

Многофакторная модель прогнозирования инсулинорезистентности у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Р.И. Малиевская ✉, О.А. Малиевский

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; Россия, г. Уфа

РЕЗЮМЕ

Цель. Разработка многофакторной модели прогнозирования инсулинорезистентности у мужчин и женщин с сахарным диабетом 1 типа (СД1).

Дизайн. Одномоментное кросс-секционное исследование.

Материалы и методы. В исследование входили 317 взрослых пациентов, в том числе 156 мужчин и 161 женщина. Медиана возраста пациентов составляла 29 лет, длительности СД1 — 13 лет, индекса массы тела (ИМТ) — 22,5 кг/м², уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) — 9,4%. Гиподинамия была выявлена у 32 (10,1%) участников исследования, артериальная гипертензия — у 68 (21,5%), избыточную массу имели 86 (27,1%) пациентов. При обследовании применялись анамнестические, антропометрические, лабораторные методы. За инсулинорезистентность были приняты значения расчетной чувствительности к инсулину $\leq 5,02$ мг/кг/мин у мужчин и $\leq 5,64$ мг/кг/мин у женщин, определенные нами по уравнению D. Dabelea и соавт. (2011) в предыдущей работе. Для оценки ассоциации качественных признаков рассчитывали отношение шансов с 95% доверительным интервалом. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Для определения пороговых значений показателей с расчетом их чувствительности и специфичности проводили ROC-анализ, при создании моделей прогнозирования инсулинорезистентности использовали последовательный анализ Вальда.

Результаты. В многофакторную модель прогнозирования инсулинорезистентности у мужчин были включены возраст старше 33 лет, длительность СД1 более 19 лет, ИМТ 25 кг/м² и выше, окружность талии более 84,5 см, гиподинамия, показатели общего холестерина (ОХС) $> 4,87$ ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $> 3,22$ ммоль/л, триглицеридов (ТГ) $> 1,29$ ммоль/л, HbA1c $> 9,4\%$, а также генотип AC нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1*. У женщин модель включила возраст старше 37 лет, возраст дебюта СД1 старше 20 лет, ИМТ 25 кг/м² и выше, окружность талии более 78 см, гиподинамию, наследственную отягощенность по сахарному диабету 2 типа и избыточной массе тела, показатели ОХС $> 4,80$ ммоль/л, ХС ЛПНП $> 2,83$ ммоль/л, ТГ $> 1,22$ ммоль/л, HbA1c $> 9,9\%$, генотип AC нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1*.

Заключение. Разработанная многофакторная модель позволяет прогнозировать развитие инсулинорезистентности у мужчин и женщин, страдающих СД1, с использованием доступных клинико-лабораторных показателей.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, инсулинорезистентность, факторы риска.

Для цитирования: Малиевская Р.И., Малиевский О.А. Многофакторная модель прогнозирования инсулинорезистентности у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Доктор.Ру. 2026;25(3):15–24. DOI: 10.31550/1727-2378-2026-25-3-15-24

A Multifactorial Model for Predicting Insulin Resistance in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus

R.I. Malievskaya ✉, O.A. Malievskiy

Bashkir State Medical University; Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To develop a multivariate model for predicting insulin resistance in male and female patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM).

Design. Cross-sectional study.

Materials and methods. The study included 317 adult patients (156 men and 161 women). The median age was 29 years; the median duration of T1DM was 13 years; the median body mass index (BMI) was 22.5 kg/m²; and the median glycosylated haemoglobin (HbA1c) was 9.4%. Physical inactivity was observed in 32 (10.1%) subjects; arterial hypertension was reported in 68 (21.5%) patients; and 86 (27.1%) patients were overweight. Anamnestic, anthropometric, and laboratory methods were used. Insulin resistance was diagnosed at an estimated insulin sensitivity of ≤ 5.02 mg/kg/min in men and ≤ 5.64 mg/kg/min in women, determined using the equation of D. Dabelea et al. (2011). To assess the association between qualitative attributes, the odds ratio with a 95% confidence interval was calculated. The null hypothesis was rejected at $p < 0.05$. ROC analysis was performed to identify the threshold levels of indicators, and their sensitivity and specificity were calculated. Wald's sequential analysis was used to develop models for predicting insulin resistance.

Results. The multivariate model for predicting insulin resistance in male patients included the following risk factors: age over 33 years; T1DM duration of over 19 years; BMI of 30 kg/m² and above; waist circumference of over 84.5 cm; physical inactivity; total cholesterol > 4.87 mmol/L; low-density lipoprotein cholesterol > 3.22 mmol/L; triglycerides > 1.29 mmol/L; HbA1c $> 9.4\%$; and the *PIK3R1* gene rs3730089 AC genotype. In women, the model included: age over 37 years; T1DM duration of over 20 years; BMI of 30 kg/m² and above; waist circumference of over 78 cm; physical inactivity; a family history of type 2 diabetes mellitus and overweight; total cholesterol > 4.80 mmol/L; low-density lipoprotein cholesterol > 2.83 mmol/L; triglycerides > 1.22 mmol/L; HbA1c $> 9.9\%$; and the *PIK3R1* gene rs3730089 AC genotype.

Conclusion. This multivariate model allows for the prediction of insulin resistance in male and female patients with T1DM using readily available clinical and laboratory indicators.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, insulin resistance, risk factors.

For citation: Malievskaya R.I., Malievskiy O.A. A multifactorial model for predicting insulin resistance in patients with type 1 diabetes mellitus. Doctor.Ru. 2026;25(3):15–24. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2026-25-3-15-24

✉ Малиевская Рамзия Илюсовна / Malievskaya, R.I. — E-mail: ramsiya1987@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время большое значение уделяется изучению инсулинорезистентности (ИР) при сахарном диабете 1 типа (СД1) и исследованию ее влияния на течение диабета. Так, по данным А. Petrelli и соавт. (2024), у родственников лиц с СД1 ($n = 6256$), имеющих положительные титры островковых аутоантител, переход от стадии 1 к стадии 2 и прогрессирование до стадии 3 СД1 были ассоциированы с повышением уровня HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance — гомеостатическая модель определения инсулинорезистентности) и снижением индекса Matsuda [1]. Таким образом, авторы показали, что ИР способствует развитию клинической стадии СД1. В других исследованиях, демонстрирующих гетерогенность СД1, выделены два эндотипа заболевания, при одном из которых (эндотип 2) ИР способствует разрушению β -клеток иммунной системой [2, 3].

