

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Шабельникова Олеся Юрьевна

**КЛИНИЧЕСКИЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ, ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ И ОТДАЛЕННЫЕ ФАТАЛЬНЫЕ СОБЫТИЯ
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПАХ И КЛАСТЕРАХ
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

3.1.19. Эндокринология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Бондарь Ирина Аркадьевна

Новосибирск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ. | 6 |
| ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СТРАТИФИКАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ПЕРСОНИФИКАЦИИ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). | 20 |
| 1.1 Фенотипические особенности сахарного диабета 2 типа. | 20 |
| 1.2 Факторы риска осложнений и фатальных исходов при сахарном диабете 2 типа в зависимости от фенотипа. | 30 |
| 1.3 Влияние генетических факторов на различные варианты течения сахарного диабета 2 типа. | 35 |
| 1.4 Особенности сахароснижающей терапии в зависимости от клинического фенотипа при сахарном диабете 2 типа. | 45 |
| 1.5 Фармакогенетические исследования сахароснижающих препаратов при сахарном диабете 2 типа. | 50 |
| ГЛАВА 2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ. | 65 |
| 2.1 Дизайн исследования и этические аспекты. | 65 |
| 2.2 Клиническая характеристика больных. | 70 |
| 2.3 Лабораторные методы обследования. | 76 |
| 2.4 Специальные методы исследования. | 80 |
| 2.5 Методы статистического анализа. | 83 |
| ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. КЛИНИЧЕСКИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ, ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И РИСКИ ФАТАЛЬНЫХ СОБЫТИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПАХ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА. | 86 |
| 3.1 Клинические и метаболические особенности, частота и факторы риска развития осложнений при различных клинических фенотипах сахарного диабета 2 типа. | 86 |

| | |
|--|-----|
| 3.1.1 Анализ клинических и метаболических особенностей фенотипов сахарного диабета 2 типа. | 86 |
| 3.1.2 Кластеры сахарного диабета 2 типа на основе пяти переменных: HbA1c, возраста на момент постановки диагноза, индекса массы тела, С-пептида, пола, – в Новосибирской области. | 95 |
| 3.1.3 Выделение кластеров сахарного диабета 2 типа у пациентов, не получающих инсулинотерапию, на основе пяти переменных: HbA1c, возраста на момент постановки диагноза, индекса массы тела, НОМА-IR, НОМА-В, – в Новосибирской области. | 103 |
| 3.1.4 Анализ факторов риска и частоты осложнений при различных клинических фенотипах сахарного диабета 2 типа. | 106 |
| 3.1.5 Анализ факторов риска и частоты осложнений в кластерах сахарного диабета 2 типа на основе пяти переменных: HbA1c, возраста на момент постановки диагноза, индекса массы тела, С-пептида, пола, – в Новосибирской области. | 109 |
| 3.1.6 Анализ факторов риска и частоты осложнений в кластерах сахарного диабета 2 типа у пациентов, не получающих инсулинотерапию, на основе пяти переменных: HbA1c, возраста на момент постановки диагноза, индекса массы тела, НОМА-IR, НОМА-В, – в Новосибирской области. | 113 |
| 3.2. Влияние генетических факторов на различные варианты течения сахарного диабета 2 типа в Новосибирской области. | 117 |
| 3.2.1 Ассоциация вариантов нуклеотидной последовательности генов <i>TCF7L2</i> (rs7903146), <i>ABCC8</i> (rs757110), <i>KCNJ11</i> (rs5219), <i>PPARG</i> (rs1801282) с сахарным диабетом 2 типа при различных клинических фенотипах в Новосибирской области. | 117 |
| 3.2.2 Исследование ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности генов <i>TCF7L2</i> (rs7903146), <i>ABCC8</i> (rs757110), <i>KCNJ11</i> (rs5219), <i>PPARG</i> (rs1801282) с клиническими и метаболическими | 127 |

| | |
|--|-----|
| особенностями при различных фенотипах сахарного диабета 2 типа в Новосибирской области. | |
| 3.3 Выявление основных факторов риска отдаленных фатальных исходов у больных сахарным диабетом 2 типа при различных клинических фенотипах. | 143 |
| 3.4 Особенности ответа на сахароснижающую терапию в зависимости от клинического фенотипа больных сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области. | 158 |
| 3.4.1 Анализ сахароснижающей терапии в реальной клинической практике при различных клинических фенотипах сахарного диабета 2 типа в Новосибирской области. | 158 |
| 3.4.2 Анализ предикторов эффективности терапии метформином в реальной клинической практике при различных фенотипах сахарного диабета 2 типа в Новосибирской области. | 165 |
| 3.4.3 Анализ предикторов эффективности терапии препаратами сульфонилмочевины в реальной клинической практике при различных фенотипах сахарного диабета 2 типа в Новосибирской области. | 170 |
| 3.4.4 Анализ предикторов эффективности комбинированной терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины в реальной клинической практике при различных фенотипах сахарного диабета 2 типа в Новосибирской области. | 174 |
| 3.4.5 Анализ эффективности сахароснижающей терапии в реальной клинической практике в кластерах сахарного диабета 2 типа в Новосибирской области. | 179 |
| 3.5 Ассоциация эффективности терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины с вариантами нуклеотидной последовательности генов <i>TCF7L2</i> (rs7903146), <i>ABCC8</i> (rs757110), <i>KCNJ11</i> (rs5219), <i>CYP2C9</i> (rs1057910 и rs1799853) <i>ATM</i> (11212517) при различных фенотипах сахарного диабета 2 типа. | 182 |

| | |
|---|-----|
| 3.5.1 Ассоциация эффективности терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины с вариантом нуклеотидной последовательности гена <i>TCF7L2</i> (rs7903146) при различных фенотипах сахарного диабета 2 типа.. | 182 |
| 3.5.2 Ассоциация эффективности терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины с вариантами нуклеотидной последовательности генов <i>ABCC8</i> (rs757110) и <i>KCNJ11</i> (rs5219) при различных фенотипах сахарного диабета 2 типа. | 185 |
| 3.5.3 Ассоциация эффективности терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины с вариантами нуклеотидной последовательности гена <i>CYP2C9</i> (rs1057910 и rs1799853) при различных фенотипах сахарного диабета 2 типа. | 189 |
| 3.5.4 Ассоциация эффективности терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины с вариантом нуклеотидной последовательности гена <i>ATM</i> (11212517) при различных фенотипах сахарного диабета 2 типа. ... | 193 |
| ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. | 197 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ. | 223 |
| ВЫВОДЫ. | 232 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. | 237 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. | 239 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. | 243 |
| СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА. | 272 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одним из заболеваний с самым быстрым темпом увеличения распространенности в мире и представляет собой угрозу за счет ранней инвалидизации и смерти, обусловленной развитием множественных сосудистых и неврологических осложнений [111]. По оценкам Международной Федерации Диабета (IDF) в мире в 2021 г. было зарегистрировано 537 млн больных СД2, и 6,7 млн смертей были связаны с диабетом и его осложнениями (IDF atlas 2021) [111]. В Российской Федерации в 2022 г. количество пациентов с СД составило 4 млн 962 тыс. человек (3,31 % населения), из них СД2 – у 92,33 % [16]. В Российской Федерации, как и в других странах мира, отмечалось увеличение смертности, за период с 2010 по 2022 год смертность от СД2 увеличилась в 3 раза и в 2021 г. достигла 142,2 на 1 000 населения по данным Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации [16]. Более половины смертей больных СД связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [16; 111]. В настоящее время обсуждается влияние как традиционных факторов риска сердечно-сосудистой смерти у больных СД2, вариабельность гликемии и инсулинорезистентность, так и генетическая предрасположенность [47; 119].

Патогенез СД2 до настоящего времени до конца не изучен [72]. Имеются данные, что СД2 имеет генетическую предрасположенность, на которую влияют факторы окружающей среды, модулируя экспрессию генов с помощью различных механизмов, включая эпигенетические, реализующиеся в метилировании ДНК, модификации гистонов и в изменении активности микро-рибонуклеиновой кислоты (м-РНК) [71]. За последние 15 лет идентифицированы сотни вариантов нуклеотидной последовательности генов, ассоциированных с СД2, уровнем гликемии натощак, инсулина, гликированного гемоглобина (HbA1c), степени инсулинорезистентности [71].

В клинической практике могут встречаться как пациенты с преобладающим фенотипом инсулинорезистентности, но с достаточным резервом β -клеток, так и пациенты, которым может потребоваться лечение инсулином на ранних стадиях заболевания, что подтверждает гетерогенность СД2. Об этом свидетельствуют многочисленные исследования, направленные на систематизацию и определение различных фенотипов СД2 с изучением вовлечения специфических генов-кандидатов в формирование клинических особенностей течения заболевания и развития осложнений СД2 [72; 75]. Данное направление является перспективным для прогнозирования метаболических нарушений и лучшего понимания развития исходов, что в перспективе может привести к индивидуализированному лечению диабета [72]. Как фенотипическая, так и генотипическая информация может обеспечить более точную классификацию, проясняя отдельные биологические механизмы, которые способствуют развитию гипергликемии у данного человека. Такая стратификация пациентов может изменить подходы к лечению диабета, выделяя подгруппы пациентов, которые имеют высокий риск прогрессирования заболевания или быстрого развития определенных осложнений и с наибольшей вероятностью получают пользу от индивидуализации измененных стратегий лечения. В Российской Федерации работ, направленных на выделение фенотипов и кластеров СД2 с изучением вовлечения специфических генов-кандидатов, ассоциированных с СД2 и с ответом на сахароснижающую терапию, с прогнозированием развития осложнений и фатальных исходов нет, что делает данную работу актуальной.

Степень разработанности темы диссертации

В современной литературе освещены вопросы стратификации СД европейскими, китайскими, американскими, японскими и индийскими авторами, которые определили и воспроизвели кластеры СД на основе пяти общих клинических переменных: HbA_{1c}, индекса массы тела (ИМТ), возраста на момент постановки диагноза, индексов НОМА-IR и НОМА-В. Было выделено 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 [75; 76; 150; 151; 152; 154]. Однако, только китайские исследователи включали пациентов с различной длительностью СД2 [153], в то время как большинство других исследований выполнено на пациентах с недавно выявленным диабетом [75; 76; 150; 152], что может являться ограничением данного метода для расширения возможной области применения. В Российской Федерации подобных исследований не было. А использование таких параметров, как индексы 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 чем поиск клинических переменных, которые можно было бы использовать для выделения фенотипов СД2 при различной длительности диабета, независимо от инсулинотерапии, состояния β -клеток на российской популяции является актуальным.

Большинство исследований, изучающих ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности генов с СД были в общей популяции больных с различной этнической принадлежностью. В литературе недостаточно освещены вопросы ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности генов с СД2 в подгруппах СД2 с преобладающим фактором инсулинорезистентности или недостатка инсулина. В связи с чем, особый интерес представляют исследования генотип – фенотип, в которых изучается ассоциация вариантов нуклеотидной последовательности генов с СД2 при различных клинических фенотипах [137].

Не изучен вопрос основных причин смерти и факторов риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с различными клиническими фенотипами СД2 в зависимости от преобладания инсулинорезистентности или дефицита инсулина [139].

Остаются нерешенными вопросы фармакогенетики сахароснижающих препаратов. В настоящее время отсутствуют данные, позволяющие предсказать сахароснижающий эффект метформина (МФ) и препаратов сульфонилмочевины (СМ) в зависимости от клинического фенотипа СД2.

Большинство исследований выполнено зарубежными авторами, которые не могут быть экстраполированы на российскую популяцию, так как имеются расовые и этнические особенности. Поэтому российские исследования в этом направлении являются нужными и важными. Актуальность настоящего исследования обусловлена необходимостью охвата вышеперечисленных аспектов.

Цель исследования

Изучить клинические, метаболические, фармакогенетические особенности и отдаленные фатальные события при различных клинических фенотипах и кластерах больных сахарным диабетом 2 типа.

Задачи исследования:

1. Стратифицировать пациентов с сахарным диабетом 2 типа по уровню С-пептида и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR на фенотипы и изучить клинические и метаболические особенности каждого фенотипа сахарного диабета 2 типа и факторы риска развития осложнений.
2. Определить переменные для выделения кластеров сахарного диабета 2 типа и изучить клинические и метаболические характеристики каждого кластера сахарного диабета 2 типа.
3. Определить ассоциацию вариантов нуклеотидной последовательности генов *TCF7L2* (rs7903146), *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219), *PPARG* (rs1801282) с сахарным диабетом 2 типа в общей группе больных и при различных фенотипах сахарного диабета.
4. Изучить ассоциацию вариантов нуклеотидной последовательности генов *TCF7L2* (rs7903146), *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219), *PPARG* (rs1801282), *ATM* (11212517) с клиническими и метаболическими особенностями при различных фенотипах сахарного диабета 2 типа.
5. Изучить структуру причин смерти лиц с различными фенотипами и кластерами сахарного диабета 2 типа и оценить риски фатальных исходов.

6. Определить особенности ответа на сахароснижающую терапию в зависимости от клинического фенотипа и кластера больных сахарным диабетом 2 типа.

7. Изучить ассоциацию эффективности терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины и вариантов нуклеотидной последовательности генов *TCF7L2* (rs7903146), *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219), *CYP2C9* (rs1057910 и rs1799853) и *ATM* (11212517) при различных фенотипах сахарного диабета 2 типа.

Научная новизна

Впервые на российской популяции больных СД2 выделены три клинических фенотипа СД2: фенотип с сохраненной функцией β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью (классический), фенотип со сниженной функцией β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью (инсулинопенический) и фенотип с повышенной функцией β -клеток и выраженной инсулинорезистентностью (инсулинорезистентный). Наиболее часто встречался классический фенотип.

Выделено три кластера СД2: кластер 1 с сохраненной функцией β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью, кластер 2 со сниженной функцией β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью и кластер 3 с повышенной функцией β -клеток и выраженной инсулинорезистентностью.

Впервые выявлена ассоциация варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) с СД2 не только в общей популяции больных СД2, но и при различных клинических фенотипах; предрасположенность к СД2 наследовалась согласно доминантной модели наследования: при фенотипе с выраженной инсулинорезистентностью ОШ = 2,30 (1,54–3,46, $p < 0,00001$); при фенотипе с дефицитом инсулина ОШ = 1,31 (1,05–1,64, $p = 0,015$). Наличие аллеля Т и генотипа Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) в общей группе больных СД2 было ассоциировано с более низким ИМТ и низкими показателями С-пептида по сравнению с генотипом С/С, что может косвенно свидетельствовать о более выраженной дисфункции β -клеток у носителей аллеля Т и генотипа Т/Т.

Более неблагоприятный прогноз установлен при инсулинорезистентном фенотипе: раннее развитие диабетических микрососудистых осложнений (нефропатии и ретинопатии) и меньшая продолжительность жизни от момента установления диагноза до наступления фатального события.

Неблагоприятный прогноз наблюдался в кластере со сниженной функцией β -клеток и был ассоциирован с увеличением риска общей смертности на 34 % и сердечно-сосудистой смертностью на 32 % по сравнению с кластерами с сохраненной и повышенной функцией β -клеток (классическим и инсулинорезистентным фенотипами).

Выявлены наиболее значимые предикторы общей и сердечно-сосудистой смерти, независимо от фенотипа и кластера СД2: HbA1c и генетические факторы, наличие аллеля T варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск общей смертности на 43,1 %, аллеля C варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617) – на 50,9 %.

Впервые установлено, что ответ на терапию препаратами сульфаниламочевина (СМ) различался при инсулинопеническом, классическом и инсулинорезистентном фенотипах. Предикторами хорошего ответа на терапию препаратами СМ при классическом фенотипе являлись более поздний возраст установления диагноза диабета, меньшая длительность диабета и наличие генотипа T/T варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219), при инсулинорезистентном фенотипе – более поздний возраст установления диагноза СД2, при инсулинопеническом фенотипе не выявлено клинических и генетических предикторов эффективности терапии СМ.

Установлено, что наличие аллеля C и генотипа C/C варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617) ассоциировано с низкими показателями липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), высокой частотой ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда у больных СД2 с целевым уровнем HbA1c, и не выявлено влияние варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617) на эффективность терапии метформином (МФ).

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты настоящей работы позволили стратифицировать пациентов с СД2 на три клинических фенотипа, в зависимости от функционального состояния β -клеток и степени инсулинорезистентности, которые могут влиять как на выбор терапии, так и на прогноз развития осложнений и фатального события.

Обоснована необходимость проведения молекулярно-генетических исследований с целью выявления вариантов нуклеотидной последовательности генов *TCF7L2* (rs7903146), *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219), *ATM* (11212517), которые определяют степень дисфункции β -клеток, снижение активности клеточной аденозинмонофосфоактивированной протеинкиназы (АМРК), ассоциированных с высоким риском неблагоприятных фатальных исходов, прежде всего сердечно-сосудистых, и выбор препаратов СМ и МФ при различных клинических фенотипах СД2.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационное исследование (одноцентровое) выполнялось в несколько этапов. На первом этапе проведено первичное обследование во время выездов Диамобилия в районы Новосибирской области в период с 2013 по 2017 год, из 4 022 больных СД, обследованных на базе Диамобилия, было отобрано 2 805 больных СД2. Все пациенты подписали согласие на участие в научно-исследовательской работе, соответствовали критериям включения и исключения и были зарегистрированы в базе данных. Протокол исследования одобрен комитетом по этике Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России» (протокол № 52 от 19.03.2013).

На втором этапе проводили выделение ДНК и генотипирование вариантов нуклеотидной последовательности генов *TCF7L2* (rs7903146), *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219), *PPARG* (rs1801282), *CYP2C9* (rs1057910 и rs1799853) и *ATM* (11212517) в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН с помощью полимеразной цепной реакции

(ПЦР) в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов.

Третий этап включал проспективную часть с анализом свидетельств о смерти по данным медицинского информационно-аналитического центра в период с 2014 г. по 31 декабря 2022 г. Для анализа на 31.12.2022, через $(6,30 \pm 2,53)$ года были доступны данные по 2 506 пациентам (89,4 %), из них летальный исход зарегистрирован у 592 пациентов (23,6 %) и 1 914 пациентов были живы. По 299 пациентам, включенным в исследование при первичном обследовании, информации не было.

Статистический анализ базы данных (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024623078 от 15.07.2024) проводили с использованием современных методик статистического анализа. Кластерный анализ К-средних был проведен у 2 805 больных на основе пяти переменных (HbA1c, возраста на момент постановки диагноза, ИМТ, пола и С-пептида) и у 2 131 больного СД2, не получающих инсулинотерапию, на основе пяти переменных (HbA1c, возраста на момент постановки диагноза, ИМТ, НОМА-IR, НОМА-В). В зависимости от функционального состояния β -клеток и инсулинорезистентности пациенты были распределены на 3 клинических фенотипа: фенотип с дефицитом инсулина (инсулинопенический) (С-пептид ниже референсных значений и индекс НОМА менее 2,77), фенотип с умеренной инсулинорезистентностью (классический) (С-пептид в пределах референсных значений и индекс НОМА более 2,77) и фенотип с выраженной инсулинорезистентностью (инсулинорезистентный) (С-пептид выше референсных значений и индекс НОМА более 2,77). С целью изучения ассоциации клинических и метаболических параметров выделенных фенотипов и кластеров с развитием осложнений СД2 и фатальных исходов проводили регрессионный анализ Кокса и использовали метод Каплана – Майера. При исследовании ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности *TCF7L2* (rs7903146), *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219), *PPARG* (rs1801282), *CYP2C9* (rs1057910 и rs1799853) и *ATM* (11212517) с СД2, его осложнений, фатальных исходов и ответов на

сахароснижающую терапию как в общей группе больных СД2, так и при различных клинических фенотипах использовали логистический регрессионный анализ.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области в возрасте от 44 до 70 лет стратифицированы на основании уровня С-пептида и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR на три фенотипа сахарного диабета: классический (76,6 %), инсулинопенический (12 %) и инсулинорезистентный (11,4 %); неблагоприятным фенотипом сахарного диабета 2 типа является инсулинорезистентный фенотип, который характеризуется высокой частотой микрососудистых осложнений и меньшей продолжительностью жизни от момента установления диагноза до момента смерти.

2. При использовании кластерного анализа на основе пяти переменных (гликированный гемоглобин, возраст на момент постановки диагноза, индекс массы тела, С-пептид, пол) выделено три кластера сахарного диабета 2 типа: кластер с сохраненной функцией β -клеток (35,7 %), кластер с повышенной функцией β -клеток (15,4 %), кластер со сниженной функцией β -клеток (48,8 %).

3. Кластер сахарного диабета 2 типа с повышенной функцией β -клеток имеет раннее развитие микрососудистых осложнений при меньшей длительности сахарного диабета 2 типа, чаще регистрируется у мужчин; кластер со сниженной функцией β -клеток характеризуется высоким уровнем гликемии и длительным сахарным диабетом 2 типа и ассоциирован с увеличением риска смерти от всех причин на 34 % и от сердечно-сосудистых заболеваний на 32 % по сравнению с кластерами сахарного диабета 2 типа с сохраненной и повышенной функцией β -клеток.

4. Факторами риска фатального события при сахарном диабете 2 типа являются как традиционные факторы, такие как длительность сахарного диабета 2 типа, высокий уровень HbA1c и креатинина, так и генетические – наличие аллеля T и генотипов C/T и T/T варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146), что увеличивает риск общей смерти на 43,1 %,

сердечно-сосудистой смерти на 71,9 %, и наличие аллеля С и генотипов А/С и С/С варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212517), что увеличивает риск общей смерти на 50,9 %, сердечно-сосудистой смерти на 53,9 %.

5. Наличие аллеля Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) ассоциировано с сахарным диабетом 2 типа как в общей группе больных сахарным диабетом 2 типа (ОШ = 1,46), так и в выделенных фенотипах сахарного диабета 2 типа.

6. Предикторами хорошего ответа на терапию препаратами сульфонилмочевины при классическом фенотипе являются поздний возраст установления диагноза сахарного диабета 2 типа, меньшая длительность сахарного диабета 2 типа и наличие генотипа Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219); при инсулинорезистентном фенотипе – поздний возраст установления диагноза сахарный диабет 2 типа; при инсулинопеническом фенотипе отсутствуют клинические и генетические предикторы эффективности терапии препаратами сульфонилмочевины; предикторами хорошего ответа на метформин является возраст старше 60 лет и мужской пол.

Степень достоверности

Для выделения клинических фенотипов и кластеров, ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности генов с СД2 в Диамобиле Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (ГБУЗ НСО «ГНОКБ») в течение 2013–2017 гг. было обследовано 2805 больных СД2, из них: инсулинопенический фенотип у 322 больных; классический фенотип у 2148; инсулинорезистентный фенотип у 335 пациентов. Объем необходимой для решения поставленных задач выборки был рассчитан по формуле:

$$n = \frac{N \times t^2 \times \sigma^2}{N \times \Delta^2 + t^2 \times \sigma^2}, \quad (1)$$

где N – величина генеральной совокупности;

t – квадрат значения статистики Стьюдента;

σ – дисперсия изучаемого признака;

Δ – предельная ошибка выборки (5 %);

$n = 2\,500$.

Согласно современным нормам статистического анализа, объем выборки был достаточным для выполнения задач исследования и определялся с учетом требований к надежности и достоверности полученных результатов с помощью расчета доверительного интервала (ДИ), который принимался равным 95 %. Для статистической обработки использован пакет статистики SPSS13.0. При изучении ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности при различных клинических фенотипах с СД2 использовали программу SNPStats. Сравнивали группы по трем моделям наследования (доминантной, рецессивной и аддитивной).

Первичная документация и материалы статистической обработки проверены и признаны достоверными.

Апробация работы

Основные положения доложены и обсуждены на: 6-м Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2013); 2-м Всероссийском конгрессе «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2014); 4-м Съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2014); The World Congress of internal medicine WCIM – 2014 (Южная Корея, Сеул, 2014); 7-м Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2015); Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2016); 8-м (25-м) Всероссийском диабетологическом конгрессе с международным участием (Москва, 2018); Конгрессе эндокринологов Сибирского федерального округа (Новосибирск, 2018); 8-м (26-м) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 2019); конференции по лечению и диагностике сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике» (Москва, 2022); 5-й Российской междисциплинарной научно-практической конференции с международным

участием «Сахарный диабет – 2023: от мониторинга к управлению» (Новосибирск, 2023); 3-й конференции по лечению и диагностике сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике» (Москва, 2023); региональной конференции с международным участием «Метаболическое здоровье» (Новосибирск, 2023); 5-м (30-м) Национальном конгрессе эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» с международным участием (Москва, 2024); 4-й конференции по диагностике и лечению сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике» (Москва, 2024).

Диссертационная работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований РФФИ № 13-04-00520.

Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирской государственной медицинский университет» Минздрава России «Клинические метаболические, фармакогенетические особенности и отдаленные фатальные события при различных клинических фенотипах сахарного диабета 2 типа», номер государственной регистрации 01201281143.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены и используются в научной, педагогической и клинической работе кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Новосибирской государственной медицинский университет» Минздрава России, эндокринологического отделения, консультативно-диагностической поликлиники и региональном эндокринологическом центре ГБУЗ НСО «ГНОКБ».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 44 научные работы, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 17 статей в научных журналах и изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание

ученой степени доктора наук, из них 9 статей в журналах категории К1 и 3 статьи в журналах категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, в том числе 12 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus и Web of Science

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 281 странице, состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, описания методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных сокращений, списка литературы, включающего 255 источников, из которых 19 отечественных и 236 зарубежных авторов, списка иллюстративного материала. Работа иллюстрирована 68 таблицами и 13 рисунками.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно участвовала в обследовании больных во время выезда Диамобилия и в группе контроля, сборе и подготовке биоматериала для последующих лабораторных и молекулярно-генетических исследований. Автор, совместно с профессиональным математиком, участвовала в статистической обработке материала и обрабатывала полученные результаты статистического анализа. Совместно с соавторами создана и зарегистрирована база данных. В соавторстве написаны и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, в которых отражены научные результаты исследований.

Автор выражает благодарность:

Ирине Аркадьевне Бондарь – научному консультанту, д-ру мед. наук, профессору, заведующему кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Лилии Валерьевне Щербаковой – профессиональному математику Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» за помощь в проведении кластерного анализа;

Максиму Леонидовичу Филипенко – д-ру биол. наук, заведующему лабораторией фармакогеномики, главному научному сотруднику ФГБУ «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН» за помощь в проведении молекулярно-генетических исследований и совместной работе в рамках гранта РФФИ.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СТРАТИФИКАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ПЕРСОНИФИКАЦИИ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Фенотипические особенности сахарного диабета 2 типа

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – это полигенное многофакторное заболевание, патогенез которого сложен и до настоящего времени до конца не изучен [157]. Достижения в области молекулярных методов исследования и возможность объединенного анализа больших популяционных данных выявили неоднородность в типах СД [155].

Существуют важные расовые и этнические различия в эпидемиологии СД2, клиническом течении и ответе на сахароснижающую терапию. Было установлено, что частота СД2 выше у афроамериканцев, азиатов и испанцев, по сравнению с европейцами не испаноязычного происхождения [192]. Эти различия включают прежде всего биологические факторы, участвующие в регуляции функции β -клеток, и более выраженную инсулинорезистентность у афроамериканцев по сравнению с европейцами, или больший риск нарушений метаболизма глюкозы при более низком ИМТ у выходцев из Южной Азии по сравнению с другими группами [231]. Другим важным фактором гетерогенности СД2 является возраст: чем моложе пациент, тем раньше развивается дефицит инсулина и выше частота осложнений диабета [157; 171].

Особые сложности возникают при определении типа диабета при впервые выявленной гипергликемии ввиду высокой распространенности и неоднородности заболевания [155]. Учитывая этот факт, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2019 году, предложила новую классификацию сахарного диабета и ввела наряду с традиционным СД1 и СД2 понятия гибридных форм СД и неклассифицированный СД [56]. При этом СД2 также является гетерогенным заболеванием, так как в клинической практике могут встречаться как пациенты с

преобладающим фенотипом инсулинорезистентности, но с достаточным резервом β -клеток, так и пациенты, которым может потребоваться лечение инсулином на ранних стадиях заболевания [72].

Такая гетерогенность СД2 может быть обусловлена индивидуальными различиями в относительном вкладе каждого из одиннадцати известных в настоящее время патогенетических механизмов развития и прогрессирования СД2 [72]. Самым важным отличием патогенетической модели СД2, предложенной Schwartz S. S. с соавт. в 2016 году, от всех ранее существовавших являлось признание именно дисфункции β -клеток поджелудочной железы фундаментальным определяющим фактором дисрегуляции гомеостаза глюкозы [236]. Хронически высокая потребность в инсулине вызывает относительную дисфункцию β -клеток [236]. Адипоциты выделяют воспалительные факторы, которые могут повреждать β -клетки [219]. Может возникать дисфункция гипоталамуса и нарушение регуляции аппетита [219]. Гиперсекреция островкового амилоидного полипептида способствует островковому амилоидозу, а гипергликемия сопровождается островковой липо- и глюкотоксичностью и апоптозом β -клеток, что может объяснять наблюдаемое умеренное уменьшение массы β -клеток при СД2 [219]. Описана недостаточность или резистентность к инкретиновым гормонам, а также несоответствующая уровню гликемии гиперглюкагонемия [157].

