

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^{1*}, Д.Ш. Авзалетдинова¹, О.А. Малиевский¹, Ю.Г. Насретдинова², А.З. Булгакова², П.С. Гусева³, А.Д. Насыртдинова³, А.М. Абсалямова¹, Т.В. Моругова¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

²Городская клиническая больница №21, Уфа

³Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова, Уфа

ОБОСНОВАНИЕ. Значимость определения инсулинорезистентности (ИР) у лиц с сахарным диабетом 1 типа (СД1) определяется тем, что она ускоряет переход от первой стадии развития СД1 ко второй и третьей, а также является фактором риска развития хронических осложнений диабета. Отсутствие единого критерия определения метаболически-значимой инсулинорезистентности у пациентов с СД1 обосновывает необходимость изучения данной проблемы.

ЦЕЛЬ. Исследовать распространенность инсулинорезистентности у лиц с СД1 старше 18 лет и длительностью заболевания более 1 года на основании расчетной скорости утилизации глюкозы (eGDR) и определить ассоциацию между значением eGDR < 8,77 мг/кг/мин и распространенностью хронических осложнений СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследован 201 пациент с СД1 старше 18 лет, длительностью СД1 более 1 года. Среди них мужчин — 95 (47%), женщин — 106 (53%). Медиана возраста составила 30,0 [28,1; 33,0] лет, медиана длительности СД1 — 13 [12; 15] лет. eGDR оценивалась по уравнению Williams K. и соавт. (2000 г.). Лицами с метаболически-значимой ИР считались пациенты при значении eGDR < 8,77 мл/кг/мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Значение eGDR < 8,77 мл/кг/мин (группа 1) наблюдалось у 113 (56,2%) пациентов. Дозы продленного инсулина, как в абсолютных единицах, так и на килограмм веса, были значимо выше при eGDR < 8,77 мл/кг/мин ($p=0,007$ и $p=0,037$ соответственно). Курение, уровень триглицеридов и возраст пациентов были факторами риска развития ИР. Низкая чувствительность к инсулину была независимым фактором риска развития диабетической нефропатии и атеросклероза сосудов нижних конечностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Достаточно высокая распространенность ИР среди пациентов с СД1, риск развития диабетической нефропатии и атеросклероза артерий нижних конечностей у этих лиц обосновывает необходимость выявления данного состояния в клинической практике с целью улучшения течения СД1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; расчетная скорость утилизации глюкозы; осложнения сахарного диабета 1 типа; взрослые..

PREVALENCE OF INSULIN RESISTANCE BASED ON THE ESTIMATED RATE OF GLUCOSE UTILIZATION AMONG ADULT PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES AND ITS ROLE IN PREDICTING DIABETIC COMPLICATIONS

© Ramsiya I. Malievskaya^{1*}, Diana S. Avzaletdinova¹, Oleg A. Malievskiy¹, Iuliia G. Nasretdinova², Alfiya Z. Bulgakova², Polina S. Guseva³, Aliya D. Nasyrtdinova³, Aliya M. Absalyamova¹, Tatyana V. Morugova¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

²City Clinical Hospital № 21, Ufa, Russia

³G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russia

BACKGROUND: The significance of determining insulin resistance (IR) in people with type 1 diabetes mellitus (T1DM) is determined by the acceleration of the transition from the first stage of development of T1DM to the second and third, and is also a risk factor for the development of chronic complications of diabetes. The lack of a unified criterion for determining metabolically significant insulin resistance in patients with T1DM determines the need to study this problem.

AIM: To study the incidence of insulin resistance in individuals with T1DM over 18 years of age and disease duration of more than 1 year based on the estimated rate of glucose utilization and to determine the association between the eGDR value < 8.77 mg/kg/min and the incidence of chronic complications of diabetes.



MATERIALS AND METHODS: 201 patients with T1DM over 18 years of age and T1DM duration of more than 1 year were examined. Among them, 95 (47%) were men, 106 (53%) were women. Median age was 30.0 [28.1; 33.0] years, median duration of T1DM — 13 [12; 15] years. The estimated rate of glucose utilization was estimated using the equation of Williams K. et al. (2000). Patients with an eGDR value <8.77 ml/kg/min were considered to have metabolically significant IR.

RESULTS: The value of eGDR <8.77 ml/kg/min (group 1) was observed in 113 (56.2%) patients. The doses of prolonged insulin both in absolute units and per kilogram of weight were significantly higher with eGDR <8.77 ml/kg/min ($p=0.007$ and $p=0.037$, respectively). Smoking, triglyceride levels, and patient age were risk factors for IR. Low insulin sensitivity was an independent risk factor for diabetic nephropathy and vascular atherosclerosis of lower extremity.

CONCLUSION: The fairly high prevalence of IR among patients with type 1 diabetes, the risk of developing diabetic nephropathy and atherosclerosis of the arteries of the lower extremities in these individuals, justifies the need to identify this condition in clinical practice in order to improve the course of type 1 diabetes.

KEYWORDS: *diabetes mellitus type 1; estimated rate of glucose utilization; complications of type 1 diabetes; adults.*

ОБОСНОВАНИЕ

В течение последних десятилетий в клинической картине одного и того же пациента все чаще встречаются признаки сахарного диабета как 1, так и 2 типов (СД1 и СД2) [1]. Еще в 1991 г. было выявлено, что у пациентов с СД1 с отягощенным семейным анамнезом по СД2 чаще отмечался избыточный вес и редко достигались нормальные уровни гликемии даже при более высоких дозах инсулина. Авторы предположили, что это может указывать на наличие пониженной чувствительности к инсулину. Этому состоянию был предложен термин «двойной диабет» [2].