Литературные данные свидетельствуют о некоторых метаболических особенностях течения СД1 при наличии ИР. Так, в исследовании V. Pathak и соавт. (2022) у больных СД1 с ИР по сравнению с больными СД1, не имеющими ИР, отмечены более высокие значения индекса массы тела (ИМТ) ($21,43 \pm 3,00$ и $19,63 \pm 2,55$ кг/м² соответственно, $p < 0,01$), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) ($120,54 \pm 30,87$ и $96,16 \pm 22,15$ мг/дл, $p < 0,01$), общего холестерина (ОХС) ($189,81 \pm 32,42$ и $161,82 \pm 26,14$ мг/дл, $p < 0,01$) систолического артериального давления ($120,37 \pm 13,64$ и $105,84 \pm 11,23$ мм рт. ст., $p < 0,01$) [4]. Аналогичные результаты получены другими авторами [5].

По данным V. Pathak и соавт. (2022), низкая чувствительность к инсулину увеличивала риск альбуминурии в 3,9 раза, нейропатии в 7,7 раза, а ретинопатии в 14,5 раза [4].

В ряде исследований продемонстрировано прогностическое значение низкой расчетной скорости утилизации глюкозы (estimated glucose disposal rate, eGDR) как показателя ИР в отношении повышенного риска сосудистых осложнений и смерти при СД1. В метаанализах R. Sun и соавт. (2024) и L. Guo и соавт. (2025) показано, что ИР выступает отдельным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от всех причин пациентов с СД1 [6, 7]. При этом каждое увеличение eGDR на 1 мг/кг/мин ассоциировалось с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при СД1 на 22% (отношение рисков (hazard ratio, HR) = 0,78) и снижением смертности от всех причин у пациентов с СД1 на 17% (HR = 0,83) [7]. Кроме того, в работе M. de Vries и соавт. (2024) отмечена ассоциация низкой чувствительности к инсулину с неалкогольной жировой болезнью печени [8].

Учитывая многогранность влияния ИР на течение СД1, необходимо не только определять наличие ее у пациентов, но и своевременно прогнозировать состояние пониженной чувствительности к инсулину, выявлять факторы риска и предикторы ИР.

В литературе описан ряд факторов риска развития ИР у пациентов с СД1: ожирение, гипергликемия, некоторые генетические маркеры, нарушение сна, отсутствие физической активности, гиперлипидемия [9, 10]. Однако каждый из этих факторов в отдельности не позволяет с достаточной степенью вероятности спрогнозировать развитие ИР. Разработка многофакторной модели прогнозирования ИР позволит выделить группу пациентов, нуждающихся в про-

ведении терапевтических мероприятий, направленных на ее профилактику.

Цель исследования: разработка многофакторной модели прогнозирования ИР у мужчин и женщин с СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в форме одномоментного кросс-секционного исследования. Набор пациентов осуществлялся на базе отделения эндокринологии ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 21 г. Уфы». В исследование были включены 317 взрослых пациентов — 156 (49,2%) мужчин и 161 (50,8%) женщина. Возраст исследуемых (медиана, нижний и верхний квартили) — 29 (27; 31) лет, длительность СД1 — 13 (12; 14) лет, ИМТ — 22,5 (22,0; 23,0) кг/м², уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) — 9,4% (9,1; 9,6%). Средние значения систолического и диастолического артериального давления — 119 ± 13 и 76 ± 8 мм рт. ст. соответственно. Гиподинамия была выявлена у 32 (10,1%) пациентов, артериальная гипертензия — у 68 (21,5%), избыточная масса тела — у 86 (27,1%).

Критерии включения в исследование: наличие СД1, возраст старше 18 лет, длительность СД1 более 1 года, подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие других, в том числе эндокринных, заболеваний, влияющих на углеводный обмен (в частности, тиреотоксикоза, феохромоцитомы, эндогенного и экзогенного гиперкортицизма); моногенные формы сахарного диабета и ИР; прием метформина, гиполипидемических препаратов; острые заболевания, острые осложнения диабета; беременность и лактация; проведение гемодиализа и терминальная стадия хронической болезни почек; отказ пациента от участия в исследовании.

Всем участникам проведено антропометрическое исследование с измерением роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и расчетом ИМТ. ИМТ оценивался согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (1997). Наличие гиподинамии определялось с помощью Международного опросника для определения физической активности (International Physical Activity Questionnaire).

Лабораторные методы включали изучение уровней HbA1c, ОХС, ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ). Чувствительность к инсулину рассчитывалась по уравнению D. Dabelea и соавт. (2011) [11]. При этом под ИР подразумевались значения расчетной чувствительности к инсулину $\leq 5,02$ мг/кг/мин у мужчин и $\leq 5,64$ мг/кг/мин у женщин, определенные нами ранее¹.

Статистический анализ выполнен с использованием программы MedCalc version 23.1.3 (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Для оценки ассоциации качественных признаков рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$. Пороговые значения различных показателей с расчетом их чувствительности и специфичности определены при помощи ROC-анализа.

Для создания моделей прогнозирования ИР был использован метод последовательного анализа Вальда, в основе которого лежит определение критерия информативности (J) и диагностического коэффициента (ДК) признака.

¹ Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025612990 Российская Федерация. Оценка чувствительности к инсулину и диагностика инсулинорезистентности у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа: заявл. 24.01.2025; опублик. 06.02.2025. Р.И. Малиевская, О.А. Малиевский, А.А. Ильина и др.; заявитель ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Признак считался информативным при $J \geq 0,25$, $ДК \geq 2$. При сумме $ДК$ больше 13 вероятность наступления исхода составляла 95%.

Работа проводилась в соответствии с положениями Конституции Российской Федерации и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием человека». Исследование одобрено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 6 от 24.06.2024). Каждым пациентом подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для выявления факторов риска и предикторов ИР использовался метод одномерной логистической регрессии. Выбор показателей был основан на результатах нашего предыдущего исследования (2025), продемонстрировавшего различия в течении СД1 у мужчин и женщин с ИР и без нее [12]. Согласно им к анализируемым показателям отнесены возраст, ИМТ, уровни ОХС, ХС ЛПНП у лиц обоего пола, у женщин дополнительно наследственная отягощенность по сахарному диабету 2 типа (СД2) и избыточному весу, возраст дебюта СД1, а у мужчин — длительность СД1. В анализ также были включены гиподинамия и показатели, входящие в уравнение D. Dabelea и соавт. (2011) [11].

