

Малиевская
Рамзия Илюсовна

**ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА
У ВЗРОСЛЫХ: МЕТОДЫ ОЦЕНКИ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ,
ФАКТОРЫ РИСКА**

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Авзалетдинова Диана Шамилевна, доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Халимов Юрий Шавкатович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, администрация, проректор по лечебной работе; кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, заведующий

Стронгин Леонид Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, институт терапии, директор; кафедра эндокринологии и внутренних болезней, профессор

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 15 апреля 2026 года в 13:00 на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2, www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03),
кандидат медицинских наук, доцент



Леонова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Несмотря на внедрение высокотехнологичных способов введения инсулина и контроля гликемии, достижение значений уровня гликированного гемоглобина менее 7,0% отмечается лишь у 29 % пациентов (Дедов И.И., 2023). Кроме того, распространенность поздних осложнений среди пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) остается высокой и составляет 22,8% для нефропатии, 28,9% для ретинопатии, 5,7% для макроангиопатий (Дедов И.И., 2023). Было показано, что трудность достижения целевых значений гликемии в этой когорте пациентов может быть обусловлена инсулинорезистентностью (ИР). Инсулинорезистентность также является фактором риска развития хронических осложнений СД1 (Guo L. et al., 2025, Helliwell R. et al., 2021). Гиперинсулинемический эугликемический клэмп как «золотой» стандарт исследования чувствительности к инсулину не используется в повседневной клинической практике ввиду сложности его выполнения, а наиболее часто используемые индексы для выявления ИР (НОМА-IR, Caro, Matsuda) неприменимы у пациентов с СД1, так как для их расчета используется значение уровня эндогенного инсулина. Поэтому рядом исследователей предложены уравнения для определения расчетной чувствительности к инсулину у пациентов с СД1, включающие доступные в клинической практике показатели (Williams K.V. et al., 2000, Dabelea D. et al., 2011, Duca L.M. et al., 2016, Zheng X. et al., 2017). В дальнейшем на основании имеющихся уравнений предприняты попытки определения пороговых значений чувствительности к инсулину, характеризующих ИР (Nyström T. et al., 2018; Lam-Chung C.E. et al., 2021). Широкая вариабельность распространенности ИР (21,8–51%) свидетельствует об отсутствии единого подхода к диагностике данного состояния.

В литературе описаны факторы, способствующие формированию ИР у пациентов с СД1: экзогенное введение инсулина, избыточный вес, дислипидемия, возраст, наследственная отягощенность по сахарному диабету 2 типа, длительное течение заболевания, варианты нуклеотидных последовательностей различных генов (Apostolopoulou M. et al., 2025, Maguolo A. et al., 2022). При этом противоречивые данные об ассоциации генетических маркеров с ИР диктуют необходимость дальнейшего изучения их влияния на чувствительность к инсулину (Miller R.G. et al., 2020). Кроме того, было показано, что фенотип ИР у пациентов с СД1 может отличаться от такового при сахарном диабете 2 типа или ожирении (Cree-Green M. et al., 2018).

Таким образом, диагностика и прогнозирование инсулинорезистентности у пациентов с СД1 с учетом генетических факторов и гендерных различий, определение ее значимости в формировании микро- и микрососудистых осложнений заболевания является актуальной проблемой эндокринологии.

Степень разработанности темы исследования

Значимость ИР не ограничивается лишь влиянием на риск развития поздних осложнений СД1 и повышением риска смертности. Отмечено, что наличие ИР также способствует более быстрому переходу стадий развития СД1 у лиц с положительным титром антител (S. Li et al., 2022). Диагностика ИР и выявление факторов риска ее развития является важным для своевременного терапевтического вмешательства и профилактики осложнений. Согласно имеющимся данным, к факторам риска инсулинорезистентности при СД1 относят возраст, длительность диабета, пол, наследственная отягощенность по сахарному диабету 2 типа, варианты нуклеотидных последовательностей различных генов, курение, избыточный вес, гипергликемию. Был предложен ряд уравнений для определения расчетной чувствительности к инсулину, однако, в настоящее время не определено оптимальное пороговое значение чувствительности к инсулину, свидетельствующее о наличии ИР, а также не сформированы модели её прогнозирования при СД1, в том числе в зависимости от половой принадлежности.

Цель исследования

Цель настоящего исследования - установить распространенность инсулинорезистентности среди пациентов с сахарным диабетом 1 типа, разработать модель ее прогнозирования и определить роль в формировании хронических осложнений.

Задачи исследования

1. Определить пороговые значения чувствительности к инсулину у мужчин и женщин с сахарным диабетом 1 типа в качестве диагностических критериев инсулинорезистентности.
2. Установить распространенность инсулинорезистентности в когорте пациентов с сахарным диабетом 1 типа.
3. На основании клинико-лабораторных и генетических факторов риска сформировать модели прогнозирования инсулинорезистентности у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.
4. Установить роль инсулинорезистентности в формировании хронических осложнений сахарного диабета 1 типа и разработать многофакторные модели их прогнозирования с учетом наличия инсулинорезистентности.

Научная новизна

Впервые на когорте пациентов с сахарным диабетом 1 типа на основании сравнительного анализа различных способов расчета чувствительности к инсулину определен критерий диагностики инсулинорезистентности для мужчин и для женщин с сахарным диабетом 1 типа. Установлена распространенность инсулинорезистентности среди взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа в России. Впервые установлена роль варианта нуклеотидной последовательности *rs3730089* гена регуляторной субъединицы фосфоинозитид-3-киназы 1 типа в формировании инсулинорезистентности при сахарном диабете 1 типа. Показано, что у 43,2% пациентов с инсулинорезистентностью отсутствует избыточный вес, что свидетельствует о том, что инсулинорезистентность может развиться и без данного фактора. Определена роль инсулинорезистентности в прогнозировании микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета в зависимости от пола. Разработаны многофакторные модели прогнозирования инсулинорезистентности у мужчин и женщин с сахарным диабетом 1 типа и микро- и макрососудистых осложнений с учетом наличия инсулинорезистентности.

Теоретическая и практическая значимость

Определение оптимального уравнения для расчета чувствительности к инсулину и его порогового значения позволяет диагностировать инсулинорезистентность у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа в реальной клинической практике без использования сложных дорогостоящих методов. В клинических условиях на когорте пациентов с сахарным диабетом 1 типа проведена сравнительная характеристика анамнестического, антропометрического, лабораторно-инструментального профилей, а также распространенности микро- и макрососудистых осложнений диабета у пациентов с инсулинорезистентностью и без неё, что позволило расширить имеющиеся данные об инсулинорезистентности у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Выявление факторов риска и разработка многофакторной модели прогнозирования инсулинорезистентности позволяет сформировать когорту пациентов для коррекции терапевтической тактики, направленной на профилактику данного состояния.

Для пациентов с сахарным диабетом 1 типа разработана многофакторная модель прогнозирования микро- и макрососудистых осложнений с учетом наличия инсулинорезистентности, доступная для использования в клинической практике.

Методология и методы исследования

Исследование является одномоментным сравнительным. Способ формирования выборки пациентов с сахарным диабетом 1 типа - сплошной. Диагностические методы, использованные в данном исследовании, включали сбор жалоб и анамнеза (возраст, возраст дебюта и длительность

сахарного диабета 1 типа, наследственная отягощенность по сахарному диабету 2 типа и избыточному весу, курение как в анамнезе, так и на момент сбора данных), анкетирование для оценки физической активности с помощью короткого международного опросника физической активности, использование шкалы для оценки симптомов дистальной диабетической нейропатии, антропометрию (рост, вес, расчет индекса массы тела, окружность талии и бедер), объективное обследование, лабораторно-инструментальные методы, молекулярно-генетический анализ генотипов вариантов нуклеотидных последовательностей различных генов с оценкой их ассоциации с инсулинорезистентностью. Лабораторно-инструментальные методы включали исследование уровня гликированного гемоглобина, креатинина, липидограммы, анализ разовой порции мочи на альбуминурию, проводилось исследование глазного дна и ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов с использованием программы MedCalc Version 23.1.3. Анализ ассоциаций генотипов с инсулинорезистентностью проведен при помощи онлайн программы SNPStats. Поправка на множественность сравнения проведена методом Бенджамини - Хохберга. С помощью критерия Акаике определена наиболее предпочтительная модель наследования. Прогнозирование исходов проводилось с применением принципов последовательного анализа Вальда.

Личный вклад автора

Автором лично разработан дизайн исследования, поставлены цель и задачи, сформулированы критерии включения и исключения, согласно которым проведен набор пациентов. Автором самостоятельно проведены сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование всех пациентов, статистическая обработка результатов, создана база данных. Все разделы диссертации написаны непосредственно самим автором, опубликованы статьи по теме диссертации. Результаты работы представлены в виде устных докладов на международных и российских конференциях.