В последние годы увеличилось количество исследований, направленных на систематизацию и определение различных фенотипов СД2, с основной целью лучшего понимания и прогнозирования метаболических нарушений и развития осложнений, что в перспективе может привести к более индивидуализированному лечению диабета [72; 171].

В исследовании Oak S. с соавт. описано четыре различных фенотипа в зависимости от наличия или отсутствия аутоантител к островковым клеткам поджелудочной железы и функционального резерва β -клеток [136]. Эта классификация, основанная как на иммунологических критериях, так и на критериях функции β -клеток, имеет прогностическую ценность в отношении клинических исходов и патофизиологических фенотипов СД2 [31].

Еще одним примером индивидуального подхода к диагностике и лечению больных с впервые установленным диагнозом СД2 служат результаты датского исследования [155]. Авторы работы изучили характеристики различных фенотипов у 5 813 датских пациентов с впервые диагностированным СД2 [155]. Сначала были идентифицированы все пациенты с редкими подтипами диабета, латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA), вторичным диабетом, сахарным диабетом, связанным с глюкокортикоидами [155]. Было установлено, что из 5 813 пациентов с впервые диагностированным СД2 в реальной клинической практике у 0,4 % оказались редкие подтипы диабета, у 2,8 % – LADA, у 0,7 % – вторичный диабет, у 2,4 % – диабет, связанный с приемом глюкокортикоидов, и только у 93,7 % подтвержден СД2 [154]. Далее всем больным с подтвержденным СД2 была проведена оценка функции β -клеток и чувствительности к инсулину с помощью гомеостатической модели НОМА (НОМА-В и НОМА-IR) [155]. На основании полученных данных СД2 был разделен на три патофизиологических фенотипа: инсулинопенический (высокая чувствительность к инсулину и низкая функция β -клеток) – 9,7 %, классический (низкая чувствительность к инсулину и низкая функция β -клеток) – 63,1 %, и гиперинсулинемический тип (низкая чувствительность к инсулину и высокая функция β -клеток) – 27,2 % [155]. Пациенты с классическим фенотипом СД2 имели ожирение (окружность талии 105 см), а частота ССЗ составила 20,5 % на момент постановки диагноза, в то время как пациенты с инсулинопеническим фенотипом были довольно худыми (окружность талии 92 см) и ССЗ были у 17,5 % ($p = 0,14$ по сравнению с классическим диабетом) [155]. Пациенты с гиперинсулинемическим фенотипом страдали тяжелым ожирением (окружность талии 112 см) и 25,5 % имели ССЗ ($p < 0,0001$ по сравнению с классическим диабетом) [155]. Авторы сделали вывод, что так как пациенты с СД2 представляют собой неоднородную группу, то основанное на патофизиологических подходах лечение может улучшить прогноз пациента [155].

Наиболее значимой работой в стратификации пациентов СД2 были исследования Ahlqvist E. с соавт., которые провели кластерный анализ и выделили

пять кластеров на основе шести клинических переменных: антител к глютаматдекарбоксилазе (GAD), гликированного гемоглобина (HbA1c), индекса массы тела, возраста на момент постановки диагноза и оценки индексов HOMA-IR и HOMA-B [35]. Авторы выделили пять кластеров: кластер 1 – тяжелый аутоиммунный диабет, соответствовавший СД1, кластер 2 – тяжелый диабет с дефицитом инсулина, кластер 3 – тяжелый инсулинорезистентный диабет, кластер 4 – легкий диабет, связанный с ожирением, кластер 5 – легкий возрастной диабет, – которые были определены как когорта All New Diabetics In Scania (ANDIS) [35]. Было установлено, что кластер с дефицитом инсулина был ассоциирован с ретинопатией и нейропатией, в то время как у инсулинорезистентных людей чаще наблюдалась нефропатия и макрососудистые осложнения [35].

Данная классификация была разработана для популяций с недавно диагностированным диабетом, кластеры также изучались в популяциях с диабетом с более длительной продолжительностью заболевания, например, когорта Финского регистра диабета (DIREVA), которая включала 5 107 больных СД [150]. Однако наибольший интерес представляли проспективные исследования для изучения возможности перехода одного кластера в другой с течением времени [59; 76; 187].

В одном из таких исследований наблюдалось 367 человек из Немецкого исследования диабета German diabetes study (GDS) в течение 5 лет после постановки диагноза диабета [62]. Доля людей, отнесенных к одному и тому же кластеру, на исходном уровне и через 5 лет наблюдения в среднем составляла 77 %, но варьировала в зависимости от кластера (20 % – при тяжелом инсулинодефицитном диабете, 82 % – при аутоиммунном инсулинодефицитном диабете, 51 % – при тяжелом инсулинорезистентном диабете, 79 % – при легком диабете, ассоциированным с ожирением, и 82 % – при легком возрастном диабете), что предполагает некоторое перемещение, особенно для людей в кластере тяжелого инсулинодефицитного диабета [62]. Возможные объяснения перераспределения кластера включали критерии исключения в исследование GDS, такие как исключение лиц с плохим гликемическим контролем ($HbA1c > 9\%$), что привело к

меньшему количеству истинных случаев тяжелого инсулинодефицитного диабета [62].

В другом проспективном исследовании для изучения влияния фенотипа диабета на особенности течения заболевания провели обследование 1 105 пациентов с впервые диагностированным диабетом [187]. На основании возраста, ИМТ, гликемии натощак, наличия островковых аутоантител, чувствительности к инсулину и оценки секреции инсулина гиперинсулинемического эугликемического клэмпа, уровня липидов, данных магнитно-резонансной томографии для оценки количества висцерального жира и определения содержания жира в печени, оценки фиброза печени, а также наличия периферической и вегетативной нейропатии на основании функциональных и клинических критериев пациенты были классифицированы на пять кластеров [187]. 35% были отнесены к легкому возрастному диабету, 29% – к легкому диабету, связанному с ожирением, 22% – к тяжелому аутоиммунному диабету, 11% – к тяжелому инсулинорезистентному диабету и 3% – к тяжелому инсулинодефицитному диабету [187]. Повторное обследование через 5 лет было проведено 367 пациентам: 35 % с легким возрастным диабетом, 29% с легким диабетом, связанным с ожирением, 24 % с тяжелым аутоиммунным диабетом, 10 % с тяжелым инсулинорезистентным диабетом и 3 % с тяжелым инсулинодефицитным диабетом [187]. По данным авторов при первичном обследовании при впервые установленном СД, чувствительность к инсулину была самой низкой у пациентов с тяжелым инсулинорезистентным диабетом (в среднем 4,3 мг/кг в минуту; $p = 0,0035$) [187]. Индекс инсулинорезистентности жировой ткани натощак был самым высоким у пациентов с тяжелым инсулинорезистентным диабетом (Ме 15,6 [9,3; 20,9] и легким диабетом, связанным с ожирением (11,6 [7,4; 17,9], $p < 0,0001$) [187]. Содержание гепатоцеллюлярных липидов было более высоким у пациентов, отнесенных к кластеру тяжелого инсулинорезистентного диабета (19 [12; 23], $p < 0,0001$), по сравнению со всеми другими кластерами даже после поправок на исходную терапию [187]. Соответственно, через 5 лет наблюдения фиброз печени был более распространен у пациентов с тяжелым

инсулинорезистентным диабетом (26 %), чем у пациентов с тяжелым аутоиммунным диабетом (7 %, $p = 0,0011$), легким возрастным диабетом (12 %, $p = 0,012$), легким диабетом, связанным с ожирением (15 %, $p = 0,050$), и тяжелым инсулинодефицитным диабетом (0 %) [187]. Подтвержденная диабетическая периферическая полинейропатия при первичном обследовании чаще регистрировалась у пациентов с тяжелым инсулинодефицитным диабетом (36 %) по сравнению с пациентами с тяжелым аутоиммунным диабетом (5 %, $p < 0,00001$), легким возрастным диабетом (15 %, $p = 0,00066$), легким диабетом, связанным с ожирением (11 %, $p < 0,0001$), и тяжелым инсулинорезистентным диабетом (17 %, $p < 0,0001$) [187]. На основе полученных данных авторы резюмировали, что кластерный анализ может охарактеризовать когорты с различной степенью инсулинорезистентности, а конкретные кластеры диабета показывают разную распространенность осложнений диабета, метаболически ассоциированной жировой болезни печени и диабетической полинейропатии [187]. Эти результаты могут помочь улучшить целевую профилактику и персонализировать терапию диабета [187].

Китайскими, американскими, японскими и рядом европейских и индийских авторов были определены и воспроизведены те же пять кластеров, что и в когорте ANDIS: 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 возрастной диабет [76; 88; 155; 156]. Однако, только китайские исследователи включали пациентов с различной длительностью СД2 [151], в то время как большинство других исследований выполнено на пациентах с недавно выявленным диабетом [76; 88; 155].

В Индии кластерный анализ был проведен среди людей с СД и длительностью заболевания менее 5 лет [65]. По сравнению с когортой ANDIS, тяжелый инсулиндефицитный сахарный диабет возникал чаще (26,2 % против 17,5 %) в более молодом возрасте (в среднем 42,5 года против 56,7 года), при более низком ИМТ (в среднем 24,9 кг/м² против 28,9 кг/м²) и с более низкими уровнями функции β -клеток и резистентности к инсулину в индийской когорте [65]. В

китайском исследовании в 2020 году все кластеры имели ниже уровни HOMA- β , HOMA-IR и ИМТ по сравнению с когортой ANDIS [154]. Тяжелый аутоиммунный сахарный диабет возникал в молодом возрасте (в среднем 42,7 года) [154] по сравнению со шведской когортой (в среднем 50,5 года) [150]. Как и у индийцев, тяжелый инсулиндефицитный СД2 встречался чаще (24,8 % против 17,5 %), чем в когорте ANDIS [65; 150]. Тяжелый инсулинорезистентный и СД2, связанный с ожирением, диагностировали на десятилетие раньше, чем в когорте ANDIS, а кластер легкого возрастного сахарного диабета встречался реже и диагностировался на десятилетие раньше по сравнению с когортой ANDIS [65; 150].

В Российской Федерации подобных исследований не было. А использование индексов HOMA-IR и HOMA-B при длительном СД2, особенно в группе больных, получающих инсулинотерапию, также имеет ограничения и может влиять на конечный результат при выделении кластеров.

В последние годы стали активно использовать методы, основанные на многомерном анализе данных из электронных медицинских карт, чтобы попытаться охарактеризовать гетерогенность СД2 и его осложнений [201]. Проведенный топологический анализ большого количества клинических признаков позволил выделить три отдельные подгруппы СД2: подтип 1 характеризовался микрососудистыми осложнениями СД2, включая диабетическую нефропатию и диабетическую ретинопатию; подтип 2 был ассоциирован со злокачественными опухолями и ССЗ; а подтип 3 ассоциировался с ССЗ, неврологическими заболеваниями и аллергиями [201]. Однако в реальной клинической практике трудно воспроизвести данную модель многомерных исследований, кроме того, биологическая значимость такого метода не очевидна, так как нет четких клинических рекомендаций для принятия решений. Для того чтобы прецизионная медицина вошла в клиническую практику при диабете, воспроизводимость, интерпретируемость и практическая эффективность должны быть ключевыми целями при проведении исследований [93].

Революционными в выявлении фенотипов СД, обладающих уникальными биологическими особенностями, явились технологии профилирования Omics

(такие как геномика, протеомика и метаболомика) [93]. В течение последнего десятилетия именно метаболомика позволила выявить целый ряд химических эндотипов, которые ближе всего к фенотипу организма и обладают наименьшей вариабельностью по сравнению с геномной, транскриптомной и протеомной изменчивостью [147]. Несколько крупных проспективных исследований с использованием методов метаболомики подтвердили связь между рядом аминокислот и кетокислот с инсулинорезистентностью и СД2 [51]. Однако являются ли эти изменения метаболитов общими для всех пациентов с СД2 или для конкретных подгрупп, требует дальнейшего изучения [140]. К недостаткам метаболомики можно отнести сложную и не полностью понятную природу метаболома, неизвестную природу многих измеряемых метаболитов, разнообразие используемых технологий и методов анализа данных [51].

В настоящее время среди всех доступных подходов для более детального персонализированного профилирования, анализ генетической изменчивости занял лидирующие позиции [71]. Важным направлением является идея использовать определение геномной информации для выделения метаболических фенотипов и проведения субфенотипирования СД2, что по мнению авторов опубликованного в 2019 году обзора, имеет очень привлекательные перспективы [137]. Авторы отметили, что генетическое субфенотипирование может быть важным способом для выявления конкретных индивидуальных фенотипов [137]. Генетически детерминированные метаболические субфенотипы могут быть идентифицированы путем кластеризации вариантов, связанных с основными патофизиологическими особенностями СД2, такими как резистентность к инсулину и дисфункция β -клеток и их количественными признаками, такими как, например, повышенный уровень инсулина натощак, триглицеридов и ИМТ [137].

Целая серия работ посвящена выделению кластеров СД2 на основе построения сложных моделей, изучающих варианты нуклеотидной последовательности известных в настоящее время функциональных генов и большого количества клинических и лабораторных параметров [241]. Так, Udler M. S. с соавт. определяли кластеры СД2 на основе идентификации

94 функциональных генов и 47 клинических и метаболических признаков СД2, участвующих в метаболических путях развития и прогрессирования диабета и имеющих различия в клиническом течении и исходах СД2 [241]. Авторами было выделено 5 кластеров, два кластера содержали ассоциации вариантных признаков, указывающие на снижение функции β -клеток, которые отличались друг от друга высоким и низким уровнями проинсулина [241]. Три других кластера продемонстрировали особенности инсулинорезистентности: кластер с абдоминальным ожирением (высокий ИМТ и окружность талии (ОТ); кластер с «липодистрофическим» распределением жира (низкий ИМТ, сниженный адипонектин и холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и высокий уровень триглицеридов) и кластер с нарушенным метаболизмом липидов в печени (низкий уровень триглицеридов) [241]. Повышенные показатели кластерного генетического риска были связаны с различными клиническими исходами, включая повышение артериального давления, ишемическую болезнь сердца (ИБС) и инсульт [241].

Более сложные подходы используют весь геном, учитывая неравновесие связей и уровень ассоциации для всех вариантов или подходы «мягкой кластеризации», которые учитывают корреляцию всех вариантов [146]. В то время как существует клиническая привлекательность иерархической («жесткой») стратегии кластеризации, в которой люди относят себя к одному кластеру или подтипу диабета, подходы «мягкой» кластеризации позволяют людям с диабетом иметь схожие параметры из нескольких подтипов [95]. При таком подходе Махажан А. с соавт. определили 6 физиологических кластеров, которые, различались по секреции инсулина, действию инсулина, ожирению и нарушению липидного обмена и были ассоциированы с различными метаболическими особенностями при СД2. В целом, кластер 1 в основном связан с повышением уровня глюкозы натощак и нарушением функции β -клеток; кластер 2 очень плейотропен и значительно увеличивает риск СД2; а кластеры 3–6 в основном связаны с нарушениями липидного обмена [145].

В другом исследовании аналогичный подход «мягкой кластеризации»

определил пять различных физиологических фенотипов с полигенной оценкой и метаболическими особенностями (уровнями инсулина и проинсулина натощак, триглицеридов, НОМА-В, НОМА-IR, ИМТ, ОТ, отношением ОТ к окружности бедер) [240]. Таким образом, «мягкая кластеризация» геномных данных дает генетически определенные фенотипы с убедительными и отчетливыми паттернами, предлагающие проводить выделение фенотипов СД2 [240].

Следует отметить, что СД2 не имеет моногенного эквивалента высоко пенетрантных аллелей, а высокий генетический риск, определяемый как верхние 3 % геномного полигенного показателя, увеличивает риск развития СД2 в 3 раза, но влияет менее чем на 2,5 % населения, по определению [146]. Кроме того, уровень риска для СД2 зависит от многих факторов, влияющих на пенетрантность, особенно от возраста, расы и ожирения [146].

Поэтому существующее в настоящее время утверждение, что возможности генетических оценок для СД2 достаточно скромные, а клинические факторы являются более предпочтительными, чем генетика, поддерживает много исследователей [146].

Таким образом, к настоящему времени накоплено достаточно данных свидетельствующих о гетерогенности СД2, и продолжаются исследования, направленные на выделение отдельных фенотипов СД2 с целью персонализации терапии и прогнозирования клинических исходов. Не все предлагаемые различными авторами методы фенотипирования возможно реализовать в клинической практике. Остаются неизученными воспроизводимость данных методов в различных популяциях и при различной длительности диабета. Поэтому исследования в различных популяциях при различной длительности СД2 с выделением клинических фенотипов, которые возможно будет использовать в реальной клинической практике, являются важной проблемой в диабетологии, а ее решение позволит облегчить прецизионный подход в медицине. Исследований на российской популяции в литературе в настоящее время не представлено.

1.2 Факторы риска осложнений и фатальных исходов при сахарном диабете 2 типа в зависимости от фенотипа и кластера

Сахарный диабет 2 типа и его осложнения являются серьезной проблемой современного здравоохранения из-за высокой частоты поздних диабетических осложнений и смертности. Традиционными факторами риска развития осложнений являлись длительность СД2, гипергликемия, АГ и дислипидемия [142]. Еще в 1998 году было показано, что интенсивный контроль уровня глюкозы снижал риск микрососудистых осложнений при СД2 [81], однако клинические наблюдения показали, что при равном гликемическом контроле развитие и прогрессирование осложнений не всегда можно объяснить уровнем HbA1c, в связи с чем сегодня обсуждаются негликемические факторы, ассоциированные с развитием осложнений [134]. Несколько перекрестных исследований показали, что гиперфилтрация, наблюдаемая на ранних стадиях ХБП, может быть связана с АГ и ожирением [129], а не только с повышенным уровнем глюкозы в плазме натощак [172]. В исследовании Singh S. S. с соавт. установлена ассоциация диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека с HbA1c, высоким уровнем АД и более ранним возрастом установления диагноза диабета [196].

Как уже было описано в разделе 1.1, в литературе имеются данные о том, что частота микро- и макрососудистых осложнений отличается в зависимости от клинического фенотипа [35; 76].

Ahlqvist E. с соавт. одними из первых, продемонстрировали более высокую частоту хронической болезни почек (ХБП) в кластере тяжелого инсулинорезистентного диабета [35; 76].

Подобные результаты были в последующем получены при анализе исследований DEVOTE (n = 7 637), LEADER (n = 9 340) и SUSTAIN-6 (n = 3 297) [245]. Авторы этих исследований провели кластерный анализ исходных данных, полученных от 20 274 участников, включенных в три рандомизированных, двойных слепых, контролируемых, параллельных групповых многонациональных исследований сердечно-сосудистой безопасности у взрослых с длительным СД2 и

изучили связь между выявленными кластерами и сердечно-сосудистыми событиями (включая сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инсульт и сердечную недостаточность), смерть по любой причине, новой или ухудшающейся нефропатией и тяжелой гипогликемией [245]. Кластеризация была основана на трех переменных: HbA1c, ИМТ на момент включения в исследование и возрасте при постановке диагноза СД2, – в отличие от Ahlqvist E. с соавт. не определяли наличие антител к GAD и не включали индексы HOMA, поскольку, в отличие от когорты ANDIS, в исследовании было включено большое количество лиц, получавших лечение инсулином [245]. Риск ХБП был достоверно выше при фенотипе тяжелого инсулинорезистентного диабета по сравнению с другими фенотипами ($p = 0,006$) [245]. Интересным результатом исследования стало то, что кластер с дефицитом инсулина, который характеризовался высоким уровнем HbA1c и низким ИМТ, показал самую высокую частоту сердечно-сосудистых событий, хотя резистентность к инсулину и гиперинсулинемия являются известными факторами риска ССЗ [245]. В японской популяции было установлено, что при тяжелом инсулинорезистентном диабете самая высокая частота не только ХБП, но и диабетической полинейропатии [88].

Данные о частоте диабетической ретинопатии при различных фенотипах противоречивы, так в исследованиях Zou X. с соавт. и Ahlqvist E. с соавт. показано, что фенотип с дефицитом инсулина был ассоциирован с ретинопатией, и фенотип с наибольшим ИМТ характеризовался более высокой частотой не только диабетической нефропатии, но и ретинопатии [35; 58; 76].

К основным факторам риска высокой смертности при СД2 относят гипергликемию, гиперлипидемию, артериальную гипертензию (АГ), ожирение [255]. В недавно опубликованном обзоре факторов риска сердечно-сосудистой смерти отмечалось влияние не только традиционных кардиометаболических факторов риска, но и генетической предрасположенности, вариабельности гликемии и инсулинорезистентности [255].

В последнее время были опубликованы результаты крупных эпидемиологических исследований по анализу основных причин смерти людей с

диабетом и без него, в которых отмечено значительное снижение смертности от сердечно-сосудистых причин и увеличение или стабильный уровень смертности от инфекционных причин, таких как пневмония [240]. В обзоре, посвящённом анализу динамики осложнений и смерти от диабета за период с 2015 по 2021 год, показано, что за последние 30 лет уменьшилась частота макрососудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности, но произошло увеличение числа рака, деменции, инфекции, туберкулеза и тропических болезней [121]. Авторы отметили, что наибольшее снижение частоты сосудистых осложнений наблюдалось у пожилых людей, а для более молодых групп профили кардиометаболического риска не улучшились [121].

Китайские авторы изучали связь возраста начала диабета и ССЗ и смерти от всех причин. Ими было установлено, что самые высокие риски ССЗ (ОР = 3,21), инсульта (ОР = 2,99) и смертности от всех причин (ОР = 4,79) имели пациенты с диагностированным СД2 в возрасте до 45 лет [50]. Риск постепенно снижался с каждым десятилетием увеличения возраста установления диагноза СД2 [50]. Подобные результаты получены и британскими исследователями при изучении кардиометаболических факторов риска и смертности от всех причин у больных СД2 в зависимости от возраста начала заболевания [216].

По данным Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации на 01.01.2023 болезни системы кровообращения были причиной смерти у 50,9 % больных СД2 в Российской Федерации, а ведущие позиции занимала хроническая сердечно-сосудистая недостаточность (ХСН) [16]. Данные эпидемиологических и клинических исследований показывают, что контроль традиционных кардиометаболических факторов риска связан со снижением сердечно-сосудистых событий только на 50 % [252]. В связи с чем в последнее время при изучении факторов риска сердечно-сосудистой смерти оценивалось влияние не только артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, вариабельности гликемии и ожирения, но инсулинорезистентности и генетической предрасположенности [121; 177; 237; 252].

Данные метаанализа 65 исследований, включивших более 500 000 человек без СД, показали, что риск ИБС увеличивался на 46 % при увеличении HOMA-IR на 1 стандартное отклонение [118]. Однако другими авторами у людей с ожирением отмечено парадоксальное благотворное влияние инсулинорезистентности на смертность от ССЗ [153]. По результатам крупномасштабных полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) идентифицировано лишь несколько надежных общих локусов между СД2 и ССЗ [90, 247], а основные направления этих исследований были сосредоточены на выявлении генетических детерминант ИБС у людей с СД2 [42].

Таким образом, к настоящему времени не вызывает сомнения ассоциация риска смерти у больных СД2 с такими факторами, как гипергликемия и гипогликемия, высокая вариабельность гликемии, гиперлипидемия и АГ [49; 196; 216], имеются противоречивые данные о влиянии ожирения и инсулинорезистентности и генетических факторов [196].

Фенотипическая гетерогенность среди пациентов с СД2 с фатальными сердечно-сосудистыми исходами плохо изучена. При анализе базы данных исследования TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) (n = 14 671) были определены фенотипы больных СД2, ассоциированные с сердечно-сосудистой смертью [60]. Авторы провели кластерный анализ с использованием 40 исходных переменных и идентифицировали четыре различных кластера: кластер 1 с высокой распространенностью ИБС; кластер 2 с низким ИМТ; кластер 3 с не коронарными ССЗ; кластер 4 с сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. Самую высокую частоту первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, госпитализации по причине ХСН, фатального и нефатального ИМ) имел кластер с сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек [60].

Как уже упоминалось объединенный анализ базы данных трех исследований по сердечно-сосудистой безопасности DEVOTE, LEADER и SUSTAIN-6 показал, что, риск комбинированной конечной точки (нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть) был самым высоким в кластере тяжелого

инсулинодефицитного диабета во всех трех исследованиях, а риск тяжелой гипогликемии в кластере с ожирением и умеренной инсулинорезистентностью – в исследовании DEVOTE [245].

Результаты недавно опубликованной работы Prystupa K. с соавт. показали, что кластеры с тяжелым инсулинорезистентным диабетом, тяжелым инсулинодефицитным диабетом и легким возрастным диабетом были ассоциированы с двухкратным повышением риска смерти после коронароангиографии со стентированием по поводу ИБС у больных СД2 [61].

В ретроспективном когортном исследовании, которое включало 7 317 больных СД2 с последующим пятилетним наблюдением, на основе индексов HOMA2 участники были разделены на четыре физиологических фенотипа СД2: нормальный фенотип (высокая чувствительность к инсулину и высокая функция β -клеток, $n = 20,3 \%$), инсулинопенический фенотип (высокая чувствительность к инсулину и низкая функция β -клеток, $n = 29,8 \%$), гиперинсулинемический фенотип (низкая чувствительность к инсулину и высокая функция β -клеток, $n = 29,7 \%$) и классический фенотип (низкая чувствительность к инсулину и низкая функция β -клеток, $n = 20,2\%$) [47]. Авторы установили, что при классическом фенотипе был самый высокий риск снижения функции почек ($OR = 11,50$, $(4,31–30,67)$); гиперинсулинемический фенотип имел самый высокий риск ССЗ ($OR = 6,56$, $(3,09–13,92)$) и смертности от всех причин ($OR = 4,56$, $(2,97–7,00)$) [47].

Таким образом, к настоящему времени накоплены данные о различиях в частоте микро- и макрососудистых осложнений при различных фенотипах, имеются неоднозначные данные о фатальных исходах в зависимости от фенотипа и остаются вопросы почему при одном фенотипе СД2 чаще развивается нейропатия, а при другом нефропатия, с какими клиническими и метаболическими, а, возможно, и генетическим факторами ассоциировано развитие осложнений и фатальных исходов при различных фенотипах. Решение данной проблемы позволит в перспективе выбрать наиболее оптимальные стратегии терапии для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений диабета и фатальных исходов.

1.3 Влияние генетических факторов на различные варианты течения сахарного диабета 2 типа

За последние 15 лет были идентифицированы сотни вариантов нуклеотидной последовательности, ассоциированных с СД2, показателями гликемии натощак, инсулина и HbA1c [251]. Основная роль в понимании генетических основ СД2 принадлежит полногеномным ассоциативным исследованиям (GWAS), методу выявления геномных вариаций, благодаря которому установлено более 500 геномных вариантов нуклеотидной последовательности, ассоциированных с СД2 [74; 137; 145].

Однако до настоящего времени физиологическая функция для большинства вариантов нуклеотидной последовательности генов еще не определена [57]. Так в работе авторов, которыми было проанализировано 457 вариантов нуклеотидной последовательности у 1 587 мексиканцев, было установлено, что 52 варианта нуклеотидной последовательности были ассоциированы с дисфункцией β -клеток, 30 – с инсулинорезистентностью, 12 – с нарушением обмена липидов и 12 – с повышенным клиренсом инсулина, тогда как физиологическая функция 351 варианта нуклеотидной последовательности до настоящего времени не установлена [57; 96].

В связи с этим фактом сохраняют свою актуальность исследования с помощью подхода ген-кандидат, продукты которых вовлечены в патогенез СД2 [96]. В настоящее время идентифицировано более 70 генов, ассоциированных с СД2, мутации в этих генах могут вызвать нарушение биосинтеза инсулина за счет дисфункции β -клеток поджелудочной железы, изменения структуры β -клеток, нарушения рецепторов инсулина, что может способствовать инсулинорезистентности и гипергликемии и, наряду с триггерами окружающей среды, такими как ожирение и избыточный вес, приводить к СД2 [96; 253].

Одними из первых были изучены варианты нуклеотидной последовательности генов *TCF7L2* (rs7903146), *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11*

(rs5219), *PPARG* (rs1801282), было установлено, что каждый идентифицированный ген имеет свой особый механизм, с помощью которого он взаимодействует с другими генами и факторами окружающей среды, вызывая СД2 [253].

Первым описанным геном-кандидатом, ассоциированным с СД2, еще в 1997 г. был вариант нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) [144], расположенный на хромосоме 3p25 гена, который кодирует рецептор пролифератора пероксисом гамма 2 типа (*PPARG*) и участвует в дифференцировке адипоцитов и энергетическом гомеостазе [144]. Замена пролина на аланин в положении 12 в этой белке была ассоциирована с 20 % более высоким риском СД2 [204].