В таблице 1 представлены факторы риска и предикторы ИР у мужчин и женщин, определенные в ходе одномерной логистической регрессии по показателю ОШ. По полученным результатам возраст, гиподинамия, ИМТ, уровни ОХС и ХС ЛПНП имели прогностическую значимость в отношении

ИР у лиц обоего пола, тогда как возраст дебюта СД1, наследственная отягощенность по СД2 и избыточному весу были предикторами ИР только у женщин, а длительность СД1 — только у мужчин.

Для осуществления последовательного анализа Вальда выполнялась бинаризация факторов риска и предикторов ИР с помощью ROC-анализа (табл. 2). Градация ИМТ была проведена следующим образом: $\leq 24,9$; $25,0-29,9$; ≥ 30 кг/м². Градация наследственной отягощенности по СД2 и избыточному весу, наличию гиподинамии: да/нет.

На рисунке представлены пороговые значения показателей, входящих в уравнение D. Dabelea и соавт. (2011), полученные в ходе ROC-анализа и характеризующие ИР. По данным пороговым значениям выполнялась градация этих показателей в последующем анализе.

В качестве факторов риска в последовательный анализ Вальда также были включены генотипы варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1*, так как ранее нами была продемонстрирована их ассоциация с метаболическими нарушениями [13].

Градация показателей для прогноза ИР у мужчин и их количественная оценка приведены в таблице 3.

Учитывая отсутствие прогностической ценности градации длительности СД1 по результатам ROC-анализа, данный показатель ранжировали по 25-му и 75-му центилям (< 8 лет, $8-19$ лет, > 19 лет). Это разделение оказалось прогностически информативным.

В окончательной модели прогнозирования ИР у мужчин с СД1 наиболее значимыми предикторами являлись ожирение, гиподинамия, генотип AC варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* и уровень ТГ выше 1,29 ммоль/л ($ДК: 6-12$) (табл. 4).

Таблица 1. Факторы риска и предикторы инсулинорезистентности у мужчин и женщин с сахарным диабетом 1 типа

Table 1. Risk factors and predictors of insulin resistance in men and women with type 1 diabetes

Показатель	p	β-коэффициент	Стандартная ошибка	ОШ (95% ДИ)
Возраст, годы (муж.)	0,013	0,048	0,019	1,049 (1,010–1,089)
Возраст, годы (жен.)	0,001	0,061	0,018	1,063 (1,026–1,102)
Возраст дебюта СД1, годы (жен.)	0,006	0,056	0,020	1,058 (1,016–1,100)
Длительность СД1, годы (муж.)	0,032	0,049	0,023	1,050 (1,004–1,098)
Наследственная отягощенность по СД2 (жен.)	0,040	1,061	0,516	2,890 (1,051–7,945)
Наследственная отягощенность по избыточному весу (жен.)	< 0,001	1,543	0,403	4,677 (2,122–10,306)
ИМТ, кг/м ² (муж.)	< 0,001	0,309	0,066	1,362 (1,197–1,549)
ИМТ, кг/м ² (жен.)	< 0,001	0,293	0,062	1,342 (1,189–1,514)
Гиподинамия (муж.)	< 0,001	2,278	0,618	9,758 (2,905–32,783)
Гиподинамия (жен.)	0,006	1,453	0,527	4,275 (1,520–12,021)
ХС ЛПНП, ммоль/л (муж.)	< 0,001	0,93131	0,23891	2,538 (1,589–4,054)
ХС ЛПНП, ммоль/л (жен.)	< 0,001	0,98697	0,23874	2,683 (1,680–4,284)
Общий холестерин, ммоль/л (муж.)	< 0,001	0,59749	0,16373	1,818 (1,319–2,505)
Общий холестерин, ммоль/л (жен.)	< 0,001	0,90060	0,20998	2,461 (1,631–3,714)

Примечание. Здесь, на рисунке и в таблицах далее: ИМТ — индекс массы тела, ОШ (95% ДИ) — отношение шансов и его 95% доверительный интервал, СД1 и СД2 — сахарный диабет 1 и 2 типа соответственно, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 2. Бинаризация факторов риска и предикторов инсулинорезистентности у мужчин и женщин с сахарным диабетом 1 типа

Table 2. Binarization of risk factors and predictors of insulin resistance in men and women with type 1 diabetes

Показатель	Пороговое значение	Чувствительность/специфичность, %	AUC	Стандартная ошибка	95% ДИ	p
Возраст, годы (муж.)	> 33	57,1/71,1	0,629	0,0499	0,548–0,705	0,0097
Возраст, годы (жен.)	> 23	84,6/40,2	0,664	0,0501	0,585–0,736	0,001
Возраст дебюта СД1, годы (жен.)	> 20	51,3/75,4	0,637	0,0516	0,558–0,712	0,008
Длительность СД1, годы (муж.)	> 13	64,3/57,0	0,617	0,0515	0,535–0,693	0,024
ХС ЛПНП, ммоль/л (муж.)	> 3,22	64,3/71,9	0,710	0,0472	0,632–0,780	< 0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л (жен.)	> 2,83	79,7/63,1	0,743	0,0456	0,658–0,800	< 0,001
Общий холестерин, ммоль/л (муж.)	> 4,87	71,4/61,4	0,692	0,0468	0,613–0,763	< 0,001
Общий холестерин, ммоль/л (жен.)	> 4,80	76,9/54,1	0,734	0,0446	0,659–0,800	< 0,001

Примечание. Здесь и на рисунке AUC (area under the curve) — площадь под ROC-кривой.

Градации показателей для прогноза ИР у женщин и их количественная оценка приведены в *таблице 5*.

Аналогично длительности СД1 у мужчин, возраст женщин, учитывая отсутствие прогностической ценности градации по результатам ROC-анализа, разделили по 25-му и 75-му центилям (моложе 22 лет, 22–37 лет, старше 37 лет). Это ранжирование оказалось прогностически информативным.

В окончательной модели прогнозирования ИР у женщин с СД1 наибольшую прогностическую значимость имели уровень ТГ выше 1,22 ммоль/л, генотип АС варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1*, ожирение, гиподинамия, показатели ОТ более 78 см и HbA1c более 9,9% (ДК: 5–7) (*табл. 6*).

Кроме того, наследственная отягощенность по СД2 у женщин с ИР была фактором риска дебюта СД1 в возрасте старше 20 лет (β -коэффициент — 1,169; стандартная ошибка — 0,510; $p = 0,022$; ОШ = 3,219; 95% ДИ: 1,186–8,739).