Но задолго до этого определения DeFronzo R. и соавт. (1982 г.) в своем исследовании при помощи гиперинсулинемического эугликемического клэмпа отметили, что утилизация глюкозы у пациентов с СД1 была ниже, чем в контрольной группе лиц без диабета. К тому же, по данным Семеновой Ю. и соавт. (2024 г.) расчетная скорость утилизации глюкозы (eGDR) являлась положительным предиктором времени в целевом диапазоне и отрицательным предиктором времени выше и ниже целевого диапазона по данным непрерывного мониторинга глюкозы у мужчин и женщин с СД1 [3]. Это в определенной степени объясняет разнородность пациентов с СД1 по течению заболевания и скорости развития осложнений и определяет важность поиска группы пациентов с клинически значимым снижением чувствительности к инсулину. Однако инсулинорезистентность (ИР) влияет не только на течение уже диагностированного клинического диабета.

В исследовании Petrelli A. и соавт. (2024 г.) у родственников пациентов с СД1 в возрасте как до 18 лет, так и старше, переходы от 1 стадии развития СД1 к стадиям 2 и 3 были связаны с более высоким индексом инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) и более низким индексом Мацуды [4].

Значимость выявления ИР среди пациентов с СД1 также определяется высоким риском развития микро- и макрососудистых осложнений, а также смертности [5–7]. В шведской когорте, включавшей более 17 000 лиц с СД1, показано, что у лиц с eGDR <8 мг/кг/мин был высокий показатель смертности, в отличие от пациентов с более высокой чувствительностью к инсулину, у которых уровень смертности соответствовал популяционным значениям [8].

Одним из факторов, определяющих формирование ИР при СД1, является ожирение. Показано, что у пациентов с СД1 снижение eGDR ассоциировано с избыточной массой тела и ожирением, что может свидетельствовать о наличии у них сниженной чувствительности к инсулину [3]. В кросс-секционном исследовании Pathak V. и соавт. (2022 г.), включавшем подростков и взрослых с СД1, также показано, что лица со сниженной расчетной скоростью утилизации глюкозы имели более высокий индекс массы тела (ИМТ). К другим факторам, снижающим чувствительность к инсулину, относят возраст, длительность диабета, семейный анамнез по СД2, низкую физическую активность, курение [9–11].

Наиболее простым и очевидным способом оценки ИР являются критерии метаболического синдрома (МС). Однако они исходно разрабатывались не для пациентов с СД1. Включение в критерии МС наличия СД1 может приводить к гипердиагностике МС, так как не каждый пациент с СД1 имеет клинически значимое снижение чувствительности к инсулину [12]. Широкий разброс распространенности МС среди пациентов с СД1, обусловленный различным набором используемых критериев, не позволяет однозначно диагностировать МС в данной группе пациентов [12–14].

Гиперинсулинемический эугликемический клэмп является золотым стандартом в оценке чувствительности к инсулину. Однако сложность его выполнения делает невозможность применения данного метода в практической деятельности врача. В 2000 г. Williams K. и соавт. (2000 г.) впервые на основании клэмпа составили уравнение, позволяющее вычислить eGDR при помощи широко используемых в клинической практике параметров: $24,31 - 12,22$ (WHR) — $3,29$ (HTN) — $0,57$ (HbA_{1c}), где WHR — отношение окружности талии к окружности бедер, HTN — артериальная гипертензия в анамнезе (0=нет, 1=да), уровень HbA_{1c} в % [15].

Проводимые в дальнейшем исследования были направлены на определение значения eGDR, соответствующей ИР. Один из критериев ИР был предложен Chillarón J.J. и соавт. (2009 г.), где уровень eGDR менее 8,77 мг/кг/мин показал 100% чувствительность и 85,2% специфичность для диагностики МС [16]. Данное исследование проведено на пациентах с СД1 европеоидной расы в возрасте старше 18 лет.

В нашем исследовании проведена оценка распространенности ИР по критерию Chillarón J.J. и ее ассоциация с развитием хронических микрососудистых осложнений, а также атеросклерозом артерий нижних конечностей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать распространенность ИР у лиц с СД1 старше 18 лет и длительностью заболевания более 1 года на основании eGDR и определить ассоциацию между значением $eGDR < 8,77$ мг/кг/мин и хроническими осложнениями СД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проводилось в Республике Башкортостан с июня 2024 по ноябрь 2024 г. Обследование проводилось на базе эндокринологических отделений ГБУЗ РКБ имени Г.Г. Куватова и ГБУЗ РБ ГКБ №21 г. Уфа Министерства здравоохранения Республики Башкортостан.