К настоящему времени накоплены данные о наличии ассоциации варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) с СД2 в различных популяциях. Первые крупные анализы появились в 2010 году и показали, что частота минорного аллеля G (12Ala) варьировала от 5,9 % до 21,6 % (медиана: 12,7 %) для населения европеоидной расы и от 1,7 % до 9,3 % (медиана: 4,5 %) для популяций Восточной Азии, таких как китайцы или японцы [218]. Позднее были опубликованы работы, в которых частота минорного аллеля G у населения Казахстана составила 14 % [242]. Аналогичные данные получены и среди азиатских индийских сикхов, у которых выявлена ассоциация варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) с СД2 (OR = 0,13; p = 0,0007) [169].

Однако в арабской популяции (исследование проводилось в Саудовской Аравии, Объединенных Арабских Эмиратах, Египте и Иране) не было обнаружено ассоциации варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) с СД2 [234], а частота минорного аллеля G гена *PPARG* (rs1801282) для контрольной группы и группы СД2 составляла соответственно 0,08 и 0,07, что аналогично частоте (0,07), указанной в проекте «1 000 геномов» [223]. Кроме того, исследование, проведенное в Египте, не показало значимых различий в генотипах варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) и ИМТ, HbA1c, глюкоза плазмы натощак, триглицериды и холестерин [158].

В крупном мета-анализе, опубликованном в 2020 году, включившем 73 исследования с 62 250 больными СД2 и 69 613 пациентами контрольной группы, было выявлено, что аллель G варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) не была ассоциирована с СД2 [168]. Более того, было обнаружено, что защитный эффект минорного аллеля значительно выше у некоторых этнических групп, включая европейскую, восточноазиатскую и юго-восточноазиатскую, а снижение риска СД2 у носителей Ala12 было сильнее у лиц из Северной Европы, чем у лиц из Центральной и Южной Европы [168].

В настоящее время изучаются известные ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности не только с СД2, но и с осложнениями диабета. Так индийскими авторами проведено исследование в южной Индии для определения связи варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) с СД2 и диабетической нефропатией [44]. В исследовании случай – контроль, было обследовано 424 пациента с СД2, из них нефропатия была у 128 человек, группа контроля состояла из 148 человек без диабета [44]. Результаты генотипирования варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) выявили статистически значимую ассоциацию с нефропатией и СД2 по сравнению с контролем [44]. Однако, по данным проведенного авторами метаанализа, не было установлено достоверной ассоциации варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) с нефропатией по сравнению с контролем в различных генетических моделях [44]. В заключении авторы сделали вывод, что проведенный анализ показывает, что вариант нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) может быть ассоциирован с нефропатией и СД2, однако необходимы дополнительные исследования с большим размером выборки, включая все влияющие на нефропатию факторы [44].

Проводятся исследования, направленные на изучение ассоциаций генотип – фенотип. Так, в пилотном проекте шведскими исследователями из 2 500 шведской когорты EpiHealth, в которой частота минорного аллеля G варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) составила 0,14,

повторно пригласили 39 носителей Pro12Pro, 34 Pro12Ala и 30 Ala12Ala и провели подробные антропометрические и лабораторные обследования [102]. Независимо от генотипа различий в антропометрических или метаболических переменных между группами с разными генотипами выявлено не было [102]. Однако авторы сделали вывод, что с практической точки зрения, такие исследования для изучения ассоциации генотип – фенотип являются перспективными и такой подход может оказаться ценным инструментом для планирования последующих крупномасштабных исследований и генетических открытий путем проведения подробных процедур фенотипирования [102].

В России проведено исследование для изучения ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности четырех генов, включая *PPARG* (rs1801282), с СД2 и макрососудистыми осложнениями у пациентов с СД2 [99]. Было обследовано 386 пациентов с СД2 и 199 здоровых людей из контрольной группы, проживающих на северо-западе России [99]. Исследование выявило протективную роль аллеля 12Ala варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) в отношении ассоциации с СД2 ($OR = 0,58$, $(0,39–0,85)$), однако ассоциации с макрососудистыми осложнениями установлено не было [99].

В мексиканском исследовании, проводили анализ ассоциации между вариантами нуклеотидной последовательности генов *FTO* (rs9939609), *ABCA1* (rs9282541), *ADRB3* (rs4994) и *PPARG* (rs1801282) и антропометрическими, биохимическими параметрами и наличием ожирения, СД2 или метаболического синдрома среди взрослого населения из северо-западной Мексики [45]. Авторами было обследовано 846 человек, включая 266 человек с нормальным весом, 285 – с ожирением и 295 – с СД2 [45]. Ни один из вариантов нуклеотидной последовательности изученных генов не был достоверно ассоциирован с СД2, и только вариант нуклеотидной последовательности гена *FTO* (rs9939609) был ассоциирован с ожирением ($p < 0,001$) и метаболическим синдромом ($p < 0,001$) [45]. Однако, в более ранних работах была установлена ассоциация варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) с избыточным весом и ожирением в группе больных СД2 [97].

В 1998 г. впервые выявлена ассоциация гена *KCNJ11* с СД2 [33]. Данный ген, расположенный на 11-й хромосоме (11p15.1), кодирует белок Kir6.2, одну из двух субъединиц АТФ-зависимого калиевого канала [106]. Этот канал влияет на секрецию инсулина β -клетками посредством изменения мембранного потенциала, повышение уровня глюкозы в крови приводит к повышению уровня АТФ и к уменьшению проницаемости этого канала, мембранный потенциал снижается, а поступление ионов Ca^{2+} в клетку увеличивается, что, в свою очередь, приводит к увеличению секреции гранул с инсулином [106].

Мутация в гене *KCNJ11*, которая заключается в замене в 23 кодоне глутамата на лизин (Gly23Lys), приводит к изменениям в структуре белка Kir6.2 и нарушениям функционирования канала – канал не закрывается в присутствии АТФ, глюкозы, мембрана остается поляризованной, и секреции инсулина не происходит, что сопровождается дисфункцией β -клеток [106].

Другую субъединицу канала транспорта ионов калия, представленную рецептором сульфонилмочевины (SUR1), кодирует ген *ABCC8*, расположенный на 11-й хромосоме [29]. Известно, что гетерозиготные мутации в гене *ABCC8* могут вызывать MODY-12 и ассоциированы с СД2, неонатальным СД, гиперинсулинемической гипогликемией у младенцев [29; 33]. Исследования *in vitro* показали, что замена R1420H снижает активность АТФ-зависимого калиевого канала [29]. При обследовании индейцев Пима вариант нуклеотидной последовательности R1420H в SUR1 гена *ABCC8* (rs757110) был выявлен у 3,3 % населения [156]. Носители R1420H имели более высокую массу тела при рождении и выше риск развития СД2 [156].

В крупных метаанализах 41 исследования, проведенных на азиатских и европейских популяциях, включившего 61 879 человек, установлено, что варианты нуклеотидной последовательности генов *KCNJ11* и *ABCC8* ассоциированы с СД2 у европейцев и японцев (ОШ = 1,15, (1,10–1,21), $p < 0,0001$) [90], однако у населения Китая такой ассоциации выявлено не было [80].

При анализе ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности rs5215 и rs5219 гена *KCNJ11* в объединенной когорте исследований риска атеросклероза

(Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) и исследования сердца Джексона (Jackson Heart Study (JHS), который оценивал вероятность возникновения СД в течение 8–9 лет не было установлено, что данные варианты нуклеотидной последовательности являлись значимыми предикторами возникновения диабета [124]. Из 11 812 участников объединенного исследования 27 % заболели диабетом [124]. Частота аллеля риска варианта нуклеотидной последовательности rs5215 и rs5219 гена *KCNJ11* составила 48 % и 47 % соответственно, при этом у европеоидов доля этих аллелей риска была более высокой по сравнению с афроамериканцами (60 % против 17 % для rs5215 и 60 % против 13 % для rs5219, $p < 0,01$) [124].

Группа китайских исследователей воспроизвела выявленную ранее ассоциацию варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) с СД2 в китайской популяции в Пекине по аддитивной модели наследования (ОШ = 1,400, (1,117–1,755), $p = 0,004$), несколько меньше – по рецессивной модели (ОШ = 1,652, (1,086–2,513), $p = 0,019$) и для доминантной модели (ОШ = 1,521, (1,089–2,123), $p = 0,014$) после поправки на пол и индекс массы тела [79]. Однако ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности *ABCC8* (rs1799854), *PPARG* (rs1801282) и *HNF4A* (rs2144908) с СД2 установлено не было [80]. Анализ корреляции генотип – фенотип показал, что вариант нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs1799854) был ассоциирован с 2-часовой постпрандиальной гиперсекрецией инсулина ($p = 0,005$) после поправки на пол, возраст и ИМТ, и авторы сделали вывод, что вариант нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs1799854) может вносить вклад в секрецию инсулина после нагрузки [80].

У арабов (жителей Аравийского полуострова) была выявлена ассоциация вариантов нуклеотидной последовательности *SLC30A8* (rs13266634) и *KCNJ11* (rs5219) с СД2 [199].

Группой исследователей было выявлено, что частота аллеля А варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) была значительно выше у пациентов с диабетической ретинопатией, чем у пациентов без ретинопатии (49,01 % против 38,68 %, $p < 0,05$) [39]. Исследование случай – контроль

выполнено в китайской популяции с участием 580 пациентов с СД2, в том числе 105 пациентов с СД2 с диабетической ретинопатией и 475 пациента с СД2 без ретинопатии. Авторы обнаружили, что минорный аллель А ассоциирован с диабетической ретинопатией (ОШ = 1,58, (1,139–2,192), $p = 0,006$ для аллеля и для генотипа ОШ = 1,607, (1,267– 2,038), $p < 0,001$) [39].

В работах отечественных исследователей было также выявлено, что наличие генотипа Т/Т вариантов нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* было ассоциировано с ХБП (ОР = 3,03, (1,07–8,58) и генотип А/А варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* повышал риск ХБП (ОШ = 2,25 (1,02–4,97), а носительство аллеля G защищало от развития ХБП (ОШ=0,57, (0,34–0,96) [14].

Последние ассоциативные исследования, выполненные в иранской курдской этнической группе, установили, что частота аллеля G варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs1799854) была значительно выше в группе больных СД2, чем в контрольной группе (19 % против 9 %, соответственно) и в доминантной модели наблюдалась ассоциация между этим вариантом нуклеотидной последовательности и СД2 [43]. Авторами было установлено, что у пациентов с СД2 с генотипами Т/G и G/G уровень инсулина в плазме натощак и НОМА-IR был значительно выше, чем у пациентов с генотипом Т/Т ($p = 0,02$ и $0,01$ соответственно) [43].

Наиболее значимым геном, участвующем в развитии дисфункции β -клеток, является ген *TCF7L2* (Transcription factor 7-like 2 – транскрипционный фактор 7, подобный второму), обнаруженный в 2003 году [244]. Ген *TCF7L2* кодирует ядерный рецептор β -катенина, канонического активатора Wnt-сигнального пути, участвующего в нормальном эмбриогенезе, делении и дифференцировке β -клеток поджелудочной железы из полипотентных стволовых клеток, регулирует секрецию проглюкагона, что в свою очередь определяет глюкозозависимую секрецию инсулина, предполагают, что общее количество β -клеток зависит от определенных вариантов гена *TCF7L2* [247].

Первоначально выявленная ассоциация данного гена с СД2 в популяциях

исландцев и американцев мексиканского происхождения была подтверждена и на других популяциях Америки, Европы и Азии, наличие предрасполагающих вариантов нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* увеличивало риск СД2 на 50 % (ОШ = 1,5) [48; 101; 248].

В исследовании, проведенном в Норвегии в 2009 году, в котором приняли участие 869 пациентов с СД2 и 2 080 человек без диабета, была изучена ассоциация традиционных факторов риска СД2 и четырех вариантов нуклеотидной последовательности генов *TCF7L2* (rs12255372 и rs7903146), *PPARG* (rs1801282), *KCNJ11* (rs5219) [66]. Авторами было установлено, что даже при контроле традиционных факторов диабета (отягощенной по СД2 наследственности, окружности талии, низкой физической активности, ИМТ, САД, общего холестерина и холестерина ХС ЛВП) аллель риска Т гена *TCF7L2* показала повышенный риск диабета как в поперечном (ОШ = 1,61, (1,31–1,99), так и в проспективном исследовании (ОШ = 1,47, (1,11–1,93) [163]. Аллель Т гена *TCF7L2* указывала на нарушение функции β -клеток как у пациентов с СД2, так и в контрольной группе [66].

По данным метаанализа 28 исследований, включивших 4 этнические группы: европейскую (10 исследований), восточноазиатскую (5 исследований), южноазиатскую (5 исследований) и другие (8 исследований), – и 56 628 участников (34 232 больных СД2 и 22 396 пациентов группы контроля), была установлена ассоциация варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) с СД2, независимо от модели наследования (в доминантной модели (ОШ = 1,41, (1,36–1,47), $p < 0,0001$), рецессивной модели (ОШ = 1,58, (1,48–1,69), $p < 0,0001$) и аддитивной модели (СТ против СС) (ОШ = 1,34, (1,28–1,39), $p < 0,0001$) [212].

Проведенные исследования в России у представителей татарской этнической группы Башкортостана также выявили ассоциацию с наличием аллеля Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) с СД2 (ОШ = 1,61) [7].

Katsoulis K. с соавт. в 2018 году проведена интересная работа, подтверждающая генетическую предрасположенность к дисфункции β -клеток

[210]. Исследователи изучили ассоциацию вариантов нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs12255372 и rs7903146) с нарушением метаболизма глюкозы у 148 пациентов с метаболическим синдромом и гипергликемией натощак и у 80 пациентов с метаболическим синдромом с нормальными показателями глюкозы натощак [210]. По результатам логистического регрессионного анализа установлено, что наличие аллеля T для обоих вариантов гена *TCF7L2* (rs12255372 и rs7903146) являлось предиктором наличия нарушений глюкозы, повышая риск более чем в четыре раза у пациентов с метаболическим синдромом после корректировки на такие факторы, как возраст, пол, ИМТ и окружность талии [210]. Авторы работы сделали вывод, что наличие варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs12255372 и rs7903146) участвует в развитии СД2 у лиц с метаболическим синдромом, а полученные данные подтверждают мнение о том, что среди людей с метаболическим синдромом, у которых развивается СД2, в основе лежит генетическая предрасположенность к дисфункции β -клеток [210].

Velayutham K. с соавт. в 2019 г. изучали ассоциацию вариантов нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146 и rs12255372) с СД2 у пациентов молодого возраста и с необходимостью инсулинотерапии. Пациенты были распределены на три группы: первая группа была представлена пациентами с началом СД2 в возрасте до 40 лет и длительностью диабета менее 10 лет; вторая группа состояла из пациентов с началом СД2 в возрасте до 40 лет, длительностью СД2 более 10 лет и необходимостью инсулинотерапии, и третья группа – пациентами с СД2 с длительностью СД2 более 10 лет без инсулинотерапии [54]. Было установлено, что вариант нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs12255372) ассоциирован с ранним началом диабета у пациентов с СД2 в группе с длительностью СД2 более 10 лет без инсулинотерапии ($p = 0,042$) [54]. Варианты нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) ($p = 0,018$) и (rs12255372) ($p = 0,026$) были ассоциированы с необходимостью инсулинотерапии в группе с началом СД2 в возрасте до 40 лет, длительностью СД2 более 10 лет и необходимостью инсулинотерапии у больных СД2 [54]. Авторы сделали вывод, что

обследование больных СД2 на варианты нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* позволит персонифицированно выбирать необходимые терапевтические стратегии с целью профилактики развития осложнений диабета [54].

Другой коллектив авторов изучал ассоциацию вариантов нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs12255372 и rs7903146) с СД2 у пациентов с классическим течением СД2 и с «атипичным диабетом». Было обследовано 177 больных с СД2 («классический диабет» – у 85 и «атипичный диабет» – у 92) и 133 пациентов группы контроля [46]. При анализе подгрупп с «атипичным» и «классическим» диабетом авторы выявили ассоциацию с диабетом только для варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs12255372) классической подгруппы (по сравнению с контрольной группой: ОШ = 2,1, (1,21–3,75), $p < 0,05$) [46].

В исследовании Turkish Adult Risk Factor (TARF) изучали ассоциацию вариантов нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs12255372 и rs7903146) с диабетом и ИБС у 2 024 человек [198], из них СД2 имели 11,7 %, АГ – 24,3 %, ИБС была у 14,1 % и 38,3 % страдали ожирением [198]. Частота аллеля T вариантов нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs12255372 и rs7903146) составила 0,35 и 0,33 соответственно [198]. Оба варианта нуклеотидной последовательности были ассоциированы с диабетом и ИБС у всех участников ($p < 0,05$) [198]. Наличие варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs12255372) было ассоциировано с более высоким уровнем глюкозы натощак у всех участников, особенно у мужчин [198]. Когда исследуемая популяция была стратифицирована по полу, то было установлено, что наличие генотипа T/T вариантов нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs12255372 и rs7903146) ассоциировано с риском СД2 преимущественно у мужчин, а повышенный риск ИБС определялся среди участников, не страдавших диабетом [198].

Таким образом, накопленные данные генетических исследований ген-кандидат, генотип – фенотип демонстрируют значительную варибельность ассоциации различных вариантов нуклеотидной последовательности, как с СД2,

так и с различными фенотипами СД2 в зависимости от этнической принадлежности, поэтому необходимо дальнейшее изучение основ наследственности СД2 в различных популяциях. Исследований же, направленных на изучение генов-кандидатов при различных клинических фенотипах, практически нет, а имеющиеся единичные работы касаются только отдельных подгрупп больных СД2, что подтверждает важность исследований в этом направлении. Решение этой проблемы позволит приблизиться не только к пониманию генетических предпосылок, лежащих в основе гетерогенности СД2, но и сделать еще один шаг к персонализированной медицине.

1.4 Особенности сахароснижающей терапии в зависимости от клинического фенотипа при сахарном диабете 2 типа

Персонализация терапии СД2 является чрезвычайно актуальной и зависит от большого количества различных факторов и разнообразия патогенетических механизмов развития СД2, но несмотря на большой прогресс, достигнутый в понимании этих механизмов, остается много вопросов, которые препятствуют созданию новых и выбору имеющихся лекарственных средств [72].

После публикации результатов 20-летнего проспективного исследования диабета в Великобритании (UKPDS) общая рекомендация заключалась в том, чтобы у как можно большего числа больных СД2 достичь целевого уровня $HbA_{1c} \leq 7\%$, т. е. среднего значения, связанного со значительным снижением риска микро- и макрососудистых осложнений [120].

Эта «универсальная» гликемическая цель была поставлена под сомнение данными последующих исследований [32; 119; 243], а результатом явилось то, что большинство профессиональных ассоциаций, таких как Американская диабетическая ассоциация (ADA), Американская кардиологическая ассоциация, Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD), Российская ассоциация эндокринологов предложили определять индивидуальный целевой уровень HbA_{1c} в зависимости длительности диабета, риска гипогликемий, наличия и тяжести

осложнений диабета и ожидаемой продолжительности жизни [1; 2; 3; 4; 165]. Эксперты ADA/EASD в отношении лечения СД2 также предложили индивидуализировать стратегию снижения уровня глюкозы, опираясь на соотношение риска и пользы для всех пациентов, за счет оценки эффективности, риска гипогликемии, влияния на массу тела и стоимости доступных сахароснижающих средств и их комбинаций [4; 135; 165].

Хотя концепция индивидуализации лечения привлекательна, способы ее реализации в клинических условиях остаются предметом споров. Для этой цели может быть уместным выделение фенотипов СД2 [72]. Чтобы помочь врачам индивидуализировать целевой уровень гликемии и выбрать лечение в 2010 году был предложен подход ABCD, обозначающий четыре фенотипических признака, которые легко собрать и учесть: возраст (A), масса тела (B), осложнения (C) и сопутствующие заболевания (D), а также длительность диабета [217].

Масса тела и распределение жировой ткани являются потенциальными маркерами инсулинорезистентности. Так, по данным Del Prato, из 1 598 пациентов с СД2, обратившихся в клинику, избыточную массу тела (ИМТ > 27 кг/м²) имели 50 % больных, ожирение 1-й степени по классификации ВОЗ (ИМТ > 30 кг/м²) – 27 %, ожирение 2-й степени (ИМТ > 35 кг/м²) – 13 %, при этом, только у 69 % окружность талии была более 100 см [72]. Было очевидным, что в общей группе обратившихся чем больше был ИМТ, тем выше HbA_{1c}, уровни триглицеридов, систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) и тем ниже концентрация холестерина ХС ЛВП [72].

По мнению Costanzo P. с соавт., у больных СД2 с ожирением 2-й и 3-й степеней (ИМТ от 35 до 40 и более 40 кг/м²) снижение веса является приоритетной целью наряду с достижением целевых уровней гликемии [231]. Соответственно, терапия, которая сопровождается снижением массы тела, то есть использование агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида (а-ГПП-1) и ингибиторов натрий-глюкозных ко-транспортеров 2-го типа (иНГЛТ-2), особенно если их используют в комбинации с метформином (МФ), может являться приоритетной [231]. С другой стороны, у пациентов с нормальной массой тела и при ИМТ менее

27 кг/м² высокая вероятность серьезной дисфункции β-клеток, и они могут нуждаться в более ранней инсулинотерапии [231]. А пациенты с СД2 и ожирением 1-й степени (ИМТ от 30 до 35 кг/м²), у которых риски, связанные с ожирением, все еще остаются предметом дискуссий, основная цель должна заключаться в предотвращении увеличения веса, соответственно, необходимо избегать лекарств, которые могут способствовать увеличению веса (таких как препараты сульфонилмочевины (СМ), пиоглитазона и инсулина), и отдавать предпочтение препаратам, не влияющим на массу тела (таким, как ингибиторы ДПП-4), или тем, которые могут вызывать умеренную, но устойчивую потерю веса (таким, как ИНГЛТ-2) [231]. Таким образом, авторы сделали вывод, что масса тела может быть использована с целью персонализированного подхода к выбору терапии [231].

Однако, если у пациента имеет место выраженная дисфункция β-клеток с развитием дефицита инсулина, то независимо от степени ожирения такие пациенты плохо отвечают на препараты, увеличивающие секрецию инсулина (α-ГПП-1, СМ), и, наоборот, больные СД2 с выраженной инсулинорезистентностью имеют худший ответ на лечение, например, ингибиторами ДПП-4, такое сложное взаимодействие инсулинорезистентности и дисфункции β-клеток с непонятным относительным вкладом каждого из механизмов развития СД2, меняющимся с увеличением продолжительности заболевания препятствуют развитию точной медицины [219].

Текущие рекомендации по интенсификации терапии СД2 после МФ в значительной степени основаны на потенциальных дополнительных преимуществах (например, снижении веса) или повышенном риске побочных эффектов (например, гипогликемии), а также учитывают наличие осложнений диабета, таких как атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и хроническая болезнь почек (ХБП) [4; 165].

Такой подход в современных клинических рекомендациях к выделению фенотипов больных СД2 в зависимости от клинической проблемы основан на результатах завершившихся клинических исследований по сердечно-сосудистой

безопасности [4; 165]. Так, по результатам исследований EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58 и CANVAS, в которых было установлено снижение частоты госпитализаций по причине ХСН при использовании эмпаглифлозина на 35 %, дапаглифлозина на 27 % и канаглифлозина на 33 %, именно препараты из группы иНГЛТ2 являются терапией первой линии у пациентов с СД2 и ХСН [53; 70; 86].

По результатам исследований LEADER, SUSTAIN-6, Harmony Outcomes и REWIND было установлено снижение комбинированной конечной точки, включавшей нефатальные инфаркты, нефатальные инсульты и сердечно-сосудистую смерть при использовании а-ГПП-1: в исследовании LEADER при использовании лираглутида – на 13 %, в исследовании инъекционного семаглутида SUSTAIN-6 – на 26 %, альбиглутида в исследовании Harmony Outcomes – на 22 %, и в исследовании дулаглутида REWIND – на 12 %, – что привело к изменению международных и Российских клинических рекомендаций, и у пациентов с СД2 с атеросклеротическими ССЗ данные препараты должны быть назначены независимо от уровня HbA1c [4; 36; 78; 131; 165; 195]. А препаратами второй линии у данной категории пациентов должны рассматриваться иНГЛТ2, такие как эмпаглифлозин и канаглифлозин, которые в исследованиях EMPA-REG OUTCOME и CANVAS также показали снижение нефатальных инфарктов, нефатальных инсультов и сердечно-сосудистой смерти на 14 % [4; 36; 78; 131; 165; 195].

Другой фенотип пациентов с СД2 включает наличие у них ХБП, особенно с выраженной альбуминурией, при которой в настоящее время рекомендованы препараты с доказанным снижением риска наступления устойчивого снижения рСКФ ≥ 50 %, терминальной почечной недостаточности, почечной или сердечно-сосудистой смерти [4; 126; 165]. Это было продемонстрировано в ходе исследований DAPA-СКД, в котором снижение данного риска достигало 39 % при назначении дапаглифлозина, в исследовании канаглифлозина CREDENCE – снижение риска на 30 %, инъекционного семаглутида – на 36 % в исследовании SUSTAIN-6, лираглутида – на 22 % в исследовании LEADER, и дулаглутида – на 15 % в исследовании REWIND [131; 175; 180].

Однако, несмотря на серьёзную доказательную базу, при индивидуализации терапии в зависимости от осложнений выбор сахароснижающих препаратов в рутинной клинической практике остается сложным, так как он требует установления наличия и тяжести осложнений, риска гипогликемий, оценки потенциального вклада сахароснижающих препаратов в предотвращение осложнений, а также их эффективность. К настоящему времени накоплено достаточно данных, свидетельствующих, что эффективность сахароснижающих препаратов значительно различается у разных людей, и мало известно, какие факторы могут лежать в основе такой реакции, а установление предикторов хорошего ответа на сахароснижающие препараты является важным шагом для персонализации лечения в дебюте заболевания и на различных этапах интенсификации терапии [219].

К сожалению, данных о предикторах хорошего ответа на медикаментозную терапию при СД2 в настоящее время мало. Небольшое количество исследований были проведены для конкретных групп пациентов с СД2 (например, пациентов с почечной недостаточностью или пожилых пациентов), анализ подгрупп более крупных исследований отсутствует [219].

Одной из немногих работ, в которых была выполнена попытка выбора наиболее оптимальной стратегии сахароснижающей терапии с позиции клинического фенотипа, был анализ базы данных когорты больных, участвовавших в исследовании ORIGIN, где пациенты получали только инсулинотерапию [110]. Авторы работы на основе таких переменных, как уровень С-пептида, возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, HbA1c, антитела GADA воспроизвели 5 кластеров СД: 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 возрастной диабет [109]. На основе полученных данных авторы предложили стратегию титрации инсулина с учетом риска гипогликемии: так, при фенотипе тяжелого инсулинодефицитного СД2 и легкого возрастного СД2 была предложена медленная титрация инсулина с низкой дозой базального инсулина ($< 0,5$ Ед/кг), в

то же время при фенотипе тяжелого инсулинорезистентного СД2 и легкого СД2, связанного с ожирением, – быстрая титрация с высокой дозой базального инсулина ($> 0,5$ Ед/кг) [110].

Таким образом, проблема персонификации терапии как на этапе впервые диагностированного СД2, так и при увеличении длительности заболевания до настоящего времени не решена. Имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о важности строгого и стойкого гликемического контроля при впервые установленном СД2. Однако на сегодняшний день имеется мало информации о демографических, клинических и других факторах, которые могут влиять на ответ на сахароснижающую терапию, что затрудняет принятие решения о выборе препаратов. Предлагаемые подходы к выделению общих фенотипов, которые могут использоваться при выборе фармакологического лечения не учитывают основные патофизиологические механизмы, которые ответственны за развитие и прогрессирование СД2 и долгосрочность сахароснижающего эффекта. Это делает исследование в направлении выделения клинических фенотипов важными и перспективными.

1.5 Фармакогенетические исследования сахароснижающих препаратов при сахарном диабете 2 типа

Для изучения особенностей ответа при лечении СД2 и персонификации сахароснижающей терапии на основе генетической и геномной информации пациента, большое внимание в настоящее время уделяется фармакогенетическим исследованиям [103; 230].

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями в лечении СД2 используют различные классы сахароснижающих препаратов: метформин (МФ), препараты сульфонилмочевины (СМ), тиазолидиндионы (ТЗД), глиниды, ингибиторы α -глюкозидазы, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4), ингибиторы натрий-глюкозных ко-транспортеров 2 типа (иНГЛТ-2), и агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида (α -ГПП1) [4; 165]. Благодаря недавним

разработкам в области генетических методов, применение исследований генов-кандидатов, крупномасштабных исследований генотипирования, исследований ассоциаций в масштабе всего генома и «мультиомных» исследований появились данные, что варианты нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* и, возможно, в генах, которые кодируют рецептор сульфонилмочевины (*KCNJ11* и *ABCC8*) влияют на ответ на терапию СМ [92].