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявление факторов риска и предикторов ИР с помощью одномерной логистической регрессии и ROC-анализа, проведение последовательного анализа Вальда позволили разработать многофакторные модели прогнозирования ИР у мужчин и женщин с СД1.

По итогам анализа факторов риска и предикторов ИР наиболее значимыми как для мужчин, так и для женщин оказались ожирение (ДК = 12 у мужчин и ДК = 6 у женщин), генотип АС варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* (ДК = 6 у мужчин и у женщин), гиподинамия (ДК = 9 у мужчин и ДК = 5 у женщин), превышение установленных пороговых значений ТГ ($> 1,29$ ммоль/л у мужчин и $> 1,22$ ммоль/л у женщин, ДК = 6 и 7 соответственно).

Механизм, при помощи которого избыточный вес влияет на развитие ИР, включает провоспалительные процессы, накопление церамидов и диацилглицерола с последующей активацией протеинкиназы С- ϵ , что приводит к нарушению внутриклеточного пути фосфатидилинозитол-3-киназы

(PI3K) и, как следствие, к ИР, главным образом в мышечной ткани [10, 14]. При этом ОТ как показатель висцерального ожирения также имела прогностическое значение и у мужчин, и у женщин (ДК = 5 для ОТ $> 84,5$ см у мужчин и для ОТ $> 78,0$ см у женщин). Влияние избыточного веса на развитие ИР у пациентов с СД1 подтверждено и другими исследователями [4, 15]. J.F. Semenova и соавт. (2024) показали, что у пациентов с СД1 значения eGDR отрицательно коррелируют с ИМТ ($r = -0,62$, $p < 0,0001$), ОТ ($r = -0,73$, $p < 0,0001$), общей жировой массой ($r = -0,52$, $p < 0,0001$) [16]. Кроме того, этими авторами продемонстрировано снижение медианы чувствительности к инсулину, определенной на основании eGDR, по мере увеличения ИМТ: 9,6 мг/кг/мин при ИМТ < 25 кг/м², 6,0 мг/кг/мин при ИМТ 25,0–29,9 кг/м² и 4,0 мг/кг/мин при ожирении (различия между группами статистически значимы: $p < 0,001$) [17]. Другие исследователи указывают на более высокие средние значения ОТ у лиц с ИР по сравнению с пациентами без нее ($80,92 \pm 8,95$ и $73,28 \pm 6,43$ см соответственно, $p < 0,01$) [4].

ИР мышечной ткани имеет большее значение, поскольку на скелетные мышцы приходится около 70% ткани, участвующей в инсулинстимулируемой утилизации глюкозы [14]. В исследовании T.P. Nguen и соавт. (2021) во время физических нагрузок поглощение глюкозы мышцами за счет инсулиннезависимых эффектов возрастало в начале аэробных упражнений и снижалось в конце тренировки. Инсулинопосредованное поглощение глюкозы увеличивалось постепенно и оставалось повышенным в течение более длительного времени после тренировки [18]. По данным M. de Vries и соавт. (2024), у пациентов с СД1 при наличии регулярной физической активности значения чувствительности к инсулину были выше, чем без нее [8]. Это подтверждает важность регулярных физических упражнений для поддержания нормальной чувствительности к инсулину. При отсутствии физической активности происходит снижение уровня протеинкиназы В (Akt) с нарушением внутриклеточного сигналинга инсулина и уменьшением содержания глюкозного транспортера 4-го типа (GLUT-4) в миоцитах [19].

Рис. ROC-кривые пороговых значений показателей уравнения D. Dabelea и соавт. (2011), которые характеризуют инсулинорезистентность у мужчин и женщин.

Примечание. Здесь и в таблицах далее HbA1c — гликированный гемоглобин

Figure. ROC curves of the threshold values of the variables included in the equation proposed by D. Dabelea et al. (2011) for assessing insulin resistance in men and women.