Исследуемая популяция

Всего обследован 201 пациент с СД1 в возрасте старше 18 лет. Среди них мужчин — 95 (47%), женщин — 106 (53%). Медиана возраста составила 30 [28,1; 33,0] лет, медиана длительности СД1 — 13 [12; 15] лет, медиана ИМТ — 23,0 [19,7; 28,4] кг/м². При этом количество пациентов с нормальным и пониженным ИМТ составило 144 (71,6%), с избыточной массой тела — 48 (23,9%) человек и с ожирением — 9 (4,5%), все они имели 1 степень ожирения. Артериальную гипертензию имели 47 (23,4%) пациента, из них 25 (53,2%) пациента получали регулярную адекватную антигипертензивную терапию. На помповой инсулинотерапии находилось 42 (20,9%) человека, на режиме множественных подкожных инъекций инсулина — 159 (79,1%) пациентов.

Критерии включения:

Критерий 1 — СД1, критерий 2 — возраст пациентов: старше 18 лет, критерий 3 — длительность СД1 более 1 года, критерий 3 — подписанное информированное согласие пациента.

Критерии исключения:

критерий 1 — наличие других, в том числе эндокринных заболеваний, влияющих на углеводный обмен, в частности, тиреотоксикоза, феохромоцитомы, эндогенного и экзогенного гиперкортицизма, критерий 2 — наличие моногенных форм СД и ИР, 3 критерий — прием метформина, гипогликемических препаратов, критерий 4 — острые заболевания, критерий 5 — острые осложнения диабета (кетоз и кетоацидоз, гипогликемия), критерий 6 — беременность и лактация, критерий 7 — проведение гемодиализа и терминальная стадия хронической болезни почек (ХБП), критерий 8 — отказ пациента от участия в исследовании.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

В исследование включались пациенты с СД1, госпитализированные в эндокринологические стационары в плановом порядке.

Дизайн исследования

Данное исследование является многоцентровым, observational одновыборочным неконтролируемым неинтервенционным одномоментным кросс-секционным.

Методы

eGDR оценивалась по уравнению Williams K. и соавт. (2000 г.), разработанному и валидированному с помощью эугликемического гиперинсулинемического клэмпа в подгруппе участников с СД1 в Питтсбургском эпидемиологическом исследовании осложнений диабета EDC (Epidemiology of Diabetes Complications) 24,31 – 12,22 (WHR) – 3,29 (HTN) – 0,57 (HbA_{1c}), где WHR — отношение окружности талии к окружности бедер, HTN — артериальная гипертензия в анамнезе (0=нет, 1=да), уровень HbA_{1c} в % [15]. ИР оценивалась по критерию Chillarón J.J. и соавт. (2009 г.). Инсулинорезистентными считались лица, имевшие $eGDR < 8,77$ мг/мл/мин [16].

Состояния, указанные в критериях исключения 1–7, прямо или опосредованно влияют на течение СД и чувствительность к инсулину.

Всем пациентам проведено антропометрическое исследование с измерением роста, массы тела, ИМТ, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), артериального давления (АД). Окружность талии измерялась на середине расстояния между нижним краем 12-го ребра и вершиной гребня подвздошной кости, ОБ — вокруг бедер на уровне максимально выступающей точки ягодич с точностью до 0,1 см. Оценка ИМТ проводилась согласно критериям ВОЗ (1997 г.), где нормальным считается ИМТ 18,5–24,9 кг/м², избыточная масса тела соответствует 25–29,9 кг/м², ожирение диагностируется при $ИМТ \geq 30$ кг/м². Определение уровня АД проводилось дважды с интервалом 5 минут в состоянии покоя в положении сидя.

В ходе биохимического анализа венозной крови были исследованы следующие показатели: креатинин с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (pCKФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) с помощью онлайн-калькулятора (<http://www.dr-denisov.ru/publ/46-1-0-310>); уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) определялся на биохимическом анализаторе «Olimpus» фирмы «Abbott» (Германия) наборами Beckman Coulter методом точечной фотометрии; уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови — оптимизированным энзиматическим кинетическим методом на анализаторе «Olympus» серии AU (Германия). Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) исследован при помощи катионообменной хроматографии низкого давления на анализаторе Glycomat DS5TM фирмы Drew Scientific (Великобритания). Оценка альбуминурии в разовой порции мочи проводилась согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД (2023 г.), где значение альбумина менее 20 мг/л — А1; от 20 до 200 мг/л — А2; более 200 мг/л — А3.

Диагностика диабетической дистальной нейропатии проводилась путем оценки жалоб, вибрационной и тактильной чувствительности, а также по результатам

Таблица 1. Характеристика пациентов с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия инсулинорезистентности

Показатель	Группа 1 (eGDR<8,77мг/кг/мин) (n=113)	Группа 2 (eGDR≥8,77мг/кг/мин) (n=88)	*p
Возраст, годы	34 [21,0; 50,2]	27,5 [18,9; 40,1]	<0,001
Длительность СД1, годы	15,0 [5,0; 28,0]	12,0 [3,0; 27,1]	0,042
ИМТ, кг/м ²	23,6 [19,7; 29,0]	21,5 [18,3; 27,1]	0,002
ОТ, см	83,5 [71,0; 96,0]	75,0 [68,0; 90,1]	0,000
сАД, мм рт.ст.	120,0 [105,0; 140,0]	111,5 [100,0; 125,0]	<0,001
дАД, мм рт.ст.	80 [62,0; 90,0]	70,0 [60,0; 80,0]	<0,001
МАУ, мг/л	17,1 [1,9; 572,5]	5,7 [0,0; 41,0]	<0,001
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	94 [56,8; 126,6]	96,0 [77,9; 127,2]	0,256
ОХ, ммоль/л	5,1 [3,7; 6,9]	4,6 [3,6; 5,9]	0,004
ЛПВП, ммоль/л	1,41 [1,1; 1,9]	1,4 [1,1; 1,9]	0,835
ЛПНП, ммоль/л	3,1 [2,1; 4,5]	2,7 [1,8; 3,9]	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,1 [0,7; 2,1]	0,9 [0,5; 1,6]	0,001

Примечание. eGDR — расчетная скорость утилизации глюкозы; СД1 — сахарный диабет 1 типа; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; сАД — систолическое артериальное давление; дАД — диастолическое артериальное давление; МАУ — микроальбуминурия; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ОХ — общий холестерин; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ТГ — триглицериды. *p — критерий статистической значимости различий.

