

КЛАСТЕРЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

© И.А. Бондарь¹, О.Ю. Шабельникова²¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск²Новосибирская областная клиническая больница, Новосибирск

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет 2 типа (СД2) является гетерогенным заболеванием. Выделение различных фенотипов СД2 поможет улучшить прогнозирование метаболических нарушений, риска развития осложнений и в перспективе привести к персонализации терапии диабета.

ЦЕЛЬ. Выделить кластеры СД2 у пациентов с различной длительностью диабета с изучением частоты диабетических осложнений и медикаментозной терапии в Новосибирской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование выполнено на базе Диамобиля в период 2013–2017 гг. Кластерный анализ К-средних был проведен у 2805 больных СД2 в возрасте от 44 до 70 лет, с длительностью диабета $7,84 \pm 6,53$ года, проживающих в Новосибирской области, на основе 5 переменных: гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), возраст на момент постановки диагноза, индекс массы тела (ИМТ), уровень С-пептида, пол.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По результатам кластерного анализа пациенты были отнесены к трем кластерам: кластер 1 был представлен 1003 пациентами (35,7%) с сохраненной функцией β -клеток (уровень С-пептида $765,18 \pm 161,9$ нмоль/л), возрастом постановки диагноза СД2 $51,72 \pm 8,29$ года и ИМТ $33,50 \pm 5,74$ кг/м²; мужской пол в этом кластере был ассоциирован с более высоким риском развития диабетической нефропатии, по сравнению с женщинами, на 27%. Кластер 2 состоял из 432 пациентов (15,4%) с повышенной функцией β -клеток (уровень С-пептида $1765,10 \pm 253,08$ нмоль/л), возраст на момент постановки диагноза у больных СД2 был больше — $52,91 \pm 7,75$ года, больные имели более высокий ИМТ ($35,64 \pm 7,21$ кг/м²) и более высокий уровень диастолического АД, раннее развитие диабетической ретинопатии, нефропатии и полинейропатии и лучший ответ на терапию метформином и комбинированную терапию метформином и сульфонилмочевинной. Кластер 3 был представлен 1370 пациентами (48,8%) со сниженной функцией β -клеток (уровень С-пептида $294,99 \pm 146,69$ нмоль/л), в этом кластере возраст на момент постановки диагноза СД2 был меньше — $49,63 \pm 8,32$ года, больные имели более низкий ИМТ ($33,09 \pm 6,36$ кг/м²) и отличались более длительным течением диабета, высоким уровнем глюкозы натощак; мужской пол был ассоциирован с более высоким риском развития диабетической нефропатии (на 26%) по сравнению с женщинами; первой линией терапии была инсулинотерапия у 52,8% больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проведенное исследование у больных СД2 с различной длительностью заболевания подтвердило возможность применения кластерного анализа для выделения фенотипов СД2 в российской популяции с использованием пяти переменных (HbA_{1c} , возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, уровень С-пептида, пол). Высокая частота раннего развития диабетической полинейропатии, нефропатии и ретинопатии была выявлена в кластере с повышенной функцией β -клеток, а мужской пол являлся дополнительным фактором риска диабетической нефропатии и полинейропатии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; кластеры; фенотип; осложнения диабета; инсулинорезистентность; уровень С-пептида

TYPE 2 DIABETES CLUSTERS IN THE NOVOSIBIRSK REGION

© Irina A. Bondar¹, Olesya Y. Shabelnikova²¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia²Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a heterogeneous disease. Determination of different T2DM phenotypes will improve the prediction of metabolic disorders, the risk of complications and individual diabetes therapy.

AIM: To identify clusters of T2DM in patients with different duration of diabetes with a study of the frequency of diabetic complications and drug therapy in the Novosibirsk region.

MATERIALS AND METHODS: The study was carried out at Diamodul in the period 2013–2017 in the Novosibirsk region. K-means cluster analysis was performed in 2805 T2DM patients aged 44 to 75 years with a duration of diabetes of 7.84 ± 6.53 years based on 5 variables — HbA_{1c} , age at diagnosis, BMI, C-peptide, sex.

RESULTS: Cluster analysis identified three clusters: cluster 1 in 1003 patients (35.7%) with preserved β -cell function, age of T2DM diagnosis 51.72 ± 8.29 years and BMI 33.50 ± 5.74 kg/m², in men there was a 27% higher risk of developing diabetic nephropathy compared to women. Cluster 2 in 432 patients (15.4%) with increased function of β -cells, the age

of diagnosis of T2DM was older — 52.91 ± 7.75 years, patients had a higher BMI of 35.64 ± 7.21 kg/m² and more high diastolic blood pressure, earlier development of diabetic retinopathy, nephropathy and polyneuropathy, and better response to metformin therapy and combined therapy with metformin and sulfonylurea. Cluster 3 in 1370 patients (48.8%) with reduced function of β -cells, the age of diagnosing T2DM was younger — 49.63 ± 8.32 years, patients had a lower BMI of 33.09 ± 6.36 kg/m² and had longer diabetes, high fasting glucose levels, males were associated with a higher risk of developing diabetic nephropathy (by 26%) compared with women, the first line of therapy was insulin therapy in 52.8% of patients.