Препараты СМ стимулируют секрецию инсулина, блокируя АТФ-зависимые калиевые каналы в β -клетках поджелудочной железы и метаболизируются в печени через систему цитохрома P450 [207]. В связи с этим, большинство фармакогенетических исследований СМ были основаны на изучении генетических вариантов, влияющих на АТФ-зависимые калиевые каналы β -клеток поджелудочной железы, кодируемые генами *KCNJ11* и *ABCC8* и фермент, метаболизирующий лекарственные средства, кодируемый геном *CYP2C9*, вариабельность активности фермента ассоциирована с фармакодинамикой и фармакокинетикой СМ, что может влиять на эффективность терапии и частоту гипогликемий, в основном это небольшие обсервационные исследования [103].

Первые исследования, проведенные в 2006 году, в которых изучали ассоциацию вариантов нуклеотидной последовательности генов *KCNJ11* и *ABCC8* с эффективностью терапии СМ у 525 пациентов с СД2 выявили повышенный риск развития плохого эффекта при терапии глибенкламидом [222].

Китайские исследователи изучали ассоциацию эффективности лечения гликлазидом с модифицированным высвобождением у 108 впервые диагностированных пациентов с СД2, не принимавших ранее сахароснижающих препаратов с вариантом нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11*(rs5219) [123]. После назначения гликлазида проводили исследование глюкозы, инсулина натощак и после перорального приема 75 грамм глюкозы на 2-й, 4-й, 8-й, 12-й и 16-й неделях [123]. При первичном обследовании более высокий уровень глюкозы в крови и низкий уровень инсулина в сыворотке после перорального введения глюкозы имели пациенты с генотипом К/К варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) по сравнению с пациентами с

генотипами E/E и E/K ($p < 0,05$) [123]. На фоне терапии гликлазидом наличие генотипа K/K было ассоциировано с более низким уровнем глюкозы натощак и с большей вероятностью достижения целевого уровня глюкозы натощак ($p = 0,028$), по сравнению с носителями аллеля E [123]. У пациентов с генотипом K/K были зарегистрированы более выраженные изменения (Δ) острого инсулинового ответа ($p = 0,049$) и Δ индекса массы тела ($p = 0,003$) [123], а пациенты с генотипом E/K имели меньшую дисперсию изменений уровней инсулина натощак ($p = 0,049$) и оценки функции β -клеток по модели гомеостаза НОМА ($p = 0,021$), чем пациенты с генотипом K/K [123]. По результатам исследования, авторы сделали вывод, что вариант нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) ассоциирован с более выраженным сахароснижающим эффектом СМ у пациентов с впервые диагностированным СД2 [123].

Однако исследования, проведенные на лицах европеоидной расы, не выявили ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности генов *KCNJ11* и *ABCC8* с ответом на терапию СМ, которые оценивали по динамике уровня HbA1c [127; 138; 159].

Другие авторы изучали частоту и предикторы гипогликемии на фоне терапии СМ у пациентов с СД2. Впервые фармакоэпигенетический подход был применен Karaglani M. с соавт. в 2019 году, которые изучали связь метилирования промоторов генов *KCNJ11* и *ABCC8* с частотой легких гипогликемий на фоне терапии СМ и генотипом *KCNJ11* E23K [194]. В исследовании участвовали 171 пациент с СД2, получавшие терапию СМ, из них гипогликемии были зарегистрированы у 88 пациентов, и у 83 пациентов никогда не было гипогликемий [194]. Метилирование *KCNJ11* было обнаружено у 19 / 88 (21,6 %) пациентов с гипогликемией и у 23 / 83 (27,7 %) пациентов без гипогликемии ($p = 0,353$), а метилирование *ABCC8* – у 6 / 83 (7,2 %) пациентов без гипогликемии и не было выявлено метилирования у пациентов с гипогликемией (0 / 88) ($p = 0,012$) [194]. Метилирование, по крайней мере в одном промоторе (*KCNJ11* или *ABCC8*), было ассоциировано с отсутствием гипогликемий ($p = 0,030$) [194]. Авторы сделали вывод, что метилирование *ABCC8* связано с гипогликемиями на фоне терапии СМ

у пациентов с СД2, а вариант нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* E23K в сочетании с метилированием ДНК любого из генов *KCNJ11* или *ABCC8* может быть протективным в отношении развития гипогликемии у пациентов, получавших СМ [194].

В работе российских авторов, изучалась ассоциация варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) в формировании вариабельности ответа на терапию вилдаглиптином у пациентов с впервые выявленным СД2 [18]. Было установлено, что наличие аллеля Т гена *KCNJ11* (rs5219) позволяет прогнозировать высокую эффективность монотерапии вилдаглиптином у пациентов с впервые выявленным СД2 [19].

Российские исследователи изучали связь между гипогликемиями и вариантами нуклеотидной последовательности гена *CYP2C9* (rs1799853 и rs1057910) у 110 пациентов с СД2, принимавших СМ [18]. Гипогликемии регистрировали при проведении профессионального непрерывного мониторингования гликемии (НМГ) или при развитии тяжелой гипогликемии на дому [18]. Авторами работы было установлено, что варианты нуклеотидной последовательности гена *CYP2C9* (rs1799853 и rs1057910) были ассоциированы с повышением вариабельности гликемии и частоты развития гипогликемий как по данным НМГ, так и при развитии тяжелых гипогликемий на дому у пациентов с СД2, на фоне терапии СМ ($p = 0,05$) [18].

В другом проспективном исследовании частоту гипогликемий у пациентов с СД2 анализировали на фоне комбинированной терапии максимальными дозами СМ и МФ в течение более 1 года [163]. Гипогликемия определялась как наличие симптомов гипогликемии или снижение уровня глюкозы в крови менее 3,9 ммоль/л. Из 401 пациента у 120 (29,9 %) была зарегистрирована гипогликемия, индуцированная приемом СМ, за период 12 месяцев наблюдения [163]. Однако ни один из вариантов нуклеотидной последовательности генов *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219), *CDKAL1* (rs7756992) и *KCNQ1* (rs2237892) не был ассоциирован с гипогликемией, вызванной приемом СМ ($p > 0,05$) [163]. Единственным предиктором развития гипогликемий была предшествующая госпитализация по

причине тяжелой гипогликемии (ОШ = 16,44; (1,74–154,33, $p = 0,014$) [163].

Одним из первых исследований по изучению фармакогеномики СД2 было исследование Genetics of Diabetes Audit Research в Tayside Scotland (GoDARTS) [133; 249]. По результатам этого исследования сообщалось о вариантах нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs12255372 и rs7903146), ассоциированной с худшей эффективностью СМ [249]. Такой вывод был сделан на основе выявления связи частоты достижения целевого уровня HbA1c менее 7 % через 3–12 месяцев с вариантом нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* у 901 пациента с СД2 [133; 249]. В другом фрагменте этого исследования было обнаружено, что два варианта нуклеотидной последовательности гена *CYP2C9* (*CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*) связаны с более высокой концентрацией препарата, повышенным риском гипогликемии и частотой достижения снижения уровня HbA1c менее 7% на фоне терапии СМ [133]. Это подтвердило предположение, что люди, имеющие гомозиготные мутации потери функции гена *CYP2C9* (кодирующем фермент цитохрома P450 2C9, ответственный за метаболизм СМ в печени), имеют лучший гликемический контроль на фоне терапии СМ [133].

Однако, в иранской популяции не было достоверной разницы в уровне глюкозы плазмы натощак у пациентов с СД2 с разными генотипами варианта нуклеотидной последовательности гена *CYP2C9* (rs1067910) до и после лечения СМ ($p = 0,073$ и $p = 0,893$ соответственно) и хотя HbA1c значительно отличался среди генотипов A/A, C/A и C/C до ($p = 0,001$) и после ($p = 0,018$) лечения, достоверной динамики по HbA1c до и после лечения во всех трех группах получено не было [27].

Ragia G с соавт. проанализировали потенциальную связь варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) с индуцированной приемом СМ гипогликемией в когорте 176 пациентов, у 92 из которых было хотя бы одно гипогликемическое событие на фоне приема СМ и ранее генотипированных по цитохрому P450 2C9 (*CYP2C9*) и оксидоредуктазе P450 (*POR*) [214]. Не было установлено достоверных различий частоты аллеля T варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) между

группами пациентов с гипогликемиями и без гипогликемий ($p = 0,745$ и $0,671$ соответственно) [214]. Логистический регрессионный анализ, проведенный с поправкой на другие факторы, влияющие на гипогликемию, включая генотипы *CYP2C9* и *POR*, наличие аллеля T варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) не выявил повышение риска гипогликемии (ОШ = 1,238, (0,750–2,044), $p = 0,405$) [214].

Аналогичные данные были получены и в ретроспективном анализе случай – контроль, авторы проанализировали частоту гипогликемий в зависимости от генотипа и получили, что у пациентов с генотипом *CYP2C9* *1/*1 риск гипогликемии, связанной с приемом СМ, не увеличивался по сравнению с пациентами имеющими варианты аллели *CYP2C9* *2 или *3 (ОШ = 0,80, (0,68–1,13), $p = 0,30$), при этом дополнительная стратификация по уровню гипогликемии или приему различных препаратов СМ дала результаты, согласующиеся с основным анализом [161]. Авторы сделали вывод, что в настоящее время нет достаточных доказательств того, что превентивное генотипирование этих вариантов нуклеотидной последовательности будет клинически полезным для снижения риска гипогликемии у пациентов с СД2, получающих терапию СМ, а имеющиеся данные позволяют предположить, что существуют подгруппы пациентов, у которых множественные генетические варианты влияют на риск гипогликемии, связанной с СМ, и необходимы дальнейшие исследования для определения клинической применимости этих генетических вариантов у пациентов [161].

В другом ретроспективном фармакогенетическом анализе проведенном у 11 495 больных СД2, включенных в Гонконгский регистр диабета в период с 1995 по 2017 год, с последующим наблюдением до 31 декабря 2019 года по данным логистического регрессионного анализа изучили ассоциацию варианта нуклеотидной последовательности гена *CYP2C19* с ответом на терапию СМ по уровню HbA1c и частоте тяжелой гипогликемией [69]. Из 2 341 пациента с СД2, получавших терапию СМ, 324 имели генотип *CYP2C19* *2/*2 или *2/*3 или *3/*3 и более низкий риск неэффективности лечения СМ (ОШ = 0,83, (0,72–0,97),

$p = 0,018$), эти пациенты с большей вероятностью достигли цели лечения $HbA1c < 7\%$ (ОШ = 1,52, (1,02–2,27), $p = 0,039$), чем носители аллеля дикого типа (*CYP2C19* *1/*1), достоверных различий в частоте тяжелой гипогликемии среди разных групп генотипов *CYP2C19* не выявлено [69]. Авторы сделали вывод, что вариант нуклеотидной последовательности гена *CYP2C19* следует учитывать при персонализации терапии СМ [69].

Несмотря на противоречивые данные, интерес к фармакогенетическим исследованиям СМ сохраняют свою актуальность [230].

Ответ на терапию МФ также ассоциирован с различными генетическими вариантами [92]. Сахароснижающий эффект МФ включает подавление глюконеогенеза в печени, улучшение чувствительности к инсулину и значительное снижение инсулинорезистентности [94]. Точный механизм действия МФ до сих пор полностью не выяснен. Было показано, что МФ действует как через АМР-активируемую протеинкиназу (АМРК), так и через АМРК-независимые механизмы [179]. Метформин вмешивается в комплекс 1 дыхательной цепи митохондрий, увеличивая соотношение АМФ/АТФ, что способствует активации АМРК и ингибированию протеинкиназы mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих), подавлению глюкагон-стимулированной продукции глюкозы в мышцах и печеночной клетке, стимуляции захвата глюкозы через повышение биосинтеза белков-переносчиков глюкозы GLUT-1 и GLUT-4, повышении секреции инсулина β -клетками [94]. Аденомонофосфоактивированная протеинкиназа является продуктом экспрессии гена атаксии-телеангиэктазии *ATM* [55].

Метформин представляет собой органический катион, который не метаболизируется в организме и требует переносчиков для абсорбции, распределения, метаболизма и выведения, к которым относят органические переносчики катионов ОСТ1, ОСТ2 и ОСТ3, кодируемые генами *SLC22A1*, *SLC22A2* и *SLC22A3*, и переносчики МАТЕ1 и МАТЕ2 (экструзия множественных лекарственных препаратов и токсинов 1 и 2), кодируемым геном *SLC47A1* [115].

Чтобы изучить генетические паттерны гликемического ответа на терапию МФ, было проведено три полномасштабных полногеномных исследования в

разных когортах [40; 64; 235]. В 2011 году было завершено первое исследование GWAS в когорте GoDART европейского происхождения, включавшее 1 024 шотландских пациентов, страдающих СД2 [64]. Четырнадцать вариантов нуклеотидной последовательности с p -значением $< 1 \times 10^{-6}$ были ассоциированы с различным ответом на терапию МФ, оцениваемом по достижению уровня HbA1c $< 7\%$ в течение 18 месяцев после начала терапии МФ [64]. По данным проведенного анализа была установлена ассоциация с вариантом нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617), мутации в котором были ассоциированы со значительно более частым достижением целевого уровня HbA1c на фоне терапии МФ, а затем вариант нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617) был генотипирован в 2 независимых когортах – когорте GoDARTS из 1 783 пациентов, получавших МФ, и 1 113 пациентов из Великобритании из когорты UKPDS (UK Prospective Diabetes) (ОШ = 1,64, (1,37–1,99) [64].

Метаанализ трех когортных исследований – когорты Hoorn Diabetes Care (DCS) [226] и меньшая когорта Роттердамского исследования [235], – также продемонстрировал, что вариант нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617), отвечающего за контроль клеточного цикла и ДНК, ассоциирован с ответом на терапию МФ [164]. Связь между вариантом нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617) и ответом на терапию МФ была подтверждена на нескольких независимых когортах, таких как китайская ханьская популяция и популяция Западной Саудовской Аравии [191; 202].

Впоследствии в ряде исследований не наблюдалось значительных различий между ответом на терапию МФ у пациентов с СД2 и вариантом нуклеотидной последовательности гена *ATM* rs11212617 [37; 112]. Можно предположить, что несоответствие между различными исследованиями объясняется как особенностями когорты – ее этническим составом, размером выборки, – так и подходами, используемыми к отбору и обследованию пациентов.

В 2016 году консорциум Metformin Genetics (MetGen) выполнил трехэтапный GWAS, в котором приняли участие 13 123 участника [250]. Согласно проведенному

анализу, аллель С варианта нуклеотидной последовательности гена *SLC2A2* (rs8192675) была связана с 0,17 % ($p = 6,6 \times 10^{-14}$) более лучшим снижением уровня HbA1c у 10 577 больных европейского происхождения, получавших МФ [250]. Проведенный метаанализ, включивший 13 123 участника различных популяций (европейцев, латиноамериканцев, афроамериканцев), не выявил генетической гетерогенности между различными этническими группами ($p > 0,29$), несмотря на то, что частота аллеля С гена *SLC2A2* (rs8192675) широко варьировала [250].

Ген *SLC2A2* кодирует GLUT2, интегральный гликопротеин плазматической мембраны печени, β -клеток, эпителия кишечника и почек, который обеспечивает двунаправленный транспорт глюкозы [28; 250]. Ассоциация варианта нуклеотидной последовательности гена *SLC2A2* (rs8192675) с ответом на терапию МФ была воспроизведена в Немецком исследовании диабета [28]. В исследовании, проведенном в Южной Индии, сообщалось, что вариант нуклеотидной последовательности гена *SLC22A1* (rs622342) также был связан с эффективностью терапией МФ, а наличие генотипа А/А варианта нуклеотидной последовательности гена *SLC22A1* (rs622342) увеличила вероятность лучшего ответа на лечение МФ в 5,6 раза [116]. Однако в исследовании GoDARTs сообщалось, что два распространенных варианта нуклеотидной последовательности *SLC22A1*, R61C (rs12208357) и 420del (rs72552763), не связаны с нарушением первоначального ответа на МФ или неэффективностью монотерапии МФ [176].

Интересные данные были получены в исследовании DPP (Программа профилактики диабета) в котором вариант нуклеотидной последовательности гена *SLC47A1* (rs8065082) (С > Т) был ассоциирован с более низкой заболеваемостью диабетом у лиц, получавших МФ [66].

Исследование, проведенное в Мексике, продемонстрировало, что генотип Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *SLC47A1* (rs2289669) был ассоциирован с более высокими концентрациями МФ и лактата в крови, и промежуточные значения МФ были у гетерозигот [229].

В Египте изучили влияние варианты нуклеотидной последовательности генов *SLC22A1* rs622342 (А > С) и *ABCC8* (rs757110) (А > С) на эффективность

комбинированной терапии МФ и глимепиридом у пациентов с СД2 [228]. Было проведено обсервационное кросс-секционное исследование, в которое включили 127 пациентов, получавших комбинированную терапию МФ и глимепиридом в течение не менее 6 месяцев, и оценили у них уровень HbA1C [228]. В зависимости от уровня HbA1c пациенты были распределены в две группы: 93 больных с HbA1C < 7 % и 34 – не ответивших на терапию HbA1C ≥ 7 % [228]. Частота минорных аллелей для вариантов нуклеотидной последовательности rs622342 и rs757110 гена *SLC22A1* составляли 0,189 и 0,271 соответственно [228]. Только вариант нуклеотидной последовательности гена *SLC22A1* (rs622342) был ассоциирован с ответом на комбинированную терапию, при которой носители аллеля А были в 2,7 раза более восприимчивы к МФ, чем носители аллеля С (рецессивная модель, ОШ = 2,718, (1,112–6,385), $p = 0,025$) [228]. Авторы сделали вывод, что генотипирование rs622342 может быть полезно для прогнозирования ответа на МФ в комбинированной терапии у пациентов с СД2 в Египте [228].

В исследовании SUGAR-MGH оценивалось влияние варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) с ответом на однократный прием глипизида и прием МФ в течение двух дней у лиц без СД2 [211]. Авторами было выявлено, что вариант нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) (С > Т) ассоциирован с более выраженным снижением уровня глюкозы натощак [211].

Dujic T с соавт. обследовали 86 пациентов с впервые выявленным СД2, которым был назначен МФ. Исследовали уровни глюкозы натощак, инсулина, HbA1c, общего холестерина, ХС ЛВП, ХС ЛНП, триглицеридов и антропометрические параметры до назначения МФ и через 6 и 12 месяцев на фоне лечения МФ [85]. При обследовании до назначения МФ аллель риска Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) была ассоциирована с более низкими уровнями триглицеридов ($p = 0,037$), а через 6 месяцев терапии МФ аллель Т была связана с более низким уровнем глюкозы натощак (на 6,7 %, по сравнению наличием аллеля С) и через 12 месяцев более низким уровнем инсулина натощак (на 25,9 %) и более низким индексом НОМА-IR (на 29,1 %) [85]. Этот

эффект был более выражен у носителей генотипа T/T, у которых уровень глюкозы натощак был на 16,8 % ниже по сравнению с пациентами с генотипом C/C [85]. Авторы сделали вывод, что вариант нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) влияет на маркеры инсулинорезистентности и гликемического ответа на МФ у впервые диагностированных пациентов с СД2 в течение первого года терапии МФ [85].

Таким образом, имеющиеся подходы к изучению генов-кандидатов не смогли дать определенной картины генетических детерминант ответа на МФ.

Другой класс сахароснижающих препаратов – тиазолидиндионы (ТЗД) также являются привлекательными для фармакогенетических исследований, поскольку варианты нуклеотидной последовательности гена *PPARG* связаны с риском СД2 и чувствительностью к инсулину в популяциях без диабета. В России данная группа сахароснижающих препаратов представлена скромно, по данным регистра больных сахарным диабетом менее 1 % принимают ТЗД [16]. А по результатам фармакогенетических исследований у людей с предиабетом и СД2 были получены противоречивые результаты в отношении ответа на терапию ТЗД [52; 84]. Генетические варианты фермента *CYP2C8* *3 были связаны со сниженной активностью ТЗД [233]. Проводились и фармакогенетические исследования ТЗД не только для оценки терапевтического ответа, но и для выявления основных механизмов риска развития побочных эффектов, так было установлено, что варианты нуклеотидной последовательности в генах аквапорина 2 (*AQP2*) и транспортера (*SLC12A1*) были связаны с повышенным риском отека у пациентов, получавших розиглитазон [98].

В последних опубликованных рекомендациях по лечению СД2 приоритетным, кроме МФ, является использование новых классов сахароснижающих препаратов: иНГЛТ2, иДПП4 и а-ГПП1, учитывая их хороший профиль безопасности, а также кардио- и нефропротективные эффекты для иНГЛТ2 и а-ГПП-1 у пациентов с установленным атеросклеротическим ССЗ и ХБП [20]. Однако, в литературе появляется все больше данных, что эффективность и безопасность этих классов препаратов может зависеть от генетической

изменчивости, а исследованные гены-кандидаты в основном кодируют мишени для лекарств, ферменты, метаболизирующие лекарства, и гены, связанные с риском СД2 [162].

В опубликованном в 2021 году обзоре были представлены результаты 12 фармакогенетических исследований по иДПП4, шесть – по а-ГПП-1 и четыре – по иНГЛТ2 [174].

Наиболее часто в фармакогенетических исследованиях по а-ГПП-1 и иДПП4 изучаются варианты нуклеотидной последовательности гена *GLP1R*, кодирующий рецептор глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП1), который экспрессируется в β -клетках поджелудочной железы, и его активация способствует секреции инсулина, стимулированной глюкозой [104]. Вариант нуклеотидной последовательности гена *CTRB1/CTRB2* (rs7202877), расположенный рядом с генами, кодирующими химоทริปсиноген В1 и В2 (*CTRB1/CTRB2*), без известного функционального эффекта был ассоциирован со стимулированной ГПП-1 секрецией инсулина [220], вариант нуклеотидной последовательности гена *DPP4*, влияющего на активность фермента ДПП4 [107], и варианты нуклеотидной последовательности генов *TCF7L2*, *WFS1* и *KCNQ1*, *KCNJ11*, ассоциированы с СД2 и с нарушением действия инкретинов [82; 117; 174]. Большинство исследований выполнены на небольшой популяции и требуются дальнейшие исследования фармакогенетики инкретинов [82; 104; 107; 117; 174; 220].

Глюкозо-натриевый ко-транспортёр 2 типа кодируется геном *SCL5A2*, расположенным на хромосоме 16p11.2 [239]. На сегодняшний день идентифицировано более 70 мутаций гена *SLC5A2*, которые коррелируют с уровнем глюкозы [26]. Рядом исследований не было выявлено никакой связи между вариантами нуклеотидной последовательности гена *SGLT2* (rs9934336, rs3813007, rs3813008 и rs3116150) и ответом на терапию иНГЛТ2, которую оценивали по разнице в HbA1c и глюкозе натощак после 24 недель наблюдения [114; 190]. Некоторые авторы выявили ассоциацию между вариантами нуклеотидной последовательности гена *SLC5A2* (rs9934336, rs3813008 и rs3116150) с СД2 и риском ССЗ, а минорный аллель А варианта нуклеотидной

последовательности rs9934336 был ассоциирован с более низкими уровнями HbA_{1c}, глюкозы натощак и значениями глюкозы через 120 минут после нагрузки 75 г глюкозы [41].

Другими генами-кандидатами для изучения фармакогенетики глифлозинов являются гены, кодирующие ферменты уридиндифосфат-глюкуронил-трансферазы (UGT), ответственные за их метаболизм [193]. Поскольку гены, кодирующие ферменты UGT, являются генетически полиморфными, был проведен общий фармакогеномный анализ, по данным которого было установлено, что у носителей аллеля T варианта нуклеотидной последовательности гена *UGT1A9*3* (rs72551330), была более низкая скорость глюкуронизации и более высокая концентрацией канаглифлозина в плазме по сравнению с не носителями (*C* max, ss 11 %; AUC_T, ss на 45 % выше), однако это не сопровождалось увеличением частоты побочных эффектов, и они представляли довольно небольшую подгруппу в исследованной популяции [113; 167]. Несмотря на доказательства того, что вариант нуклеотидной последовательности гена *SGLT2* может играть роль в контроле гликемии, необходимы дополнительные доказательства их влияния на результаты лечения ингибиторами НГЛТ2, прежде чем генетическая информация может быть использована для дальнейшей персонализации лечения СД2, а имеющиеся в настоящее время данные не подтверждают важную роль вариантов нуклеотидной последовательности генов *UGT1A9* и *UGT2B4* в безопасности лечения терапии канаглифлозином [128].

В опубликованный в 2021 году обзор вошли 18 статей, посвященных исследованию вариантов нуклеотидной последовательности и побочных эффектов, связанных с пероральными сахароснижающими препаратами [225]. В обзоре отмечено, что носители аллелей пониженной функции транспортера 1 органических катионов (ОСТ-1, кодируемого геном *SLC22A1*) или аллелей пониженной экспрессии моноаминового транспортера плазматической мембраны (PMAT, кодируемого геном *SLC29A4*), или транспортера серотонина (SERT, кодируемого геном *SLC6A4*) были связаны с повышенной частотой встречаемости побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанных с

МФ [225]. Было показано, что эти эффекты усугубляются сопутствующим лечением препаратами, ингибирующими транспортер OCT-1, а аллели вариантов нуклеотидной последовательности гена *CYP2C9*, *2 (rs1799853 C > T) и *3 (rs1057910 A > C), которые позволяют прогнозировать низкую активность ферментов, чаще встречались у субъектов, перенесших гипогликемию на фоне лечения СМ [225]. Однако не было значимой связи между гипогликемией, индуцированной приемом СМ с вариантами нуклеотидной последовательности генов *ABCC8* и *KCNJ11* [225]. По сравнению с диким типом аллель С с низкой активностью фермента *CYP2C8* *3 (rs1057910 A > C) была связана с меньшим увеличением веса, тогда как аллель С варианта нуклеотидной последовательности гена *NFATC2* (rs6123045) была ассоциирована с отеком на фоне терапии розиглитазоном [225].

Таким образом, имеющиеся данные по результатам проведенных исследований, их уровень доказательств недостаточны для принятия решения о выборе сахароснижающих препаратов при СД2, а генетическая гетерогенность из-за особенностей этнического происхождения может объяснить выявленные противоречивые связи между вариантами нуклеотидной последовательности и терапевтическим ответом в разных популяциях. Более того, эпигенетические модификации, которые регулируют экспрессию генов, участвующих в метаболизме сахароснижающих препаратов, в разных популяциях также могут способствовать неоднородным результатам. Еще одним ограничением текущих фармакогенетических исследований диабета является участие одного патогенного гена или ограниченного числа патогенных генов. Таким образом, исследования выявляют только небольшие участки генома, которые могут вносить вклад в неоднородность ответа на лекарственный препарат. Тем не менее, при сложных заболеваниях, таких как СД2, вероятным сценарием является генетическая гетерогенность множества различных участков генома. Также стоит отметить, что наследуемые варианты ДНК – это только один из подходов к выявлению различного ответа на сахароснижающие препараты. Этот подход следует дополнять другими анализами. Для выявления генетических связей, участвующих

в реакции на лекарства, необходимы подходы глубокого фенотипирования и генотипирования. А изучение неоднородности СД2, поможет улучшить фармакогенетические исследования. Перспективными являются исследования фенотипической гетерогенности путем выделения фенотипов СД2 преимущественно с дефицитом инсулина или секрецией инсулина, что может быть хорошей отправной точкой для дальнейшего изучения связи между генетическими маркерами и гликемическим ответом на сахароснижающие препараты. Помимо биологических факторов, ответ на сахароснижающую терапию может быть обусловлен взаимодействием генов и окружающей среды, особенностями питания, физической активности, психосоциальных факторов (мотивации, образования, поддержки семьи и приверженности лечению). Следовательно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше классифицировать гетерогенный СД2 на разные подгруппы, для оценки потенциала фармакогеномики для персонализированного лечения.

ГЛАВА 2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования и этические аспекты

Проведено проспективное когортное одноцентровое исследование с использованием метода случайного отбора больных. Первичное обследование проводилось во время выездов передвижного лечебно-профилактического модуля (Диамобиль) ГБУЗ НСО «ГНОКБ» (главный врач канд. мед. наук Юданов А. В.) в районы Новосибирской области в период с 2013 по 2017 год.

Критерии включения на момент первичного обследования: больные СД2 в возрасте от 18 до 70 лет. Диагноз СД2 устанавливали в соответствии с критериями комитета экспертов всемирной организации здравоохранения по СД (1999).

Критерии исключения: СД1, наличие антител к β -клеткам (ICA) и/или антител к декарбоксилазе глютаминовой кислоты (GAD), беременность, другие типы диабета, наличие у пациента онкологических заболеваний, хронической сердечной недостаточности (ХСН) функциональных классов 3–4 в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, хронической болезни почек (ХБП) 4–5 стадии, лечение кортикостероидами или эстрогенами, алкоголизм, наркомания, деменция или серьезные психические расстройства, острые воспалительные заболевания. При отсутствии полного обследования пациенты исключались из исследования.