электронейромиографии. Атеросклеротические изменения артерий нижних конечностей выявлялись в ходе ультразвукового дуплексного сканирования. Всем пациентам проведено исследование глазного дна.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS 19. Нормальность распределения определяли по критерию Колмогорова-Смирнова. Количественные данные при отсутствии нормального распределения представлены в виде медианы (Me) и процентильного диапазона (5–95%), а статистическая значимость различий между ними — по критерию χ^2 .

При наличии нормального распределения рассчитывались среднее арифметическая (M) и стандартное отклонение (SD). Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных частот (%). Различия между группами с учетом характера распределения оценивали с использованием U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для выявления факторов риска рассчитывались отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ 95%). Для выявления ассоциаций различных ковариантов с ИР и хроническими осложнениями СД1 был проведен многофакторный анализ.

Этическая экспертиза

Исследование проводилось в соответствии с положениями Конституции Российской Федерации и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями человека». Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол №6 от 24.06.2024 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включен 201 пациент с СД1. eGDR менее 8,77 мг/кг/мин отмечалась у 113 (56,2%) пациентов, в том числе у мужчин — у 61 (64,2%) человека, у женщин — у 52 (49,1%). Различия между мужчинами и женщинами оказались статистически значимыми ($p < 0,031$). Для оценки особенностей течения диабета в зависимости от уровня eGDR пациенты разделены на 2 группы: первую группу составили пациенты с уровнем eGDR<8,77 мг/кг/мин, а вторую — с eGDR≥8,77 мг/кг/мин. Характеристика обеих групп представлена в таблице 1.

Медиана возраста и длительности СД1 у пациентов первой группы была выше, чем у лиц второй группы. У пациентов первой группы ОТ и ИМТ были значимо больше по сравнению с пациентами второй группы (табл. 1). Однако различия в распространенности ожирения/избыточной массы тела в этих группах оказались статистически незначимыми (соответственно 38 (33,6%) и 19 (21,6%) пациентов, $\chi^2 = 2,961$, $p = 0,085$). Между двумя группами выявлено статистически значимое различие в уровне микроальбуминурии (МАУ), но не в значении рСКФ (табл. 1). Значения САД и ДАД были более высокими в первой группе пациентов. Отмечалась значимая разница в уровнях ОХ, ЛПНП, ТГ, но не ЛПВП между двумя группами (табл. 1).

В первой группе пациентов медиана уровня HbA_{1c} составила 10,4 [8,2; 13,1]%, тогда как во второй — 8,1 [6,5; 10,3]% ($p < 0,001$). Далее мы оценили особенности доз инсулина между обеими группами (табл. 2).

Отмечена более низкая чувствительность к инсулину у пациентов первой группы (табл. 2). Дозы продленного инсулина как в абсолютных единицах, так и на килограмм веса, были значимо выше в первой группе (табл. 2). Не отмечено различия в углеводных коэффициентах между двумя группами.

Таблица 2. Дозы инсулина в зависимости от уровня расчетной скорости утилизации глюкозы

Показатель M±SD	Группа 1 (eGDR<8,77 мг/кг/мин) (n=113)	Группа 2 (eGDR≥8,77 мг/кг/мин) (n= 88)	p
Доза длительного инсулина, Ед.	23,8±8,6	19,8±6,9	0,007
Доза длительного инсулина, Ед./кг	0,4±0,1	0,31±0,1	0,037
Углеводный коэффициент: на завтрак	1,5±0,5	1,6±0,4	0,086
Обед	1,3±0,4	1,3±0,4	0,704
Ужин	1,2±0,4	1,2±0,4	0,988
Коэффициент чувствительности к инсулину	2,0±0,6	2,4±0,6	0,001

Примечание. eGDR — расчетная скорость утилизации глюкозы. *p — критерий статистической значимости различий.

Нами проведена оценка значимости ряда анамнестических факторов в снижении eGDR путем расчета отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (ДИ 95%) (табл. 3).

Показано, что отягощенная наследственность по СД2, курение, режим множественных подкожных инъекций инсулина являются факторами риска сниженной eGDR, тогда как наследственная отягощенность по избыточной массе тела и низкая физическая активность не влияли на данный показатель. Помповая инсулиноterapia была протективным фактором (табл. 3).