CONCLUSION: The conducted study in T2DM patients with different duration of diabetes confirmed the possibility of using cluster analysis to identify phenotypes of T2DM in the Russian population by five variables (HbA_{1c} , age at the time of diagnosis, BMI, C-peptide, gender). A high incidence of early development of diabetic polyneuropathy, nephropathy and retinopathy was revealed in a cluster with increased function of β -cells, male gender was risk factor for diabetic nephropathy and polyneuropathy.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; clusters; phenotype; complications of diabetes mellitus; insulin resistance; C-peptide

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является гетерогенным заболеванием, и в клинической практике могут встречаться пациенты как с преобладающим фенотипом инсулинорезистентности, но с достаточным резервом β -клеток, так и те, кому может потребоваться лечение инсулином на ранних стадиях своего заболевания. Об этом свидетельствуют многочисленные исследования, направленные на систематизацию и определение различных фенотипов СД2 для лучшего понимания и прогнозирования метаболических нарушений и развития осложнений, что в перспективе может привести к индивидуализированному лечению диабета [1]. Впервые Ahlqvist E. и соавт. на основе данных Датского регистра предложили использование кластерного анализа для выделения отдельных фенотипов СД2 [2]. Большинство последующих исследований было направлено на воспроизведение выделенных кластеров СД2 на основе пяти общих клинических переменных, которые включали гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), индекс массы тела (ИМТ), возраст на момент постановки диагноза и оценки индексов НОМА-IR и НОМА-B [3, 4]. Китайскими, американскими, японскими и рядом европейских и индийских авторов были определены и воспроизведены пять кластеров: кластер 1 — аутоиммунный диабет, кластер 2 — тяжелый диабет с дефицитом инсулина, кластер 3 — тяжелый инсулинорезистентный диабет, кластер 4 — легкий диабет, связанный с ожирением, кластер 5 — легкий диабет пожилых [5–7]. Однако только китайские исследователи включали пациентов с различной длительностью СД2 [4], в то время как большинство других исследований выполнено на пациентах с недавно выявленным диабетом [2, 5–7], что может являться ограничением данного метода для расширения возможной области применения. В Российской Федерации подобных исследований не было. А использование индексов НОМА-IR и НОМА-B при длительном СД2, особенно в группе больных, получающих инсулинотерапию, также имеет ограничения и может влиять на конечный результат при выделении кластеров. В связи с этим поиск клинических переменных, которые можно было бы использовать для выделения кластеров СД2 при различной длительности диабета независимо от инсулинотерапии, отражающих функциональное состояние β -клеток, для российской популяции является актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выделить кластеры СД2 у пациентов с различной длительностью диабета с изучением частоты диабетических осложнений и медикаментозной терапии в Новосибирской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование выполнено на базе Диамобиля ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (главный врач — Юданов А.В.).

Время исследования. Исследование выполнено в период с апреля 2013 по ноябрь 2017 гг.

Исследуемые популяции

Всего были обследованы 4022 больных СД, проживающих в Новосибирской области. Кластерный анализ К-средних проведен у 2805 больных СД2.

Критерии включения: больные СД2 в возрасте от 18 до 70 лет. Верификацию диагноза СД2 проводили в соответствии с критериями Комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения по СД (1999) и Алгоритмами оказания специализированной помощи больным сахарным диабетом, 10-й выпуск, 2021 г. [8].

Критерии исключения: СД 1 типа, наличие антител к β -клеткам и/или антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GADA), беременность, другие типы диабета, наличие у пациента онкологических заболеваний, сердечной недостаточности функциональных классов 3–4 в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, хронической болезни почек 4–5 стадии, лечение кортикостероидами или эстрогенами, алкоголизм, наркомания, деменция или серьезные психические расстройства, острые воспалительные заболевания.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Кластерный анализ К-средних был проведен у 2805 больных СД2, проживающих в Новосибирской области, на основе 5 переменных — HbA_{1c} , возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, уровень С-пептида, пол. Процесс очистки данных состоял из нескольких этапов. Исключались пациенты с отсутствующей информацией.

При анализе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) исключались пациенты, у которых развитие ССЗ предшествовало началу СД2.

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное когортное одноцентровое неконтролируемое исследование с ретроспективным анализом во время выездов Диамобиля в районы Новосибирской области.

Описание медицинского вмешательства

Все лечебные и диагностические вмешательства являлись частью рутинной врачебной практики.

Методы

Больные проходили полное клинико-лабораторное обследование, которое включало осмотр эндокринологом, офтальмологом, кардиологом, неврологом. Диагностика осложнений проводилась в соответствии с Алгоритмами оказания специализированной помощи больным сахарным диабетом, 10-й выпуск, 2021 г. [8]. Для диагностики периферической нейропатии использовали шкалу признаков, составляющих так называемый нейропатический дисфункциональный счет — НДС (Neuropathy Disability Score). Проводили оценку тактильной, болевой, температурной чувствительности, каждому виду чувствительности присваивались баллы в зависимости от выявленного уровня нарушения чувствительности: нет нарушений — 0 баллов, основание пальцев — 1 балл, середина стопы — 2 балла, лодыжки — 3 балла, середина голени — 4 балла, колено — 5 баллов. Для количественной оценки вибрационной чувствительности, исследованной с помощью камертона, использовали алгоритм оценки вибрационной чувствительности: при пороге вибрационной чувствительности на 1 пальце ≥ 7 УЕ, на лодыжке ≥ 7 УЕ — 0 баллов, на 1 пальце 6–5 УЕ, на лодыжке ≥ 7 УЕ — 1 балл, на 1 пальце 0–4 УЕ, на лодыжке 6–5 УЕ — 2 балла, на 1 пальце 0–4 УЕ, на лодыжке 0–4 УЕ — 3 балла, на 1 пальце 0 УЕ, на лодыжке 0–4 УЕ — 4 балла, на 1 пальце 0 УЕ, на лодыжке 0 УЕ — 5 баллов. Количественная оценка коленных и ахилловых рефлексов производилась следующим образом: без патологии — 0 баллов, рефлекторный ответ снижен (неадекватный рефлекс) — 1 балл, рефлекторный ответ отсутствует — 2 балла. Сумма средних значений каждого вида чувствительности и сумма значений каждого из четырех рефлексов составляли шкалу НДС. Количество баллов по шкале НДС от 0 до 4 баллов свидетельствовало об отсутствии либо наличии у пациента начальных признаков периферической сенсомоторной нейропатии; НДС от 5 до 13 баллов соответствовал умеренно выраженной нейропатии, НДС ≥ 14 баллов — выраженной периферической полинейропатии, позволяющей отнести пациента к группе риска развития синдрома диабетической стопы. Во время выезда Диамобиля у пациентов осуществлялся забор биоматериала: крови на исследование HbA_{1c} и биохимических параметров (глюкоза, креатинин, холестерин общий, триглицериды, липопротеиды высокой и низкой плотности, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), инсулин, С-пептид) и мочи на микроальбуминурию. Все биообразцы доставлялись в сертифицированную лабораторию ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая

больница». Наличие фиброза печени оценивали по коэффициенту АСТ/АЛТ. Нормальным считали значение менее 0,8, значение более 1 свидетельствовало о выраженном фиброзе печени. Биохимические исследования, уровни инсулина, С-пептида выполняли на автоматическом анализаторе Immulite 2000. Исследование HbA_{1c} проводили на автоматическом анализаторе для определения HbA_{1c} D-10 фирмы BIO-RAD методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью наборов D-10 Reorder Pack, 400 Test (производства BIO-RAD LABORATORIES).

Статистический анализ

Кластерный анализ К-средних был проведен у 2805 больных СД2 на основе 5 переменных — HbA_{1c}, возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, уровень С-пептида, пол. Все данные были масштабированы до среднего значения нулевой и единичной дисперсии перед кластеризацией. Для формирования гипотезы о количестве возможных кластеров предварительно проводили иерархический анализ на случайно отобранных выборках (с небольшим количеством случаев). На основе проведенного иерархического анализа была сформирована гипотеза о 3 фенотипах, что в последующем в соответствии с алгоритмом Hartigan J.A., Wong M.A. и с учетом большого количества случаев в нашей выборке позволило применить кластерный анализ методом К-средних (K-Means Cluster Analysis).

Для описательной статистики между группами для категориальных переменных использовали χ^2 . Для количественных переменных при нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD). Для оценки межгрупповых различий использовался непараметрический метод Крускала-Уоллиса. Для анализа времени развития диабетических осложнений использовали анализ Каплана-Мейера. Для оценки связи между осложнениями диабета и кластерами с учетом гендерной стратификации использовали регрессию Кокса (относительный риск (ОР) (95% доверительный интервал (ДИ)). Критический уровень значимости принимали равным 0,05. Для статистической обработки использован пакет статистики SPSS 13.0.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол №52 от 19.03.2013). Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основываясь на клинических характеристиках, пациентов отнесли к трем кластерам: кластер 1 был представлен 1003 пациентами (35,7%) с сохраненной функцией β -клеток (уровень С-пептида $765,18 \pm 161,9$ нмоль/л), в возрасте на момент постановки диагноза СД2 $51,72 \pm 8,29$ года и ИМТ $33,50 \pm 5,74$ кг/м². Кластер 2 состоял из 432 пациентов (15,4%) с повышенной функцией β -клеток (уровень С-пептида $1765,10 \pm 253,08$ нмоль/л), более старшего возраста на момент постановки диагноза СД2 — $52,91 \pm 7,75$ года и с высоким ИМТ — $35,64 \pm 7,21$ кг/м². Кластер 3 представлен 1370 пациентами (48,8%) со сниженной функцией β -клеток (уровень С-пептида $294,99 \pm 146,69$ нмоль/л),

более раннего возраста на момент постановки диагноза — $49,63 \pm 8,32$ года и с меньшим ИМТ — $33,09 \pm 6,36$ кг/м². Общая характеристика популяции и клинические данные обследованных больных СД2 представлены в табл. 1.

Каждый из кластеров имел свои клинические особенности. Так, кластер 2 (с повышенной функцией β -клеток) достоверно отличался большей частотой больных мужского пола (34,7% против 22,7% при кластере 1 и 19,0% при кластере 3, $p < 0,001$), меньшей длительностью диабета ($5,49 \pm 5,23$ года, $p < 0,001$), более низкими показателями глюкозы крови натощак ($8,11 \pm 2,06$ ммоль/л, $p < 0,001$) и более высоким уровнем диастолического артериального давления (ДАД) ($91,48 \pm 12,18$ мм рт. ст., $p = 0,024$). В кластере 3 (со сниженной функцией β -клеток) отмечалась наибольшая длительность диабета ($9,36 \pm 6,84$ лет, $p < 0,001$), высокий уровень глюкозы натощак ($9,18 \pm 3,16$ ммоль/л, $p < 0,001$), более низкий уровень ДАД ($89,7 \pm 12,13$ мм рт. ст., $p = 0,024$) по сравнению с кластерами 1 и 2. Кластер 1 (с сохраненной функцией β -клеток) имел промежуточные показатели. Статистически значимых различий по уровню липидов, функции печени и индексу фиброза печени в изучаемых кластерах выявлено не было (табл. 1).