Положения, выносимые на защиту

1. Определены критерии диагностики и распространенность инсулинорезистентности у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа.
2. Установлены факторы риска инсулинорезистентности у мужчин и женщин с сахарным диабетом 1 типа и разработаны многофакторные модели её прогнозирования.
3. Риск формирования хронических осложнений сахарного диабета 1 типа различается у пациентов с инсулинорезистентностью и без нее, причем для диабетической нефропатии инсулинорезистентность является более значимым фактором риска, чем уровни гликированного гемоглобина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, холестерина, а также возраст, длительность сахарного диабета 1 типа, для ретинопатии – чем уровень гликированного гемоглобина, возраст, возраст дебюта сахарного диабета 1 типа, для заболеваний артерий нижних конечностей – чем уровни холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, превышающие определенные пороговые значения, а также курение.

Степень достоверности и апробация результатов

Сформулированные автором положения и практические рекомендации основаны на результатах обследования 317 пациентов с сахарным диабетом 1 типа, использовании лабораторно - инструментальных методов исследования, соответствующей статистической обработке полученных данных.

Результаты работы представлены на: «Международной научно практической конференции «Эндокринология 21 века: современные тенденции диагностики и лечения» (Уфа, 2024); I Международном конгрессе «Ожирение и метаболические нарушения: осознанная перезагрузка» (Москва, 2024); Международной научно-практической конференции «Эндокринологические

проблемы и пути решения» (Уфа, 2025); X (XXXI) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия» (Москва, 2025)».

Апробация диссертации состоялась 14 октября 2025 года на межкафедральном заседании кафедры эндокринологии совместно с проблемной комиссией «Внутренние болезни» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 60).

Внедрение результатов исследования в практику

Материалы диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры эндокринологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, при изучении дисциплины «Эндокринология» студентами по специальности «Лечебное дело» и ординаторами по специальности «Эндокринология». Пороговые значения расчетной чувствительности к инсулину, характеризующие инсулинорезистентность, а также сформированные прогностические модели внедрены в лечебный процесс эндокринологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 21 г. Уфа».

Публикации

Основные результаты исследования освещены в 10 печатных работах, в том числе в 5 научных статьях в журналах, включенных в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; одна иная публикация по результатам проведенного исследования; получено одно свидетельство о государственной регистрации программы для электронно-вычислительной машины; имеется три публикации в сборниках материалов Российских и международных научных конгрессов и конференций.

Структура и объем

Диссертация представлена на 138 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, главы с результатами собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиография содержит 163 источника (20 отечественных и 143 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 27 таблицами и 7 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Участники, структура исследования и изучаемые параметры

Исследование выполнено в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре эндокринологии. Всего исследовано 317 пациентов (161 женщина, 156 мужчин), госпитализированных в эндокринологическое отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 21 г. Уфа» за период с июня 2024 г. по апрель 2025 г. Молекулярно-генетическое исследование 147 пациентов проведено на базе Института биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук.

Критерии включения: наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; установленный ранее диагноз сахарный диабет 1 типа; возраст пациентов 18 лет и старше; длительность сахарного диабета 1 типа более 1 года.

Критерии исключения: наличие других, в том числе эндокринных заболеваний, влияющих на углеводный и липидный обмен, в частности, тиреотоксикоза, феохромоцитомы, эндогенного и экзогенного гиперкортицизма, гипокортицизма, гипотиреоза; гипогонадизм в анамнезе; диагностированные ранее моногенные формы инсулинорезистентности и сахарного диабета, сахарный диабет 2 типа; прием препаратов, влияющих на чувствительность к инсулину, гиполипидемических препаратов; наличие острых заболеваний, острых осложнений диабета (кетоз и кетоацидоз, тяжелая гипогликемия) в течение предшествующих трех месяцев; беременность и лактация; терминальная стадия хронической болезни почек и проведение гемодиализа; отказ пациента от участия в исследовании.

По дизайну исследование одномоментное сравнительное.

Первый этап исследования включал сбор жалоб, анамнеза, клиническое обследование: антропометрия (измерение роста, веса, окружности талии и бедер, расчет индекса массы тела), лабораторные и инструментальные исследования (креатинин, альбуминурия в разовой порции мочи, уровень HbA1c, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей, исследование вибрационной, температурной и тактильной чувствительностей, осмотр глазного дна), молекулярно-генетическое исследование. При изучении документации обращалось внимание на наличие данных электронейрографии (оценка скорости проведения импульса, М-ответа и F-волны), проведенной до госпитализации, и установленной на основании данного исследования дистальной диабетической нейропатии.

На втором этапе проводилось определение чувствительности к инсулину при помощи шести различных уравнений для определения расчетной чувствительности к инсулину. Определялись пороговые значения чувствительности к инсулину, характеризующие инсулинорезистентность у мужчин и женщин, на основании критериев метаболического синдрома Joint Interim Statement 2009 года. По результатам проведенных расчетов были сформированы 2 группы: I группа (основная группа) – пациенты с инсулинорезистентностью (всего – 81 человек, в том числе 42 мужчин и 39 женщин). II группа (группа контроля) – пациенты без инсулинорезистентности (всего – 236 человек, в том числе мужчин 114, женщин 122).

На третьем этапе определены особенности течения СД1 и распространенность микро- и макрососудистых осложнений в зависимости от пола и наличия ИР.

Четвертый этап заключался в оценке ассоциации различных вариантов нуклеотидных последовательностей генов с инсулинорезистентностью. Пятый этап включал разработку многофакторной модели прогнозирования ИР с применением принципов последовательного анализа Вальда. Проводилось определение ассоциации ИР с микро- и макрососудистыми осложнениями у мужчин и женщин с СД1, разработка многофакторной модели прогнозирования микро- и макрососудистых осложнений с учетом наличия ИР.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Методы оценки изучаемых параметров

Выраженность проявлений дистальной диабетической нейропатии оценивалась с помощью шкалы балльной оценки симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score). При сборе анамнеза учитывались возраст пациента, возраст, характер дебюта и длительность СД1, наследственная отягощенность по СД2 и избыточному весу, курение как в анамнезе, так и на момент сбора данных, физическая активность, а также наличие хронических осложнений. Уровень физической активности оценивался с помощью короткого международного опросника International Questionnaire on Physical Activity, состоящего из вопросов о физической активности пациента. Рост измерялся на калиброванном медицинском ростомере «МСК» (Россия) с точностью до 0,1 см. Измерение массы тела проводилось на электронных стационарных напольных весах «ВМЭН-150-50/100-Д2-А» (Россия). Для расчета индекса массы тела

использована следующая формула: масса (кг)/рост (m^2). Окружность талии измерялась эластичной сантиметровой лентой на середине расстояния от края нижнего ребра до крыла подвздошной кости с точностью до 0,1 см. Окружность бедер определялась эластичной сантиметровой лентой на уровне наибольшего выпячивания ягодич. Уровни систолического и диастолического артериального давления определялись в разные дни дважды с интервалом 2 минуты в состоянии покоя в положении сидя на автоматическом электронном тонометре, с наложением манжеты на плечо. Оценивалось среднее значение артериального давления из двух измерений.

В ходе биохимического анализа венозной крови были исследованы следующие показатели: креатинин с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов методом точечной фотометрии на биохимическом анализаторе «Olimpus» фирмы «Abbott» (Германия) с использованием набора реактивов Beckman Coulter. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) исследован при помощи катионообменной хроматографии низкого давления на анализаторе Glycomat DS5™ фирмы Drew Scientific (Великобритания). Уровень альбуминурии в разовой порции мочи определен на биохимическом анализаторе AU480 фирмы «Beckman Coulter» (США) с использованием набора реактивов Microalbumin (mAlb) фирмы «Beckman Coulter» путем количественного определения альбумина иммунотурбидиметрическим методом.

Вибрационная чувствительность определялась на нижних конечностях с использованием градуированного камертона (128 Гц), болевая чувствительность - путем покалывания неврологической иглой, температурная - касанием теплым и холодным предметами, а тактильная – монофиламентом весом 10 грамм. С помощью неврологического молоточка оценивались коленные и ахилловы рефлексы. Всем пациентам проведено исследование глазного дна для диагностики диабетической ретинопатии. Диагностика заболеваний артерий нижних конечностей проводилась на основании ультразвукового дуплексного сканирования артерий нижних конечностей на аппарате PhilipsAffiniti50 VS 02002119 фирмы PHILIPS (США, 2020) при помощи линейного датчика с частотой L12-3. Учитывались стенотические изменения артерий нижних конечностей. При этом гемодинамически незначимым считался стеноз при уменьшении диаметра сосуда менее чем на 50% и выраженным – при стенозе $\geq 50\%$.