В дальнейшем для оценки вклада различных факторов в формирование ИР был использован метод многофакторной регрессии. Проведена оценка значимости следующих факторов: возраст, ИМТ, ОТ, курение, наследственность по СД2, уровни ЛПНП, холестерина, ТГ и МАУ, низкая физическая активность, режим множественных инъекций инсулина ($R^2=0,313$, $p<0,001$). С ИР значимо были ассоциированы курение ($\beta=0,2378$, $p=0,002$), уровень ТГ ($\beta=0,009512$, $p=0,009$) и возраст пациентов ($\beta=0,009346$, $p=0,007$). Кроме того, в многофакторной модели ($R^2=0,385$, $p<0,001$) возраст пациентов был ассоциирован с длительностью СД1 ($\beta=0,368$, $p<0,001$), с ИМТ ($\beta=0,606$, $p=0,011$) и уровнем рСКФ ($\beta=-0,106$, $p=0,005$).

Нами проведена оценка распространенности осложнений СД1 в зависимости от уровня eGDR (табл. 4).

Показано, что в группе пациентов со сниженным уровнем eGDR (группа 1) значимо чаще отмечались диабетическая нейропатия, нефропатия, атеросклероз сосудов нижних конечностей. Расчет ОШ показал, что сниженный уровень eGDR является фактором риска развития данных осложнений. Распространенность ретинопатии не зависела от уровня eGDR (табл. 4).

При проведении одномерного логистического регрессионного анализа факторов, ассоциированных с каждым из микрососудистых осложнений, исследован ряд параметров, которые в последующем были включены в многофакторный регрессионный анализ (при $p<0,05$). Для нефропатии такими параметрами были HbA_{1c}, eGDR, наличие артериальной гипертензии (АГ), соотношение ОТ/ОБ, длительность СД1, уровни ЛПНП, ТГ и холестерина, а также атеросклероз ($R^2=0,1705$, $p<0,001$); для ретинопатии — eGDR, возраст, наличие АГ, ИМТ, соотношение ОТ/ОБ, длительность СД1, уровни ЛПНП и холестерина, МАУ, а также атеросклероз ($R^2=0,5687$, $p<0,001$); в многофакторную модель ассоциации с нейропатией были включены eGDR, возраст, наличие АГ, длительность СД1, ИМТ, уровни ЛПНП и холестерина ($R^2=0,4282$, $p<0,001$). Значимая ассоциация

Таблица 3. Факторы риска сниженной расчетной скорости утилизации глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Показатель n, %	Группа 1 (eGDR<8,77 мг/кг/мин) (n=113)	Группа 2 (eGDR≥8,77 мг/кг/мин) (n=88)	χ^2 , *p	**ОШ [ДИ 95%]
Наследственность (у родителей) по ожирению/избыточной массе тела	57 (50,4)	38 (43,2)	$\chi^2=4,735$, $p=0,094$	1,340 [0,737; 2,404]
Наследственность по СД2	46 (40,7)	23 (26,1)	$\chi^2=4,036$, $p=0,044$	1,940 [1,015; 3,724]
Курение	41 (36,3)	12 (13,6)	$\chi^2=11,920$, $p=0,001$	3,606 [1,670; 7,912]
Низкая физическая активность	62 (54,9)	49 (55,7)	$\chi^2=0,028$, $p=0,986$	0,968 [0,532; 1,762]
Помповая инсулиноterapia	17 (15,0)	25 (28,4)	$\chi^2=4,76$, $p=0,030$	0,446 [0,223; 0,893]
Режим множественных подкожных инъекций инсулина	96 (85,0)	63 (71,6)	$\chi^2=4,568$, $p=0,033$	2,241 [1,120; 4,482]

Примечание. СД2 — сахарный диабет 2 типа; n — количество; eGDR — расчетная скорость утилизации глюкозы; **ОШ [ДИ 95%] — отношение шансов с его 95% доверительным интервалом; *p — критерий статистической значимости различий.

Таблица 4. Распространенность осложнений в зависимости от расчетной скорости утилизации глюкозы

Показатель n, %	Группа 1 (eGDR<8,77 мг/кг/мин) (n=113)	Группа 2 (eGDR≥8,77 мг/кг/мин) (n= 88)	χ^2 , *p	**ОШ [ДИ 95%]
Диабетическая ретинопатия	80 (70,8)	52 (59,1)	$\chi^2=2,511$, p=0,113	1,679 [0,895; 3,152]
Диабетическая нейропатия	91 (80,5)	57 (64,8)	$\chi^2=5,542$, p=0,019	2,250 [1,134; 4,482]
Диабетическая нефропатия	54 (47,8)	15 (17,0)	$\chi^2=19,399$ p<0,001	4,455 [2,1834; 9,192]
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	25 (22,1)	7 (8,0)	$\chi^2=6,399$, p=0,0122	3,287 [1,265; 8,875]

Примечание. n — количество; eGDR — расчетная скорость утилизации глюкозы; **ОШ [ДИ 95%] — отношение шансов с его 95% доверительным интервалом; *p — критерий статистической значимости различий.

нефропатии отмечалась с длительностью СД1 ($\beta=0,01219$, $p=0,006$) и с eGDR ($\beta=-0,06148$, $p<0,001$); ретинопатии — с длительностью СД1 ($\beta=0,01879$, $p<0,001$), наличием АГ ($\beta=0,1924$, $p=0,033$); нейропатии — с длительностью СД1 ($\beta=0,3467$, $p<0,001$).

Ассоциация с атеросклерозом в ходе одномерной логистической регрессии имели следующие показатели: eGDR, возраст, длительность СД1, ИМТ, ЛПНП, ЛПВП, холестерин, тогда как с ТГ и HbA_{1c}, курением, полом ассоциации отмечено не было.