При анализе частоты микрососудистых осложнений и времени до их развития отмечено, что в кластере 3 (со сниженной функцией β -клеток) была самая высокая

частота осложнений (диабетической полинейропатии — 51,2% по сравнению с кластером 1 (34,4%) и кластером 2 (14,4%); диабетической нефропатии — 48,4% по сравнению с кластером 1 (34,3%) и кластером 2 (17,3%); диабетической ретинопатии — 50,2% по сравнению с кластером 1 (34,6%) и кластером 2 (15,3%)), данные различия не достигали уровня статистической значимости и могли быть объяснены большей длительностью диабета. При анализе времени до развития микрососудистых осложнений выявлено, что значимо раньше диабетические осложнения (полинейропатия, нефропатия и ретинопатия) развивались в кластере 2 (с повышенной функцией β -клеток) по сравнению с кластерами 1 и 3: нейропатия через $5,52 \pm 5,08$ года против $6,48 \pm 5,91$ года в кластере 1 и $9,48 \pm 6,97$ года в кластере 3; нефропатия через $5,84 \pm 5,81$ года против $6,9 \pm 6,31$ года в кластере 1 и $9,52 \pm 7,04$ года в кластере 3; ретинопатия через $5,38 \pm 4,80$ года против $6,33 \pm 5,88$ года в кластере 1 и $9,25 \pm 6,76$ года в кластере 3) (табл. 2).

При анализе времени развития диабетической нефропатии, нейропатии и ретинопатии методом Каплана-Майера также было подтверждено, что при кластере 2 по сравнению с кластерами 1 и 3 раньше развиваются диабетическая нефропатия ($\chi^2 = 26,645$; $p = 0,0001$), диабетическая нейропатия ($\chi^2 = 8,489$; $p = 0,014$) и диабетическая ретинопатия ($\chi^2 = 6,833$; $p = 0,033$) (рис. 1).

Таблица 1. Характеристика больных сахарным диабетом 2 типа выделенных кластеров

Параметр N	Кластер 1 1003	Кластер 2 432	Кластер 3 1370	P
Мужчины, n (%)	228 (22,7)	150 (34,7)	260 (19,0)	<0,001
Женщины, n (%)	775 (77,3)	282 (65,3)	1110 (81,0)	
Возраст, лет	$58,4 \pm 7,06$	$58,4 \pm 6,79$	$58,97 \pm 6,75$	0,100
Длительность СД2, лет	$6,78 \pm 6,09^*$	$5,49 \pm 5,23^*$	$9,36 \pm 6,84^*$	<0,001
Возраст дебюта СД2, лет	$51,7 \pm 8,2^{9*}$	$52,9 \pm 7,75^*$	$49,6 \pm 8,32^*$	<0,001
ИМТ	$33,5 \pm 5,74^*$	$36,6 \pm 7,21^*$	$33,1 \pm 6,36^*$	<0,001
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	$8,40 \pm 2,84^*$	$8,11 \pm 2,76^*$	$9,18 \pm 3,16^*$	<0,001
HbA _{1c} , %	$8,49 \pm 2,01$	$7,72 \pm 2,22$	$8,74 \pm 2,11$	0,036
САД, мм рт. ст.	$148,1 \pm 21,4$	$149,6 \pm 21,3$	$149,3 \pm 21,7$	0,344
ДАД, мм рт. ст.	$90,1 \pm 11,9^*$	$91,5 \pm 12,2^*$	$89,7 \pm 12,13^*$	0,024
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	$75,2 \pm 16,7$	$74,2 \pm 17,1$	$75,2 \pm 16,6$	0,487
Мочевая кислота, мкмоль/л	$300,5 \pm 79,3$	$295,4 \pm 81,6$	$299,6 \pm 79,3$	0,526
МАУ, мг/л	$35,1 \pm 88,1$	$37,5 \pm 113,0$	$39,8 \pm 124,1$	0,601
С-пептид, нмоль/л	$765,2 \pm 161,9^*$	$1765,1 \pm 253,1^*$	$295,0 \pm 146,7^*$	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	$5,83 \pm 1,70$	$5,94 \pm 1,49$	$5,87 \pm 1,41$	0,436
Триглицериды, ммоль/л	$2,22 \pm 1,71$	$2,29 \pm 1,84$	$2,25 \pm 1,69$	0,789
ЛПВП, ммоль/л	$1,18 \pm 0,31$	$1,20 \pm 0,34$	$1,20 \pm 0,40$	0,334
ЛПНП, ммоль/л	$3,21 \pm 0,88$	$3,32 \pm 1,03$	$3,26 \pm 1,15$	0,184
АЛТ, Ед/л	$25,1 \pm 23,4$	$25,2 \pm 18,9$	$24,6 \pm 18,4$	0,835
АСТ, Ед/л	$23,5 \pm 16,4$	$23,2 \pm 13,2$	$23,1 \pm 16,0$	0,874
Соотношение АСТ/АЛТ	$3,56 \pm 0,92$	$3,67 \pm 1,10$	$3,58 \pm 0,86$	0,119

Примечание: СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, МАУ — микроальбуминурия, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза
*статистическая значимость различий: непараметрический метод Kruskal–Wallis test.

Таблица 2. Частота осложнений и время до развития осложнения у больных сахарным диабетом 2 типа выделенных кластеров

Параметр	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	P
N	1003	432	1370	
Нейропатия, n (%)	467 (34,4)	196 (14,4)	695 (51,2)	0,052
Общий балл по шкале НДС, ед	5,65±5,67	5,67±5,70	6,20±6,10	0,177
Время до развития нейропатии, лет	6,48±5,91	5,52±5,08	9,48±6,97	<0,001
Нефропатия (ХБП), n (%)	310 (34,3)	157 (17,3)	438 (48,4)	0,123
Время до развития нефропатии, лет	6,90±6,31	5,84±5,81	9,52±7,04	<0,001
Ретинопатия, n (%)	290 (34,6)	128 (15,3)	421 (50,2)	0,628
Время до развития ретинопатии, лет	6,33±5,88	5,38±4,80	9,25±6,76	<0,001

Примечание: НДС — нейропатический дисфункциональный счет, ХБП — хроническая болезнь почек.