Расчетная чувствительность к инсулину была определена при помощи ряда уравнений: Williams и соавт. (2000):

$$24,31 - 12,22 \cdot \text{ОТ/ОБ} - 3,29 \cdot \text{АГ} - 0,57 \cdot \text{HbA1c}, \quad (1)$$

где ОТ/ОБ - отношение окружности талии к окружности бедер;

АГ - артериальная гипертензия (0=нет, 1=да);

HbA1c - уровень гликированного гемоглобина, % (Williams K.V.et al., 2000).

Dabelea и соавт. (2011):

$$\exp^{[4,64725 - 0,02032 \cdot \text{ОТ} - 0,09779 \cdot \text{HbA1c} - 0,00235 \cdot \text{ТГ}]}, \quad (2)$$

где ОТ – окружность талии, см;

HbA1c – уровень гликированного гемоглобина, %;

ТГ - уровень триглицеридов в мг/дл (перевод ммоль/л в мг/дл осуществлен путем деления на 0,0113) (Dabelea D. et al., 2011).

Duca и соавт. (2016):

$$\exp^{[4,1075 - 0,01299 \cdot \text{ОТ} - 1,05819 \times \text{СДИ} - 0,00354 \cdot \text{ТГ} - 0,00802 \cdot \text{ДАД}]}, \quad (3)$$

где ОТ – окружность талии, см;

СДИ – суточная доза инсулина на килограмм массы тела;

ТГ– уровень триглицеридов в мг/дл (перевод ммоль/л в мг/дл осуществлен путем деления на 0,0113);

ДАД - диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. (Duca L.M. et al., 2016).

Zheng и соавт. (2017):

$$\exp^{[4,964 - 0,121 \cdot \text{HbA1c} - 0,012 \cdot \text{ДАД} - 1,409 \cdot \text{ОТ/ОБ}]}, \quad (4)$$

где HbA1c - уровень гликированного гемоглобина, %;

ДАД - диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.;

ОТ/ОБ - соотношение окружности талии к окружности бедер (Zheng X. et al., 2017).

Thorn и соавт. (2005):

$$24,4 - 12,97 \cdot \text{ОТ/ОБ} - 3,39 \cdot \text{АГ} - 0,6 \cdot \text{HbA1c}, \quad (5)$$

где ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер;

АГ– артериальная гипертензия (0=нет, 1=да);

HbA1c – уровень гликированного гемоглобина, % (Thorn L.M.et al., 2005).

Epstein и соавт. (2013):

$$21,158 + (-0,09 \cdot \text{ОТ}) + (-3,407 \cdot \text{АГ}) + (-0,551 \cdot \text{HbA1c}), \quad (6)$$

где ОТ – окружность талии, см;

АГ – артериальная гипертензия (0=нет, 1=да);

HbA1c – уровень гликированного гемоглобина, % (Epstein E.J. et al., 2013).

Метаболический синдром, как индикатор ИР, определялся по международным согласованным критериям 2009 года.

Молекулярно-генетическое исследование

У 147 пациентов выделена дезоксирибонуклеиновая кислота методом фенольно-хлороформной экстракции с использованием лейкоцитов периферической крови. Исследованы варианты нуклеотидных последовательностей: *rs3730089* гена регуляторной субъединицы фосфоинозитид-3-киназы 1 типа, *rs12086634* гена 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа, *rs1801278* гена субстрата инсулинового рецептора 1, *rs4994* гена бета-3-адренергического рецептора, *rs1801282* гена белка-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом гамма. Варианты нуклеотидных последовательностей генов исследовались методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени наборами с флуоресцентной детекцией (ООО “ДНК-Синтез”, Россия) на приборе BioRad CFX96TM (“Bio-Rad Laboratories”, Inc., USA).

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием программы MedCalc Version 23.1.3. Нормальность распределения количественных показателей определяли по критерию Колмогорова – Смирнова. При отсутствии нормального распределения данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала [25;75]. При наличии нормального распределения рассчитывались средняя арифметическая (M) и стандартное отклонение (SD). Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Различия абсолютных признаков между двумя группами с учетом характера распределения оценивали с использованием t-критерия либо U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Относительные частоты сравнивались по χ^2 -критерию с поправкой Йетса на непрерывность. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для оценки ассоциации рассчитывались отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). С целью определения пороговых значений чувствительности к инсулину и других исследуемых показателей для прогнозирования ИР, микро- и макрососудистых осложнений проводился ROC-анализ (англ. – Receiver Operating Characteristic, рабочая характеристика приемника). При

помощи онлайн-программы SNPStats проведен анализ ассоциации генотипов вариантов нуклеотидных последовательностей с инсулинорезистентностью. Соответствие частоты генотипов равновесию Харди-Вайнберга оценивалось по критерию хи-квадрат, поправка на множественность сравнения - по методу Бенджамини-Хохберга ($p^{\text{FDR}} < 0,05$). Анализ ассоциаций представлялся в кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и аддитивной моделях, а также в аллельном тесте. Наименьшее значение информационного критерия Акаике (AIC) свидетельствовало о наиболее предпочтительной модели наследования. Создание моделей прогнозирования исходов проведено с применением принципов последовательного анализа Вальда, в основе которого лежат определение критерия информативности (J) и диагностического коэффициента (ДК) признака. Признак считался информативным при значении J более или равном 0,25. При сумме диагностических коэффициентов более или равной 13 вероятность наступления исхода составляет 95%, при сумме менее или равной -13 исход не наступит.

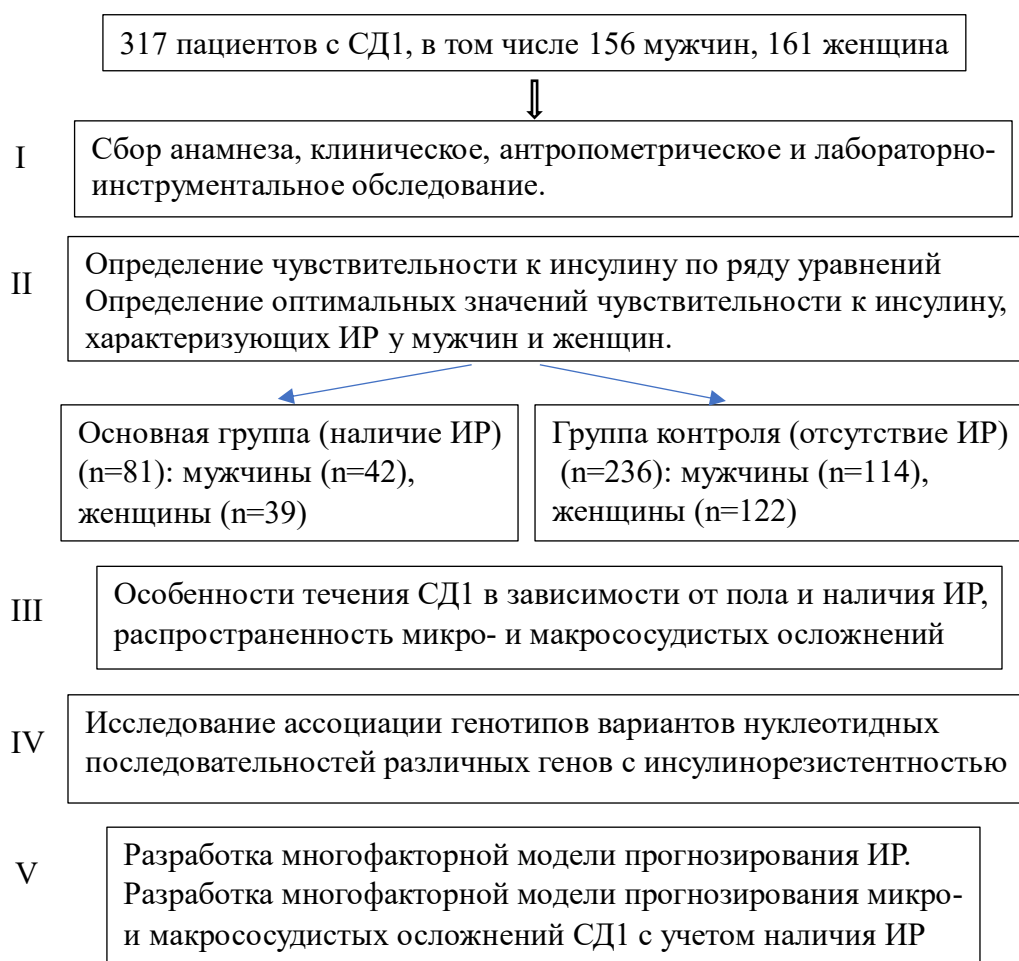


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание: СД1 – сахарный диабет 1 типа, ИР – инсулинорезистентность, n – абсолютное количество пациентов

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 317 пациентов с СД 1 типа. Соотношение мужчин и женщин 156/161 (49,2%/50,8%, $\chi^2=0,158$, $p=0,692$). Медиана возраста всех пациентов составила 29 [22;36] лет, возраста дебюта – 15 [9;23] лет, длительности СД1 – 13 [8;20] лет, наследственная отягощенность по сахарному диабету 2 типа отмечена у 35 (11,0%), по избыточному весу – у 126 (39,7%), гиподинамия – у 32 (10,1%), курение - у 75 (23,7%) пациентов. Структура индекса массы тела: $\leq 24,9$ кг/м²/25,0-29,9 кг/м²/ ≥ 30 кг/м² – 231 (72,9%)/72 (22,7%)/14 (4,4%), при этом ожирение 1 степени отмечалось у 12 (85,7%) пациентов, а ожирение 2 степени – у 2 (14,3%) пациентов.