Для исключения аутоиммунных форм СД, у больных, которым ранее был установлен диагноз СД2 и у которых в течение первых трех лет потребовался перевод на инсулинотерапию, исследовали уровень антител к β -клеткам (ICA) методом непрямой флуоресценции, ручной методикой (оборудование Микроскоп Eurostar II), и антител к декарбоксилазе глютаминовой кислоты (GAD) – иммуноферментным методом (ИФА) для фотометра BioTek, ELx801. GAD антитела исследованы у 156 человек: отрицательные были у 133 (85,3 %), сомнительные – у 6 (3,8 %), положительные – у 19 (12,2 %). Антитела к β -клеткам

исследованы у 156 человек: у 134 – отрицательны (85,9 %), и у 22 (14,1 %) – положительны. Пациенты с положительным и/или сомнительным титром антител были исключены из последующего анализа, тип СД был реклассифицирован.

Средняя длительность наблюдения составила $(6,30 \pm 2,53)$ года. По состоянию на 31.12.2022 были доступны данные по 2 506 пациентам (89,4 %), средний возраст составил $(58,69 \pm 6,87)$ года, из них 1 914 пациентов были живы, и летальный исход зарегистрирован у 592 пациентов (23,6 %). Свидетельства о смерти по данным медицинского информационно-аналитического центра анализировали в период с 2014 г. по 31 декабря 2022 г. По 299 пациентам, включенным в исследование при первичном обследовании, информации не было.

Группа контроля для изучения ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности изучаемых генов с СД2 была представлена 556 донорами без нарушений углеводного обмена (201 мужчина и 355 женщин), в возрасте от 40 до 65 лет, средний возраст составил $(54,81 \pm 6,10)$ года. В группу контроля включали лиц, обратившихся в отделение переливания крови ГБУЗ НСО «ГНОКБ» и подписавших согласие на участие в исследовании после осмотра врача-эндокринолога и исследования уровня глюкозы натощак.

Протокол исследования одобрен комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 52, от 19.03.2013) и соответствовал положениям Конституции Российской Федерации и Хельсинской декларации от 2008 г., Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей». Материалом для исследования являлись пациенты проходившие по поводу СД2 обследование в Диамобиле. Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие.

Дизайн исследования представлен на Рисунках 1 и 2.

Первый этап – проведение первичного обследования во время выездов Диамобиля в районы Новосибирской области в период с 2013 по 2017 год с полным клиническим обследованием, которое включало осмотр эндокринологом, кардиологом, неврологом и офтальмологом, лабораторное обследование, анализ

клинических и лабораторных данных, ответа на сахароснижающую терапию, коррекцию лечения в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами оказания специализированной помощи больным СД2. Всего было обследовано на базе Диамобиля 4 022 больных СД. В исследование включено 2 805 больных СД2, которые соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения, и подписали информированное согласие на участие в научно-исследовательской работе.

Второй этап – выделение ДНК и генотипирование вариантов нуклеотидной последовательности *TCF7L2* (rs7903146), *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219), *PPARG* (rs1801282), *CYP2C9* (rs1057910 и rs1799853) и *ATM* (11212517) в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

Третий этап – включал проспективную часть с анализом свидетельств о смерти по данным медицинского информационно-аналитического центра (МИАЦ) в период с 2014 г. по 31 декабря 2022 г. Для анализа на 31.12.2022, через $(6,30 \pm 2,53)$ года, были доступны данные по 2 506 пациентам (89,4 %), из них 1 914 пациентов были живы, летальный исход зарегистрирован у 592 пациентов (23,6 %). По 299 пациентам (10,6 %), включенным в исследование при первичном обследовании, информации не было.

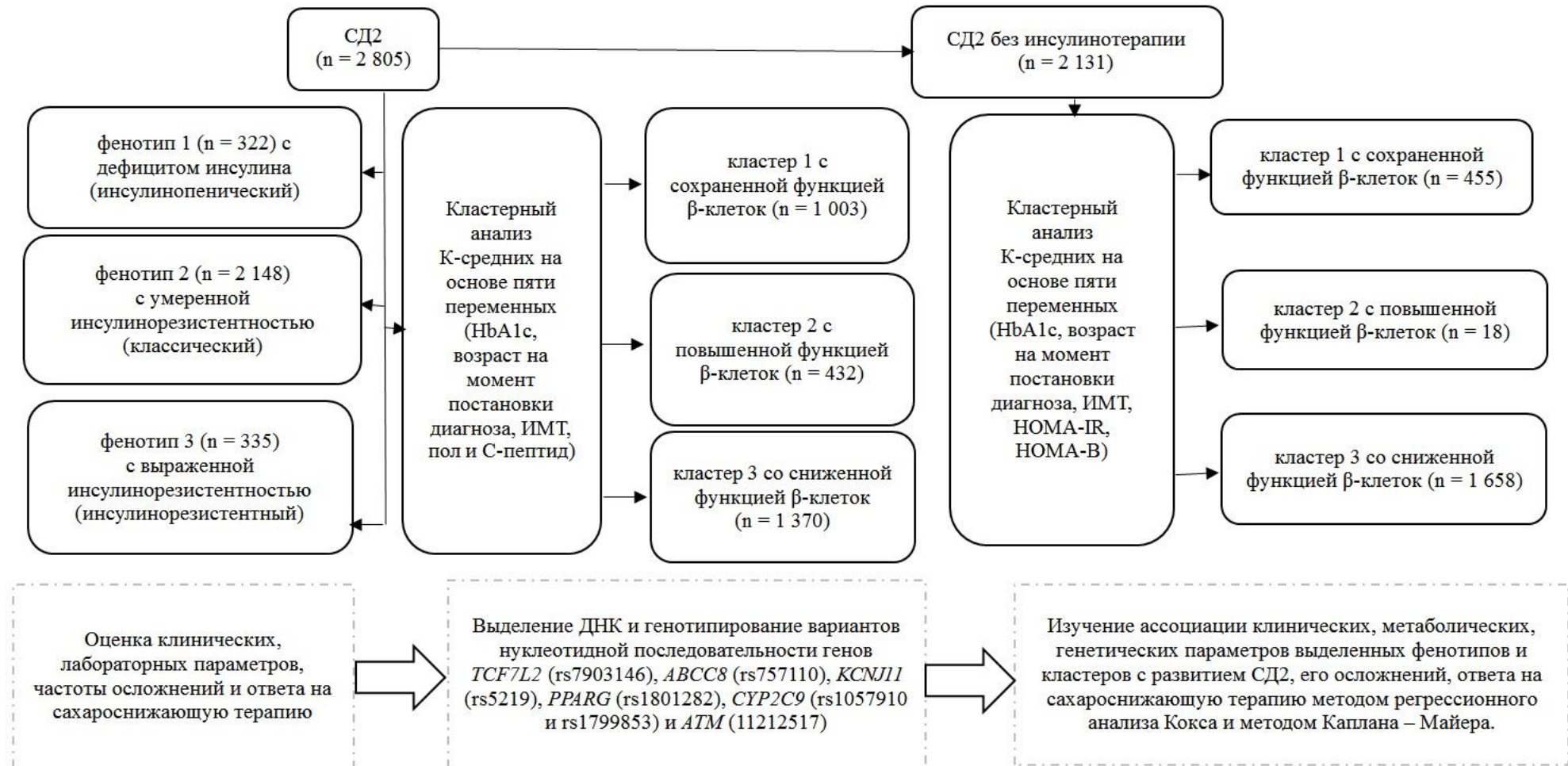


Рисунок 1 – Дизайн исследования. Обсервационный этап.

Из 4 022 больных СД было отобрано 2 805 больных СД2, подписавших согласие на участие в научно-исследовательской работе и соответствовавших критериям включения

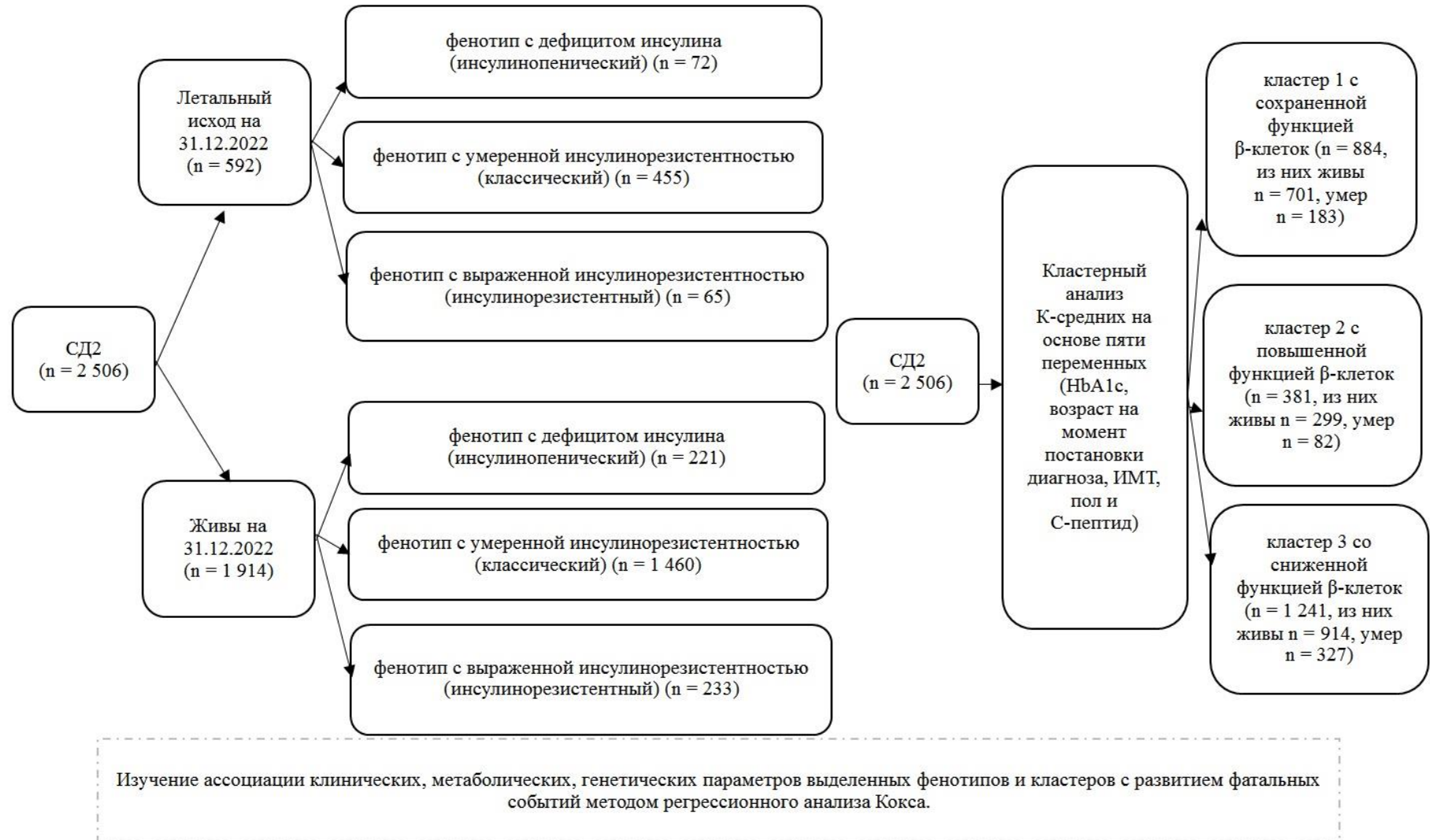


Рисунок 2 – Дизайн исследования. Проспективная часть. Анализ свидетельств о смерти в период с 2014 г. по 31 декабря 2022 г. Для анализа на 31.12.2022 были доступны данные по 2 506 пациентам

2.2 Клиническая характеристика больных

Основную группу составили 2 805 больных СД2 (638 мужчин (22,8 %) и 2 167 женщин (77,2 %). Возраст больных СД2 при первичном обследовании был от 44 до 70 лет, средний возраст составил $(58,69 \pm 6,87)$ года. Пациенты прошли полное клиническое обследование на базе Диамобиля, которое включало осмотр эндокринологом, кардиологом, неврологом и офтальмологом.

Диагноз СД2 верифицировали в соответствии с критериями Комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения по СД (1999 г.) и «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [1; 2; 3; 4]. Средний возраст диагностики СД2 у включённых в исследование больных составил $(50,88 \pm 8,32)$ года. Диагноз СД2 был установлен в возрасте до 40 лет у 310 (11,1 %) человек, от 41 до 50 лет у 960 (34,2 %), от 51 до 60 лет у 1 216 (43,4 %) и в возрасте 61–70 лет у 319 (11,4 %) больных. Длительность СД2 варьировала от впервые выявленного до 44 лет, в среднем составила $(7,84 \pm 6,53)$ года (Таблица 1).

По национальному составу преобладали русские – 2 476 (88,3 %), немцы – 145 (5,2 %), татары – 67 (2,4 %), остальные национальности регистрировались в 4,1 % случаев и были представлены евреями, казахами, узбеками, армянами, бурятами, корейцами.

Отягощенную наследственность по СД имели 1 210 (43,1 %) больных, у 1 518 (56,1 %) наследственность по диабету была не отягощена, и 77 (2,7 %) больных не знали о наличии наследственности.

Среди обследованных курили 209 (7,45 %) больных СД2.

Масса тела включенных в исследование больных была от 54 до 161 кг, в среднем составила $(90,62 \pm 18,34)$ кг. Окружность талии (ОТ) – $(110,51 \pm 14,12)$ см, отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) – $1,01 \pm 0,012$. Индекс массы тела (ИМТ) у включённых в исследование больных СД2 – от 18,9 кг/м² до 65,1 кг/м², в среднем – $(33,79 \pm 6,41)$ кг/м². Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения по ИМТ (1995) [13], ожирение 1 степени имели 962

(34,3 %) больных, ожирение 2 степени – 603 (21,5 %), и ожирение 3 степени – 444 (15,8 %) больных СД2, у 167 (5,9 %) была нормальная масса тела, и у 629 (22,5 %) человек – избыточная масса тела (Таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая характеристика включенных в исследование больных сахарным диабетом 2 типа

| Параметр | Все пациенты n = 2805 |
|--|--------------------------|
| Мужчины, n (%) | 638 (22,8) |
| Женщины, n (%) | 2 167 (77,2) |
| Средний возраст, лет | (58,69 ± 6,87)* |
| Возраст диагностики СД2, лет | (50,88 ± 8,32)* |
| Группы по возрасту диагностики СД2 | |
| До 40 лет, n (%) | 310 (11,1) |
| 41–50 лет, n (%) | 960 (34,2) |
| 51–60 лет, n (%) | 1 216 (43,3) |
| 61–70 лет, n (%) | 319 (11,4) |
| ИМТ, кг/м ² | (33,79 ± 6,41)* |
| Нормальная масса тела, n (%) | 167 (5,9) |
| Избыточная масса тела, n (%) | 629 (22,5) |
| Ожирение 1 степени, n (%) | 962 (34,3) |
| Ожирение 2 степени, n (%) | 603 (21,5) |
| Ожирение 3 степени, n (%) | 444 (15,8) |
| АГ, n (%) | 2 198 (78,4) |
| САД, мм рт. ст. | (148,89 ± 21,56)* |
| ДАД, мм рт. ст. | (90,10 ± 12,08)* |
| ИБС, n (%) | 535 (19,1) |
| ИМ, n (%) | 204 (7,3) |
| ОНМК, n (%) | 148 (5,3) |
| ТИА, n (%) | 54 (1,9) |
| Примечание: *– данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) (M ± SD). | |

Артериальная гипертензия зарегистрирована у 2 198 (78,4 %) больных СД2. Медиана длительности АГ составила 12,2 [6,1; 2,3] года. Целевой уровень АД (менее 130/80 мм рт. ст.) в соответствии с клиническими рекомендациями [6] имели 1 533 (54,6 %) больных СД2. Средний уровень систолического артериального давления (САД) составил $(148,86 \pm 21,69)$ мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) – $(90,10 \pm 12,08)$ мм рт. ст.

У 535 (19,1 %) больных СД2 диагностирована ИБС на основании соответствующих клинических рекомендаций [17], 204 человека (7,3 %) перенесли ранее инфаркт миокарда (ИМ).

Цереброваскулярные заболевания (ЦВБ) зарегистрированы у 202 (7,2 %) больных СД2. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе было у 148 (5,3 %) и транзиторная ишемическая атака – у 54 (1,9 %).

Полная клиническая характеристика включенных в исследование больных представлена в Таблице 1.

С целью диагностики поздних диабетических осложнений (периферической полинейропатии и диабетической ретинопатии) все больные осмотрены неврологом и офтальмологом на базе Диамобилия.

Диагностика осложнений проводилась в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [1; 2; 3; 4]. Диагностика диабетической периферической полинейропатии проводилась врачом-неврологом. 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. Диабетическая периферическая нейропатия при осмотре у невролога выявлена у 1 350 (48,1 %) больных.

Все больные были осмотрены офтальмологом. Проводили осмотр глазного дна методом обратной и прямой офтальмоскопии. Среди обследованных больных по классификации ВОЗ (1999) диабетическая ретинопатия выявлена у 832 (29,7 %) человек, из них непролиферативная стадия диабетической ретинопатии (НПДР) – у 701 (84,3 %), препролиферативная диабетическая ретинопатия (ППДР) – у 76 (9,1 %), пролиферативная стадия диабетической ретинопатии (ПДР) – у 55 (6,6 %), одним из серьезных осложнений со стороны глаз, угрожающим снижением зрения, является диабетический макулярный отек, который при обследовании был выявлен у 86 (10,3 %) больных с различными стадиями диабетической ретинопатии, лазерфотokoагуляция сетчатки (ЛКС) проведена 111 (13,3 %) больным с диабетической ретинопатией. Катаракта выявлена у 839 (29,9 %) больных СД2.

Диагностика диабетической нефропатии проводилась на основании исследования микроальбуминурии (МАУ) в утренней разовой порции мочи и расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Среди обследованных больных СД2 хроническая болезнь почек (ХБП), соответствовавшая стадии по уровню альбуминурии А2 выявлена у 504 (18,0 %) больных, стадии альбуминурии А3 – у 105 (3,7 %), снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², но не ниже 30 мл/мин/1,73 м² было у 586 (20,9 %) пациентов. У больных СД2 причинами ХБП могут быть изменения, обусловленные АГ, тубулоинтерстициальными поражениями, атеросклеротическим стенозом почечных артерий и другими заболеваниями [182]. Точную дифференциальную диагностику причины ХБП позволяет установить пункционная нефробиопсия. Больным, включенным в исследование, пункционная биопсия почек не проводилась. После исключения других явных причин ХБП, диабетическая нефропатия верифицирована у 899 (32,1 %) больных СД2.

Лечение больных СД2. На момент обследования больные получали следующую сахароснижающую терапию: монотерапию метформином (МФ) принимали 22,0 % и сульфонилмочевину (СМ) – 11,9 %, комбинацию МФ и СМ – 35,8 %, и инсулинотерапия была у 674 больных (24,0 %), другие классы сахароснижающих препаратов (ССП) (ингибиторы ДПП-4 и глиниды) получали 6,2 %. Доза инсулина варьировала от 4 ЕД/сутки до 92 ЕД/сутки, средняя суточная доза инсулина составила $(12,73 \pm 0,42)$ ЕД/сут $(0,24 \pm 0,19)$ ЕД/кг (Таблица 2).

Инсулинотерапия в качестве терапии первой линии была у 133 (4,7 %) больных СД2. Инсулинотерапия проводилась в следующих режимах: базальный режим был у 286 (42,4 %), режим базал плюс – у 75 (11,1 %), комбинированный инсулин – у 124 (18,4 %), базис-болусная инсулинотерапия – у 189 (28,0 %) больных СД2. Тяжелые гипогликемии среди пациентов на инсулинотерапии перенесли 38 (5,6 %) больных СД2.

По итогам обследования у 79,3 % больных была проведена коррекция сахароснижающей терапии.

Таблица 2 – Сахароснижающая терапия на момент обследования больных сахарным диабетом 2 типа

| Вид терапии | Все пациенты n = 2805 |
|---|--------------------------|
| Монотерапия МФ, n (%) | 617 (22,0) |
| Монотерапия СМ, n (%) | 335 (11,9) |
| Монотерапия иДПП-4, n (%) | 3 (0,1) |
| Монотерапия глинид, n (%) | 4 (0,04) |
| МФ + СМ, n (%) | 1 005 (35,8) |
| МФ + иДПП-4, n (%) | 37 (0,3) |
| МФ + глинид, n (%) | 1 (0,1) |
| МФ + СМ + иДПП-4, n (%) | 13 (0,1) |
| Инсулинотерапия, n (%) | 674 (24,0) |
| Инсулин, n (%) | 195 (7,0) |
| МФ + инсулин, n (%) | 341 (12,2) |
| СМ + инсулин, n (%) | 48 (1,7) |
| иДПП-4 + инсулин, n (%) | 1 (0,04) |
| МФ + СМ + инсулин, n (%) | 88 (3,1) |
| МФ + иДПП-4 + инсулин, n (%) | 1 (0,04) |
| Только диета (при впервые выявленном СД2) | 116 (4,1) |

Сопутствующая терапия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) проводилась как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными препаратами: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и сартаны получали 2 264 (80,7 %) больных, антагонисты кальция – 667 (23,8 %), мочегонные – 980 (34,9 %), β -адреноблокаторы 926 (33,0 %), агонисты имидазолиновых рецепторов – 31 (1,1 %), дезагреганты принимали 547 (19,7 %) больных, и статины – 494 (17,6 %) человек.

Группа контроля была представлена 556 донорами без нарушений углеводного обмена (201 мужчина (36,2 %) и 355 женщин (63,8 %), в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст $(54,81 \pm 6,10)$ года). Артериальная гипертензия

зарегистрирована у 38 (6,8 %) обследованных из группы контроля. Нормальную массу тела имели 157 (28,2 %) человек, избыточная масса тела была у 260 (46,8 %), ожирение 1 степени – у 111 (20,0 %), ожирение 2 степени – у 19 (3,4 %) и ожирение 3 степени – у 9 (1,6 %). Клиническая характеристика группы контроля представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Клиническая характеристика группы контроля

| Параметры | Значение |
|--|-----------------------|
| Пол (м/ж), n (%) | 201 (36,2)/355 (63,8) |
| Средний возраст, лет | (54,81 ± 6,10)* |
| ИМТ, кг/м ² | (27,62 ± 4,13)* |
| ОТ, см | (92,71 ± 11,58)* |
| ОТ/ОБ | (0,89 ± 0,09)* |
| САД, мм рт. ст. | (129,44 ± 10,93)* |
| ДАД, мм рт. ст. | (85,91 ± 8,23)* |
| Наследственность по СД2, n (%) | 81 (14,6) |
| Наследственность по АГ, n (%) | 90 (16,2) |
| Примечание: *– данные представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD) (М ± SD). | |

2.3 Лабораторные методы обследования

Во время выезда Диамобиля у пациентов осуществлялся забор биоматериала: крови на исследование гликированного гемоглобина (HbA1c) и биохимических параметров (глюкозы, креатинина, холестерина общего, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), инсулина, С-пептидов) и мочи на микроальбуминурию (МАУ). Все биообразцы доставлялись в сертифицированную лабораторию ГБУЗ НСО «ГНОКБ» (куратор отделения д-р мед.наук, профессор Пикалов И. В.).

Биохимические исследования, определение уровней инсулина, С-пептида

выполняли на автоматическом анализаторе Immulite 2000. Исследование HbA1c проводили на автоматическом анализаторе для определения HbA1c D-10 фирмы BIO-RAD методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью наборов D-10 Reorder Pack, 400 Test (производства BIO-RAD LABORATORIES).

Средний уровень HbA1c у обследованных нами больных составил $(8,97 \pm 2,18)$ %. Целевой HbA1c (7,0 % и менее) имели 726 (25,9 %) пациентов. Средний уровень гликемии натощак был $(8,74 \pm 3,02)$ ммоль/л, постпрандиальная гликемия $(10,89 \pm 3,04)$ ммоль/л.

Изучались показатели липидного обмена (общий холестерин, ХС ЛВП, триглицериды). Содержание ХС ЛНП рассчитывалось по формуле W. Friedewald и соавт. (1972): ХС ЛНП = общий холестерин – ХС ЛВП – ХС ЛОНП, (при уровне триглицеридов менее 4,5 ммоль/л). Дислипидемия, в соответствии с клиническими рекомендациями [10] диагностирована у 2 272 (81,0 %) обследованных. Средний уровень холестерина общего у обследованных больных СД2 составил $(5,86 \pm 1,53)$ ммоль/л, триглицеридов – $(2,25 \pm 1,72)$ ммоль/л, ХС ЛНП – $(3,25 \pm 1,04)$ ммоль/л, ХС ЛВП – $(1,19 \pm 0,36)$ ммоль/л.

Повышение уровня мочевой кислоты зарегистрировано у 548 (19,5 %) больных СД2, подагра – у 5 (0,2 %). Средний уровень мочевой кислоты составил $(299,37 \pm 79,63)$ мкмоль/л.

Для оценки функционального состояния печени исследовали уровень билирубина общего, АЛТ, АСТ. Повышение уровня трансаминаз отмечено у 466 (16,6 %) больных СД2, что было расценено как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Средний уровень АЛТ у обследованных больных составил $(24,83 \pm 20,31)$ ЕД/л, медиана 21,5 [16,0; 30,4] ЕД/л, АСТ – $(23,25 \pm 15,74)$ ЕД/л, медиана 22,0 [18,4; 28,2] ЕД/л, общего билирубина – $(10,34 \pm 4,62)$ мкмоль/л. Наличие фиброза печени оценивали по коэффициенту АСТ/АЛТ. Нормальным считали значение менее 0,8, значение более 1 свидетельствовало о выраженном фиброзе печени.

Для исключения хронической болезни почек (ХБП) исследовали микроальбуминурию (МАУ) в утренней разовой порции мочи, креатинин

сыворотки крови, проводили расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration): $СКФ \text{ мл/мин}/1,73\text{м}^2 = 141 \times [\text{минимальный креатинин плазмы (мг/дл)}/k \text{ или } 1]^\alpha \times [\text{максимальный креатинин плазмы (мг/дл)}/k \text{ или } 1] - 1,209 \times 0,993^{\text{возраст (лет)}} \times 1,018$ (для женщин), где $k = 0,7$ для женщин и $0,9$ для мужчин, $\alpha = (-0,329)$ (для женщин) и $(-0,411)$ (для мужчин); $\text{креатинин (мкмоль/л)} = \text{креатинин (мг/дл)} \times 88,4$ [1].

Исследование МАУ в разовой порции мочи проводили количественным иммуно-турбодиметрическим методом на биохимическом анализаторе Immulite 2000. Средний уровень креатинина сыворотки составил $(81,30 \pm 16,28)$ мкмоль/л, средний уровень расчетной СКФ – $(75,05 \pm 16,72)$ мл/мин/1,73м², медиана МАУ была 37,8 [33,7; 41,9] мг/л.

Для оценки функциональной способности β -клеток проводили исследование уровня инсулина и С-пептида методом хемилюминисценции на иммуноферментном автоматическом анализаторе Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США) наборами DRG-C-peptide и DRG-insulin (Германия). Уровень С-пептида исследован у всех включенных в исследование больных варьировал от 3,1 до 5 329,1 пмоль/л (референтные значения 260–1 730 пмоль/л), средний уровень составил $(689,53 \pm 534,84)$ пмоль/л, медиана 541,00 [320,00; 864, 00]. Инсулин исследовали у больных СД2, не получающих инсулинотерапию, уровень инсулина был от 0,4 до 134,0 мкЕД/мл (референтные значения 3–25 мкЕД/л), в среднем составил $(10,73 \pm 7,47)$ мкЕД/мл, медиана 8,70 [6,48; 12,30] мкЕД/мл. Инсулинорезистентность оценивали с помощью общепринятых суррогатных индексов, которые используют как косвенный способ оценки чувствительности к инсулину. Индекс инсулинорезистентности НОМА (НОМА-IR, ед) рассчитывали по формуле: $\text{инсулин натощак (мкЕД/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$. Индекс НОМА-IR составил $(3,97 \pm 3,25)$, медиана 3,04 [2,10; 4,90]. При индексе НОМА-IR $> 2,77$ пациентов считали инсулинорезистентными [5]. Индекс НОМА-В рассчитывали по формуле: $\text{уровень инсулина натощак (мкМЕ/мл)} \times 20 / \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} - 3,5$

(Таблица 4).