*статистическая значимость различий: непараметрический метод Kruskal-Wallis test.

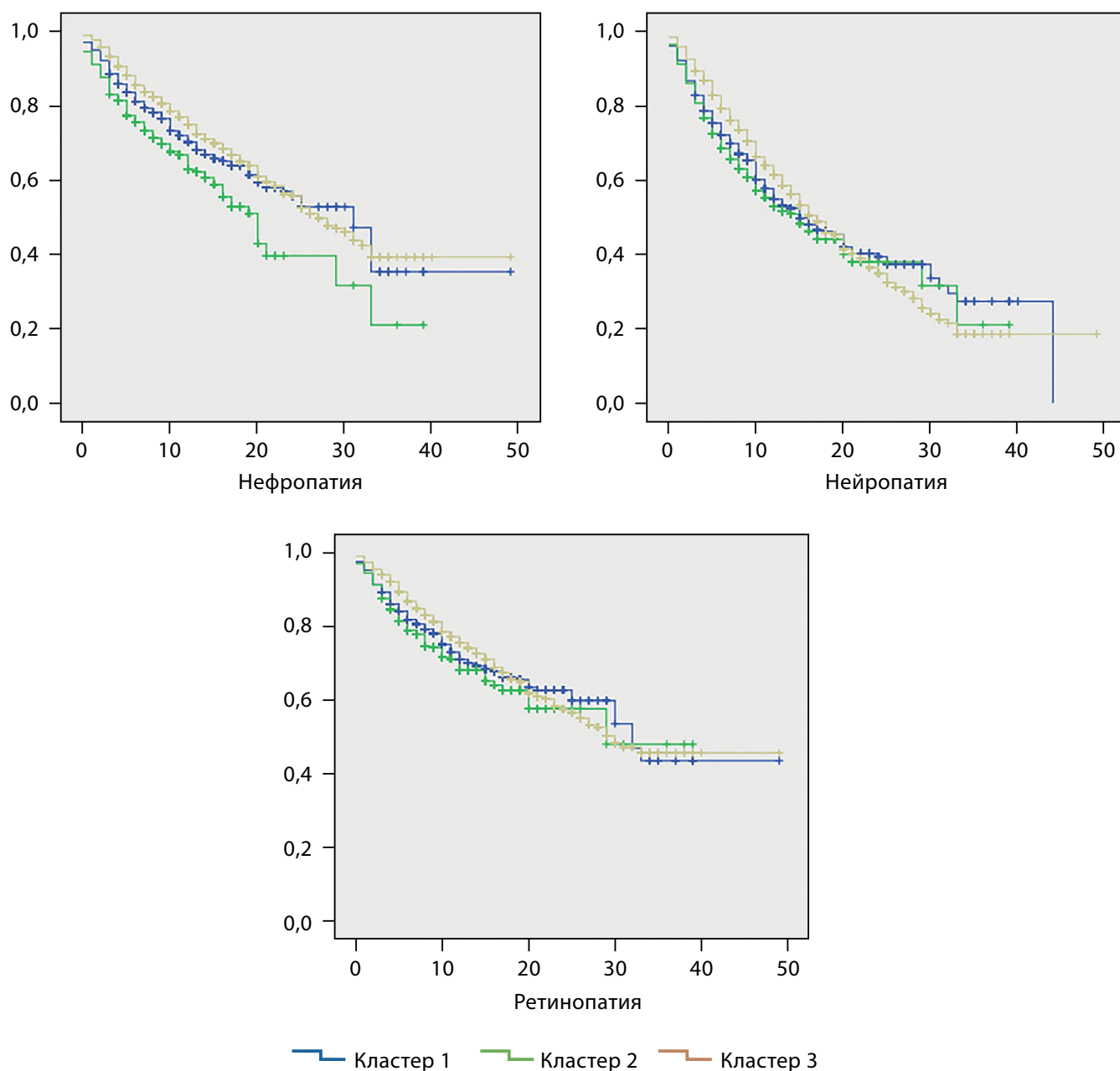


Рисунок 1. Время до развития диабетической нефропатии, нейропатии и ретинопатии при различных кластерах сахарного диабета 2 типа (кривая Каплана–Майера).

Ось X — время в годах (от момента диагностики СД до момента верификации осложнения), ось Y — доля пациентов без осложнений, где 1,0 осложнения нет.

Значимых различий частоты макрососудистых осложнений между кластерами не отмечено. Частота ишемической болезни сердца в кластере 1 регистрировалась в 19,1%, в кластере 2 — 17,6%, в кластере 3 — 19,5% случаев ($p=0,680$), инфаркт миокарда в кластере 1 был у 7,0%, в кластере 2 — у 8,3% и у 7,2% пациентов в кластере 3 ($p=0,645$), цереброваскулярные заболевания — в 6,9, 5,8 и 7,5% случаев в кластерах 1, 2 и 3 соответственно ($p=0,459$), частота хронической сердечной недостаточности в кластере 1 составила 21,8%, в кластере 2 — 18,7%, в кластере 3 — 22,9% ($p=0,188$).

Нами была изучена связь между осложнениями диабета и кластерами с учетом гендерной стратификации. Было установлено, что в кластере 1 (с сохраненной функцией β -клеток) риск развития диабетической нефропатии был ниже у женщин по сравнению с мужчинами (ОР (95% ДИ): 0,724 (0,530–0,988); $p=0,041$), а в кластере 3 (со сниженной функцией β -клеток)

риск развития диабетической нейропатии (ОР (95% ДИ): 0,735 (0,560–0,965); $p=0,026$) был ниже у женщин по сравнению с мужчинами. Риск развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, цереброваскулярной болезни и хронической сердечной недостаточности не зависел от пола при различных кластерах СД2 (табл. 3).