В многофакторной модели ($R^2=0,3828$, $P<0,001$) значимо были ассоциированы с атеросклерозом eGDR ($\beta=-0,02599$, $P=0,047$) и возраст пациентов ($\beta=0,02152$, $P<0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление с другими публикациями

Использование гиперинсулинемического эугликемического клэмпа для оценки чувствительности к инсулину в клинической практике невозможно из-за его сложности. В связи с этим отсутствуют эпидемиологические исследования по оценке частоты ИР на основе клэмпа. Поэтому ряд исследователей предложил оценивать eGDR для диагностики ИР. По данным Ferreira-Hermosillo A. и соавт. (2020 г.) eGDR, предложенная Williams K. и соавт. (2000 г.), продемонстрировала наибольшую чувствительность и специфичность по сравнению с другими уравнениями, выведенными также на основании клэмпа [17].

В российских публикациях мы не нашли работ, оценивающих распространенность ИР среди пациентов с СД1 на основании eGDR. В исследовании Chillarón J.J. и соавт. (2009 г.) со значением eGDR<8,77 мг/кг/мин как критерия ИР, ее распространенность составила 39,1% [16]. В нашей работе распространенность сниженной eGDR отмечалась у 56,2% обследованных пациентов. В работе Nyström T. и соавт. (2018 г.) распространенность ИР с eGDR<8,0 мг/кг/мин составила 51% [8]. Используя тот же критерий, что и Nyström T. (eGDR<8 мг/кг/мин), Pathak V. и соавт. (2022 г.) в своем исследовании получили распространенность ИР среди взрослых 29,3% [18]. Таким образом, не только пороговые значения eGDR определяют столь широкий разброс полученных данных. Это можно объяснить применением различных статистических

методов, количеством выборки, длительностью диабета в исследуемой популяции. При этом в исследовании Xie Y. и соавт. (2023 г.) показано, что в основе развития ИР и метаболических нарушений, связанных с ней, лежала длительность диабета ≥10 лет [19].

По нашим данным, у пациентов со сниженной eGDR отмечался худший метаболический контроль в виде более высоких уровней ОХ, ЛПНП и ТГ. Это согласуется с результатами исследования Bulum T., Duvnjak L. (2013 г.), которые на модели множественной логистической регрессии обнаружили ассоциацию уровня сывороточных липидов, за исключением ЛПВП, с ИР [20]. Кроме того, по данным Lavens A. и соавт. (2024 г.), пациенты с комбинированными метаболическими нарушениями имели более низкие значения eGDR [1].

Одним из факторов риска сниженной чувствительности к инсулину по результатам нашего исследования явилась наследственная отягощенность по СД2. Эти данные согласуются с зарубежным исследованием, в котором более низкая eGDR у пациентов с СД1 была ассоциирована с ИР и СД2 у их матерей, но не отцов [21]. Однако в ходе многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами ИР явились курение, уровень ТГ и возраст пациентов. В работе Bergman B.C. и соавт. (2012 г.) показано, что чувствительность к инсулину была значительно ниже у курящих людей, чем у некурящих, а уровень ТГ у курящих был выше. В культуре мышечных клеток двухчасовое введение никотина привело к снижению стимулированного инсулином поглощения глюкозы на 57%, а отказ от курения на 1–2 недели даже без изменения массы тела приводил к повышению чувствительности к инсулину. ИР в данном случае была обусловлена увеличением фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора 1 (IRS-1) по серину (ser636) на фоне воздействия никотина [22]. К тому же снижение чувствительности к инсулину при курении сопровождается повышением уровня HbA_{1c} [23]. Šimonienė D. и соавт. (2020 г.) также показали более низкое значение eGDR у курильщиков [10]. Установленная нами ассоциация между ИР и возрастом можно объяснить тем, что с возрастом пациентов увеличиваются и длительность СД1 и ИМТ. По данным Jirawatwarakul T. и соавт. (2023 г.), с увеличением длительности СД1 наблюдалось постепенное снижение eGDR, сопровождающееся увеличением массы тела и уровнем HbA_{1c} [24].

По данным зарубежного исследования, показана разница в суточных дозах инсулина между группами с метаболически значимой ИР и без нее [19]. В своем исследовании мы проанализировали влияние ИР лишь на дозу базального инсулина как стабильного показателя, отражающего тощаковую потребность в инсулине, тогда как общая суточная доза может иметь выраженную вариабельность в зависимости от количества и качества потребляемой пациентом пищи, физической активности.

В проведенном нами исследовании подтверждена роль ИР как фактора риска развития диабетической дистальной нейропатии, нефропатии и атеросклероза артерий нижних конечностей. Это согласуется с рядом зарубежных исследований, которые выявили более высокую распространенность хронических микро- и макрососудистых осложнений у инсулинорезистентных пациентов [10, 25]. По данным Jirawatwarakul T. и соавт. (2023 г.), пациенты с ИР имели более высокую распространенность нефропатии, тогда как распространенность ретинопатии не зависела от наличия ИР [24]. В другом исследовании было выявлено, что лица с терциями eGDR от 7,99 до 6, от 5,99 до 4 и <4 мг/кг/мин. имели повышенный риск ретинопатии по сравнению с лицами с eGDR ≥ 8 мг/кг/мин. [25]. Таким образом, отсутствие различий в распространенности ретинопатии, полученное в нашем исследовании, обусловлено изначально более высоким уровнем eGDR как критерия ИР. По данным Bhagadurshah R.R. и соавт. (2023 г.) более низкие значения eGDR ассоциировались с более высокой распространенностью ретинопатии и нефропатии независимо от уровня HbA_{1c} [25].