Медиана уровня липопротеидов низкой плотности составила 2,85 [2,34;3,43] ммоль/л, липопротеидов высокой плотности – 1,44 [1,23;1,69] ммоль/л, триглицеридов - 0,97 [0,76;1,38] ммоль/л, холестерина – 4,86 [4,19;5,60] ммоль/л, альбуминурии- 10,0 [3,9; 26,5] мг/л, скорости клубочковой фильтрации – 99,0 [87,8;113,0] мл/мин/1,73м². Все пациенты получали интенсифицированную инсулинотерапию, из них 68 (21,5%) находились на помповой инсулинотерапии. По уровню гликированного гемоглобина все пациенты распределены следующим образом: <7,0% – 25 (7,9%) пациентов, 7,0-10,0% – 180 (56,8%) пациентов, >10% – 112 (35,3%) пациентов.

В таблице 1 представлена распространенность и структура хронических осложнений СД1. Таблица 1 – Распространенность и структура хронических осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Показатели	n (%)
Дистальная диабетическая нейропатия	233 (73,5)
Нефропатия	91 (28,7)
Стадии хронической болезни почек С1/С2/С3а/С3б/С4	44 (48,4)/33 (36,3)/7 (7,7)/6 (6,5)/1 (1,1)
Альбуминурия А1/А2/А3	6 (6,6)/60 (65,9)/25 (27,5)
Ретинопатия, в том числе непролиферативная/препролиферативная/пролиферативная	202 (63,7) 150 (74,3)/37 (18,3)/15 (7,4)
Заболевания артерий нижних конечностей, в том числе стеноз <50%/стеноз ≥50%	15 (4,7) 15 (100)/0 (0)
Примечание: Примечание: n – абсолютная частота показателя, ХБП – хроническая болезнь почек, А1/А2/А3 – уровни альбуминурии согласно классификации хронической болезни почек, где А1-<20 мг/л, А2-20-200 мг/л, А3->200 мг/л, С1/С2/С3а/С3б/С4/С5 – значения скорости клубочковой фильтрации соответственно ≥90/60-89/45-59/30-44/15-29 мл/мин/1,73 м ²	

Распространенность артериальной гипертензии в исследуемой когорте составила 21,5% (68 пациентов). При этом артериальная гипертензия 1 степени встречалась у 51 пациента (75%), 2 степени - у 16 пациентов (23%) и 3 степени – у 1 пациента (2%).

Выбор оптимальных пороговых значений чувствительности к инсулину для диагностики инсулинорезистентности

При помощи ROC-анализа установлены пороговые значения расчетной чувствительности к инсулину (на основании диагностированного метаболического синдрома без учета СД1 в качестве отдельного критерия) с определением их чувствительности и специфичности (Таблица 2).

Таблица 2 - Сравнение различных способов оценки чувствительности к инсулину для определения инсулинорезистентности на основании критериев метаболического синдрома

Уравнение	AUC	p	Cut-of point	Чувств., %	Специф., %
Williams и соавт., 2000 (муж.)	0,757	0,027	≤4,82	57,1	98,8
Williams и соавт., 2000 (жен.)	0,968	<0,001	≤7,67	81,8	98,3
Dabelea и соавт., 2011 (муж.)	0,980	<0,001	≤5,02	100,0	93,0
Dabelea и соавт., 2011 (жен.)	0,976	<0,001	≤5,64	90,9	96,7
Duca и соавт., 2016 (муж.)	0,991	<0,001	≤3,14	100,0	93,0
Duca и соавт., 2016 (жен.)	0,979	<0,001	≤3,73	100,0	90,0
Zheng и соавт., 2017 (муж.)	0,678	0,062	≤6,61	100,0	38,4
Zheng и соавт., 2017 (жен.)	0,829	<0,001	≤6,60	100,0	58,3
Примечание: AUC– площадь под кривой рабочей характеристики приемника, p – критерий статистической значимости, чувств. – чувствительность, специф. – специфичность, соавт. – соавторы, муж. – мужчины, жен. – женщины					

По данным ROC-анализа лучшие показатели AUC и чувствительности как для мужчин, так и для женщин демонстрировали результаты, определенные по уравнениям Dabelea и соавторов (2011) и Dusa и соавторов (2016) (Таблица 2). Однако при сопоставимо высоких значениях чувствительности, показатель специфичности для порогового значения расчетной чувствительности к инсулину у женщин, определенного по уравнению Dabelea и соавторов (2011), оказался выше, что позволяет с большей вероятностью исключить ложноположительные результаты (Таблица 2). Это и определило выбор данного уравнения и полученных пороговых значений чувствительности к инсулину в качестве показателей для диагностики ИР в данном исследовании. С целью удобства вычисления чувствительности к инсулину и определения ИР у пациентов с СД1 нами создана программа для электронно-вычислительной машины «Оценка чувствительности к инсулину и диагностика инсулинорезистентности у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа».

Согласно выбранным критериям, распространенность ИР среди всех исследованных пациентов составила 25,6% (81 человек), в том числе среди мужчин – 26,9%, среди женщин – 24,2% ($\chi^2=0,304$, $p=0,582$).

Течение сахарного диабета 1 типа в зависимости от наличия инсулинорезистентности

В таблице 3 представлена сравнительная характеристика течения СД1 в зависимости от наличия ИР.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика течения сахарного диабета 1 типа в зависимости от наличия инсулинорезистентности

Показатели	Группа 1 (ИР+), N=81	Группа 2 (ИР-), N=236	χ^2 (p)
Мужчины/женщины	42/39	114/122	0,304 (0,582)
Распространенность избыточного веса (n, %)	46 (56,8)	40 (16,9)	48,418 (<0,001)
Распространенность артериальной гипертензии (n, %)	38 (46,9)	30 (12,7)	41,864 (<0,001)
Холестерин, ммоль/л, Ме, [25;75]	5,5 [4,8;6,3]	4,6 [4,1;5,3]	<0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л, Ме, [25;75]	1,4 [1,2;1,6]	1,5 [1,2;1,7]	0,210
ХС-ЛПНП, ммоль/л, Ме, [25;75]	3,4 [2,8;4,1]	2,7 [2,2;3,3]	<0,001
Примечание: ИР – инсулинорезистентность, N – количество пациентов в каждой группе, Ме – медиана, n – абсолютная частота показателя, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности			

Наличие ИР не влияло на структуру артериальной гипертензии (частота 1 степени, 2 степени и 3 степени): 30 (78,9%)/8 (21,1%)/(0%) соответственно у лиц с ИР и 21 (70,0%)/8 (26,7%)/1 (3,3%) соответственно у лиц без ИР ($\chi^2=1,670$, $p=0,434$).

Отмечена статистически значимая разница в структуре индекса массы тела между пациентами с ИР и без таковой: $\leq 24,9/25,0-29,9/30,0-34,9/35,0-39,9$ кг/м² – 35 (43,2%)/36 (44,4%)/8 (9,9%)/2 (2,5%) и 196 (83,0%)/36 (15,3%)/4 (1,7%)/0 (0%) соответственно ($\chi^2=29,395$, $p<0,001$). Среди пациентов с ИР у 43,2% вес не превышал нормальных значений. При этом лица с ИР и значением индекса массы тела $\leq 24,9$ кг/м² по сравнению с пациентами без ИР с аналогичным индексом массы тела имели более высокие значения медианы показателя окружности талии (соответственно, 81,0 [76,0;86,0] см против 75 [70,5;80,0] см, $p<0,001$), уровня гликированного гемоглобина (соответственно, 11,7 [10,6;12,9] % против 8,9 [7,7;10,1] %), холестерина (соответственно, 5,5 [4,7;6,3] ммоль/л против 4,6 [4,1;5,2] ммоль/л, $p<0,001$), холестерина липопротеидов низкой плотности (соответственно, 3,35 [2,81;4,10] ммоль/л против 2,71 [2,26;3,18] ммоль/л, $p<0,001$), триглицеридов (соответственно, 1,5 [1,2;2,2] ммоль/л против 0,9 [0,7;1,1] ммоль/л, $p<0,001$).