Таблица 4 – Параметры углеводного обмена у обследованных больных сахарным диабетом 2 типа

| Параметр | Все пациенты n = 2 805 |
|---|---------------------------------------|
| Глюкоза натощак, ммоль/л | (8,74 ± 3,02) ¹ |
| Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л | (10,89 ± 3,04) ¹ |
| НbA1c, % | (8,97 ± 2,18) ¹ |
| Инсулин натощак, мкЕД/мл | 8,70 [6,48; 12,30] ² |
| С-пептид, пмоль/л | 541,00 [320,00; 864, 00] ² |
| НОМА-IR | 3,04 [2,10; 4,90] ² |
| НОМА-B | 24,50 [14,33; 48,00] ² |
| Примечания: ¹ – данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) (M ± SD) (при нормальном распределении данных); ² – при отсутствии критериев нормального распределения для непрерывных переменных в виде медианы и 25 %, и 75 % Me [Q1; Q3]. Данные представлены в виде медианы (Me) и 25 % (Q1), 75 % (Q3) (Me [Q1; Q3]) (при ненормальном распределении). | |

В зависимости от уровня инсулина, С-пептида, индексов НОМА-IR пациенты были распределены на 3 клинических фенотипа: фенотип 1 (n = 95) – с дефицитом инсулина (инсулинопенический) (С-пептид ниже референсных значений и индекс НОМА менее 2,77); фенотип 2 (n = 690) – с умеренной инсулинорезистентностью (классический) (С-пептид в пределах референсных значений и индекс НОМА более 2,77) и фенотип 3 (n = 103) – с выраженной инсулинорезистентностью (инсулинорезистентный) (С-пептид выше референсных значений и индекс НОМА более 2,77).

2.4 Специальные методы исследования

Подготовка биообразцов для последующего выделения ДНК проводилась автором, генотипирование вариантов нуклеотидной последовательности

проводили в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Научный руководитель Института – д-р хим. наук, профессор, академик РАН Власов В. В., директор института – д-р хим. наук, профессор, чл.-корр. РАН Пышный Д. В., заведующий лабораторией – д-р биол. наук Филипенко М. Л.).

Генотипирование вариантов нуклеотидной последовательности генов *TCF7L2* (rs7903146), *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219), *CYP2C9* (rs1057910 и rs1799853) и *ATM* (11212517) проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов.

Генотипирование варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) ПЦР проводили в конечном объеме 15 мкл, содержащем 65 мМ Tris- \cdot HCl (pH 8,9), 16 мМ сульфата аммония; 3,5 мМ MgCl₂; 0,05%-го Tween-20; 0,2 мМ dNTP; 0,2 мкМ растворов олигонуклеотидных праймеров, 20–100 нг ДНК и 1 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы. Каждая реакционная смесь была покрыта 40 мкл минерального масла. ПЦР проводилась на амплификаторе «Eppendorf» (USA) с начальной денатурацией при 95 °С 2 мин, далее в течение 38 циклов при следующих режимах: денатурация – 95 °С 5 сек.; отжиг праймеров – 5 сек. при 58 °С, элонгация – 12 сек. при 72 °С. Финальная элонгация проводилась при 72 °С в течение 2 мин. Структура праймеров:

5'–СААТТАGAGAGСТАAGCACTTTTТAGGТА–3';

5'–АААТАСААAGАСАТGСАААAGСAGТА–3'.

Длина амплификационного фрагмента – 302 п. н. – приведена в таблице. Длина рестриционных фрагментов для генотипа СС (247 + 28 + 27) п. н., для генотипа СТ (274 + 247 + 28 + 27) п. н., для генотипа ТТ (274 + 28) п. н. Для проведения ПДРФ-анализа к амплификационной смеси добавляли 2 мкл 10-тикратного буфера для рестрикции SEBuffer Blue, 3 мкл дистиллированной воды и 1–3 ед. акт. эндонуклеазы рестрикции RsaI (SibEnzyme) и инкубировали 2 часа при 37 °С. Анализ продуктов гидролиза проводили в 6 % неденатурирующем

полиакриламидном геле путем окрашивания бромистым этидием с последующей визуализацией УФ-светом.

Генотипирование варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282). Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл, смесь содержала 40–100 нг ДНК; 300 нМ каждого праймера (прямой праймер: 5'–СТСТТАТGGGTGAAACTCTGG–3', обратный праймер 5'–АТГААСАСГАТАГСААСГАГ–3'); по 100 нМ TaqMan-зондов (для аллеля G 5'–R6G–ССТАТТГАСГСАГАААГСГА–ВНQ–3' и для аллеля С 5'–FAM–ССТАТТГАССАГАААГСГА–ВНQ–3'); 200 мкМ-ные dNTP, амплификационный буфер, термостабильную Taq-полимеразу – 1 ед. акт./реакцию. Амплификация проводилась с помощью амплификатора CFX96 (Bio-Rad, США) в следующих условиях: начальная денатурация 3 мин при 96 °С; затем 50 циклов, включающих денатурацию при 96 °С – 8 сек, отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60 °С – 40 сек (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующим интервалам флюоресценции флуорофоров FAM и R6G).

Выделение ДНК и типирование вариантов нуклеотидной последовательности *KCNJ11* rs5219(E23K) и *ABCC8* rs757110(S1369A). ПЦР проводили в конечном объеме 25 мкл, содержащем 65 мМ Tris-HCl (pH 8,9), 24 мМ сульфата аммония; 3,5 мМ MgCl₂; 0,05 % Tween-20; 0,2 мМ dNTP; 300 нМ каждого праймера; по 100 нМ TaqMan-зондов, конъюгированных с FAM или R6G; 200 мкМ-ные dNTP, 20–100 нг ДНК и 1 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы. Амплификация проводилась с помощью амплификатора CFX384 (Bio-Rad, США) в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96 °С; затем 50 циклов, включающих денатурацию при 96 °С – 8 сек., отжиг праймеров и последующую элонгацию при Тотж = 62 °С для rs5219 и Тотж = 60 °С для rs757110 в течение 40 сек. (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флюоресценции флуорофоров FAM и R6G). Для определения генотипа структурного варианта rs5219 использовали следующие олигонуклеотиды:

5'–ATACGTGCTGACACGCCTG–3';
 5'–TGCCTTTCTTGGACACAAAGC–3';
 5'–R6G–ACCCTGCCGAGCCCA–BHQ–3';
 5'–FAM–ACCCTGCCAAGCCCA–BHQ–3';

для rs757110:

5'–CTACGACAGCTCCCTGAAGC–3';
 5'–TGA CTGCGAAGCCATCC–3';
 5'–FAM–CCCTCATCTCCCCTGGACA–BHQ–3';
 5'–R6G–CCCTCATCGCCCCTGG–BHQ–3'.

Выделение ДНК и генотипирование варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617). ПЦР проводили в конечном объеме 25 мкл, содержащем 65 мМ Tris-HCl (pH 8,9), 24 мМ сульфата аммония; 3,5 мМ MgCl₂; 0,05 % Tween-20; 300 нМ каждого праймера; по 100 нМ TaqMan-зондов, конъюгированных с FAM или R6G; 200 мкМ dNTP, 20–100 нг ДНК и 1 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы. Амплификация проводилась с помощью амплификатора CFX384 (Bio-Rad, США) в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96 °С; затем 50 циклов, включающих денатурацию при 96 °С – 8 сек., отжиг праймеров и последующую элонгацию при Тотж = 60 °С в течение 40 сек (каждый шаг сопровождался регистрацией флюоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флюоресценции флюорофоров FAM и R6G). Для определения генотипа полиморфного локуса rs11212617 использовали следующие олигонуклеотиды: прямой праймер 5'–GATCTACATATACCAATTACAAAGG–3'; обратный праймер 5'–GGATAACATATAGTTGGGTCTTG–3'; зонд на аллель «А» 5'–FAM–CAGAGAATGTCAGAGCGG–BHQ–3'; зонд на аллель «С» 5'–R6G–CAGAGACTGTCAGAGCGG–BHQ–3'.

Определение генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *CYP2C9* (*2, *3). Реакцию проводили в конечном объеме 25 мкл, содержащем 65 мМ Tris-HCl (pH 8,9), 24 мМ сульфат аммония; 3,5 мМ MgCl₂; 0,05 %-й Твин 20; 0,2 мМ dNTP; 0,3 мкМ растворы олигонуклеотидных праймеров, 0,1 мкМ растворы

TaqMan-зондов, 20–100 нг ДНК и 1 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы. ПЦР проводили на ДНК-амплификаторе iCycler iQ5 (Bio-Rad, США) по следующему протоколу: начальная денатурация при 96 °С 2 минуты, затем в течение 42 циклов с денатурацией 8 сек. при 96 °С, отжигом 40 сек. при 60 °С (съем флуоресценции). Используемые праймеры для *CYP2C9*3*: САААТGCCСТАСАСАГАТGC и ГАТАСТАТТААТТТGGGGACTTCG; для *CYP2C9*2*: СТGCGGAАТТТТGGGATG и ТАAGGTСAGTGАТАТGGAGTAGGG.

Используемые TaqMan-зонды для *CYP2C9*3*:

5'– R6G – CCAGAGATACСТТGACСТТСТС –ВНQ–3'

5'– FAM – CCAGAGATACАТТGACСТТСТС –ВНQ–3';

для *CYP2C9*2*:

5'– R6G – САТТGAGGACCGTGТТСАAG –ВНQ–3'

5'– FAM – САТТGAGGACTGTGТТСАAGAG –ВНQ–3'.

2.5 Методы статистического анализа

Для оценки исследуемых параметров была разработана и зарегистрирована база данных на основе программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Статистический анализ данных выполнен в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» под руководством профессионального математика Щербаковой Л. В. Для статистической обработки использован пакет статистики SPSS13.0 и программу SNPStats. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Использовали описательный и сравнительный анализ. Гипотеза о нормальном распределении показателей проверялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова при $n > 50$ и критерия Шапиро – Уилка для $n < 50$.

Категориальные показатели представлены в виде абсолютных и

относительных значений n (%); для сравнения между группами использовали критерий χ^2 Пирсона после построения таблиц сопряженности, если общее количество наблюдений было не менее 50 и количество наблюдений каждого варианта значений не менее 5, и точный критерий Фишера, если ожидаемое число наблюдений в ячейках было менее 5. Для количественных переменных при нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) ($M \pm SD$), при отсутствии нормального распределения – в виде медианы и 25-го ($Q1$) и 75-го ($Q3$) перцентилей $Me [Q1; Q3]$. Для сравнения двух независимых выборок использовался критерий Стьюдента (t -критерий) при нормальном распределении признаков, при отсутствии нормального распределения – непараметрический U -критерий Манна – Уитни. Для оценки межгрупповых различий для трех и более групп проводился дисперсионный анализ (ANOVA) или ранговый анализ Краскела – Уолиса (Kruskal – Wallis) в зависимости от типа распределения данных.

Кластерный анализ К-средних был проведен у 2 805 больных на основе пяти переменных (HbA1c, возраста на момент постановки диагноза, ИМТ, пола и С-пептида) и у 2 131 больного СД2, не получающего инсулинотерапию, на основе пяти переменных (HbA1c, возраста на момент постановки диагноза, ИМТ, НОМА-IR, НОМА-В). Все данные были масштабированы до среднего значения нулевой и единичной дисперсии перед кластеризацией. Количество кластеров определялось из предварительно проведенного иерархического анализа на случайно отобранных выборках (с небольшим количеством случаев). В последующем, учитывая большое количество случаев в нашей выборке и с учетом гипотезы о 3 фенотипах, в соответствии с алгоритмом Hartigan J. A., Wong M. A. применялся кластерный анализ методом К-средних (K-Means Cluster Analysis).

Для оценки кумулятивной функции выживания в момент возникновения каждого случая исхода (развития диабетических осложнений) применялся метод Каплана – Мейера с графическим изображением кривых выживаемости, сравнение которых проводили с использованием логрангового критерия.

Анализ клинических, лабораторных и генетических предикторов 6-летнего

риска развития осложнений и фатальных событий при различных клинических фенотипах СД2 проводили в однофакторных и многофакторных моделях пропорционального риска (регрессия Кокса). В модели включались пол, возраст, длительность СД 2 типа, АГ, САД, ДАД, HbA1c, холестерин, триглицериды, ХС ЛНП, ХС ЛВП, креатинин, варианты варианта нуклеотидной последовательности генов *TCF7L2* (rs7903146) и *ATM* (rs11212517). Риск развития осложнений оценивали с помощью экспоненты коэффициента пропорционального риска (ОР) и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ).

Для сравнения частоты аллелей между группами использовали критерий χ^2 Пирсона. Сравнивали группы по трем моделям наследования (доминантной, рецессивной и аддитивной). Равновесие Харди – Вайнберга рассчитывалось программой SNPStats – значение более 0,05 свидетельствовало об удовлетворительном качестве выборки. Отношение шансов (ОШ) оценивали с помощью логистического регрессионного анализа для всех моделей наследования признака: доминантной, рецессивной и аддитивной. Выбор наилучшей модели проводили на основании критерия Акаике, вычисляемого программой SNPStats, – лучшей признавалась модель с наименьшим показателем критерия.

Статистически значимым считали уровень вероятности ошибки менее $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

КЛИНИЧЕСКИЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ, ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И РИСКИ ФАТАЛЬНЫХ СОБЫТИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПАХ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

3.1 Клинические и метаболические особенности, частота и факторы риска развития осложнений при различных клинических фенотипах сахарного диабета 2 типа

С целью стратификации СД2 в настоящее время применяют современные методы статистического анализа, такие как топологический анализ, основанный на сетях пациент – пациент, кластерный анализ, продолжается поиск клинических переменных, которые можно было бы использовать при различной длительности диабета, независимо от вида сахароснижающей терапии, отражающих функциональное состояние β -клеток и инсулинорезистентность. В представленном фрагменте исследования выделены фенотипы СД2 с использованием разных статистических методов и нескольких вариантов переменных у пациентов с различной длительностью диабета с изучением особенностей клинического течения, частоты и факторов риска диабетических осложнений и фатальных исходов на российской популяции.

3.1.1 Анализ клинических и метаболических особенностей фенотипов сахарного диабета 2 типа

Для изучения клинических особенностей фенотипов СД2 пациенты были распределены на 3 группы на основании данных уровня С-пептида и индекса НОМА-IR: при уровне С-пептида ниже нижней границы референтных значений и индексе НОМА-IR менее 2,77 пациенты были отнесены в группу с инсулиновой недостаточностью – инсулинопенический фенотип, $n = 322$ (группа 1); при уровне

С-пептида в пределах референтных значений и индексе НОМА-IR более 2,77 – в группу с умеренной инсулинорезистентностью – классический фенотип $n = 2\,148$ (группа 2); при уровне С-пептида выше референтных значений и индексе НОМА-IR более 2,77 – в группу с выраженной инсулинорезистентностью – инсулинорезистентный фенотип, $n = 335$ (группа 3).

Всего было обследовано 2 805 больных СД2, проживающих в Новосибирской области, средний возраст которых составил $(58,68 \pm 6,87)$ года (описание в Главе 2). Пациенты имели различную длительность СД2 от впервые выявленного до 44 лет, в среднем длительность диабета составила $(7,84 \pm 6,53)$ года. Среди обследованных больных впервые выявленный СД2 был у 163 пациентов (5,8 %) и ранее установленный СД2 у 2 642 (94,2 %), распределение фенотипов при различной длительности представлено на Рисунке 3.

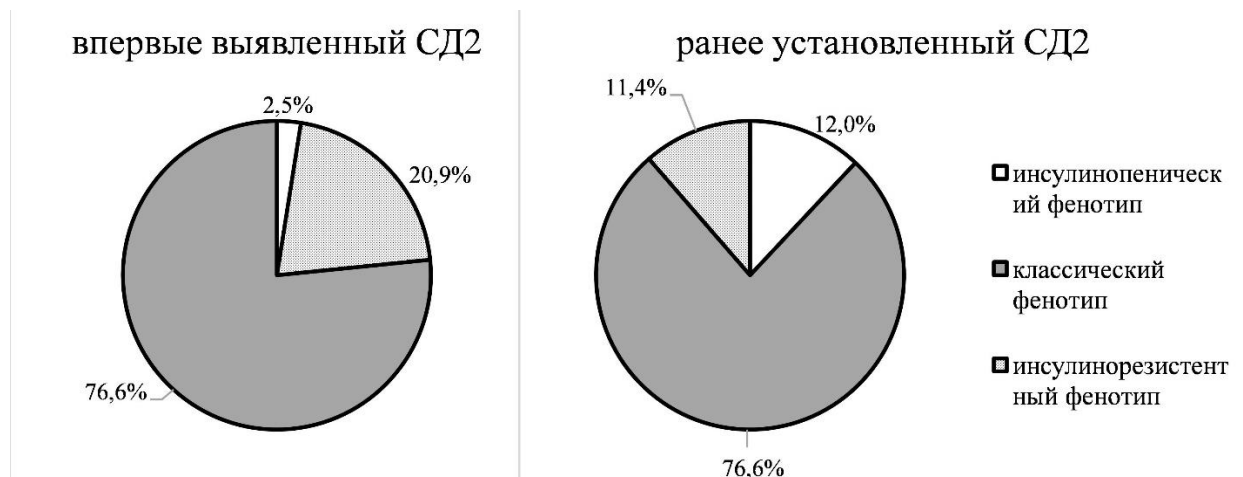


Рисунок 3 – Частота фенотипов при различной длительности сахарного диабета 2 типа

Увеличение частоты фенотипа с инсулиновой недостаточностью и уменьшение частоты фенотипа с выраженной инсулинорезистентностью с увеличением длительности СД2 можно объяснить прогрессирующей дисфункцией β -клеток. При анализе частоты фенотипов при различной длительности СД2 отмечено, что в первые 5 лет частота инсулинопенического фенотипа увеличивалась в 4,5 раза (с 2,4 % до 10,8 %), а инсулинорезистентного фенотипа

снижалась на 22,9 % (с 20,9 % до 16,1 %) (Рисунок 4). При длительности диабета от 5 до 10 лет частота инсулинопенического фенотипа увеличивалась на 18,5 % (с 10,8 до 12,8 %), а частота инсулинорезистентного снижалась на 37,9 % (с 16,1 до 10,0 %). При длительности СД2 более 10 лет было увеличение частоты инсулинопенического фенотипа до 13,1 %, при длительности 20 лет и более (n = 187) данный фенотип не выявлялся. При длительности диабета 20 лет и более фенотип с выраженной инсулинорезистентностью среди обследованных больных не зарегистрирован (Рисунок 5).

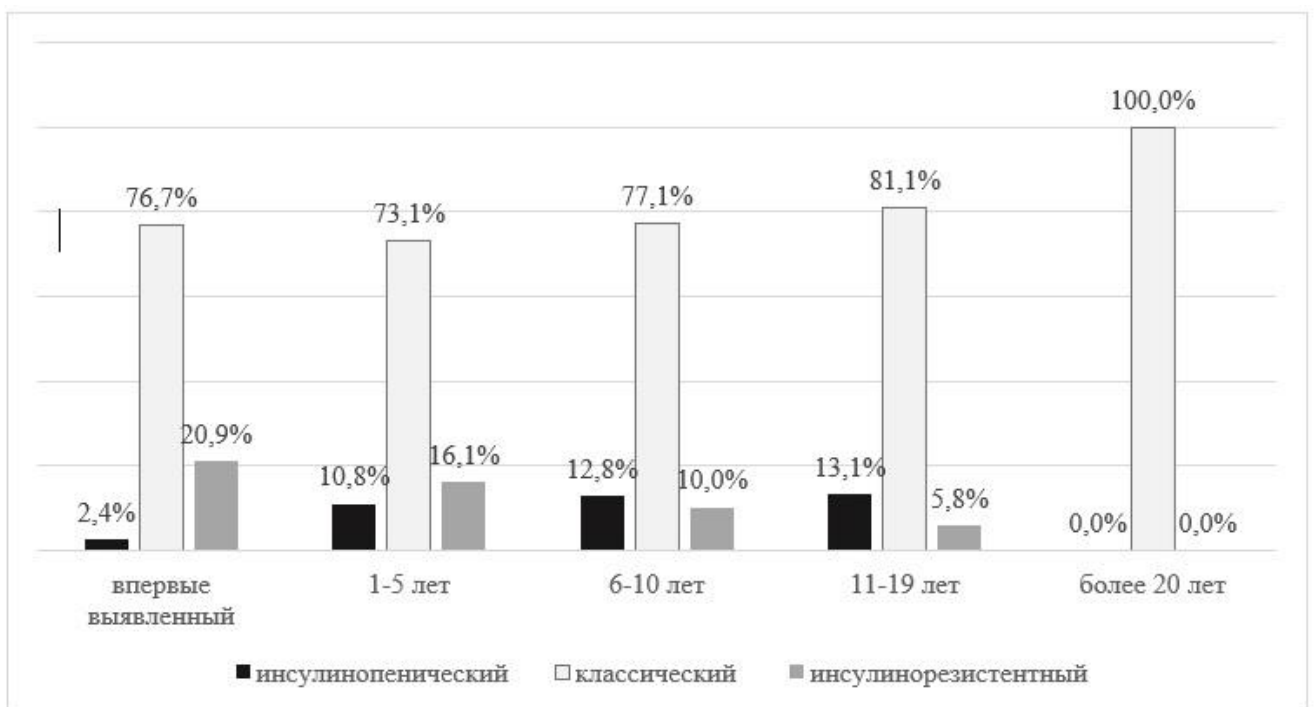


Рисунок 4 – Частота клинических фенотипов при различной длительности сахарного диабета 2 типа

Таким образом, пациенты с большой длительностью СД2 более 20 лет имели только классический фенотип.

При анализе клинических характеристик группы больных с длительным СД2 (20 лет и более) (n = 187) возраст установления диагноза СД2 был меньше – ($37,79 \pm 6,28$) года (по сравнению с пациентами с меньшей длительностью диабета ($51,82 \pm 7,63$) года, $p = 0,001$, меньший ИМТ ($32,70 \pm 6,38$) года против

(33,86 ± 6,40) года ($p = 0,012$) и большую частоту отягощённой по СД2 наследственности 50,3 % против 42,6 % соответственно ($\chi^2 = 6,744$, $p = 0,04$). Группа больных с длительностью СД2 более 20 лет отличалась худшими параметрами по контролю гликемии по уровню глюкозы натощак и HbA1c, более низким уровнем С-пептида и НОМА-В, при этом не было статистически значимых различий по индексу НОМА-IR и инсулину, показателям липидов, трансаминаз, креатинину, МАУ, частоте микро- и макрососудистых осложнений, несмотря на большую длительность диабета по сравнению с группой больных СД2 с длительностью диабета менее 20 лет (Таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от длительности диабета

| Параметр | Длительность СД2 до 20 лет | Длительность СД2 20 лет и более | p |
|--------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| | n = 2618 | n = 187 | |
| Мужчины/женщины, n (%) | 602 (23,0)/2 016 (77,0) | 36 (19,3)/151 (80,7) | $\chi^2 = 1,392$ 0,238 |
| Средний возраст, лет | 58,43 ± 6,911 | 62,24 ± 5,18 | < 0,001* |
| Длительность СД2, лет | 6,64 ± 4,77 | 24,60 ± 4,60 | < 0,001* |
| Возраст диагностики СД2, лет | 51,82 ± 7,63 | 37,79 ± 6,28 | < 0,001* |
| Наследственность, n (%) | 1 115 (42,6) | 94 (50,4) | $\chi^2 = 6,744$; 0,041* |
| ИМТ, кг/м ² | 33,86 ± 6,40 | 32,70 ± 6,38 | 0,017* |
| АГ, n (%) | 2 480 (94,7) | 173 (92,5) | $\chi^2 = 1,671$; 0,196 |
| САД, мм рт. ст | 148,84 ± 21,53 | 149,64±22,13 | 0,336 |
| ДАД, мм рт. ст. | 90,29 ± 12,03 | 87,52±12,45 | 0,017* |
| Глюкоза натощак, ммоль/л | 8,68 ± 3,00 | 9,57±3,11 | < 0,001* |
| Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л | 10,82 ± 3,04 | 11,93±2,82 | < 0,001* |
| HbA1c, % | 8,92 ± 2,18 | 9,63±2,08 | <0,001* |
| Холестерин общий, ммоль/л | 5,87 ± 1,54 | 5,85 ± 1,36 | 0,991 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,70 [1,38; 2,56] | 1,70 [1,30; 2,50] | 0,828* |

Продолжение Таблицы 5

| Параметр | Длительность СД2 до 20 лет | Длительность СД2 20 лет и более | p |
|--|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| | n = 2618 | n = 187 | |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,25 ± 1,06 | 3,25 ± 0,78 | 0,360 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,19 ± 0,36 | 1,18 ± 0,35 | 0,325 |
| Креатинин, мкмоль/л | 81,11 ± 16,11 | 83,87 ± 18,31 | 0,066 |
| СКФ, мл/мин × 1,73 м ² | 75,05 ± 16,79 | 75,11 ± 15,88 | 0,721 |
| МАУ, мг/л | 11,00 [4,80; 19,00] | 13,90 [5,40; 24,70] | 0,063* |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 299,87 ± 80,20 | 290,61 ± 70,53 | 0,252 |
| АЛТ, ЕД/л | 20,00 [17,00; 25,50] | 19,00 [16,30; 25,00] | 0,424* |
| АСТ, ЕД/л | 19,00 [16,60; 25,00] | 19,00 [17,00; 24,30] | 0,773* |
| НОМА-IR, ед | 3,04 [2,10; 4,89] | 3,36 [2,01; 5,18] | 0,827* |
| НОМА-V, ед | 24,72 [14,43; 48,65] | 19,94 [10,67; 36,50] | 0,015* |
| С-пептид, пмоль/л | 559,00 [341,75; 871,00] | 350,00 [153,18; 551,00] | < 0,001* |
| Инсулин, мкМЕ/л | 8,75 [6,50; 12,30] | 8,20 [6,10; 11,58] | 0,724* |
| Нейропатия, n (%) | 1265 (48,3) | 93 (49,7) | $\chi^2 = 0,060; 0,807$ |
| Ретинопатия, n (%) | 786 (30,0) | 53 (28,3) | $\chi^2 = 0,206; 0,650$ |
| Нефропатия, n (%) | 835 (31,9) | 70 (37,4) | $\chi^2 = 2,313; 0,128$ |
| ИБС, n (%) | 509 (19,4) | 30 (16,0) | $\chi^2 = 1,299; 0,254$ |
| Инфаркт миокарда, n (%) | 196 (7,5) | 9 (4,8) | $\chi^2 = 1,842; 0,175$ |
| ЦВБ, n (%) | 186 (7,1) | 11 (5,9) | $\chi^2 = 0,399; 0,527$ |
| Примечание: * – для категориальных данных использован χ^2 Пирсона; при отсутствии критериев нормального распределения для непрерывных (шкалированных) переменных данные представлены в виде медианы и 25 % и 75 % Me [Q1; Q3], использовали критерий Mann – Whitney; при нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) (M ± SD), использовали t-test; при ненормальном распределении данные представлены в виде медианы и 25 % и 75 % (Me [Q1; Q3]), критерий Mann – Whitney; при нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) (M ± SD), использовали t-test; для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона. | | | |

Не было выявлено и различий по частоте аллеля T вариантов нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146), аллеля G гена *PPARG* (rs1801282) и

аллеля С варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (11212517) между группами в зависимости от длительности СД2 (Таблица 6).

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что более раннее выявление нарушений углеводного обмена и их коррекция, а также меньшая масса тела и, вероятно, влияние наследственных факторов, являются предикторами лучшего прогноза в отношении развития поздних осложнений СД2 и продолжительности жизни.

Таблица 6 – Частота аллелей риска вариантов нуклеотидной последовательности генов *TCF7L2* (rs7903146), *PPARG* (rs1801282) и *ATM* (11212517) при различной длительности сахарного диабета 2 типа

| Параметр | Длительность СД2 | | p |
|--|------------------|----------------|---------------------------|
| | до 20 лет | 20 лет и более | |
| <i>TCF7L2</i> (rs7903146) | n = 824 | n = 64 | $\chi^2 = 0,519$ 0,471 |
| Аллель Т гена <i>TCF7L2</i> , n (%) | 425 (51,6) | 36 (56,3) | |
| <i>ATM</i> (11212517) | n = 768 | n = 62 | $\chi^2 = 1,027$ 0,311 |
| Аллель С гена <i>ATM</i> , n (%) | 509 (66,3) | 45 (72,6) | |
| <i>PPARG</i> (rs1801282) | n = 1170 | n = 81 | $\chi^2 = 0,213$ 0,645 |
| Аллель G гена <i>PPARG</i> , n (%) | 319 (27,3) | 24 (29,6) | |
| Примечание: * – для непараметрических данных использован χ^2 Пирсона. | | | |

Пациенты с инсулинорезистентным фенотипом статистически значимо отличались от пациентов с классическим и инсулинопеническим фенотипом более поздним возрастом установления диагноза диабета ($52,66 \pm 8,03$) года, высоким ИМТ ($37,19 \pm 7,42$) кг/м² и уровнем ХС ЛНП ($3,38 \pm 1,08$) ммоль/л, высокой частотой АГ 83,3 % по сравнению с классическим 78,3 % и инсулинопеническим фенотипом 73,9 % ($\chi^2 = 8,520$, p = 0,004) и более высокими цифрами ДАД, однако имели меньшую длительность диабета и были лучше компенсированы как по уровню гликемии натощак, так и по постпрандиальной гликемии и HbA1c (Таблица 7).

