ССЗ у пациентов с острым коронарным синдромом. Н. Takahashi и соавт. исследовали влияние ВГ на частоту серьезных ССЗ у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Пациенты носили систему непрерывного мониторинга гликемии с момента поступления в стационар, средний срок наблюдения составил 39 мес. Исследователи сообщили, что ВГ была независимым прогностическим фактором плохого прогноза, при этом группа с высоким ВГ имела значительно более низкие показатели выживаемости [24].

ВГ и качество жизни

Есть данные, позволяющие предположить, что ВГ может влиять на психологическое благополучие и качество жизни. У пациентов на инсулинотерапии высокая ВГ была ассоциирована с более низким качеством жизни (QoL) [25]. Кроме того, было показано, что нарушения сна (количество ночных пробуждений) и ночного дыхания (оценка респираторного индекса синдрома обструктивного апноэ сна) имеют высокую степень корреляции с коэффициентом ВГ [26].

Самоконтроль гликемии – инструмент управления СД

Самоконтроль гликемии признан ценным инструментом для эффективного управления СД, позволяющим повысить осведомленность пациентов о болезни и оптимизировать стратегии ведения СД как на клиническом уровне, так и на уровне образа жизни. Глюкометрия предоставляет информацию об уровне глюкозы в крови «в реальном времени», которая дает пациентам возможность понимать влияние еды, физических упражнений и лекарственных средств на гликемическую динамику и тем самым отслеживать «профиль гликемии». Глюкометрия полезна для выявления бессимптомной гипогликемии перед сном, гипергликемии после приема пищи, известного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, и снижения гликемической изменчивости в целом [27]. В процессе внесения коррективов в поведение и терапию СД на основании данных самоконтроля гликемии пациенты ощущают контроль над своим заболеванием. Исследования подтверждают, что самоконтроль гликемии может улучшить приверженность лечению, что, в свою очередь, способствует лучшему гликемическому контролю [28, 29]. Таким обра-

зом, самоконтроль гликемии сместил фокус управления СД из «кабинета врача в руки пациента» [6].

Глюкометр Contour Plus One (Контур Плюс Уан) – актуальная разработка, расширяющая возможности самоконтроля гликемии и соответствующая современным реалиям цифровой медицины. Единая умная система состоит из четырех компонентов: глюкометра Контур Плюс Уан, приложения Contour Diabetes (Контур Диабитис), облака Contour и тест-полосок Contour Plus. Глюкометр интегрируется с русскоязычным мобильным приложением Contour Diabetes (Контур Диабитис), которое напрямую регистрирует данные глюкометрии, используя технологию Bluetooth. В глюкометре можно хранить до 800 результатов измерений уровня глюкозы в крови между синхронизациями без потери данных. Приложение Контур Диабитис – интуитивно понятный инструмент, который позволяет просматривать результаты, добавлять события и показатели, имеет функцию напоминания об измерениях. Пользователи могут редактировать метки приема пищи, тип еды, и, что очень важно, приложение организует показания гликемии в персонализированный профиль. Это позволяет пациентам анализировать причинно-следственные связи между повседневными событиями и гликемическими результатами. Кроме того, функция «Мои тенденции» определяет тренды уровня глюкозы в крови и уведомляет пациентов о возможных причинах, благодаря чему пациенты имеют возможность своевременно принимать тактические решения о модификации образа жизни или коррекции сахароснижающей терапии, что дополнительно мотивирует пациентов повышать уровень знаний о своем заболевании.

Пациент может формировать в Приложении отчеты, содержащие результаты измерений с внесенной дополнительной информацией, а также ряд аналитических показателей: процент результатов в целевом диапазоне, средние значения, изменчивость (вариабельность) гликемии, позволяющие оценивать эффективность терапии. Отчет может быть направлен врачу по электронной почте или через мессенджеры.

Функция глюкометра «Умная подсветка» дает возможность информировать пользователей с помощью цветового индикатора: измеренные значения глюкозы в крови находятся в пределах (зеленый), ниже (красный) или выше (желтый) их целевого диапазона. Глюкометр предоставляет простые для понимания результаты измерений, немедленное подтверждение гипогликемии или гипергликемии, повышая осведомленность пациентов, что позволяет лучше контролировать СД.

Представляет интерес технология «Второй шанс», с помощью которой появилась возможность в течение 60 с дополнительно нанести образец крови и повторно измерить уровень глюкозы, не меняя тест-полоску, если первого образца оказалось недостаточно, что позволяет контролировать расход тест-полосок. Глюкометр демонстрирует высокую точность в лабораторных и клинических условиях (превосходит минимальные требования стандарта ISO 15197: 2013) [30].

Заключение

Сведение к минимуму ВГ является важным аспектом оптимального контроля СД. Пренебрежение высокой ВГ может означать недооценку риска осложнений, даже если общий метаболический контроль оказывается адекватным при оценке уровня HbA_{1c}. Таким образом, оптимизация

гликемического контроля требует соблюдения тщательного баланса, который позволяет пациентам достичь целевого уровня HbA_{1c}, избегая при этом высокой ВГ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература / References

- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 (24): 2560-2572. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360 (2): 129-139. DOI: 10.1056/NEJMoa0808431
- ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364 (9): 818-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1006524
- Chon S, Lee YJ, Fraterrigo G et al. Evaluation of glycemic variability in well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15 (6): 455-60. DOI: 10.1089/dia.2012.0315
- Derr R, Garrett E, Stacy GA, Saudek CD. Is HbA_{1c} affected by glycemic instability? *Diabetes Care* 2003; 26 (10): 2728-33. DOI: 10.2337/diacare.26.10.2728
- Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A_{1c}. *JAMA* 2006; 295 (14): 1688-97. DOI: 10.1001/jama.295.14.168839
- Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2 (6): 1094-100. DOI: 10.1177/193229680800200618
- Cox DJ, Gonder-Frederick L, Ritterband L et al. Prediction of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2007; 30 (6): 1370-73. DOI: 10.2337/dc06-1386
- Tschöpe D, Bramlage P, Schneider S, Gitt AK. Incidence, characteristics and impact of hypoglycaemia in patients receiving intensified treatment for inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2016; 13 (1): 2-12. DOI: 10.1177/1479164115610470
- Kovatchev B, Umpierrez G, DiGenio A et al. Sensitivity of Traditional and Risk-Based Glycemic Variability Measures to the Effect of Glucose-Lowering Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9 (6): 1227-35. DOI: 10.1177/1932296815587014
- Klimontov VV, Myakina NE. Glucose variability indices predict the episodes of nocturnal hypoglycemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin. *Diabetes Metab Syndr* 2017; 11 (2): 119-24. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.08.023
- Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40 (7): 83-8. DOI: 10.2337/dc16-1769
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414 (6865): 813-20. DOI: 10.1038/414813a
- Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes* 2003; 52 (11): 2795-804. DOI: 10.2337/diabetes.52.11.2795
- Piconi L, Quagliaro L, Assaloni R et al. Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22 (3): 198-203. DOI: 10.1002/dmrr.613
- Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010; 107 (9): 10-70. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545
- Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J* 2013; 34 (31): 2436-43. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd149
- Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R et al. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression in human umbilical vein endothelial cells in culture: the distinct role of protein kinase C and mitochondrial superoxide production. *Atherosclerosis* 2005; 183 (2): 259-67. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.015
- Ying C, Liu T, Ling H et al. Glucose variability aggravates cardiac fibrosis by altering AKT signalling path. *Diab Vasc Dis Res* 2017; 14 (4): 327-35. DOI: 10.1177/1479164117698917
- Ceriello A, Bortolotti N, Motz E et al. Meal-induced oxidative stress and low-density lipoprotein oxidation in diabetes: the possible role of hyperglycemia. *Metabolism* 1999; 48 (12): 1503-8. DOI: 10.1016/s0026-0495(99)90237-8
- Muggeo M, Zoppini G, Bonora E et al. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000; 23 (1): 45-50. DOI: 10.2337/diacare.23.1.45
- Gorst C, Kwok CS, Aslam S et al. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* 2015; 38 (12): 2354-69. DOI: 10.2337/dc15-1188
- Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2014; 37 (8): 2359-65. DOI: 10.2337/dc14-0199
- Takahashi H, Iwahashi N, Kirigaya J et al. Glycemic variability determined with a continuous glucose monitoring system can predict prognosis after acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17 (1): 116. DOI: 10.1186/s12933-018-0761-5
- Cox DJ, McCall A, Kovatchev B et al. Effects of blood glucose rate of changes on perceived mood and cognitive symptoms in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (8): 2001-2. DOI: 10.2337/dc06-2480
- Tatti P, Strollo F, Passali D. Sleep apnea, sleep disturbance, and fasting glucose variability: a pilot study. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7 (3): 743-8. DOI: 10.1177/193229681300700320
- Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005; 54 (1): 1-7. DOI: 10.2337/diabetes.54.1.1
- Gilden JL, Casia C, Hendryx M, Singh SP. Effects of self-monitoring of blood glucose on quality of life in elderly diabetic patients. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38 (5): 511-5. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1990.tb02399.x
- Soumerai SB, Mah C, Zhang F et al. Effects of health maintenance organization coverage of self-monitoring devices on diabetes self-care and glycemic control. *Arch Intern Med* 2004; 164 (6): 645-52. DOI: 10.1001/archinte.164.6.645
- Bailey TS, Wallace JF, Pardo S et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11 (4): 736-43. DOI: 10.1177/1932296816680829

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Хадарцева Елена Леонидовна – главный внештатный эндокринолог РСО-Алания и СКФО, зав. эндокринологическим отд-нием, ФГБУ СК ММЦ. E-mail: elena.khadartseva@yandex.ru

Elena L. Khadartseva – Chief Visiting Endocrinologist of the Republic of North Ossetia-Alania and North Caucasian Federal District, Chief of the Department of Endocrinology, North-Caucasian Multidisciplinary Medical Center. E-mail: elena.khadartseva@yandex.ru

Камалов Камал Гаджиевич – главный внештатный эндокринолог Республики Дагестан, канд. мед. наук, зав. каф. эндокринологии, ФГБОУ ВО ДГМУ. E-mail: kamalovkam@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9432-6292

Kamal G. Kamalov – Cand. Sci. (Med.) Chief Visiting Endocrinologist of the Republic of Dagestan, PhD, Chief of the Department of Endocrinology, Dagestan State Medical University. E-mail: kamalovkam@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9432-6292

Асадулаева Мадина Исадибировна – аспирант каф. эндокринологии, ФГБОУ ВО ДГМУ, врач-эндокринолог, ГБУ РД «Городская клиническая больница» г. Махачкала. E-mail: asad_dag@mail.ru

Madina I. Asadulaeva – Graduate Student at the Department of Endocrinology, Dagestan State Medical University, endocrinologist at the City Clinical Hospital, Makhachkala, Republic of Dagestan. E-mail: asad_dag@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.11.2021