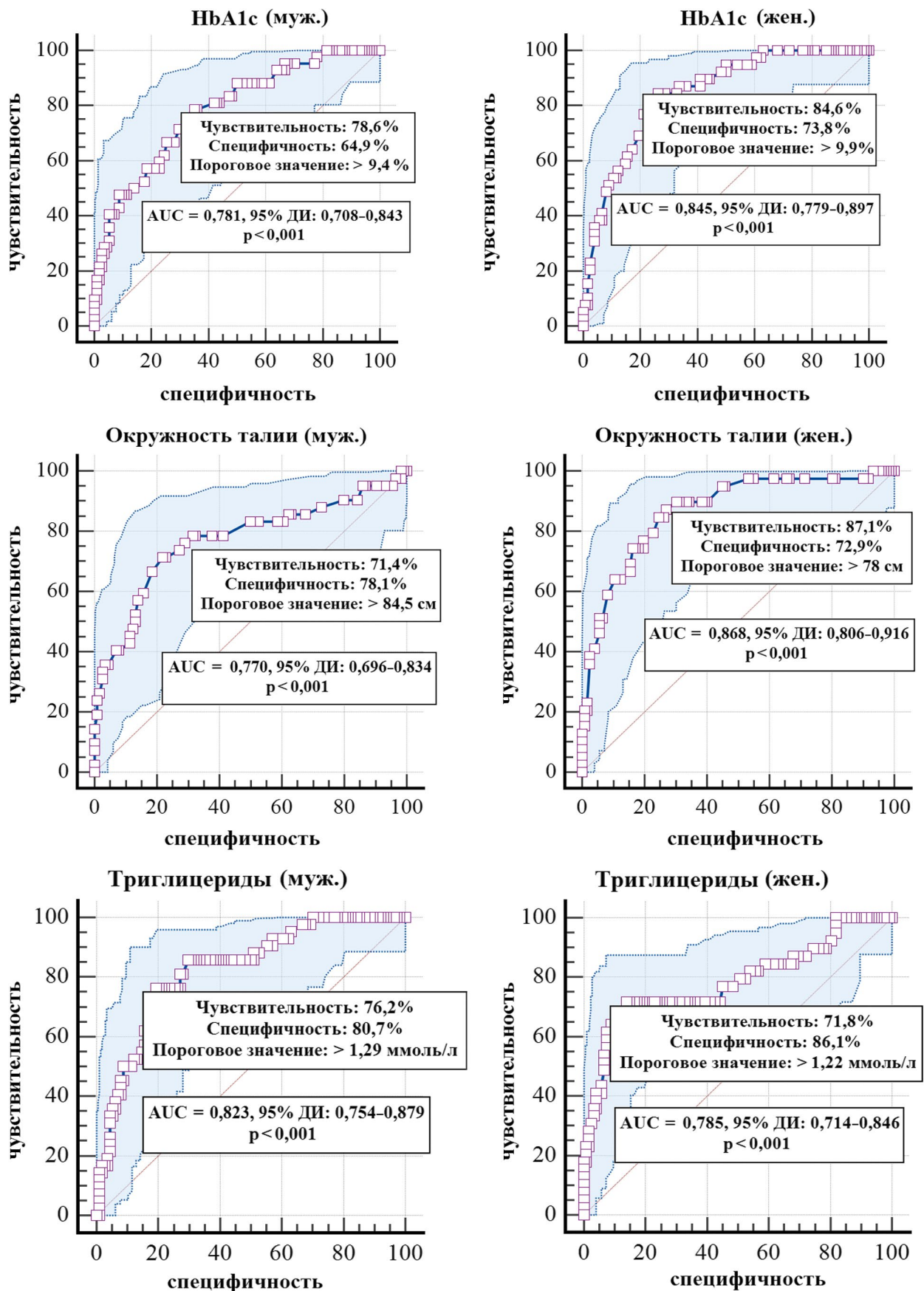


Таблица 3. Градация, критерии информативности и диагностические коэффициенты показателей для прогноза инсулинорезистентности у мужчин с сахарным диабетом 1 типа

Table 3. Gradation, informativeness criteria, and diagnostic coefficients of indicators for predicting insulin resistance in men with type 1 diabetes

Показатель	Градация показателя	J	ДК
Возраст, годы	> 33	0,42	3
	≤ 33	0,31	–2
Длительность СД1, годы	> 13	0,19	2
	≤ 13	0,22	–2
Длительность СД1, годы	< 8	0,16	–3
	8–19	0,02	–1
	> 19	0,28	3
ИМТ, кг/м ²	≤ 24,9	0,48	–2
	25,0–29,9	0,67	5
	≥ 30,0	0,81	12
Окружность талии, см	> 84,5	1,27	5
	≤ 84,5	1,08	–4
Гиподинамия	да	0,99	9
	нет	0,13	–1
ХС ЛПНП, ммоль/л	> 3,22	0,65	4
	≤ 3,22	0,55	–3
Общий холестерин, ммоль/л	> 4,87	0,44	3
	≤ 4,87	0,55	–3
Триглицериды, ммоль/л	> 1,29	1,70	6
	≤ 1,29	1,51	–5
HbA1c, %	> 9,4	0,76	4
	≤ 9,4	1,05	–5
Генотипы варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена <i>PIK3R1</i>	AA	–	–
	AC	0,65	6
	CC	0,20	–1

Примечание. Здесь и в таблицах далее:

ДК — диагностический коэффициент,

J — критерий информативности признака.

В доступной литературе нами не были найдены исследования, посвященные изучению генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* в качестве факторов риска развития ИР у пациентов с СД1.

Вариант нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* расположен в экзоне 6. Он приводит к замене метионина на изолейцин в белке, снижая экспрессию регуляторной субъединицы PI3K, но при этом увеличивая ее взаимодействие с субстратом инсулинового рецептора 1 (IRS-1). В итоге он оказывает незначительное влияние на сигнальный путь инсулина, однако в сочетании с вариантами нуклеотидных последовательностей в других генах, кодирующих сигнальные белки, может влиять на общий сигнальный путь инсулина [20]. Рядом исследователей продемонстрирована ассоциация варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 с ИР. Так, по данным А.Н. Karadoğan и соавт. (2018), он ассо-

Таблица 4. Многофакторная модель прогнозирования инсулинорезистентности у мужчин с сахарным диабетом 1 типа

Table 4. Multifactorial model for predicting insulin resistance in men with type 1 diabetes

Показатель	Градация показателя	ДК
Возраст, годы	> 33	3
	≤ 33	–2
Длительность СД1, годы	> 19	3
ИМТ, 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
ХС ЛПНП, ммоль/л	> 3,22	4
	≤ 3,22	–3
Общий холестерин, ммоль/л	> 4,87	3
	≤ 4,87	–3
Триглицериды, ммоль/л	> 1,29	6
	≤ 1,29	–5
HbA1c, %	> 9,4	4
	≤ 9,4	–5
Генотип варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена <i>PIK3R1</i>	AC	6

циирован с СД2, ожирением, ИР [21]. В исследовании R. Mir и соавт. (2021) аллель А варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* был ассоциирован с СД2, но малый размер выборки не позволил обнаружить различия в распределении генотипов с разными метаболическими параметрами [22]. В нашем более раннем исследовании (2025) установлено, что вариант нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* является фактором риска повышенных уровней ХС ЛПНП (≥ 3,0 ммоль/л) и ОХС (≥ 5,0 ммоль/л), а генотип AC — повышенного уровня ТГ (≥ 1,7 ммоль/л), превышения порогового значения ОТ и избыточного веса [13]. Ввиду этого в настоящем исследовании данный вариант нуклеотидной последовательности идентифицирован в качестве фактора риска развития ИР у пациентов с СД1.

По нашим данным, среди показателей липидного профиля наиболее значимыми факторами риска развития ИР у лиц с СД1 явились уровни ТГ выше 1,29 ммоль/л (ДК = 6) у мужчин и выше 1,22 ммоль/л (ДК = 7) у женщин и ХС ЛПНП выше 3,22 ммоль/л у мужчин и выше 2,83 ммоль/л у женщин. Результаты других исследователей демонстрируют отрицательную корреляцию уровней ТГ и ХС ЛПНП с чувствительностью к инсулину [4]. В работе R. Nishtala и соавт. (2020) средние показатели ОХС у пациентов с верхним и средним терцилями eGDR были значительно меньше, чем у лиц с нижним терцилем (4,4 ± 1,0, 4,3 ± 0,8 и 4,8 ± 1,0 ммоль/л для верхнего, среднего и нижнего терцилей eGDR соответственно, в обоих

Таблица 5. Градация, критерии информативности и диагностические коэффициенты показателей для прогноза инсулинорезистентности у женщин с сахарным диабетом 1 типа

Table 5. Gradation, informativeness criteria, and diagnostic coefficients of indicators for predicting insulin resistance in women with type 1 diabetes