У пациентов с ИР по сравнению с лицами без таковой значительно чаще встречались заболевания артерий нижних конечностей (8 (9,8%) против 7 (2,9%), соответственно, $\chi^2=4,979$, $p=0,027$), нефропатия (38 (46,9%) против 53 (22,4%), соответственно, $\chi^2=16,448$, $p<0,001$), ретинопатия (64 (79,0%) против 138 (58,4%), соответственно, $\chi^2=10,133$, $p=0,002$). При этом наличие ИР не влияло на структуру хронической болезни почек по уровню скорости клубочковой фильтрации: С1/С2/С3аС3б/ С4 - 17 (44,7%)/15 (39,5%)/4 (10,5 %)/2 (5,3%)/0 (0%) соответственно для лиц с ИР и 27 (50,9%)/18 (34,0%)/3 (5,7%)/4 (7,5%)/1 (1,9%) соответственно для лиц без ИР ($\chi^2=1,935$, $p=0,748$) и по уровню альбуминурии (А1, А1, А3): 2 (5,3%)/23 (60,5%)/13 (34,2%), соответственно, для лиц с ИР и 4 (7,6%)/37 (69,8%)/12 (22,6%), соответственно, для пациентов без ИР ($\chi^2=1,543$, $p=0,462$). Также не отмечено влияния ИР на частоту различных стадий ретинопатии: непролиферативная/ препролиферативная/ пролиферативная – 43 (67,2%)/16 (25,0%)/5 (7,8%) соответственно для лиц с ИР и 107 (77,5%)/21 (15,2%)/10 (7,3%) соответственно для лиц без ИР ($\chi^2=2,934$, $p=0,231$). Учитывая, что все случаи заболеваний артерий нижних конечностей представлены стенозами менее 50%, сравнение групп не проводилось. Не отмечено значимой разницы в распространенности дистальной нейропатии между пациентами с ИР и без нее, соответственно, 66 (81,5%) и 167 (70,8%), $\chi^2=3,028$, $p=0,082$.

Сравнительная характеристика пациентов каждого пола с инсулинорезистентностью и без неё

Сравнительная характеристика течения СД1 в зависимости от наличия ИР у мужчин и женщин представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика течения сахарного диабета 1 типа у мужчин и женщин в зависимости от наличия инсулинорезистентности

Показатели	156 мужчин			161 женщина		
	42 пациента с ИР	114 пациентов без ИР	χ^2 (p)	39 пациентов с ИР	122 пациента без ИР	χ^2 (p)
Наследственность по СД2 (n, %)	4 (9,5)	13 (11,4)	0,002 (0,965)	8 (20,5)	10 (8,2)	4,514 (0,034)
Наследственность по избыточному весу (n, %)	19 (45,2)	36 (31,6)	1,946 (0,164)	28 (71,8)	43 (35,2)	14,566 (<0,001)
Курение (n, %)	19 (45,2)	36 (31,6)	1,946 (0,164)	5 (12,8)	15 (12,3)	0,001 (1,000)
Гиподинамия (n, %)	11 (26,2)	4 (3,5)	15,652 (<0,001)	9 (23)	8 (6,6)	6,880 (0,009)
Возраст, лет, Ме, [25;75]	34 [26;38]	28 [22;35]	0,014	34 [25;44]	27 [21;36]	0,002
Возраст дебюта СД1, лет, Ме, [25;75]	15 [11;24]	15 [9;23]	0,530	21 [10;27]	13 [8;20]	0,010
Длительность СД1, годы, Ме, [25;75]	16 [10;23]	12 [7;17]	0,026	16 [11;22]	12 [7;18]	0,074
Холестерин, ммоль/л, Ме, [25;75]	5,3 [4,5;6,4]	4,6 [4,0;5,3]	<0,001	5,6 [4,8; 6,3]	4,7 [4,1;5,4]	<0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л, Ме, [25;75]	1,3 [1,2;1,5]	1,4 [1,2;1,6]	0,218	1,5 [1,3;1,8]	1,5 [1,3;1,8]	0,723
ХС-ЛПНП, ммоль/л, Ме, [25;75]	3,4 [2,8;4,0]	2,8 [2,3;3,3]	<0,001	3,2 [2,9;4,1]	2,7 [2,2;3,2]	<0,001
Альбуминурия, мг/л, Ме, [25;75]	24,2 [8,8;155,8]	9,9 [3,2;15,6]	<0,001	10,9 [5,2;34,9]	8,5 [3,1;21,0]	0,101
КЧИ, М±SD	1,9±0,4	2,3±0,6	<0,001	2,0±0,5	2,5±0,7	<0,001

Продолжение таблицы 4

Показатели	156 мужчин			161 женщина		
	42 пациента с ИР	114 пациентов без ИР	χ^2 (p)	39 пациентов с ИР	122 пациента без ИР	χ^2 (p)
СКФ, мл/мин/1,73м ² , Me, [25;75]	95 [77;107]	107 [95;121]	0,002	94,0 [87;107]	95,5 [82;107]	0,833
Распространенность избыточного веса, (n, %)	24 (57,1)	14 (12,3)	31,135 ($<0,001$)	22 (56,4)	26 (21,3)	15,762 ($<0,001$)
Распространенность АГ (n, %)	20 (47,6)	13 (11,4)	22,013 ($<0,001$)	18 (46,1)	17 (13,9)	16,189 ($<0,001$)
Распространенность нефропатии (n, %)	23 (54,8)	21 (18,4)	18,263 ($<0,001$)	15 (38,5)	32 (26,2)	1,588 (0,208)
Распространенность ретинопатии, (n, %)	34 (81,0)	64 (56,1)	7,063 (0,008)	30 (76,9)	74 (60,7)	2,745 (0,098)
Распространенность нейропатии, (n, %)	34 (81,0)	81 (71,1)	1,084 (0,298)	32 (82,1)	86 (70,5)	1,470 (0,226)

Примечание: ИР – инсулинорезистентность, СД2 – сахарный диабет 2 типа, n – абсолютная частота показателя, Me – медиана, СД1 – сахарный диабет 1 типа, M \pm SD – средняя арифметическая и её стандартное отклонение, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, КЧИ – коэффициент чувствительности к инсулину, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АГ – артериальная гипертензия

Структура артериальной гипертензии по степеням (1, 2 и 3) не различалась ни среди мужчин (16 (80,0%)/4 (20,0%)/0 (0%)), соответственно, с ИР и 10 (76,9%)/2(15,4%)/1 (7,7%), соответственно, без ИР, $\chi^2 = 1,640$, $p=0,440$), ни среди женщин (14 (77,8%)/4 (22,2%)/0 (0%)), соответственно, с ИР и 11 (64,7%)/6 (35,3%)/0 (0%), соответственно, без ИР, $\chi^2 = 0,732$, $p=0,392$). Наличие ИР у мужчин не влияло на структуру хронической болезни почек ни по уровню скорости клубочковой фильтрации: С1/С2/С3а/С3б/С4 – 10 (43,5%)/10 (43,5%)/2 (8,7%)/1 (4,3)/0 (0%) соответственно для лиц с ИР и 14 (66,6%)/6 (28,6%)/1 (4,8%)/0 (0%)/0 (0%) соответственно для лиц без ИР ($\chi^2 = 2,915$, $p=0,405$), ни по уровню альбуминурии: (А1, А1, А3): 0 (0%)/14 (60,9%)/9 (39,1%) соответственно для лиц с ИР и 1 (4,8%)/14 (66,6%)/6 (28,6%) соответственно для пациентов без ИР ($\chi^2 = 1,512$, $p=0,469$). Также не отмечено влияния ИР на частоту различных стадий ретинопатии: непролиферативная/ препролиферативная/ пролиферативная – 20 (58,8%)/11 (32,4%)/3 (8,8%) соответственно для лиц с ИР и 49 (76,6%)/11 (17,2%)/4 (6,2%) соответственно для лиц без ИР ($\chi^2 = 3,473$, $p=0,176$). Учитывая малочисленность пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей, сравнение групп пациентов с ИР и без неё для каждого пола в отдельности не проводилось. У лиц обоего пола с ИР и без неё не отмечено значимой разницы ни в суточной дозе инсулина на килограмм массы тела (0,70 [0,63;0,80] единиц и 0,71 [0,60;0,79] единиц, соответственно, у мужчин, $p=0,680$ и у женщин: 0,73 [0,64;0,82] единиц и 0,70 [0,61;0,80], соответственно, $p=0,336$), ни в дозе пролонгированного инсулина на килограмм массы тела (у мужчин: 0,33 [0,29;0,39] единиц и 0,32 [0,26;0,39] единиц, соответственно, $p=0,271$, у женщин: 0,36 [0,28;0,40] единиц и 0,32 [0,27;0,38] единиц, соответственно, $p=0,069$).