Обращало внимание, что несмотря на лучшие показатели гликемического

контроля, в группе больных с инсулинорезистентным фенотипом уровень креатинина крови ($85,20 \pm 15,70$) мкмоль/л был достоверно выше по сравнению с группой классического и инсулинопенического фенотипов, что может свидетельствовать о влиянии ожирения и инсулинорезистентности на поражение почек у больных СД2, а не только уровня гликемии. При этом по уровню МАУ достоверных межгрупповых различий не выявлено (Таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика больных сахарным диабетом 2 типа при различных фенотипах

| Параметр | Инсулино- пенический n = 322 | Классический n = 2148 | Инсулино- резистентный n = 335 | p |
|--------------------------------------|---|---|---|-----------------------------------|
| Мужчины, n (%) Женщины, n (%) | 92 (28,6) 230 (71,4) | 411 (19,1) 1737 (80,9) | 135 (40,3) 200 (59,7) | $\chi^2 = 80,90$ 3 < 0,001* |
| Средний возраст, лет | $57,75 \pm 7,48$ | $58,9 \pm 6,74$ | $57,97 \pm 7,0$ | 0,002* |
| Длительность СД2, лет | $8,81 \pm 6,45$ | $8,07 \pm 6,64$ | $5,40 \pm 5,25$ | < 0,001* |
| Впервые выявленный СД2, n (%) | 4 (2,5) | 125 (76,7) | 34 (20,9) | $\chi^2 = 23,79$ 9 < 0,001* |
| Возраст диагностики СД2, лет | $48,92 \pm 7,92$ | $50,90 \pm 8,36$ | $52,66 \pm 8,03$ | < 0,001* |
| Наследственность, n (%) | 142 (44,1) | 930 (43,3) | 137 (40,9) | $\chi^2 = 6,489$ 0,165 |
| ИМТ, кг/м ² | $31,10 \pm 6,28$ | $33,66 \pm 6,02$ | $37,19 \pm 7,42$ | < 0,001* |
| АГ, n (%) | 238 (73,9) | 1681 (78,3) | 279 (83,3) | $\chi^2 = 8,557$ 0,014* |
| САД, мм рт. ст. ДАД, мм рт. ст. | $146,47 \pm 22,17$ $88,34 \pm 12,74$ | $149,03 \pm 21,53$ $90,07 \pm 11,86$ | $150,36 \pm 21,03$ $92,01 \pm 12,55$ | 0,058 < 0,001* |
| Глюкоза натощак, ммоль/л | $9,56 \pm 3,29$ | $8,71 \pm 2,98$ | $8,15 \pm 2,82$ | < 0,001* |
| Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л | $11,79 \pm 3,25$ | $10,88 \pm 3,02$ | $10,12 \pm 2,68$ | < 0,001* |
| НbA1c, % | $9,69 \pm 2,24$ | $8,93 \pm 2,18$ | $8,49 \pm 1,98$ | < 0,001* |
| Холестерин общий, ммоль/л | $5,85 \pm 1,37$ | $5,85 \pm 1,56$ | $6,00 \pm 1,47$ | 0,267 |

Продолжение Таблицы 7

| Параметр | Инсулино-пенический n = 322 | Классический n = 2148 | Инсулино-резистентный n = 335 | p |
|---|--------------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------|
| Триглицериды, ммоль/л | 1,82 [1,38; 2,56] | 1,70 [1,37; 2,54] | 1,71 [1,39; 2,64] | 0,473 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,33 ± 1,34 | 3,22 ± 0,99 | 3,38 ± 1,08 | 0,011* |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,20 ± 0,38 | 1,19 ± 0,36 | 1,21 ± 0,35 | 0,579 |
| Креатинин, мкмоль/л | 81,31 ± 17,39 | 80,69 ± 16,11 | 85,20 ± 15,70 | < 0,001* |
| СКФ, мл/мин × 1,73 м ² | 76,11 ± 16,52 | 75,20 ± 16,68 | 73,07 ± 17,06 | 0,046 |
| МАУ, мг/л | 11,05 [4,75; 18,75] | 11,20 [4,93; 19,90] | 11,40 [5,00; 19,70] | 0,984 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 302,34 ± 76,34 | 299,56 ± 79,78 | 294,32 ± 81,65 | 0,405 |
| АЛТ, ЕД/л | 19,90 [17,00; 25,30] | 20,00 [17,00; 25,50] | 21,00 [17,00; 26,00] | 0,418 |
| АСТ, ЕД/л | 19,00 [16,95; 24,60] | 19,00 [16,63; 25,00] | 19,10 [16,40; 25,00] | 0,958 |
| НОМА-IR, ед | 2,59 [0,83; 5,44] | 2,72 [2,02; 3,73] | 6,80 [5,84; 8,14] | < 0,001* |
| НОМА-B, ед | 11,90 [5,38; 30,29] | 21,70 [13,70; 34,29] | 65,23 [45,64; 101,43] | < 0,001* |
| С-пептид, пмоль/л | 100,00 [33,10; 180,50] | 540,00 [366,00; 789,75] | 1 837,00 [1 786,50; 1 906,40] | < 0,001* |
| Инсулин, мкМЕ/л | 12,1 [4,3; 14,0] | 10,5 [6,7; 16,5] | 20,1 [7,4; 11,0] | < 0,001* |
| Примечание: * – при ненормальном распределении данные представлены в виде медианы и 25 % и 75 % (Ме [Q1; Q3]), использовали критерий Mann – Whitney; при нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) (M ± SD), использовали критерий ANOVA; для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона. | | | | |

Среди пациентов с впервые выявленным СД2 при инсулинорезистентном фенотипе ИМТ был выше ($37,19 \pm 7,42$) кг/м², по сравнению с классическим ($33,66 \pm 6,02$) кг/м² и инсулинопеническим ($31,10 \pm 6,28$) кг/м² фенотипами ($p = 0,001$), и статистически значимо чаще инсулинорезистентный фенотип встречался у мужчин 16 (47,1 %) по сравнению с другими фенотипами ($\chi^2 = 80,903$, $p = 0,001$). В отличие от групп классического и инсулинорезистентного фенотипов пациенты с инсулинопеническим фенотипом имели достоверно более ранний

возраст диагностики СД2 – $(48,92 \pm 7,92)$ года, меньший ИМТ – $(31,10 \pm 6,28)$ кг/м², хуже гликемический контроль по уровню глюкозы натощак и HbA1c (см. Таблицу 7).

При впервые выявленном СД2 пациенты с инсулинопеническим фенотипом были достоверно моложе $(48,01 \pm 11,23)$ года, по сравнению с классическим и инсулинорезистентным фенотипами $(57,14 \pm 7,83)$ года и $(58,13 \pm 7,31)$ года соответственно ($p = 0,03$) и отличались более низким ИМТ $(30,10 \pm 8,33)$ кг/м².

При проведении корреляционного анализа при инсулинопеническом фенотипе выявлена ассоциация с отягощенной по СД2 наследственностью ($r = 0,400$, $p = 0,035$), уровнем HbA1c ($r = 0,119$, $p < 0,001$) и обратная взаимосвязь с ИМТ ($r = -0,151$, $p < 0,001$), ОТ ($r = -0,107$, $p < 0,001$), индексом НОМА-IR ($r = -0,394$, $p < 0,01$) и НОМА-В ($r = -0,226$, $p < 0,001$).

При классическом фенотипе установлена ассоциация с длительностью диабета ($r = 0,163$, $p = 0,001$) и обратная взаимосвязь с индексом НОМА-IR ($r = -0,165$, $p < 0,01$) и НОМА-В ($r = -0,351$, $p < 0,001$).

При инсулинорезистентном фенотипе корреляционный анализ определил ассоциацию с мужским полом ($r = 0,153$, $p < 0,001$), ИМТ ($r = 0,197$, $p < 0,001$), ОТ ($r = 0,166$, $p < 0,001$), индексом НОМА-IR ($r = 0,172$, $p < 0,01$) и НОМА-В ($r = 0,235$, $p < 0,001$), уровнем креатинина ($r = 0,187$, $p = 0,001$), СКФ ($r = -0,440$, $p < 0,001$), ХС ЛНП ($r = 0,145$, $p = 0,017$) и уровнем АЛТ ($r = 0,214$, $p < 0,001$).

Таким образом, наиболее распространённым фенотипом в российской популяции являлся классический фенотип (76,6 %). Прогрессирующее снижение функции β -клеток развивалось в первые 5 лет при классическом фенотипе и в первые 10 лет при инсулинорезистентном фенотипе. При длительности диабета более 20 лет не регистрировались инсулинорезистентный и инсулинопенический фенотипы. Пациенты с инсулинопеническим фенотипом имели раннее начало СД2, меньший ИМТ, хуже показатели гликемического контроля и чаще отягощенную по СД2 наследственность, а основными факторами, определяющими выбор терапии при данном фенотипе, была гипергликемия на фоне дефицита инсулина и генетические факторы. Пациенты с инсулинорезистентным фенотипом

характеризовались более поздним возрастом установления диагноза СД2, высоким ИМТ, уровнем ХС ЛНП и креатинина крови, высокой частотой АГ и уровня ДАД, несмотря на лучшие показатели углеводного обмена, соответственно, при данном фенотипе на стратификацию терапии в большей степени влияли гиперинсулинемия, инсулинорезистентность и традиционные факторы сердечно-сосудистого риска (АГ, ожирение, высокий уровень ХС ЛНП), а не гипергликемия.

3.1.2 Анализ факторов риска и частоты осложнений при различных клинических фенотипах сахарного диабета 2 типа

В литературе имеются данные о том, что частота микро- и макрососудистых осложнений отличается в зависимости от клинического фенотипа [76]. Проведен анализ частоты поздних диабетических осложнений при различных фенотипах СД2. Для выявления взаимосвязей и определения клинических, лабораторных и генетических предикторов, ассоциированных с развитием осложнений, использовали логистический регрессионный анализ.

Были установлены различия в частоте микрососудистых осложнений в зависимости от клинического фенотипа СД2. Пациенты с инсулинопеническим фенотипом достоверно чаще имели диабетическую полинейропатию (54,7 %) по сравнению с классическим (47,8 %) и инсулинорезистентным (43,9 %) фенотипами ($\chi^2 = 8,007$, $p = 0,018$), а при инсулинорезистентном фенотипе статистически значимо чаще регистрировалась нефропатия – 39,4 % против 31,1 % при классическом и инсулинопеническом фенотипе ($\chi^2 = 9,445$, $p = 0,009$).

Частота диабетической ретинопатии, ИБС, инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения достоверно не различалась между группами (Таблица 8).

Таблица 8 – Частота поздних диабетических осложнений и время до развития осложнения в зависимости фенотипа сахарного диабета 2 типа

| Параметр | Инсулино-пенический n = 322 | Классический n = 2148 | Инсулино-резистентный n = 335 | p |
|--|--------------------------------|--------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| Нефропатия, n (%) | 100 (31,1) | 667 (31,1) | 132 (39,4) | $\chi^2 = 9,445$ 0,009* |
| Время до развития нефропатии, лет | 6,0 [4,0; 12,0] | 6,0 [3,0; 12,0] | 4,0 [1,2; 8,0] | < 0,0001* |
| Ретинопатия, n (%) | 97 (30,1) | 640 (29,8) | 95 (28,4) | $\chi^2 = 0,324$ 0,850 |
| Время до развития ретинопатии, лет | 6,0 [4,0; 12,0] | 6,0 [3,0; 11,0] | 4,0 [2,0; 8,0] | < 0,0001* |
| Полинейропатия, n (%) | 176 (54,7) | 1027 (47,8) | 147 (43,9) | $\chi^2 = 8,007$ 0,018* |
| Время до развития полинейропатии, лет | 7,0 [4,0; 11,8] | 7,0 [3,0; 11,0] | 4,0 [2,0; 7,0] | < 0,0001* |
| ИБС, n (%) | 59 (18,3) | 419 (19,5) | 57 (17,0) | $\chi^2 = 1,298$ 0,523 |
| ИМ, n (%) | 17 (5,3) | 160 (7,4) | 27 (8,1) | $\chi^2 = 2,303$ 0,316 |
| ОНМК, n (%) | 16 (5,0) | 120 (5,6) | 12 (3,6) | $\chi^2 = 2,399$ 0,301 |
| ТИА, n (%) | 9 (2,8) | 39 (1,8) | 6 (1,8) | $\chi^2 = 1,459$ 0,482 |
| Примечание: * – для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона; учитывая ненормальное распределение, данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3] | | | | |

С целью выявления факторов риска развития диабетических осложнений проведен логистический регрессионный анализ при различных фенотипах СД2 (ОР (95 % ДИ). При проведении однофакторного регрессионного анализа была выявлена взаимосвязь полинейропатии при инсулинопеническом фенотипе с более низким ИМТ (ОР = 0,949, (0,915–0,985, p = 0,005), а при классическом фенотипе с

мужским полом (OR = 1,344, (1,078–1,677, p = 0,009) (Таблица 9).

Таблица 9 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов риска развития полинейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа при различных фенотипах

| Показатель | ОР | 95 % ДИ | p |
|--|-------|-------------|-------|
| Инсулинопенический фенотип | | | |
| НОМА-IR, на 1 ед. | 1,029 | 0,929–1,139 | 0,589 |
| НОМА-В, на 1 ед. | 1,005 | 0,988–1,023 | 0,557 |
| Пол муж vs жен | 1,167 | 0,708–1,923 | 0,544 |
| Возраст, на 1 год | 1,016 | 0,985–1,047 | 0,316 |
| НbA1c, на 1 % | 1,051 | 0,950–1,162 | 0,335 |
| ИМТ, на 1 кг/м ² | 0,949 | 0,915–0,985 | 0,005 |
| САД, на 1 мм рт.ст | 0,992 | 0,982–1,002 | 0,118 |
| С-пептид, на 1 пмоль/л | 0,997 | 0,995–1,000 | 0,069 |
| ХС ЛНП, на 1 ммоль/л | 1,082 | 0,894–1,310 | 0,419 |
| Триглицериды, на 1 ммоль/л | 1,101 | 0,942–1,287 | 0,229 |
| Курение: курит vs не курит | 0,763 | 0,279–2,088 | 0,599 |
| <i>TCF7L2</i> (rs7903146): C/C vs C/T, T/T | 1,672 | 0,712–3,925 | 0,238 |
| <i>ATM</i> (11212517): A/A vs A/C, C/C | 0,670 | 0,288–1,561 | 0,353 |
| Классический фенотип | | | |
| НОМА-IR, на 1 ед. | 1,031 | 0,991–1,071 | 0,128 |
| НОМА-В, на 1 ед. | 1,000 | 0,997–1,004 | 0,877 |
| Пол муж vs жен | 1,344 | 1,078–1,677 | 0,009 |
| Возраст, на 1 год | 0,997 | 0,984–1,011 | 0,697 |
| НbA1c, на 1 % | 0,977 | 0,939–1,017 | 0,262 |
| ИМТ, на 1 кг/м ² | 0,997 | 0,983–1,011 | 0,680 |
| САД, на 1 мм рт.ст. | 1,000 | 0,996–1,004 | 0,906 |
| С-пептид, на 1 пмоль/л | 1,000 | 0,999–1,001 | 0,778 |
| ХС ЛНП, на 1 ммоль/л | 0,963 | 0,881–1,052 | 0,403 |
| Триглицериды, на 1 ммоль/л | 1,051 | 0,998–1,107 | 0,061 |
| Курение: курит vs не курит | 1,425 | 0,986–2,061 | 0,060 |

Продолжение Таблицы 9

| Показатель | ОР | 95 % ДИ | p |
|---|-------|-------------|-------|
| Классический фенотип | | | |
| <i>TCF7L2</i> (<i>rs7903146</i>): C/C vs C/T, T/T | 0,903 | 0,661–1,233 | 0,521 |
| <i>ATM</i> (11212517): A/A vs A/C, C/C | 0,900 | 0,640–1,265 | 0,544 |
| Инсулинорезистентный фенотип | | | |
| НОМА-IR, на 1 ед. | 1,053 | 0,982–1,130 | 0,148 |
| Индекс НОМА-B, на 1 ед. | 1,002 | 0,997–1,008 | 0,429 |
| Пол муж vs жен | 0,861 | 0,548–1,352 | 0,516 |
| Возраст, на 1 год | 0,993 | 0,962–1,026 | 0,681 |
| HbA1c, на 1 % | 1,028 | 0,918–1,152 | 0,632 |
| ИМТ, на 1 кг/м ² | 1,002 | 0,973–1,032 | 0,907 |
| САД, на 1 мм рт. ст | 0,997 | 0,986–1,007 | 0,540 |
| С-пептид, на 1 пмоль/л | 1,000 | 0,999–1,001 | 0,919 |
| ХС ЛНП, на 1 ммоль/л | 0,834 | 0,669–1,039 | 0,105 |
| Триглицериды, на 1 ммоль/л | 1,032 | 0,907–1,174 | 0,635 |
| Курение: курит vs не курит | 0,964 | 0,418–2,221 | 0,930 |
| <i>TCF7L2</i> (<i>rs7903146</i>): C/C vs C/T, T/T | 0,600 | 0,277–1,297 | 0,194 |
| <i>ATM</i> (11212517): A/A vs A/C, C/C | 1,846 | 0,749–4,553 | 0,183 |
| Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал. | | | |

По результатам многофакторного регрессионного анализа наличие нейропатии было ассоциировано при инсулинопеническом фенотипе с более низким ИМТ (ОР = 0,956, (0,920–0,993, p = 0,020), при классическом фенотипе наоборот с более высоким ИМТ (ОР = 1,017, (1,001–1,033, p = 0,042), уровнем триглицеридов (ОР = 1,064, (1,004–1,128, p = 0,037) и мужским полом (ОР = 1,416, (1,106–1,814, p = 0,006). Факторов риска полинейропатии при инсулинорезистентном фенотипе не установлено.

Развитие диабетической нефропатии по данным однофакторного логистического регрессионного анализа при инсулинопеническом фенотипе было ассоциировано с более низким уровнем С-пептида, (ОР = 0,996, (0,992–0,999, p = 0,007), при классическом фенотипе с высоким уровнем триглицеридов

(OR = 1,081, (1,026–1,139, p = 0,004) (Таблица 10).

Таблица 10 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов риска нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа при различных фенотипах

| Показатель | ОР | 95 % ДИ | p |
|--|-------|-------------|-------|
| Инсулинопенический фенотип | | | |
| НОМА-IR, на 1 ед. | 1,014 | 0,912–1,128 | 0,792 |
| НОМА-В, на 1 ед. | 1,006 | 0,989–1,024 | 0,492 |
| Пол муж vs жен | 1,275 | 0,757–2,148 | 0,362 |
| Возраст, на 1 год | 0,994 | 0,963–1,027 | 0,730 |
| НbA1c, на 1 % | 0,990 | 0,890–1,102 | 0,856 |
| ИМТ, на 1 кг/м ² | 1,024 | 0,983–1,060 | 0,279 |
| САД, на 1 мм рт. ст. | 0,995 | 0,984–1,006 | 0,348 |
| С-пептид, на 1 пмоль/л | 0,996 | 0,992–0,999 | 0,007 |
| ХС ЛНП, на 1 ммоль/л | 0,992 | 0,829–1,187 | 0,927 |
| Триглицериды, на 1 ммоль/л | 1,160 | 0,994–1,354 | 0,060 |
| Курение: курит vs не курит | 0,495 | 0,136–1,795 | 0,285 |
| <i>TCF7L2</i> (rs7903146): C/C vs C/T, T/T | 0,559 | 0,230–1,362 | 0,201 |
| <i>ATM</i> (11212517): A/A vs A/C, C/C | 0,614 | 0,242–1,558 | 0,304 |
| Классический фенотип | | | |
| НОМА-IR, на 1 ед. | 1,029 | 0,991–1,068 | 0,135 |
| НОМА-В, на 1 ед. | 0,998 | 0,994–1,002 | 0,280 |
| Пол муж vs жен | 1,140 | 0,902–1,440 | 0,272 |
| Возраст, на 1 год | 1,000 | 0,986–1,014 | 0,991 |
| НbA1c, на 1 % | 0,990 | 0,948–1,033 | 0,642 |
| ИМТ, на 1 кг/м ² | 1,015 | 0,999–1,031 | 0,064 |
| САД, на 1 мм рт. ст. | 1,002 | 0,998–1,007 | 0,284 |
| С-пептид, на 1 пмоль/л | 1,000 | 0,999–1,001 | 0,299 |
| ХС ЛНП, на 1 ммоль/л | 0,978 | 0,889–1,077 | 0,656 |
| Триглицериды, на 1 ммоль/л | 1,081 | 1,026–1,139 | 0,004 |
| Курение: курит vs не курит | 1,334 | 0,911–1,952 | 0,139 |

Продолжение Таблицы 10

| Показатель | ОР | 95 % ДИ | p |
|---|-------|-------------|-------|
| Классический фенотип | | | |
| <i>TCF7L2</i> (<i>rs7903146</i>): C/C vs C/T, T/T | 1,125 | 0,811–1,559 | 0,481 |
| <i>ATM</i> (11212517): A/A vs A/C, C/C | 0,908 | 0,632–1,305 | 0,603 |
| Инсулинорезистентный фенотип | | | |
| НОМА-IR, на 1 ед. | 0,951 | 0,884–1,024 | 0,187 |
| НОМА-В, на 1 ед. | 1,000 | 0,994–1,006 | 0,977 |
| Пол муж vs жен | 1,375 | 0,871–2,172 | 0,172 |
| Возраст, на 1 год | 1,009 | 0,977–1,041 | 0,605 |
| НbA1c, на 1 % | 0,929 | 0,826–1,044 | 0,217 |
| ИМТ, на 1 кг/м ² | 0,992 | 0,962–1,023 | 0,601 |
| САД, на 1 мм рт. ст. | 1,004 | 0,994–1,015 | 0,425 |
| С-пептид, на 1 пмоль/л | 0,999 | 0,998–1,001 | 0,453 |
| ХС ЛНП, на 1 ммоль/л | 0,946 | 0,767–1,167 | 0,604 |
| Триглицериды, на 1 ммоль/л | 1,022 | 0,898–1,164 | 0,737 |
| Курение: курит vs не курит | 1,408 | 0,612–3,242 | 0,421 |
| <i>TCF7L2</i> (<i>rs7903146</i>): C/C vs C/T, T/T | 0,832 | 0,368–1,881 | 0,659 |
| <i>ATM</i> (11212517): A/A vs A/C, C/C | 0,991 | 0,364–2,699 | 0,985 |
| Примечание: ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал. | | | |

Многофакторный регрессионный анализ Кокса выявил ассоциацию развития нефропатии при инсулинопеническом фенотипе с более низким уровнем С-пептида (ОР = 0,995, (0,992–0,999, p = 0,005) и высоким уровнем триглицеридов (ОР = 1,182, (1,014–1,378, p = 0,033), при классическом фенотипе с более высоким ИМТ (ОР = 1,017, (1,001–1,033, p = 0,042) и уровнем триглицеридов (ОР = 1,080, (1,025–1,138, p = 0,004), при инсулинорезистентном фенотипе с мужским полом (ОР = 1,947, (1,006–3,428, p = 0,021).

При анализе предикторов развития диабетической ретинопатии при проведении однофакторного логистического регрессионного анализа при классическом фенотипе установлена ассоциация с более высоким индексом НОМА-В (ОР = 1,005, (1,001–1,009, p = 0,007) (Таблица 11).

Таблица 11 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов риска ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа при различных фенотипах

| Показатель | ОР | 95 % ДИ | p |
|--|-------|-------------|-------|
| Инсулинопенический фенотип | | | |
| индекс НОМА-IR, на 1 ед. | 1,070 | 0,961–1,190 | 0,216 |
| Индекс НОМА-В, на 1 ед. | 0,995 | 0,976–1,015 | 0,629 |
| Пол муж vs жен | 0,976 | 0,573–1,663 | 0,930 |
| Возраст, на 1 год | 1,007 | 0,974–1,040 | 0,686 |
| НbA1c, на 1 % | 0,947 | 0,849–1,056 | 0,328 |
| ИМТ, на 1 кг/м ² | 0,986 | 0,948–1,025 | 0,468 |
| САД, на 1 мм рт.ст | 0,996 | 0,985–1,007 | 0,489 |
| С-пептид, на 1 пмоль/л | 1,000 | 0,997–1,003 | 0,782 |
| ХС ЛНП, на 1 ммоль/л | 1,154 | 0,991–1,587 | 0,060 |
| Триглицериды, на 1 ммоль/л | 1,117 | 0,964–1,294 | 0,142 |
| Курение: курит vs не курит | 0,551 | 0,150–2,023 | 0,369 |
| <i>TCF7L2 (rs7903146): C/C vs C/T, T/T</i> | 1,282 | 0,539–3,047 | 0,574 |
| <i>ATM (11212517): A/A vs A/C, C/C</i> | 1,474 | 0,622–3,492 | 0,378 |
| Длительность СД | 0,995 | 0,958–1,033 | 0,781 |
| Классический фенотип | | | |
| НОМА-IR, на 1 ед. | 1,013 | 0,976–1,052 | 0,485 |
| НОМА-В, на 1 ед. | 1,005 | 1,001–1,009 | 0,007 |
| Пол муж vs жен | 1,156 | 0,914–1,463 | 0,226 |
| Возраст, на 1 год | 1,011 | 0,996–1,026 | 0,140 |
| НbA1c, на 1 % | 0,971 | 0,930–1,014 | 0,187 |
| ИМТ, на 1 кг/м ² | 1,010 | 0,994–1,025 | 0,224 |
| САД, на 1 мм рт. ст. | 1,000 | 0,996–1,005 | 0,936 |
| С-пептид, на 1 пмоль/л | 1,000 | 0,999–1,001 | 0,823 |
| ХС ЛНП, на 1 ммоль/л | 1,057 | 0,964–1,159 | 0,235 |
| Триглицериды, на 1 ммоль/л | 0,980 | 0,926–1,036 | 0,472 |
| Курение: курит vs не курит | 0,978 | 0,657–1,453 | 0,911 |
| <i>TCF7L2 (rs7903146): C/C vs C/T, T/T</i> | 0,908 | 0,654–1,262 | 0,566 |
| <i>ATM (11212517): A/A vs A/C, C/C</i> | 0,871 | 0,604–1,256 | 0,458 |

Продолжение Таблицы 11

| Показатель | ОР | 95 % ДИ | p |
|---|-------|-------------|-------|
| Классический фенотип | | | |
| Длительность СД | 0,992 | 0,978–1,006 | 0,259 |
| Инсулинорезистентный фенотип | | | |
| НОМА-IR, на 1 ед. | 1,052 | 0,980–1,129 | 0,163 |
| НОМА-В, на 1 ед. | 1,002 | 0,996–1,007 | 0,614 |
| Пол муж vs жен | 0,776 | 0,472–1,274 | 0,315 |
| Возраст, на 1 год | 0,991 | 0,957–1,026 | 0,616 |
| НbA1c, на 1 % | 0,999 | 0,882–1,131 | 0,984 |
| ИМТ, на 1 кг/м ² | 1,002 | 0,970–1,035 | 0,905 |
| САД, на 1 мм рт. ст. | 1,000 | 0,989–1,012 | 0,962 |
| С-пептид, на 1 пмоль/л | 1,000 | 0,999–1,002 | 0,891 |
| ХС ЛНП, на 1 ммоль/л | 1,006 | 0,806–1,256 | 0,957 |
| Триглицериды, на 1 ммоль/л | 1,008 | 0,870–1,168 | 0,914 |
| Курение: курит vs не курит | 0,446 | 0,148–1,349 | 0,153 |
| <i>TCF7L2</i> (rs7903146): C/C vs C/T, T/T | 0,474 | 0,200–1,122 | 0,089 |
| <i>ATM</i> (11212517): A/A vs A/C, C/C | 1,474 | 0,504–4,309 | 0,479 |
| Длительность СД | 1,000 | 0,954–1,048 | 0,986 |
| Примечание: ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал. | | | |

Многофакторный логистический регрессионный анализ подтвердил ассоциацию индекса НОМА-В с диабетической ретинопатией при классическом фенотипе (ОР = 1,005, (1,001–1,009, p = 0,006). При инсулинорезистентном фенотипе риск диабетической ретинопатии увеличивался с возрастом (ОР = 1,105, (1,023–1,193, p = 0,011), а наличие генотипов C/T и T/T варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск диабетической ретинопатии на 66,5 % (C/C vs C/T, T/T (ОР = 0,335 (0,130–0,858, p = 0,023).

Таким образом, выявлены различия в частоте микрососудистых осложнений при различных клинических фенотипах: при инсулинопеническом фенотипе чаще регистрировалась полинейропатия, а при инсулинорезистентном – нефропатия. Установлены наиболее значимые факторы риска нейропатии и нефропатии при

инсулинопеническом фенотипе – низкий ИМТ и низкий уровень С-пептида; при классическом фенотипе – высокий ИМТ, высокий уровень триглицеридов и мужской пол; при инсулинорезистентном фенотипе – мужской пол. При инсулинорезистентном фенотипе на развитие ретинопатии влиял возраст (на каждый год жизни риск увеличивался на 5 %) и генетические факторы, такие как наличие генотипов С/Т и Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск развития диабетической ретинопатии на 66,5 %. При классическом фенотипе риск нейропатии был выше у мужчин на 41 %, а такие факторы как высокий ИМТ и уровень триглицеридов, косвенно свидетельствующие об инсулинорезистентности, являлись факторами риска нейропатии и нефропатии, а для ретинопатии было установлено, что чем лучше функция β -клеток (по уровню НОМА-В), тем выше риск ретинопатии, что может свидетельствовать о влиянии гипогликемий, вариабельности гликемии в механизмах формирования ретинопатии.