Показатель	Градация показателя	J	ДК
Возраст, годы	> 23	0,19	2
	≤ 23	0,52	–4
Возраст, годы	< 22	0,28	–3
	22–37	0,01	0
	> 37	0,27	3
Возраст дебюта СД1, годы	> 20	0,43	3
	≤ 20	0,25	–2
Наследственная отягощенность по СД2	да	0,25	4
	нет	0,04	–1
Наследственная отягощенность по избыточному весу	да	0,56	3
	нет	0,66	–4
ИМТ, кг/м ²	≤ 24,9	0,49	–3
	25,0–29,9	0,62	4
	≥ 30,0	0,25	6
Окружность талии, см	> 78,0	1,53	5
	≤ 78,0	2,27	–8
Гиподинамия	да	0,45	5
	нет	0,07	–1
ХС ЛПНП, ммоль/л	> 2,83	0,60	3
	≤ 2,83	0,76	–4
Общий холестерин, ммоль/л	> 4,80	0,35	2
	≤ 4,80	0,57	–4
Триглицериды, ммоль/л	> 1,22	2,06	7
	≤ 1,22	1,40	–5
HbA1c, %	> 9,9	1,48	5
	≤ 9,9	1,99	–7
Генотипы варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена <i>PIK3R1</i>	AA	0,02	3
	AC	0,83	6
	CC	0,51	–3

случаях сравнение с пациентами с нижним терцилем статистически значимо: $p < 0,05$). Уровень ТГ в этом исследовании продемонстрировал аналогичную динамику: $1,1 \pm 0,5$ ммоль/л для верхнего и среднего терцилей eGDR и $1,5 \pm 1,0$ ммоль/л для нижнего терциля ($p < 0,05$) [5]. Гиперлипидемия может выступать как маркером ИР, так и медиатором пониженной чувствительности к инсулину через воспаление [10].

В то же время наличие гипергликемии способствует накоплению липидных метаболитов в мышечной ткани, приводя к активации изоформы протеинкиназы C-ε и последующе-

Таблица 6. Многофакторная модель прогнозирования инсулинорезистентности у женщин с сахарным диабетом 1 типа
Table 6. Multifactorial model for predicting insulin resistance in women with type 1 diabetes

Показатель	Градация показателя	ДК
Возраст, годы	< 22	–3
	> 37	3
Возраст дебюта СД1, годы	> 20	3
	≤ 20	–2
Наследственная отягощенность по СД2	да	4
Наследственная отягощенность по избыточному весу	да	3
	нет	–4
ИМТ, кг/м ²	≤ 24,9	–3
	25,0–29,9	4
	≥ 30,0	6
Окружность талии, см	> 78,0	5
	≤ 78,0	–8
Гиподинамия	да	5
ХС ЛПНП, ммоль/л	> 2,83	3
	≤ 2,83	–4
Общий холестерин, ммоль/л	> 4,80	2
	≤ 4,80	–4
Триглицериды, ммоль/л	> 1,22	7
	≤ 1,22	–5
HbA1c, %	> 9,9	5
	≤ 9,9	–7
Генотипы варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена <i>PIK3R1</i>	AC	6
	CC	–3

му ингибированию передачи сигналов инсулина, чем подтверждается концепция глюколипотоксичности [10, 14].

По полученным нами данным, превышение установленных пороговых значений HbA1c, наряду с другими предикторами, оказалось достаточно значимым (ДК = 4 для HbA1c > 9,4% у мужчин и ДК = 5 для HbA1c > 9,9% у женщин). В обзоре М. Apostolopoulou и соавт. (2025) показано, что гипергликемия способствует развитию ИР мышечной ткани за счет уменьшения транслокации GLUT-4 к мембране мышечных клеток, а в печени при гипергликемии происходит более выраженный процесс глюконеогенеза и отмечается сниженный темп синтеза гликогена [9]. При этом данные изменения были обратимыми даже при длительном течении СД1 при условии оптимизации гликемического контроля [9]. Роль гипергликемии как фактора риска развития ИР у пациентов с СД1 подтверждается и другими авторами [4].

Притом что гипергликемия оказывает влияние на развитие ИР и показатель HbA1c включен в состав ряда уравнений для определения eGDR, объяснить развитие ИР одним лишь повышенным уровнем глюкозы нельзя, что подтверждается

отсутствием выраженного снижения показателя R^2 модели скорости утилизации глюкозы, определенной в ходе гиперинсулинемического эугликемического клэмпа (ГЭК), при удалении из нее HbA1c [23]². Кроме того, Е. Donga и соавт. (2013) в своем исследовании с помощью ГЭК продемонстрировали, что у лиц, находящихся на инсулинотерапии, несмотря на адекватный гликемический контроль, чувствительность к инсулину ниже, чем у людей без сахарного диабета [24].

По результатам нашего исследования, длительность СД1 была фактором риска развития ИР только у мужчин (> 19 лет, ДК = 3). В работе Y. Xie и соавт. (2023) показано, что длительность СД1 ≥ 10 лет у пациентов без разделения по полу ассоциирована со связанными с ИР метаболическими нарушениями [25]. Среди взрослых пациентов с СД1 также продемонстрирована большая продолжительность заболевания у лиц с ИР, чем у лиц без ИР ($12,17 \pm 8,48$ и $7,28 \pm 2,47$ года соответственно, $p < 0,01$) [4].

Возраст пациентов в нашем исследовании имел значение в прогнозировании ИР как у мужчин (старше 33 лет), так и у женщин (старше 37 лет), и его роль подтверждается другими исследователями [10, 15]. В обзоре М.М. Mir и соавт. (2025) показано, что потребление энергии в состоянии покоя у здоровых лиц в возрасте старше 20 лет каждое десятилетие снижается на 2–3%, а масса скелетных мышц в диапазоне возраста 20–70 лет сокращается на 40%, что может объяснить снижение чувствительности к инсулину [10]. При изучении средних значений eGDR у детей и взрослых с СД1 V. Pathak и соавт. (2022) продемонстрировали у взрослых пациентов более низкие средние значения чувствительности к инсулину ($9,00 \pm 1,99$ мг/кг/мин в сравнении с $10,02 \pm 1,39$ мг/кг/мин у детей), а также более высокую частоту ИР (29,3% в сравнении с 7,4% у детей, $p = 0,004$) [4].