Ассоциации генотипов и аллелей вариантов нуклеотидных последовательностей различных генов с инсулинорезистентностью

Проведен поиск генетических маркеров ИР у взрослых пациентов с СД1, в ходе которого проанализированы ассоциации вариантов нуклеотидных последовательностей различных генов

с ИР у 147 пациентов с СД1. Распределение генотипов и аллелей вариантов нуклеотидных последовательностей исследуемых генов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга.

При сравнении частот аллелей вариантов нуклеотидных последовательностей различных генов между пациентами с ИР и без нее отмечены статистически значимые различия для аллелей *rs3730089* гена регуляторной субъединицы фосфоинозитид-3-киназы 1 типа (*PIK3R1*), при этом рисковым был аллель *A* (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнение частот аллелей вариантов нуклеотидных последовательностей различных генов у пациентов с инсулинорезистентностью и без неё

Ген (вариант нуклеотидной последовательности)	Аллели	ИР+ (49 человек)	ИР- (98 человек)	p (p^{FDR})	ОШ (95%ДИ)
Ген белка-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом гамма (<i>rs1801282</i>), n (%)	<i>C</i>	75 (77)	147 (75)	0,886	0,92
	<i>G</i>	23 (23)	49 (25)	(0,886)	(0,52–1,62)
	<i>N</i>	98	196	-	-
Ген бета-3-адренорецептора (<i>rs4994</i>), n (%)	<i>T</i>	84 (86)	171 (87)	0,856	1,14
	<i>C</i>	14 (14)	25 (13)	(0,886)	(0,56–2,31)
	<i>N</i>	98	196	-	-
Ген регуляторной субъединицы фосфоинозитид-3-киназы 1 типа (<i>rs3730089</i>), n (%)	<i>C</i>	77 (79)	186 (95)	<0,001	5,07
	<i>A</i>	21 (21)	10 (5)	(0,005)	(2,28–11,27)
	<i>N</i>	98	196	-	-
Ген субстрата инсулинового рецептора 1 (<i>rs1801278</i>), n (%)	<i>C</i>	90 (92)	176 (90)	0,726	0,78
	<i>T</i>	8 (8)	20 (10)	(0,886)	(0,33–1,85)
	<i>N</i>	98	196	-	-
Ген 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа (<i>rs12086634</i>), n (%)	<i>T</i>	85 (87)	159 (81)	0,298	0,66
	<i>G</i>	13 (13)	37 (19)	(0,745)	(0,33–1,30)
	<i>N</i>	98	196	-	-

Примечание: ИР+ – наличие инсулинорезистентности, ИР- – инсулинорезистентности нет, n – частота аллеля, p (p^{FDR}) – критерий статистической значимости (положительный коэффициент ложных открытий), ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

В таблице 6 отражены результаты ассоциации генотипов варианта нуклеотидной последовательности *rs3730089* гена *PIK3R1* с ИР у лиц с сахарным диабетом 1 типа в кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и аддитивной моделях.

Таблица 6 – Анализ ассоциации генотипов варианта нуклеотидной последовательности *rs3730089* гена регуляторной субъединицы фосфоинозитид-3-киназы 1 типа с инсулинорезистентностью

Генотип / модель	ИР+, N=49, n (%)	ИР-, N=98, n (%)	ОШ (95%ДИ)	AIC	p (p^{FDR})
Ген регуляторной субъединицы фосфоинозитид-3-киназы 1 типа (<i>rs3730089</i>)					
Кодоминантная					
<i>CC</i>	30 (61,2)	89 (90,8)	1,00	175,5	0,0002 (0,0009)
<i>AC</i>	17 (34,7)	8 (8,2)	6,30 (2,47–16,09)		
<i>AA</i>	2 (4,1)	1 (1)	5,93 (0,52–67,79)		
Доминантная					
<i>CC</i>	30 (61,2)	89 (90,8)	1,00	173,5	<0,0001 (0,0006)
<i>AC</i> и <i>AA</i>	19 (38,8)	9 (9,2)	6,26 (2,56–15,32)		
Рецессивная					
<i>CC</i> и <i>AC</i>	47 (95,9)	97 (99)	1,00	189,7	0,23 (0,3555)
<i>AA</i>	2 (4,1)	1 (1)	4,13 (0,36–46,68)		
Сверхдоминантная					
<i>CC</i> и <i>AA</i>	32 (65,3)	90 (91,8)	1,00	175,8	0,0001 (0,0006)
<i>AC</i>	17 (34,7)	8 (8,2)	5,98 (2,35–15,18)		

Продолжение таблицы 6

Генотип / модель	ИР+, N=49, n (%)	ИР-, N=98, n (%)	ОШ (95% ДИ)	AIC	p (p ^{FDR})
Аддитивная	-	-	4,83 (2,11–11,06)	174,9	0,0001 (0,0006)

Примечание: N - количество пациентов, n – частота генотипа, ИР+ – наличие инсулинорезистентности, ИР- – отсутствие инсулинорезистентности, ОШ (95%ДИ) – отношение шансов и его 95% доверительный интервал, AIC – информационный критерий Акаике, p (p^{FDR}) – критерий статистической значимости (положительный коэффициент ложных открытий)

Доминантная модель является наиболее предпочтительной моделью наследования (Таблица 6). Генотипами риска являются *АС* и *АА* (Таблица 6).

Кроме того, из 104 пациентов с индексом массы тела менее 25 кг/м², которым был проведен молекулярно-генетический анализ (22 человека с ИР и 82 – без ИР) отмечена статистически более высокая частота генотипов *АС* и *АА* варианта нуклеотидной последовательности *rs3730089* гена *PIK3R1* у лиц с ИР - 7 (31,8%) пациентов против 5 (6,1%) пациентов среди лиц без ИР ($\chi^2=8,864$, p=0,003).

Многофакторные модели прогнозирования инсулинорезистентности у мужчин и женщин с сахарным диабетом 1 типа

Следующим этапом нашей работы было создание многофакторных моделей прогнозирования ИР у мужчин и женщин с включением показателей, имевших статистически значимые различия для лиц каждого пола (Таблица 4) с определенной градацией каждого показателя (по результатам ROC-анализа, путем ранжирования по 25 и 75 центилям или с применением известной классификации), а также генотипов варианта нуклеотидной последовательности *rs3730089* гена *PIK3R1* и показателей, входящих в уравнение Dabelea и соавторов (2011).

Так, у мужчин с СД1 наиболее значимыми факторами риска развития ИР являются наличие ожирения, гиподинамия, повышенный уровень триглицеридов и генотип *АС* варианта нуклеотидной последовательности *rs3730089* гена *PIK3R1* (Таблица 7).

Таблица 7 - Модель прогнозирования инсулинорезистентности у мужчин с сахарным диабетом 1 типа

Показатель	Градация показателя	ДК
Возраст, годы	>33	3
	≤33	-2
Длительность сахарного диабета 1 типа, годы	>19	3
Индекс массы тела, кг/м ²	≤24,9	-2
	25,0 - 29,9	5
	≥30,0	12
Окружность талии, см	>84,5	5
	≤ 84,5	-4
Гиподинамия	Да	9
Холестерин, ммоль/л	>4,87	3
	≤4,87	-3
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	>3,22	4
	≤3,22	-3
Триглицериды, ммоль/л	>1,29	6
	≤1,29	-5

Продолжение таблицы 7

Показатель	Градация показателя	ДК
Уровень гликированного гемоглобина, %	>9,4	4
	≤9,4	-5
Генотипы варианта нуклеотидной последовательности <i>rs3730089</i> гена <i>PIK3R1</i>	<i>AC</i>	6
Примечание: ДК - диагностический коэффициент, <i>PIK3R1</i> – ген, кодирующий регуляторную субъединицу фосфоинозитид-3-киназы 1 типа		

У женщин с СД1 наибольший вклад в развитие ИР вносили повышенные уровни триглицеридов и гликированного гемоглобина, ожирение, генотип *AC* варианта нуклеотидной последовательности *rs3730089* гена *PIK3R1* и гиподинамия (Таблица 8).