Несмотря на то, что для каждого из микрососудистых осложнений и для атеросклероза в ходе одномерной логистической регрессии eGDR являлась фактором риска, при проведении многофакторного анализа в нашем исследовании такая связь сохранялась лишь для нефропатии и атеросклероза артерий нижних конечностей.

Клиническая значимость результатов

Оцените клиническую значимость результатов независимо от ее статистической значимости.

В реальной клинической практике врачи-эндокринологи обращают внимание на диагностику ИР лишь у пациентов с СД2 и ожирением. Однако наше исследование показало высокую распространенность ИР у лиц с СД1 и возможность ее выявления с помощью рутинных биохимических и антропометрических маркеров. Выявление ИР при СД1 позволяет выявить группу пациентов с повышенным риском осложнений: нефропатией и атеросклерозом.

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования мы считаем исключение пациентов, имеющих высокий риск ИР, в том числе получающих статины на момент обследования.

Направления дальнейших исследований

Целью наших дальнейших исследований будет являться проведение исследования сниженной чувствительности к инсулину по другим уравнениям на большей когорте пациентов, а также определение точки отсечения eGDR для диагностики ИР у пациентов с СД1 для российской популяции, а также изучение факторов риска развития ИР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достаточно высокая распространенность ИР среди пациентов с СД1, риск развития хронических микро- и макрососудистых осложнений у этих лиц обосновывает необходимость выявления данного состояния в клинической практике с целью улучшения течения СД1.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Малиевская Р.И. — концепция и дизайн исследования, получение и анализ данных, написание статьи; Авзалетдинова Д.Ш. — участие в разработке концепции исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Малиевский О.А. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Насретдинова Ю.Г. — получение данных, участие в написании рукописи; Булгакова А.З. — получение данных, участие в написании рукописи; Гусева П.С. — получение данных, участие в написании рукописи; Насыртдинова А.Д. — получение данных, участие в написании рукописи; Абсаямова А.М. — получение и анализ данных, участие в написании рукописи; Моругова Т.В. — внесение существенных правок, одобрение финальной версии рукописи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Lavens A, De Block C, Oriot P, et al. Metabolic health in people living with type 1 diabetes in Belgium: a repeated cross-sectional study. *Diabetologia*. 2024;67(12):2678-2690. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06273-7>
2. Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for «double diabetes». *Lancet*. 1991;337(8737):361-362. doi: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)90988-2](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)90988-2)
3. Semenova JF, Yushin AY, Korbut AI, Klimontov VV. Glucose Variability in People with Type 1 Diabetes: Associations with Body Weight, Body Composition, and Insulin Sensitivity. *Biomedicines* 2024;12:2006. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12092006>
4. Petrelli A, Cugnata F, Carnovale D, et al. HOMA-IR and the Matsuda Index as predictors of progression to type 1 diabetes in autoantibody-positive relatives. *Diabetologia*. 2024;67(2):290-300. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-06034-y>
5. Karamanakos G, Barmpagianni A, Kapelios CJ, et al. The association of insulin resistance measured through the estimated glucose disposal rate with predictors of micro- and macrovascular complications in patients with type 1 diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2022;16(6):837-843. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2022.10.003>
6. Cutruzzola A, Parise M, Scavelli FB, et al. The potential of glucose management indicator for the estimation of glucose disposal rate in people with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2024;34(10):2344-2352. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2024.06.013>