При сравнении ответа на сахароснижающую терапию, которую оценивали по достижению целевого уровня HbA_{1c} (менее 7,0%) в различных кластерах СД2, было отмечено, что в кластере 2 (с повышенной функцией β -клеток) значимо чаще регистрировался хороший ответ на монотерапию метформином (МФ) (17,8% по сравнению с кластером 1 (с сохраненной функцией β -клеток) — 16,2% и кластером 3 (со сниженной функцией β -клеток) — 10,4% ($p<0,0001$)); на монотерапию препаратами сульфонилмочевины (СМ) (7,9% по сравнению с кластером 1 — 6,1% и кластером 3 — 2,3% ($p<0,0001$));

Таблица 3. Риск развития осложнений в различных кластерах с учетом пола

Осложнение	Кластер 1		ОР (95%ДИ)	P
	Мужчина (n=228)	Женщина (n=775)		
Нейропатия, n (%)	119 (52,2)	348 (44,9)	0,747 (0,555–1,004)	0,052
Нефропатия, n (%)	83 (36,4)	227 (29,3)	0,724 (0,530–0,988)	0,041
Ретинопатия, n (%)	73 (32,0)	217 (28,0)	0,826 (0,600–1,136)	0,240
ИБС, n (%)	49 (21,5)	143 (18,5)	0,827 (0,574–1,190)	0,305
ИМ, n (%)	16 (7,0)	54 (7,0)	0,992 (0,556–1,770)	0,979
ЦВБ, n (%)	19 (8,3)	50 (6,5)	0,759 (0,438–1,315)	0,324
ХСН, n (%)	50 (21,9)	169 (21,8)	1,007 (0,705–1,439)	0,968

Осложнение	Кластер 2		ОР (95% ДИ)	P
	Мужчина (n=150)	Женщина (n=282)		
Нейропатия, n (%)	65 (43,3)	131 (46,5)	1,134 (0,761–1,690)	0,535
Нефропатия, n (%)	60 (40,0)	97 (34,4)	0,786 (0,523–1,184)	0,249
Ретинопатия, n (%)	41 (27,3)	87 (30,9)	1,186 (0,765–1,840)	0,446
ИБС, n (%)	27 (18,0)	49 (17,4)	0,958 (0,571–1,608)	0,871
ИМ, n (%)	10 (6,7)	26 (9,2)	1,422 (0,666–3,034)	0,361
ЦВБ, n (%)	7 (4,7)	18 (6,4)	1,393 (0,568–3,414)	0,467
ХСН, n (%)	35 (23,3)	46 (16,3)	1,561 (0,954–2,556)	0,075

Осложнение	Кластер 3		ОР (95% ДИ)	p
	Мужчина (n=260)	Женщина (n=1110)		
Нейропатия, n (%)	148 (56,9)	547 (49,3)	0,735 (0,560–0,965)	0,026
Нефропатия, n (%)	86 (33,1)	352 (31,7)	0,940 (0,705–1,253)	0,671
Ретинопатия, n (%)	82 (31,5)	339 (30,5)	0,954 (0,713–1,277)	0,754
ИБС, n (%)	61 (23,5)	206 (18,6)	0,743 (0,537–1,028)	0,072
ИМ, n (%)	23 (8,8)	75 (6,8)	0,747 (0,458–1,216)	0,239
ЦВБ, n (%)	26 (10,0)	77 (6,9)	0,671 (0,421–1,070)	0,092
ХСН, n (%)	57 (21,9)	1033 (23,2)	0,932 (0,673–1,290)	0,671

Примечание. Регрессионный анализ Кокса. ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 4. Сравнение применения препаратов в различных кластерах сахарного диабета 2 типа

Препарат	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	P
N	1003	432	1370	
МФ				
хороший ответ, n (%)	162 (16,2)*	77 (17,8)*	143 (10,4)*	<0,001
плохой ответ, n (%)	105 (10,5)*	54 (12,5)*	112 (8,2)*	
СМ				
хороший ответ, n (%)	61 (6,1)*	34 (7,9)*	31 (2,3)*	<0,001
плохой ответ, n (%)	145 (14,5)*	50 (11,6)*	365 (26,6)*	
МФ+СМ				
хороший ответ, n (%)	132 (13,2)*	61 (14,1)*	85 (6,2)*	<0,001
плохой ответ, n (%)	375 (37,4)*	151 (35,0)*	508 (37,1)*	
Только инсулинотерапия, n (%)	103 (10,3)*	4 (0,9)*	723 (52,8)*	<0,001

Примечание: МФ — метформин, СМ — производные сульфонилмочевины.

*статистическая значимость различий: непараметрический метод Kruskal–Wallis test.

на комбинированную терапию МФ и СМ (14,1% по сравнению с кластером 1 — 13,2% и кластером 3 — 6,2% ($p<0,0001$)). Частота назначения инсулина была значимо выше в кластере 3 (со сниженной функцией β -клеток) — 22,6% (в кластере 1 — 3,8%, в кластере 2 — 0,7% ($p<0,0001$)); достоверно чаще в кластере 3 терапией первой линии была инсулинотерапия — 52,8% против 10,3% в кластере 1 и 0,9% в кластере 2 (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Клиническая характеристика обследованных нами больных согласуется с данными других эпидемиологических исследований [9] и отражает в целом популяцию больных СД2, что в определенной степени позволяет экстраполировать полученные нами результаты на целевую популяцию.