Прогностическая ценность наследственной отягощенности по СД2 и наследственной отягощенности по избыточному весу у женщин, выявленная в нашем исследовании, подтверждается другими авторами, демонстрирующими значимость данных предикторов в общей группе инсулинорезистентных пациентов [15]. Кроме того, имеются данные, которые указывают на ассоциацию более низкой чувствительности к инсулину у лиц с СД1 с наличием СД2 у их матерей, но не отцов [15]. В работе А. Parkkola и соавт. (2021) у детей с СД1, имеющих отягощенный семейный анамнез по СД2, отмечен более высокий ИМТ и более поздний дебют СД1 [26]. В Исследовании контроля и осложнений диабета (Diabetes Control and Complications Trial) с участием лиц с СД1 в возрасте 18 лет и старше наследственный анамнез по СД2 был

ассоциирован с большей прибавкой в весе, увеличением ОТ, более высокими уровнями ТГ и холестерина липопротеинов очень низкой плотности, т. е. с ростом метаболических факторов риска ИР, по сравнению с показателями пациентов без наследственной отягощенности по СД2 [27].

По нашим данным, возраст дебюта СД1 старше 20 лет у женщин был прогностически значимым для ИР. Метаболические нарушения, ассоциированные с развитием СД2, широко распространены среди взрослого населения с СД1, но встречаются и у молодых людей с СД1, изменяя характер его течения, что предполагает наличие фенотипической гетерогенности заболевания, зависящей от возраста его дебюта [28]. Так, СД1, развившийся в возрасте до 8 лет, имеет однородный фенотип с быстрой прогрессией клинических симптомов и обнаружением большинства антител при постановке диагноза (эндотип 1 СД1), тогда как при эндотипе 2, развивающемся у детей в возрасте старше 13 лет и у взрослых, резистентность к инсулину и избыточный вес на фоне наследственной предрасположенности к СД2 могут модифицировать клиническую картину СД1 [2]. Ретроспективное обсервационное когортное исследование R. Çakmak и соавт. (2025) продемонстрировало, что среди пациентов с дебютом СД1 во взрослом возрасте течение заболевания характеризуется большей частотой избыточного веса и дислипидемии, чем при дебюте в детском возрасте ($p < 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно) [29]. Таким образом, полученные нами данные согласуются с теорией эндотипов СД1. Прогностическая значимость возраста дебюта СД1 только у женщин обусловлена большей частотой наследственной отягощенности по СД2 у женщин с ИР по сравнению с женщинами без ИР [12]. Кроме того, нами продемонстрировано, что у женщин с ИР наследственная отягощенность по СД2 является фактором риска дебюта СД1 в возрасте старше 20 лет (ОШ = 3,219; 95% ДИ: 1,186–8,739).

Наследственная отягощенность по избыточному весу и по СД2, возраст дебюта СД1, а также генотип AC варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* являются немодифицируемыми факторами риска / предикторами развития ИР, тогда как на остальные показатели можно повлиять и тем самым опосредованно свести к минимуму вероятность проявления немодифицируемых факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная нами многофакторная модель позволяет прогнозировать развитие ИР у мужчин и женщин с СД1, используя доступные клинико-лабораторные показатели.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Малиевская Р.И. — разработка дизайна исследования, отбор и обследование пациентов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста; Малиевский О.А. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Malievskaya, R.I. — development of research design, selection, examination of patients, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript; Malievsky, O.A. — development of research design, verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflicts of interest.

² Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025612990 Российская Федерация...

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
The authors state the lack of external funding for the study.

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 6 от 24.06.2024 г.). Каждым пациентом подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

The study protocol was approved at a meeting of the local ethics committee of the Bashkir State Medical University (protocol No. 6 dated 24.06.2024). Each patient has signed an informed voluntary consent to the study.

Использование инструментов искусственного интеллекта / Use of artificial intelligence tools

Инструменты искусственного интеллекта не использовались при проведении исследования и написании статьи.
No artificial intelligence tools have been used in the research and article preparation.

Об авторах / About the authors

Малиевская Рамзия Илюсовна / Malievskaya, R.I. — ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 2226-4343. <https://orcid.org/0000-0001-9841-0611>. E-mail: ramsiya1987@mail.ru