Таблица 8 - Модель прогнозирования инсулинорезистентности у женщин с сахарным диабетом 1 типа

Показатель	Градация показателя	ДК
Возраст, годы	<22	-3
	>37	3
Возраст дебюта сахарного диабета 1 типа, годы	>20	3
	≤20	-2
Индекс массы тела, кг/м ²	≤24,9	-3
	25,0-29,9	4
	≥30,0	6
Окружность талии, см	>78	5
	≤78	-8
Гиподинамия	Да	5
Наследственность по сахарному диабету 2 типа	Да	4
Наследственная отягощенность по избыточному весу	Нет	-4
	Да	3
Уровень гликированного гемоглобина, %	>9,9	5
	≤9,9	-7
Холестерин, ммоль/л	>4,8	2
	≤4,8	-4
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	>2,83	3
	≤2,83	-4
Триглицериды, ммоль/л	>1,22	7
	≤1,22	-5
Генотипы варианта нуклеотидной последовательности <i>rs3730089</i> гена <i>PIK3R1</i>	<i>AC</i>	6
	<i>CC</i>	-3
Примечание: ДК - диагностический коэффициент, <i>PIK3R1</i> – ген, кодирующий регуляторную субъединицу фосфоинозитид-3-киназы 1 типа		

Многофакторные модели прогнозирования микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета 1 типа с учетом наличия инсулинорезистентности

По результатам одномерной логистической регрессии с расчетом ОШ [95% ДИ] с ИР были ассоциированы нефропатия у мужчин (5,361 [2,481;11,583], $p<0,001$), ретинопатия у мужчин (3,320 [1,413;7,803], $p=0,006$), заболевания артерий нижних конечностей у всех пациентов (3,585 [1,257;10,225], $p=0,017$).

Прогностическая значимость инсулинорезистентности в развитии нефропатии у мужчин превышала таковую для уровня гликированного гемоглобина и уступала лишь наличию ожирения, что отражено в таблице 9.

Таблица 9 – Модель прогнозирования нефропатии у мужчин с сахарным диабетом 1 типа

Показатель	Градация показателя	ДК
Уровень гликированного гемоглобина, %	7,0-9,0	-3
	>9,0	2
Инсулинорезистентность	Нет	-2
	Да	6
Возраст, годы	>33	3
	≤33	-2
Длительность сахарного диабета 1 типа, годы	>15	4
	≤15	-3
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	>3,26	2
Холестерин, ммоль/л	>5,39	4
	≤5,39	-2
Триглицериды, ммоль/л	>1,29	3
	≤1,29	-2
Индекс массы тела, кг/м ²	≥30,0	8
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	≥130	5
	<130	-2
Заболевания артерий нижних конечностей	Да	5
Примечание: ДК – диагностический коэффициент		

В развитии ретинопатии у мужчин значимость инсулинорезистентности превышает таковую для гликированного гемоглобина, что отражено в модели прогнозирования данного осложнения, представленной в таблице 10.

Таблица 10 – Модель прогнозирования ретинопатии у мужчин с сахарным диабетом 1 типа

Показатель	Градация показателя	ДК
Длительность сахарного диабета 1 типа, годы	>10	8
	≤10	-10
Возраст, годы	> 30	2
	≤30	-2
Возраст дебюта сахарного диабета 1 типа, лет	≤15	3
	>15	-2
Альбуминурия, мг/л	20-200	4
	>200	6
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	<90	6
Уровень гликированного гемоглобина, %	<7,65	-3
	7,65-10,5	2
	>10,5	3
Инсулинорезистентность	Да	4
Индекс массы тела, кг/м ²	≥30	6
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	≥130	6
Примечание: ДК – диагностический коэффициент		

Прогностическая значимость ИР для заболеваний артерий нижних конечностей превышала таковую для показателей липидного профиля, курения, что продемонстрировано в модели прогнозирования данного осложнения (Таблица 11).

Таблица 11 – Модель прогнозирования заболеваний артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Показатель	Градация показателя	ДК
Возраст, годы	>33	4
	≤33	-5
Возраст дебюта сахарного диабета 1 типа, лет	>20	4
	≤20	-4
Длительность сахарного диабета 1 типа, годы	>20	3
Курение	Да	2
Гиподинамия	Нет	-2
	Да	7
Индекс массы тела, кг/м ²	≤24,9	-3
	25-29,9	4
	≥30	5
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	≥130	5
	<130	-2
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	<80	-3
Холестерин, ммоль/л	>5,0	2
	≤5,0	-3
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	>3,2	2
	≤3,2	-3
Триглицериды, ммоль/л	>1,29	4
	≤1,29	-3
Инсулинорезистентность	Нет	-2
	Да	3
Примечание: ДК – диагностический коэффициент		

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Низкая чувствительность к инсулину является нередким состоянием при сахарном диабете 1 типа, встречающемся у каждого четвертого взрослого пациента. Наличие инсулинорезистентности ухудшает течение сахарного диабета 1 типа, способствует повышению риска развития микро- и макрососудистых осложнений. Однако в настоящее время унифицированные подходы к диагностике инсулинорезистентности при сахарном диабете 1 типа не разработаны, в связи с чем в реальной клинической практике данное состояние не диагностируется и остается лишь предметом научных исследований. Вместе с тем выявление инсулинорезистентности у пациентов с сахарным диабетом 1 типа открывает новые перспективы в лечении заболевания, направленные на улучшение чувствительности тканей к инсулину.

В связи с этим нами проведен сравнительный анализ ряда уравнений для оценки чувствительности к инсулину. В качестве оптимального рекомендовано уравнение Dabelea и соавторов, определено пороговое значение чувствительности к инсулину для диагностики инсулинорезистентности у мужчин и женщин с сахарным диабетом 1 типа, которое составило 5,02 мг/кг/мин и менее, а также 5,64 мг/кг/мин и менее соответственно. Нами сформированы многофакторные модели прогнозирования инсулинорезистентности, в которую вошли у мужчин возраст старше 33 лет, длительность сахарного диабета 1 типа более 19 лет, гиподинамия, индекс массы тела более или равный 25 кг/м², окружность талии более 84,5 см, уровень холестерина более 4,87 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности более 3,22 ммоль/л, триглицеридов более 1,29 ммоль/л, гликированного гемоглобина выше 9,4%, генотип AC

варианта нуклеотидной последовательности *rs3730089* гена регуляторной субъединицы фосфоинозитид-3-киназы 1 типа, а у женщин – возраст более 37 лет, возраст дебюта сахарного диабета 1 типа более 20 лет, наследственная отягощенность по сахарному диабету 2 типа и избыточному весу, гиподинамия, индекс массы тела 25 кг/м^2 и выше, окружность талии более 78 см, уровень холестерина более 4,8 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности более 2,83 ммоль/л, триглицеридов более 1,22 ммоль/л, гликированного гемоглобина выше 9,9%, генотип *АС* варианта нуклеотидной последовательности *rs3730089* гена регуляторной субъединицы фосфоинозитид-3-киназы 1 типа. Несмотря на то, что избыточный вес/ ожирение являются важными факторами в прогнозировании инсулинорезистентности, развитие данного состояния возможно и у лиц с нормальным весом.

В нашем исследовании доказана роль инсулинорезистентности в развитии микро- и макрососудистых осложнений при сахарном диабете 1 типа. Причем в формировании микрососудистых осложнений прогностическая значимость инсулинорезистентности оказалась выше таковой для гликированного гемоглобина и показателей липидного обмена. Разработанные нами многофакторные модели прогнозирования диабетической нефропатии и ретинопатии, заболеваний артерий нижних конечностей позволяют количественно оценить вероятность развития данных осложнений с использованием рутинных клинических и лабораторных параметров, доступных для врачей любой специальности. Это позволяет персонализировать терапевтическую тактику ведения взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Помимо традиционных рекомендаций по поддержанию нормальной массы тела, увеличению физической активности и коррекции питания, возможными направлениями борьбы с инсулинорезистентностью при сахарном диабете 1 типа может явиться использование различных лекарственных препаратов, влияющих на массу тела, чувствительность к инсулину и другие метаболические показатели, однако для этого требуется проведение дальнейших исследований.