Сопоставление с другими публикациями

Проведенное исследование, включившее 2085 больных СД2 с различной длительностью заболевания, подтвердило возможность использования кластерного анализа для выделения фенотипов СД2 на российской популяции. Однако в отличие от предложенных Ahlqvist E. переменных: HbA_{1c} , ИМТ, возраст на момент постановки диагноза и оценки индексов НОМА-IR и НОМА-B [2], мы использовали HbA_{1c} , возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, уровень С-пептида, пол. Выбор в качестве переменной уровня С-пептида, а не индексов НОМА-IR и НОМА-B был продиктован особенностями включенной в исследование популяции с различной длительностью диабета и инсулинотерапией. Аналогично нашей работе Pigeure M. и соавт. при проведении кластерного анализа в когорте больных, участвовавших в исследовании ORIGIN, где пациенты получали только инсулинотерапию, использовали в качестве переменных уровень С-пептида, возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, HbA_{1c} , антитела GADA. Этим авторам удалось воспроизвести 5 кластеров: кластер 1 — аутоиммунный диабет, кластер 2 — тяжелый диабет с дефицитом инсулина, кластер 3 — тяжелый инсулинорезистентный диабет, кластер 4 — легкий диабет, связанный с ожирением, кластер 5 — легкий диабет пожилых [10].

Так, как в данном исследовании исключались пациенты старше 70 лет и больные СД при наличии антител к GADA, нами были выделены три кластера: кластер 1 с сохраненной функцией β -клеток встречался в 35,7% случаев и соответствовал ранее описанному кластеру с легким диабетом и ожирением, наши данные были такими же, как в исследовании Zou X. и соавт., — 38% [4]. Кластеру с выраженной инсулинорезистентностью в нашей работе соответствовал кластер 2 с повышенной функцией β -клеток, который был у 15,4% пациентов, что было сопоставимо с данными Pigeure M. и соавт. — 13% [10]. Кластеру тяжелого инсулинодефицитного диабета соответствовал кластер 3 со сниженной функцией β -клеток, который регистрировался нами в 48,8%, что было значительно чаще, чем в исследовании Pigeure M., — 23% [10]. Этот факт можно объяснить большей длительностью диабета у наших пациентов. Таким образом, для пациентов с длительным диабетом, независимо от получаемой терапии, для стратификации и определения фенотипа в качестве одной из переменных можно использовать уровень С-пептида, что расширяет возможности данного метода в клинической практике. Два ранее описанных кластера — аутоиммунного диабета и легкого диабета пожилых [2, 10] — нами не были определены, так как эти больные исключались из исследования.

Было установлено, что кластер с повышенной функцией β -клеток, так же, как и в других исследованиях, ассоциирован с более ранним развитием нефропатии [4–7, 10, 11]. Описанная Xing L. и соавт. [11] высокая частота поражения почек при СД2 у мужчин [11] нами выявлена только в кластере с сохраненной функцией β -клеток и составила 36,4%, у женщин — 29,3%, риск развития нефропатии в этом кластере у мужчин был выше на 27% по сравнению с женщинами (ОР (95% ДИ): 0,724 (0,530–0,988); $p=0,041$). В кластере с повышенной функцией β -клеток, так же, как и в работе немецких авторов [10], установлено более раннее развитие диабетической нейропатии. При этом в кластере со сниженной функцией β -клеток частота нейропатии была выше у мужчин — 56,9% по сравнению с женщинами — 49,3%, а риск развития нейропатии в данном кластере у мужчин был выше на 26% (ОР (95% ДИ): 0,735 (0,560–0,965); $p=0,026$) по сравнению с женщинами. В отличие от Pigeure M. и соавт., которыми не выявлено различий в частоте развития диабетической ретинопатии при

различных кластерах, Ahlqvist E. и соавт., установили, что кластер тяжелого инсулинодефицитного диабета ассоциирован с повышенным в 1,5 раза риском диабетической ретинопатии [2, 3, 7, 10]. Мы впервые отметили более раннее развитие диабетической ретинопатии в кластере с повышенной функцией β -клеток.

Различий в частоте возникновения ССЗ при различных кластерах выявлено не было, что сопоставимо с результатами других подобных исследований [13, 14]. Однако в работе Kahkoska A. и соавт. [12], которые объединили пациентов с недавно диагностированным диабетом из трех глобальных исследований (DEVOTE, LEADER, SUSTAIN-6) и провели кластерный анализ на основе трех переменных (возраста на момент постановки диагноза, исходного уровня HbA_{1c} и ИМТ), была установлена повышенная частота сердечно-сосудистых событий в кластере с высоким HbA_{1c} и низким ИМТ [12].

При анализе медикаментозной стратегии, основанной на кластерном анализе, так же как и Dennis J.M. и соавт., которые выявили, что кластеры имеют различия в ответе на сахароснижающую терапию [13], нами выявлено, что в кластере 2 (с повышенной функцией β -клеток) достоверно чаще регистрировался хороший ответ на монотерапию МФ и комбинированную терапию МФ и СМ. Частота назначения инсулина была достоверно выше в кластере 3 (со сниженной функцией β -клеток), в котором инсулин был терапией первой линии у 52,8%. Dennis J.M. и соавт. проанализировал результаты двух проспективных исследований — ADOPT и RECORD, где сахароснижающая терапия у пациентов с впервые выявленным СД2 была представлена МФ, СМ и тиазолидиндионами. Авторами было отмечено преимущество по удержанию гликемического контроля в кластере тяжелого инсулинорезистентного диабета при использовании тиазолидиндионов и в кластере легкого диабета пожилых — препаратов СМ [13]. А исследование Pigeure M. подтвердило целесообразность раннего назначения инсулина в группе инсулинодефицитного диабета [10].