7. Sun R, Wang J, Li M, et al. Association of Insulin Resistance With Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Type 1 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2024;47(12):2266-2274. doi: <https://doi.org/10.2337/dc24-0475>
8. Nyström T, Holzmann MJ, Eliasson B, et al. Estimated glucose disposal rate predicts mortality in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):556-563. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13110>
9. Lecumberri E, Nattero-Chávez L, Quiñones Silva J, Alonso Díaz S, Fernández-Durán E, et al. Impact of excluding hyperglycemia from international diabetes federation metabolic syndrome diagnostic criteria on prevalence of the syndrome and its association with microvascular complications, in adult patients with type 1 diabetes. *Endocrine*. 2022;76(3):601-611. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03041-8>
10. Šimonienė D, Platūkiene A, Prakapienė E, et al. Insulin Resistance in Type 1 Diabetes Mellitus and Its Association with Patient's Micro- and Macrovascular Complications, Sex Hormones, and Other Clinical Data. *Diabetes Ther*. 2020;11(1):161-174. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03041-8>
11. Pinto C, Sá JR, Lana J, Dualib P, Gabbay M, Dib S. Association of parental cardiovascular risk factors with offspring type 1 diabetes mellitus insulin sensitivity. *J Diabetes Complications*. 2023;37(2):108393. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108393>
12. Lecumberri E, Nattero-Chávez L, Quiñones Silva J, et al. Impact of excluding hyperglycemia from international diabetes federation metabolic syndrome diagnostic criteria on prevalence of the syndrome and its association with microvascular complications, in adult patients with type 1 diabetes. *Endocrine*. 2022;76(3):601-611. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03041-8>
13. Guo K, Zhang L, Ye J, et al. Metabolic syndrome associated with higher glycemic variability in type 1 diabetes: A multicenter cross-sectional study in china. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.972785>
14. Lee AS, Twigg SM, Flack JR. Metabolic syndrome in type 1 diabetes and its association with diabetes complications. *Diabet Med*. 2021;38(2):e14376. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14376>
15. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes*. 2000;49(4):626-632. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.4.626>
16. Chillarón JJ, Goday A, Flores-Le-Roux JA, et al. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3530-3534. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0960>
17. Ferreira-Hermosillo A, Ibarra-Salce R, Rodríguez-Malacara J, Molina-Ayala MA. Comparison of indirect markers of insulin resistance in adult patients with Double Diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):87. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00570-z>
18. Pathak V, Mishra I, Baliarsingha AK, Choudhury AK. Prevalence of Insulin Resistance in Type 1 Diabetes Mellitus and Its Correlation with Metabolic Parameters: The Double Trouble. *Eurasian J Med*. 2022;54(2):107-112. doi: <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2022.21039>
19. Xie Y, Shi M, Ji X, et al. Insulin resistance is more frequent in type 1 diabetes patients with long disease duration. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023;39(6):e3640. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3640>
20. Bulum T, Duvnjak L. Insulin resistance in patients with type 1 diabetes: relationship with metabolic and inflammatory parameters. *Acta Clin Croat*. 2013;52(1):43-51
21. Linn W, Persson M, Rathsmann B, et al. Estimated glucose disposal rate is associated with retinopathy and kidney disease in young people with type 1 diabetes: a nationwide observational study. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):61. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01791-x>
22. Bergman BC, Perreault L, Huerdosse D, et al. Novel and reversible mechanisms of smoking-induced insulin resistance in humans. *Diabetes*. 2012;61(12):3156-3166. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-0418>
23. Braffett BH, Rice MM, Young HA, Lachin JM. Mediation of the association of smoking and microvascular complications by glycemic control in type 1 diabetes. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210367. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210367>
24. Jirawatwarakul T, Prukthanakul T, Churuangskul C, et al. Progression of insulin resistance in individuals with type 1 diabetes: A retrospective longitudinal study on individuals from Thailand. *Diab Vasc Dis Res*. 2023;20(6):14791641231221202. doi: <https://doi.org/10.1177/14791641231221202>
25. Bhagadurshah RR, Eagappan S, Kasthuri Santharam R, Subbiah S. The Impact of Body Mass Index, Residual Beta Cell Function and Estimated Glucose Disposal Rate on the Development of Double Diabetes and Microvascular Complications in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2023;15(11):e48979. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.48979>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Малиевская Рамзия Илюсовна**, ассистент кафедры [Ramsiya I. Malievskaya, MD, assistant]; адрес: Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3 [address: 3 Lenina street, 450008 Ufa, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9841-0611>; Scopus Author ID: 58922537100; eLibrary SPIN: 2226-4343; e-mail: ramsiya1987@mail.ru

Авзалетдинова Диана Шамилевна, д.м.н., доцент [Diana S. Avzaletdinova, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1590-6433>; Scopus Author ID: 8317662600; eLibrary SPIN: 5540-6951; e-mail: hypocrat@mail.ru

Малиевский Олег Артурович, д.м.н., профессор [Oleg A. Malievskiy, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2599-0867>; eLibrary SPIN: 6813-5061; e-mail: malievsky@list.ru

Насретдинова Юлия Георгиевна [Iuliia G. Nasretdinova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6565-6736>; e-mail: y.nasretdinova@bk.ru

Булгакова Альфия Зуфаровна [Alfiya Z. Bulgakova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8551-5895>; e-mail: alfiya_bulg@mail.ru

Гусева Полина Сергеевна [Polina S. Guseva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3847-3660>; e-mail: gusps@mail.ru

Насыртдинова Алия Данисовна [Aliya D. Nasyrtidinova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5383-1551>; eLibrary SPIN: 8725-8144; e-mail: aliyarena@yandex.ru

Абсаямова Алия Мансуровна [Aliya M. Absalyamova, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3249-7680>; e-mail: absalyamovaaliya@yandex.ru

Моругова Татьяна Вячеславовна, д.м.н., профессор [Tatyana V. Morugova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7405-486X>; eLibrary SPIN: 6997-7627; e-mail: t.morugova@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Малиевская Р.И., Авзалетдинова Д.Ш., Малиевский О.А., Насретдинова Ю.Г., Булгакова А.З., Гусева П.С., Насыртдинова А.Д., Абсаямова А.М., Моругова Т.В. Распространенность инсулинорезистентности на основе расчетной скорости утилизации глюкозы среди взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа и ее роль в прогнозировании диабетических осложнений // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №3. — С. 214-222. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13260>

TO CITE THIS ARTICLE:

Malievskaya RI, Avzaletdinova DS, Malievskiy OA, Nasretdinova IG, Bulgakova AZ, Guseva PS, Nasyrtdinova AD, Absalyamova AM, Morugova TV. Prevalence of insulin resistance based on the estimated rate of glucose utilization among adult patients with type 1 diabetes and its role in predicting diabetic complications. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(3):214-222. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13260>