Малиевский Олег Артурович / Malievskiy, O.A. — д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 6813-5061. <https://orcid.org/0000-0003-2599-0867>. E-mail: malievsky@list.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Petrelli A., Cugnata F., Carnovale D., Bosi E. 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: 10.1007/s00125-023-06034-y. Epub. 2023 Nov. 2.
- Redondo M.J., Morgan N.G. Heterogeneity and endotypes in type 1 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2023;19(9):542–54. DOI: 10.1038/s41574-023-00853-0
- Parviainen A., Härkönen T., Ilonen J., But A. et al. Heterogeneity of type 1 diabetes at diagnosis supports existence of age-related endotypes. *Diabetes Care*. 2022;45(4):871–9. DOI: 10.2337/dc21-1251
- Pathak V., Mishra I., Baliarsinha A.K., Choudhury A.K. Prevalence of insulin resistance in type 1 diabetes mellitus and its correlation with metabolic parameters: the double trouble. *Eurasian J. Med.* 2022;54(2):107–12. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2022.21039
- Nishtala R., Kietsiriroje N., Karam M., Ajjan R.A. et al. Estimated glucose disposal rate demographics and clinical characteristics of young adults with type 1 diabetes mellitus: A cross-sectional pilot study. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2020;17(5):1479164120952321. DOI: 10.1177/1479164120952321
- Sun R., Wang J., Li M., Li J. 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):2266–74. DOI: 10.2337/dc24-0475
- Guo L., Zhang J., An R., Wang W. et al. The role of estimated glucose disposal rate in predicting cardiovascular risk among general and diabetes mellitus population: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2025;23(1):234. DOI: 10.1186/s12916-025-04064-4
- De Vries M., Westerink J., Kaasjager H.A.H., de Valk H.W.; UCC-SMART Study Group. Association of physical activity and sports participation with insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease in people with type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2024;41(7):e15317. DOI: 10.1111/dme.15317
- Apostolopoulou M., Lambadiari V., Roden M., Dimitriadis G.D. Insulin resistance in type 1 diabetes: pathophysiological, clinical, and therapeutic relevance. *Endocr. Rev.* 2025;46(3):317–48. DOI: 10.1210/edrev/bnae032
- Mir M.M., Jeelani M., Alharthi M.H., Rizvi S.F. et al. Unraveling the mystery of insulin resistance: from principle mechanistic insights and consequences to therapeutic interventions. *Int. J. Mol. Sci.* 2025;26(6):2770. DOI: 10.3390/ijms26062770
- Dabelea D., D'Agostino R.B. Jr., Mason C.C., West N. et al. Development, validation and use of an insulin sensitivity score in youths with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetologia*. 2011;54(1):78–86. DOI: 10.1007/s00125-010-1911-9. Epub. 2010 Oct. 1.
- Малиевская Р.И., Малиевский О.А. Особенности течения сахарного диабета 1-го типа у взрослых пациентов в зависимости от наличия инсулинорезистентности. *Казанский медицинский журнал*. 2025;106(4):517–25. Malievskaya R.I., Malievskiy O.A. Features of type 1 diabetes mellitus in adults depending on the presence of insulin resistance. *Kazan Medical Journal*. 2025;106(4):517–25. (in Russian). DOI: 10.17816/KMJ677996
- Малиевская Р.И., Авзалетдинова Д.Ш., Малиевский О.А., Кочетова О.В. Ассоциация нуклеотидной последовательности rs3730089 гена PIK3R1 с дислипидемией при сахарном диабете 1 типа. *Доктор.Ру*. 2025;24(4):30–6. Malievskaya R.I., Avzaletdinova D.Sh., Malievskiy O.A., Kochetova O.V. Association of the rs3730089 nucleotide sequence of the PIK3R1 gene with dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus. *Doctor.Ru*. 2025;24(4):30–6. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-OF2.25_A
- Sammut M.J., Dotzert M.S., Melling C.W.J. Mechanisms of insulin resistance in type 1 diabetes mellitus: A case of glucolipotoxicity in skeletal muscle. *J. Cell. Physiol.* 2024;239(12):e31419. DOI: 10.1002/jcp.31419
- Pinto C., Sá J.R., Lana J., Dualib P. et al. Association of parental cardiovascular risk factors with offspring type 1 diabetes mellitus insulin sensitivity. *J. Diabetes Complications*. 2023;37(2):108393. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108393
- Semenova J.F., Yushin A.Y., Korbut A.I., Klimontov V.V. Glucose variability in people with type 1 diabetes: associations with body weight, body composition, and insulin sensitivity. *Biomedicines*. 2024;12(9):2006. DOI: 10.3390/biomedicines12092006
- Климонтков В.В., Юшин А.Ю., Семёнова Ю.Ф., Корбут А.И. и др. Избыточная масса тела и ожирение у больных сахарным диабетом 1 типа: ассоциации с сосудистыми осложнениями и биомаркерами сосудистого ремоделирования. *Сахарный диабет*. 2024;27(6):528–35. Klimontov V.V., Yushin A.Yu., Semenova Yu.F., Korbut A.I. et al. Overweight and obesity in patients with type 1 diabetes: associations with vascular complications and biomarkers of vascular remodeling. *Diabetes mellitus*. 2024;27(6):528–35. (in Russian). DOI: 10.14341/DM13209
- Nguyen T.P., Jacobs P.G., Castle J.R., Wilson L.M. et al. Separating insulin-mediated and non-insulin-mediated glucose uptake during and after aerobic exercise in type 1 diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2021;320(3):E425–37. DOI: 10.1152/ajpendo.00534.2020. Epub. 2020 Dec. 28.
- Biensø R.S., Ringholm S., Kiilerich K., Aachmann-Andersen N.J. et al. GLUT4 and glycogen synthase are key players in bed rest-induced insulin resistance. *Diabetes*. 2012;61(5):1090–9. DOI: 10.2337/db11-0884
- Klip A., Sun Y., Chiu T.T., Foley K.P. Signal transduction meets vesicle traffic: the software and hardware of GLUT4 translocation. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2014;306(10):C879–86. DOI: 10.1152/ajpcell.00069.2014

21. Karadoğan A.H., Arikoglu H., Göktürk F., İşçioğlu F. et al. PIK3R1 gene polymorphisms are associated with type 2 diabetes and related features in the Turkish population. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2018;27(7):921–7. DOI: 10.17219/acem/68985
22. Mir R., Elfaki I., Duhier F.M.A., Alotaibi M.A. et al. Molecular determination of mirRNA-126 rs4636297, phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1-gene variability rs7713645, rs706713 (Tyr73Tyr), rs3730089 (Met326Ile) and their association with susceptibility to T2D. *J. Pers. Med.* 2021;11(9):861. DOI: 10.3390/jpm11090861
23. Duca L.M., Maahs D.M., Schauer I.E., Bergman B.C. et al. Development and validation of a method to estimate insulin sensitivity in patients with and without type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(2):686–95. DOI: 10.1210/jc.2015-3272. Epub. 2015 Dec. 16.
24. Donga E., van Dijk M., Hoogma R.P., Corssmit E.P.M. et al. Insulin resistance in multiple tissues in patients with type 1 diabetes mellitus on long-term continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2013;29(1):33–8. DOI: 10.1002/dmrr.2343
25. Xie Y., Shi M., Ji X., Huang F. 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: 10.1002/dmrr.3640
26. Parkkola A., Turtinen M., Härkönen T., Ilonen J. et al.; Finnish Pediatric Diabetes Register. Family history of type 2 diabetes and characteristics of children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2021;64(3):581–90. DOI: 10.1007/s00125-020-05342-x. Epub. 2020 Dec. 17.
27. Purnell J.Q., Dev R.K., Steffes M.W., Cleary P.A. et al. Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes.* 2003;52(10):2623–9. DOI: 10.2337/diabetes.52.10.2623
28. Zhou Q., Zheng X., Ma C., Gu W. Phenotypic spectrum at diagnosis of age-related endotypes of type 1 diabetes mellitus: A Cross-Sectional Study in China. *J. Diabetes.* 2025;17(6):e70111. DOI: 10.1111/1753-0407.70111
29. Çakmak R., Çaklılı Ö.T., Ok A.M., Mutlu Ü. et al. Clinical characteristics and development of complications differ between adult-onset and child-adolescent-onset type 1 diabetes: A report from a tertiary medical center in Türkiye. *J. Diabetes Res.* 2025;2025:8860118. DOI: 10.1155/jdr/8860118 

Поступила / Received: 12.09.2025

Принята к публикации / Accepted: 06.02.2026

ЧИТАЙТЕ
на journaldoctor.ru

Доктор.Ру Том 24, № 4 (2025)
Кардиометаболическая медицина