Клиническая значимость результатов

В настоящее время нет клинических рекомендаций, основанных на кластерах диабета, но наши результаты в сочетании с данными других авторов позволяют предположить, что людям с выраженной инсулинорезистентностью и повышением функции β -клеток необходимо как можно раньше диагностировать хроническую болезнь почек с целью предотвращения неблагоприятных почечных исходов. А оценка специфичных для кластера вариантов эффективной сахароснижающей терапии может помочь в выборе класса сахароснижающих препаратов при гипергликемии. Таким образом, подход, сочетающий фенотипические показатели для прогнозирования осложнений диабета и ответа на терапию, имеет большую клиническую ценность.

Ограничения исследования

Наше исследование имеет несколько важных недостатков: умеренный размер выборки и включение пациентов с различной длительностью СД2, что может влиять на размер кластеров, увеличивая количество пациентов

в кластере со сниженной функцией β -клеток и уменьшая количество больных в кластере с повышенной функцией β -клеток.

Направления дальнейших исследований

В настоящее время продолжается наблюдение за включенными в исследование пациентами для анализа риска развития осложнений и исходов в зависимости от клинического фенотипа СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе 5 переменных (HbA_{1c} , возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, уровень С-пептида, пол) выделено три кластера СД2: кластер 1 представлен 1003 пациентами (35,7%) с сохраненной функцией β -клеток, кластер 2 состоял из 432 пациентов (15,4%) с повышенной функцией β -клеток, кластер 3 представлен 1370 пациентами (48,8%) со сниженной функцией β -клеток. Выявлены клинические особенности СД в каждом кластере: кластер 2 (с повышенной функцией β -клеток) достоверно отличался большей частотой больных мужского пола, меньшей длительностью диабета, более низкими показателями глюкозы крови натощак и более высоким уровнем диастолического АД. В кластере 3 (со сниженной функцией β -клеток) отмечены наибольшая длительность диабета, высокий уровень глюкозы натощак, более низкое диастолическое АД. Кластер 1 (с сохраненной функцией β -клеток) имел промежуточные клинические и лабораторные параметры. Установлено более раннее развитие диабетических микрососудистых осложнений в кластере 2 по сравнению с кластерами 1 и 3. В кластере со сниженной функцией β -клеток терапией первой линии был инсулин в 52,8%, а в кластере с повышенной функцией β -клеток значительно чаще регистрировался хороший ответ на препараты, влияющие на инсулинорезистентность: монотерапию МФ и комбинированную терапию МФ и СМ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ 13-04-00520.

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

Участие авторов. Бондарь И.А. — существенный вклад в концепцию исследования, в интерпретацию результатов исследования; внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Шабельникова О.Ю. — существенный вклад в концепцию исследования, в получение, анализ данных и интерпретацию результатов исследования, написание статьи.

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.

Благодарности. Авторы выражают благодарность профессиональному математику Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» Лилии Валерьевне Щербаковой за помощь в проведении кластерного анализа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Del Prato S. Heterogeneity of diabetes: heralding the era of precision medicine. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):659-661. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30218-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30218-9)
2. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):361-369. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)
3. Bennet L, Nilsson C, Mansour-Aly D, et al. Adult-onset diabetes in Middle Eastern immigrants to Sweden: Novel subgroups and diabetic complications-The All New Diabetes in Scania cohort diabetic complications and ethnicity. *Diabetes Metab Res Rev.* 2021;37(6):e3419. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3419>
4. Zou X, Zhou X, Zhu Z, Ji L. Novel subgroups of patients with adult-onset diabetes in Chinese and US populations. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(1):9-11. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30316-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30316-4)
5. Tanabe H, Saito H, Kudo A, et al. Factors associated with risk of diabetic complications in novel cluster-based diabetes subgroups: A Japanese retrospective cohort study. *J Clin Med.* 2020;9(7):2083. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9072083>
6. Anjana RM, Baskar V, Nair ATN, et al. Novel subgroups of type 2 diabetes and their association with microvascular outcomes in an Asian Indian population: a data-driven cluster analysis: the INSPIRED study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001506. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001506>
7. Zaharia OP, Strassburger K, Strom A, et al. German Diabetes Study Group. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):684-694. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30187-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30187-1)
8. 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 — №S1 — С. 1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(S1):1-235 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет.* — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(3):204-221. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
10. Pigeire M, Hess S, Gomez MF, et al. Validation of the classification for type 2 diabetes into five subgroups: a report from the ORIGIN trial. *Diabetologia.* 2022;65(1):206-215. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05567-4>
11. Xing L, Peng F, Liang Q, et al. Clinical characteristics and risk of diabetic complications in data-driven clusters among type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12(7):2083. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.617628>
12. Kahkoska AR, Geybels MS, Klein KR, et al. Validation of distinct type 2 diabetes clusters and their association with diabetes complications in the DEVOTE, LEADER and SUSTAIN-6 cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(9):1537-1547. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14063>
13. Dennis JM, Shields BM, Henley WE, et al. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(6):442-451. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30087-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30087-7)
14. Dennis JM. precision medicine in type 2 diabetes: Using individualized prediction models to optimize selection of treatment. *Diabetes.* 2020;69(10):2075-2085. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi20-0002>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бондарь Ирина Аркадьевна**, д.м.н., профессор [Irina A. Bondar, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52 [address: 52 Krasniy prospect, 630091 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4641-3874>; eLibrary SPIN-код: 6633-8947; e-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru

Шабельникова Олеся Юрьевна, к.м.н. [Olesya Y. Shabelnikova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3906-4784>; eLibrary SPIN-код: 5941-4815; e-mail: oushab@ngs.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Кластеры сахарного диабета 2 типа в Новосибирской области // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 243-251. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12993>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bondar IA, Shabelnikova OY. Type 2 diabetes clusters in the Novosibirsk region. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(3):243-251. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12993>