ВЫВОДЫ

1. Для диагностики инсулинорезистентности у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа наиболее высокой чувствительностью и специфичностью характеризовались пороговые значения расчетной чувствительности к инсулину 5,02 мг/кг/мин и менее для мужчин, 5,64 мг/кг/мин и менее для женщин, рассчитанные по уравнению Dabelea и соавторов.
2. Распространенность инсулинорезистентности среди взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа составила 25,6%, в том числе среди мужчин 26,9%, среди женщин – 24,2%.
3. Разработаны многофакторные модели прогнозирования инсулинорезистентности для мужчин и женщин с сахарным диабетом 1 типа:
 - 3.1. Факторами риска инсулинорезистентности у мужчин явились возраст старше 33 лет, длительность сахарного диабета 1 типа более 19 лет, гиподинамия, индекс массы тела более или равный 25 кг/м^2 , окружность талии более 84,5 см, уровень холестерина более 4,87 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности более 3,22 ммоль/л, триглицеридов более 1,29 ммоль/л, гликированного гемоглобина выше 9,4%, генотип *АС* варианта нуклеотидной последовательности *rs3730089* гена регуляторной субъединицы фосфоинозитид-3-киназы 1 типа.
 - 3.2. Для женщин прогностическая модель инсулинорезистентности включала возраст старше 37 лет, возраст дебюта сахарного диабета старше 20 лет, наследственную отягощенность по сахарному диабету 2 типа и избыточному весу, гиподинамию, индекс массы тела более или равный 25 кг/м^2 , окружность талии более 78 см, уровень холестерина более 4,8 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности более 2,83 ммоль/л, триглицеридов более 1,22 ммоль/л, гликированного гемоглобина выше 9,9%, генотип *АС* варианта нуклеотидной последовательности *rs3730089* гена регуляторной субъединицы фосфоинозитид-3-киназы 1 типа.
4. Установлена ассоциация инсулинорезистентности с развитием нефропатии (отношение шансов 5,361) и ретинопатии (отношение шансов 3,320) у мужчин, заболеваний артерий нижних конечностей (отношение шансов 3,585) среди всех пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Разработаны многофакторные модели прогнозирования этих осложнений с учетом наличия

инсулинорезистентности. Для развития диабетической нефропатии и ретинопатии инсулинорезистентность явилась более значимым фактором риска (значение диагностического коэффициента 6 и 4 соответственно), чем уровень гликированного гемоглобина (значение диагностического коэффициента 2 и 3 соответственно). Для прогнозирования заболеваний артерий нижних конечностей значимость наличия инсулинорезистентности (диагностический коэффициент 3) превышала значимость уровней холестерина липопротеидов низкой плотности более 3,2 ммоль/л, холестерина более 5 ммоль/л и курения (диагностический коэффициент каждого из которых составил 2).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем взрослым пациентам с сахарным диабетом 1 типа на этапе специализированной медицинской помощи по результатам клинико-лабораторного обследования рассчитывать чувствительность к инсулину по уравнению Dabelea и соавторов, выявлять инсулинорезистентность на основе пороговых значений данного показателя 5,02 мг/кг/мин и ниже у мужчин, 5,64 мг/кг/мин и ниже у женщин или прогнозировать развитие инсулинорезистентности с использованием разработанной многофакторной модели для оптимизации лечения.
2. Рекомендовать исследование генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена регуляторной субъединицы фосфоинозитид-3-киназы 1 типа у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа для прогнозирования инсулинорезистентности уже в дебюте заболевания, в первую очередь при нормальной массе тела пациента.
3. Рекомендовать использование разработанных многофакторных моделей с учетом наличия инсулинорезистентности для прогнозирования ретинопатии, нефропатии и заболеваний артерий нижних конечностей с целью ранней их профилактики.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В настоящее время инсулинотерапия остается единственным методом лечения сахарного диабета 1 типа. Широко используемые в терапии сахарного диабета 2 типа препараты, влияющие на чувствительность к инсулину, согласно инструкции не имеют показаний к применению у лиц с сахарным диабетом 1 типа. Однако ряд клинических исследований демонстрирует положительный эффект препаратов, в том числе не только метформина, но и агонистов глюкагоноподобного пептида-1, глюкозозависимого инсулилотропного полипептида в отношении веса, липидного обмена и уровня гликемии без выраженных побочных эффектов (Dimitriadis G.D., 2023, Liu Y. et al., 2022, Garg S.K. et al., 2024, Kobayati A., 2022, Phillip M. et al., 2021, Strowig S.M., 2005). Выявление инсулинорезистентности у пациентов с сахарным диабетом 1 типа позволит патогенетически обосновать назначение терапии off-label. Дальнейшего исследования требует изучение эффективности и безопасности вышеуказанных препаратов на более обширных выборках пациентов с учетом наличия инсулинорезистентности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ассоциация нуклеотидной последовательности rs3730089 гена PIK3R1 с дислипидемией при сахарном диабете 1 типа / Р. И. Малиевская, Д. Ш. Авзалетдинова, О. А. Малиевский, О. В. Кочетова // Доктор.Ру. – 2025. – Т. 24, № 4. – С. 30–36.
2. Метаболический синдром при сахарном диабете 1 типа у взрослых / Р. И. Малиевская, Д. Ш. Авзалетдинова, Ю. Г. Насретдинова [и др.] // FOCUS Эндокринология. – 2025. - Т. 6, № 1. – С. 6–12.
3. Поиск генетических маркеров инсулинорезистентности при сахарном диабете 1 типа / Р.И. Малиевская, Д. Ш. Авзалетдинова, О. В. Кочетова, О. А. Малиевский // Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2025. - Т. 14, № 2. - С. 12-19.

4. Распространенность инсулинорезистентности на основе расчетной скорости утилизации глюкозы среди взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа и ее роль в прогнозировании диабетических осложнений / Р. И. Малиевская, Д. Ш. Авзалетдинова, О.А.Малиевский [и др.] // Сахарный диабет. – 2025. – Т. 28, № 3. – С. 214-222.
5. Малиевская, Р. И. Особенности течения сахарного диабета 1-го типа у взрослых пациентов в зависимости от наличия инсулино-резистентности / Р. И. Малиевская, О.А.Малиевский // Казанский медицинский журнал. - 2025. - Т. 106, № 4. - С. 517–525.
6. Валидация расчетного способа определения инсулинорезистентности у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа / Р. И. Малиевская, О. А. Малиевский, А. А. Ильина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2025. – Т. 20, № 3. – С. 24-28.
7. Оценка чувствительности к инсулину и диагностика инсулинорезистентности у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа: св-во о гос. рег. программы для ЭВМ № 2025612990 Рос. Федерация / Малиевская Р. И., Малиевский О. А., Ильина А. А. [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – заявл. 24.01.2025; опубл. 06.02.2025.
8. Факторы риска инсулинорезистентности при сахарном диабете 1 типа у взрослых / Р.И.Малиевская, Д. Ш. Авзалетдинова, П. С. Гусева, А. З. Булгакова, А. М. Абсалямова, Т.В.Моругова // Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия: материалы X (XXXI) Национального диабетологического конгресса с международным участием, Москва, 27–30 мая 2025 г. – М., 2025. – С. 86.
9. Частота ожирения и метаболического синдрома у пациентов с сахарным диабетом 1 типа / Р.И.Малиевская, Д. Ш. Авзалетдинова, Ю. Г. Насретдинова, А. Д. Насыртдинова, И. З. Урманова, Т. В. Моругова // Ожирение и метаболические нарушения: осознанная перезагрузка: сборник тезисов II Международного конгресса, Москва, 10 -12 октября 2024 г. - М., 2024. – С. 113-114.
10. Подходы к диагностике метаболического синдрома у пациентов с сахарным диабетом 1 типа / Р. И. Малиевская, Д. Ш. Авзалетдинова, Ю. Г. Насретдинова, А. Д. Насыртдинова, Т.В. Моругова // Ожирение и метаболические нарушения: осознанная перезагрузка: сборник тезисов II Международного конгресса, Москва, 10-12 октября 2024 г. - М., 2024. - С. 114–115.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ДИ – доверительный интервал
 ДК – диагностический коэффициент
 ИР – инсулинорезистентность
 ОШ – отношение шансов
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 СД – сахарный диабет
 AIC– Akaike information criterion, информационный критерий Акаике
 AUC – Area Under ROC curve – площадь под кривой рабочей характеристики приемника
 J – критерий информативности
 M – Mean, средняя арифметическая
 Me – Median, медиана
 p – критерий статистической значимости
 p^{FDR} - positive False Discovery Rate – положительный коэффициент ложных открытий
 PIK3R1 - phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1, регуляторная субъединица 1 фосфоинозитид-3-киназы
 ROC - Receiver Operating Characteristic – рабочая характеристика приемника
 SD – Standard Deviation, стандартное отклонение