3.1.3 Кластеры сахарного диабета 2 типа на основе пяти переменных: HbA1c, возраста на момент постановки диагноза, индекса массы тела, С-пептида, пола, – в Новосибирской области

С целью определения наиболее значимых переменных для стратификации СД2 и подтверждения гипотезы о 3 клинических фенотипах проведен кластерный анализ К-средних у 2 805 больных СД2, проживающих в Новосибирской области, на основе 5 переменных – HbA1c, возраста на момент постановки диагноза, ИМТ, С-пептида, пола. Все данные были масштабированы до среднего значения нулевой и единичной дисперсии перед кластеризацией. Количество кластеров определялось из предварительно проведенного иерархического анализа на случайно отобранных выборках (с небольшим количеством наблюдений). В последующем, учитывая большое количество случаев в нашей выборке и с учетом гипотезы о 3 фенотипах применялся кластерный анализ методом К-средних.

Основываясь на клинических характеристиках пациенты были отнесены к

трем кластерам. Кластер 1 был представлен 1 003 пациентами (35,7 %) с сохраненной функцией β -клеток (С-пептид (753,00 [624,00; 868,00] пмоль/л), с возрастом диагностики СД2 – (51,72 \pm 8,29) года, и ИМТ – (33,50 \pm 5,74) кг/м² (Таблица 12). Кластер 2 состоял из 432 пациентов (15,4 %) с повышенной функцией β -клеток (С-пептид (1800,00 [1733,00; 1889,45] пмоль/л), более старшим возрастом диагностики СД2 – (52,91 \pm 7,75) года и высоким ИМТ – (35,64 \pm 7,21) кг/м². Кластер 3 представлен 1 370 пациентами (48,8 %) со сниженной функцией β -клеток (С-пептид (313,00 [180,00; 414,00] пмоль/л), с более ранним возрастом диагностики СД2 – (49,63 \pm 8,32) года и меньшим ИМТ – (33,09 \pm 6,36) кг/м² (Таблица 12).

Каждый из кластеров имел свои клинические особенности. 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, $\chi^2 = 6,231$, $p < 0,001$), 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 высоким уровнем ДАД (91,48 \pm 12,18) мм рт. ст., $p = 0,024$). В кластере 3 (со сниженной функцией β -клеток) была наибольшая длительность диабета (9,36 \pm 6,84) года, $p < 0,001$), высокий уровень глюкозы натощак (9,18 \pm 3,16) ммоль/л, $p < 0,001$), низкий уровень ДАД (89,66 \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 (Таблица 12).

Таблица 12 – Характеристика больных сахарным диабетом 2 типа выделенных кластеров

| Параметр | (кластер 1 с сохраненной функцией β-клеток) | (кластер 2 с повышенной функцией β-клеток) | (кластер 3 со сниженно й функцией β-клеток) | p |
|---------------------------------|--|---|--|------------------|
| | n = 1 003 | n = 432 | n = 1 370 | |
| Мужчины, n (%) | 228 (22,7) | 150 (34,7) | 260 (19,0) | $\chi^2 = 6,231$ |
| Женщины, n (%) | 775 (77,3) | 282 (65,3) | 1 110 (81,0) | < 0,001 |
| Возраст, лет | 58,44 ± 7,06 | 58,35 ± 6,79 | 58,97 ± 6,75 | 0,100 |
| Длительность СД, лет | 6,78 ± 6,09 | 5,49 ± 5,23 | 9,36 ± 6,84 | < 0,001 |
| Возраст дебюта СД2, лет | 51,72 ± 8,29 | 52,91 ± 7,75 | 49,63 ± 8,32 | < 0,001 |
| ИМТ | 33,50 ± 5,74 | 36,64 ± 7,21 | 33,09 ± 6,36 | < 0,001 |
| Глюкоза крови натощак, ммоль/л | 8,40 ± 2,84 | 8,11 ± 2,76 | 9,18 ± 3,16 | < 0,001 |
| НbA1c, % | 8,49 ± 2,01 | 7,72 ± 2,22 | 8,74 ± 2,11 | 0,036 |
| САД, мм рт. ст. | 148,11 ± 21,44 | 149,58 ± 21,28 | 149,25 ± 21,73 | 0,344 |
| ДАД, мм рт. ст. | 90,11 ± 11,92 | 91,48 ± 12,18 | 89,66 ± 12,13 | 0,024 |
| рСКФ, мл/мин/1,73м ² | 75,18 ± 16,71 | 74,16 ± 17,11 | 75,24 ± 16,62 | 0,487 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 300,47 ± 79,26 | 295,37 ± 81,62 | 299,60 ± 79,25 | 0,526 |
| МАУ, мг/л | 11,60 [5,00; 20,50] | 13,10 [5,20; 20,38] | 10,75 [4,60; 18,40] | 0,438 |
| С-пептид, пмоль/л | 753,00 [624,00; 868,00] | 1 800,00 [1 733,00; 1 889,45] | 313,00 [180,00; 414,00] | < 0,001 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,83 ± 1,70 | 5,94 ± 1,49 | 5,87 ± 1,41 | 0,436 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,70 [1,35; 2,50] | 1,72 [1,39; 2,64] | 1,71 [1,39; 2,56] | 0,472 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,18 ± 0,31 | 1,20 ± 0,34 | 1,20 ± 0,40 | 0,334 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,21 ± 0,88 | 3,32 ± 1,03 | 3,26 ± 1,15 | 0,184 |
| АЛТ, Ед/л | 20,00 [17,00; 25,80] | 20,90 [17,00; 26,08] | 20,00 [17,00; 25,00] | 0,597 |
| АСТ, Ед/л | 19,00 [17,00; 25,00] | 19,00 [16,40; 25,33] | 19,00 [16,60; 24,13] | 0,556 |
| Соотношение АСТ/АЛТ | 3,56 ± 0,92 | 3,67 ± 1,10 | 3,58 ± 0,86 | 0,704 |

Примечание: * – при нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), при ненормальном распределении в виде медианы Me [Q1; Q3]; использован непараметрический метод Kruskal – Wallis.

Таким образом, в приведенном фрагменте исследования кластерный анализ подтвердил гипотезу о трех фенотипах, а выявленные особенности трех кластеров: кластера 1 с сохраненной функцией β -клеток (35,7 %), кластера 2 с повышенной функцией β -клеток (15,4 %), кластера 3 со сниженной функцией β -клеток (48,8 %), – согласуются с полученными и описанными в подразделе 3.1.1 клиническими особенностями фенотипов СД2.

3.1.4 Выделение кластеров сахарного диабета 2 типа у пациентов, не получающих инсулинотерапию, на основе пяти переменных: HbA1c, возраста на момент постановки диагноза, индекса массы тела, НОМА-IR, НОМА-В, – в Новосибирской области

В предыдущих фрагментах исследования включались пациенты на различной сахароснижающей терапии, включая инсулин, что ограничивало использование в качестве переменных таких параметров как индексы НОМА-IR и НОМА-В. В данном фрагменте исследования проведен кластерный анализ К-средних у 2 131 больного СД2 на основе 5 переменных – HbA1c, возраста на момент постановки диагноза, ИМТ, НОМА-IR, НОМА-В – у пациентов, не получающих инсулинотерапию. По результатам кластерного анализа было также выделено три кластера: кластер 1 с сохраненной функцией β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью был у 455 больных (21,4 %), кластер 2 с повышенной функцией β -клеток и выраженной инсулинорезистентностью встречался лишь у 18 больных СД2 (0,8 %) и кластер 3 со сниженной функцией β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью являлся самым многочисленным – 1 658 больных (77,8 %).

Кластер 1 был представлен 455 пациентами с сохраненной функцией β -клеток (НОМА-В (80,00 [63,50; 97,89] %), умеренной инсулинорезистентностью (НОМА-IR (5,04 [2,48; 6,78])), HbA1c ($8,51 \pm 2,02$) %, с возрастом на момент постановки диагноза ($52,14 \pm 7,92$) года и ИМТ ($35,26 \pm 6,47$) кг/м². Данный кластер отличался более высоким уровнем диастолического АД, по остальным

параметрам имел промежуточные значения между кластерами 2 и 3 (Таблица 13).

Кластер 2 с повышенной функцией β -клеток (НОМА-В (208,80 [201,80; 223,48] %) и НОМА-IR 6,75 [3,20; 7,17]), характеризовался достоверно более высоким ИМТ ($36,61 \pm 7,54$) кг/м² по сравнению с кластером с сохраненной функцией β -клеток ($35,26 \pm 6,47$) кг/м² и кластером со сниженной функцией β -клеток ($33,82 \pm 6,48$) кг/м² ($p < 0,001$), более низкими показателями глюкозы натощак ($6,56 \pm 2,21$) ммоль/л и HbA1c ($7,63 \pm 2,23$) % и ниже рСКФ ($70,14 \pm 13,68$) мл/мин/1,73 м² (Таблица 13).

Таблица 13 – Характеристика больных сахарным диабетом 2 типа выделенных кластеров

| Параметр | (кластер 1 с сохраненной функцией β -клеток) | (кластер 2 с повышенной функцией β -клеток) | (кластер 3 со сниженной функцией β -клеток) | p |
|-----------------------------------|---|--|--|------------------|
| | n = 455 | n = 18 | n = 1 658 | |
| Мужчины, n (%) | 138 (21,1) | 4 (22,2) | 350 (21,1) | $\chi^2 = 5,678$ |
| Женщины, n (%) | 317 (78,9) | 14 (77,8) | 1 308 (78,9) | < 0,001* |
| Возраст, лет | $57,87 \pm 7,15$ | $57,83 \pm 5,09$ | $58,91 \pm 6,88$ | 0,016* |
| Длительность СД, лет | $5,85 \pm 5,39$ | $4,00 \pm 3,53$ | $6,60 \pm 5,74$ | 0,008* |
| Возраст дебюта СД2, лет | $52,14 \pm 7,92$ | $53,83 \pm 6,17$ | $52,33 \pm 7,97$ | 0,645 |
| ИМТ, кг/м ² | $35,26 \pm 6,47$ | $36,61 \pm 7,54$ | $33,82 \pm 6,48$ | < 0,001* |
| Глюкоза крови натощак, ммоль/л | $8,04 \pm 2,71$ | $6,56 \pm 2,21$ | $8,50 \pm 2,82$ | < 0,001* |
| САД, мм рт. ст. | $149,52 \pm 21,92$ | $139,17 \pm 14,27$ | $149,00 \pm 21,18$ | 0,129 |
| ДАД, мм рт. ст. | $91,70 \pm 12,13$ | $85,56 \pm 10,27$ | $90,15 \pm 11,77$ | 0,010* |
| рСКФ, мл/мин/1,73 м ² | $73,41 \pm 16,23$ | $70,14 \pm 13,68$ | $75,40 \pm 17,10$ | 0,040* |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | $298,57 \pm 78,81$ | $282,21 \pm 71,36$ | $300,02 \pm 80,68$ | 0,617 |
| МАУ, мг/л | 11,20 [5,20; 18,60] | 7,10 [3,23; 15,00] | 11,50 [4,90; 20,00] | 0,528 |
| С-пептид, пмоль/л | 1362,00 [620,00; 1832,40] | 1 790,00 [1 110,00; 1 886,80] | 592,50 [416,00; 856,00] | < 0,001* |
| Общий холестерин, ммоль/л | $5,82 \pm 1,37$ | $6,01 \pm 1,42$ | $5,89 \pm 1,64$ | 0,674 |

Продолжение Таблицы 13

| Параметр | (кластер 1 с сохраненной функцией β -клеток) | (кластер 2 с повышенной функцией β -клеток) | (кластер 3 со сниженной функцией β -клеток) | p |
|---|---|--|--|----------|
| | n = 455 | n = 18 | n = 1 658 | |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,70 [1,39; 2,45] | 1,61 [1,01; 2,45] | 1,71 [1,38; 2,62] | 0,264 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,18 \pm 0,34 | 1,20 \pm 0,38 | 1,19 \pm 0,35 | 0,839 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,24 \pm 0,92 | 3,56 \pm 0,95 | 3,24 \pm 1,00 | 0,383 |
| АЛТ, ЕД/л | 20,00 [17,00; 25,30] | 19,45 [15,63; 25,35] | 20,00 [17,00; 25,60] | 0,964 |
| АСТ, ЕД/л | 19,50 [16,60; 25,00] | 17,90 [15,95; 28,25] | 19,00 [16,60; 24,70] | 0,533 |
| Отношение АЛТ/АСТ | 3,63 \pm 1,02 | 3,74 \pm 1,05 | 3,57 \pm 0,93 | 0,789 |
| НОМА-IR, ед | 5,04 [2,48; 6,78] | 6,75 [3,20; 7,17] | 2,83 [2,00; 4,13] | < 0,001* |
| НОМА-В, ед | 80,00 [63,50; 97,89] | 208,80 [201,80; 223,48] | 19,56 [11,89; 28,94] | < 0,001* |
| НbA1c, % | 8,51 \pm 2,02 | 7,63 \pm 2,23 | 8,69 \pm 2,15 | 0,034* |
| Примечание: * – при нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), при ненормальном распределении – медианы Me [Q1; Q3]; использован непараметрический метод Kruskal – Wallis. | | | | |

Кластер 3 – самый многочисленный – состоял из 1 658 пациентов со сниженной функцией β -клеток (НОМА-В (21,71 \pm 12,51) %), наименьшими показателями инсулинорезистентности (НОМА-IR 3,50 \pm 2,48 и уровня С-пептида (693,93 \pm 427,26) пмоль/л, но более высоким НbA1c (8,69 \pm 2,15) %, возрастом диагностики СД2 – (52,33 \pm 7,97) года и более низким ИМТ – (33,82 \pm 6,48) кг/м² (см. Таблицу 13).

Таким образом, в данном разделе исследования удалось воспроизвести 3 кластера СД2 у пациентов не получающих инсулинотерапию на основе 5 переменных (НbA1c, возраста на момент постановки диагноза, ИМТ, НОМА-IR, НОМА-В): кластер 1 с сохраненной функцией β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью (21,4 %), кластер 2 с повышенной функцией β -клеток и

выраженной инсулинорезистентностью (0,8 %), кластер 3 со сниженной функцией β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью (77,8 %). Проведенное исследование показало, что кластерный анализ у пациентов при различной длительности диабета может дать стабильный результат, и подтвердило возможность применения кластерного анализа для выделения фенотипов СД2 на российской популяции. Каждый кластер имел различные воспроизводимые клинические характеристики пациентов независимо от переменных, использованных для выделения фенотипов, и соответствовал выделенным на основе С-пептида и индекса НОМА-IR фенотипам, описанным в подразделе 3.1.1; соответственно, определены основные переменные для стратификации СД2: С-пептид и индекс НОМАIR.

3.1.5 Анализ факторов риска и частоты осложнений в кластерах сахарного диабета 2 типа на основе пяти переменных: HbA1c, возраста на момент постановки диагноза, индекса массы тела, С-пептида, пола, – в Новосибирской области

По результатам кластерного анализа К-средних у 2 805 больных СД2, проживающих в Новосибирской области, на основе 5 переменных – HbA1c, возраста на момент постановки диагноза, ИМТ, С-пептида, пола (описание в подразделе 3.1.2) – выделено три кластера: кластер 1 с сохраненной функцией β -клеток ($n = 1\ 003$), кластер 2 с повышенной функцией β -клеток ($n = 432$) и кластер 3 со сниженной функцией β -клеток ($n = 1\ 370$).

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 %, диабетической нефропатии – 48,4 %, и диабетической ретинопатии – 50,2 % по сравнению с кластером 1 и кластером 2), однако данные различия не достигали уровня статистической значимости и могли быть объяснены большей длительностью диабета (Таблица 14).

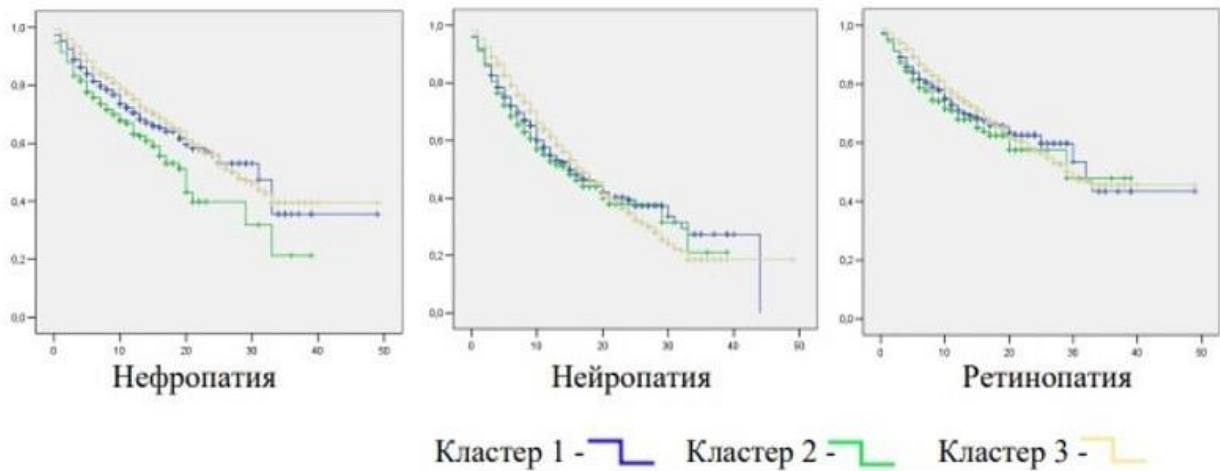
Таблица 14 – Частота осложнений и время до развития осложнения у больных сахарным диабетом 2 типа выделенных кластеров

| Параметр | Кластер 1 | Кластер 2 | Кластер 3 | p |
|--|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| | n = 1 003 | n = 432 | n = 1 370 | |
| Нейропатия, n (%) | 467 (34,4) | 196 (14,4) | 695 (51,2) | $\chi^2 = 5,925$ 0,052 |
| Общий балл по шкале НДС, Ед | 4,0 [1,0; 9,0] | 4,0 [1,0; 9,0] | 5,0 [1,0; 10,0] | 0,192 |
| Время до развития нейропатии, лет | 6,48 ± 5,91 5,0 [2,0; 10,0] | 5,52 ± 5,08 4,0 [2,0; 8,0] | 9,48 ± 6,97 8,0 [4,0; 13,0] | < 0,001 |
| Нефропатия (ХБП), n (%) | 310 (34,3) | 157 (17,3) | 438 (48,4) | $\chi^2 = 4,187$ 0,123 |
| Время до развития нефропатии, лет | 6,90 ± 6,31 5,0 [3,0; 10,0] | 5,84 ± 5,81 4,0 [2,0; 8,0] | 9,52 ± 7,04 8,0 [4,0; 13,0] | < 0,001 |
| Ретинопатия, n (%) | 290 (34,6) | 128 (15,3) | 421 (50,2) | $\chi^2 = 0,931$ 0,628 |
| Время до развития ретинопатии, лет | 6,33 ± 5,88 5,0 [2,0; 10,0] | 5,38 ± 4,80 4,0 [2,0; 8,0] | 9,25 ± 6,76 8,0 [4,0; 13,0] | < 0,001 |
| Примечание: * – данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD); для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона; для параметрических данных использован непараметрический метод Kruskal – Wallis. | | | | |

При анализе времени до развития микрососудистых осложнений выявлено, что достоверно раньше диабетические осложнения развивались в кластере 2 (с повышенной функцией β -клеток) по сравнению с кластерами 1 и 3: нейропатия через (5,52 ± 5,08) года против (6,48 ± 5,91) года и (9,48 ± 6,97) года соответственно (p < 0,001); нефропатия через (5,84 ± 5,81) года против (6,90 ± 6,31) года и (9,52 ± 7,04) года соответственно (p < 0,001); ретинопатия через (5,38 ± 4,80) года против (6,33 ± 5,88) года и (9,25 ± 6,76) года соответственно (p < 0,001) (см. Таблицу 14).

При анализе времени развития диабетической нефропатии, нейропатии и ретинопатии методом Каплана – Майера также было подтверждено, что в кластере 2 по сравнению с кластерами 1 и 3 раньше развивается диабетическая

нефропатия ($\chi^2 = 26,645$, $p = 0,0001$), диабетическая нейропатия ($\chi^2 = 8,489$, $p = 0,014$) и диабетическая ретинопатия ($\chi^2 = 6,833$, $p = 0,033$) (Рисунок 5).



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

Рисунок 5 – Время до развития диабетической нефропатии, нейропатии и ретинопатии при различных кластерах сахарного диабета 2 типа методом Каплана – Майера

Достоверных различий частоты макрососудистых осложнений между кластерами не отмечено. Частота ИБС в кластере 1 регистрировалась в 19,1 %, в кластере 2 – 17,6 %, в кластере 3 – 19,5 % ($p = 0,680$), ИМ в кластере 1 был у 7,0 %, в кластере 2 – у 8,3 %, и у 7,2 % в кластере 3 ($p = 0,645$), ЦВБ в 6,9 %, 5,8 % и 7,5 % в кластерах 1, 2 и 3 соответственно ($p = 0,459$), и частота ХСН в кластере 1 оставила 21,8 %, в кластере 2 – 18,3 %, в кластере 3 – 22,9 % ($p = 0,188$).

Была изучена связь между осложнениями диабета и кластерами с учетом гендерной стратификации.

Таблица 15 – Риск развития осложнений в различных кластерах сахарного диабета 2 типа 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 = 1 110) | | |
| 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) | 1 033 (23,2) | 0,932 (0,673; 1,290) | 0,671 |
| Примечание: регрессионный анализ Кокса; ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал. | | | | |

Установлено, что в кластере 1 (с сохраненной функцией β -клеток) риск развития диабетической нефропатии был ниже у женщин по сравнению с мужчинами (OR = 0,724, (0,530–0,988), $p = 0,041$), а в кластере 3 (со сниженной функцией β -клеток) риск развития диабетической нейропатии (OR = 0,735, (0,560–0,965), $p = 0,026$) был ниже у женщин по сравнению с мужчинами. Риск развития ИБС, ИМ, ЦВБ и ХСН не зависел от пола при различных кластерах СД2 (см. Таблицу 15).

Таким образом, в проведенном фрагменте исследования установлено более раннее развитие диабетических микрососудистых осложнений в кластере с повышенной функцией β -клеток по сравнению с кластером с сохраненной функцией β -клеток и со сниженной функцией β -клеток. Мужской пол был ассоциирован с более высоким риском по сравнению с женщинами развития диабетической нефропатии (на 27,6 %) в кластере с повышенной функцией β -клеток и с высоким риском развития диабетической нейропатии (на 26,5 %) в кластере со сниженной функцией β -клеток.

3.1.6 Анализ факторов риска и частоты осложнений в кластерах сахарного диабета 2 типа у пациентов, не получающих инсулинотерапию на основе пяти переменных: HbA1c, возраста на момент постановки диагноза, индекса массы тела, HOMA-IR, HOMA-B, – в Новосибирской области

По результатам проведенного кластерного анализа К-средних у 2 131 пациента СД2, не получающих инсулинотерапию, выделено три кластера: кластер 1 с сохраненной функцией β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью ($n = 455$), кластер 2 с повышенной функцией β -клеток и выраженной инсулинорезистентностью ($n = 18$) и кластер 3 со сниженной функцией β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью ($n = 1658$) (описание в подразделе 3.1.3).

Частота макро- и микрососудистых осложнений в кластере 3 оказалась сопоставима с кластером 1. Кластер 2 с повышенной функцией β -клеток и

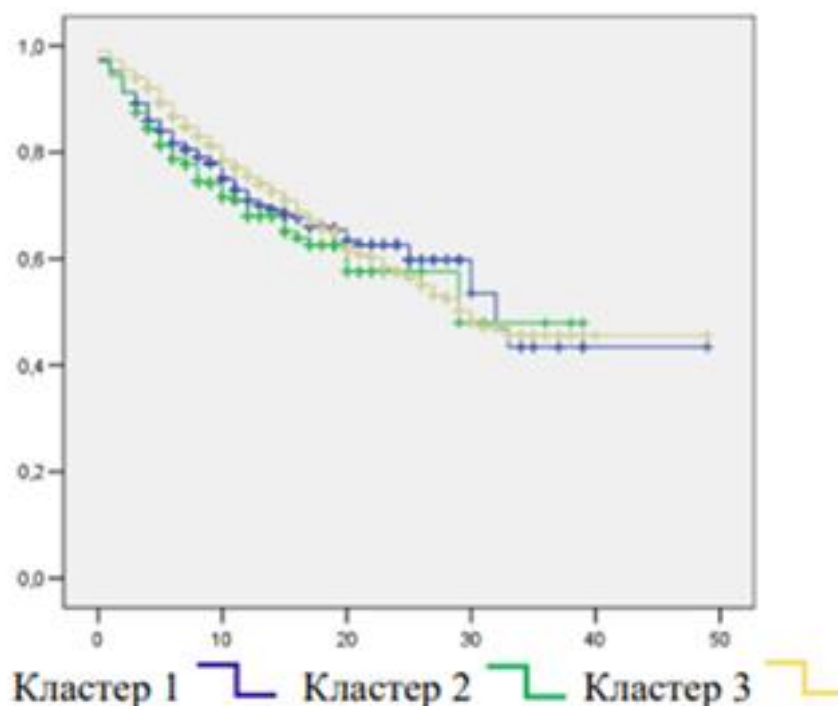
выраженной инсулинорезистентностью, несмотря на малочисленность, наименьшую длительность диабета, лучшие показатели гликемического контроля, отличался наибольшей частотой диабетической ретинопатии 55,6 % против 30,5 % (в кластере 1) и 29,1 % (в кластере 3) и более ранним ее развитием в среднем через $(4,00 \pm 3,6)$ года, по сравнению с кластером 1 – $(5,43 \pm 5,10)$ года, и кластером 2 – $(6,45 \pm 5,50)$ года (Таблица 16).

Таблица 16 – Частота осложнений и время до развития осложнения у больных сахарным диабетом 2 типа выделенных кластеров

| Параметр | Кластер 1 | Кластер 2 | Кластер 3 | p |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-------|
| | n = 455 | n = 18 | n = 1658 | |
| Нейропатия, n (%) | 202 (44,4) | 11 (61,1) | 798 (48,1) | 0,187 |
| Общий балл по шкале НДС, ед | 4,0 [1,0; 10,0] | 4,0 [1,0; 9,0] | 7,0 [1,3; 11,8] | 0,827 |
| Время до развития нейропатии, лет | $5,83 \pm 5,19$ | $4,09 \pm 2,91$ | $6,57 \pm 5,85$ | 0,177 |
| | 5,0 [2,0; 8,0] | 3,0 [2,0; 5,0] | 5,0 [2,0; 10,0] | |
| Нефропатия (ХБП), n (%) | 155 (34,1) | 5 (27,8) | 526 (31,7) | 0,589 |
| Время до развития нефропатии, лет | $6,08 \pm 5,52$ | $2,40 \pm 1,14$ | $6,67 \pm 5,85$ | 0,077 |
| | 5,0 [2,0; 10,0] | 2,0 [1,5; 3,5] | 5,0 [3,0; 9,0] | |
| Ретинопатия, n (%) | 139 (30,5) | 10 (55,6) | 482 (29,1) | 0,044 |
| Время до развития ретинопатии, лет | $5,43 \pm 5,10$ | $4,00 \pm 3,06$ | $6,45 \pm 5,50$ | 0,037 |
| | 4,0 [2,0; 8,0] | 3,0 [2,0; 5,3] | 5,0 [2,0; 9,5] | |
| ИБС, n (%) | 90 (19,8) | 1 (5,6) | 328 (19,8) | 0,319 |
| ИМ, n (%) | 32 (7,0) | — | 131 (7,9) | 0,390 |
| ЦВБ, n (%) | 36 (7,9) | 1 (5,6) | 104 (6,3) | 0,452 |
| ХСН, n (%) | 82 (18) | 2 (11,1) | 363 (21,9) | 0,117 |
| Примечание: данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD); для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона; для параметрических данных использован непараметрический метод Kruskal – Wallis. | | | | |

При анализе времени развития диабетической ретинопатии методом Каплана – Майера также было подтверждено, что при кластере 2 диабетическая

ретинопатия развивается быстрее по сравнению с кластерами 1 и 3 ($\chi^2 = 6,833$, $p = 0,033$) (Рисунок 6).



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

Рисунок 6 – Время до развития диабетической ретинопатии при различных кластерах сахарного диабета 2 типа (кривая Каплана – Майера)

При изучении взаимосвязи между осложнениями диабета и кластерами с учетом гендерной стратификации, установлено, что только в кластере 3 со сниженной функцией β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью риск развития диабетической нейропатии (OR = 0,690, (0,544–0,875), $p = 0,002$) и диабетической нефропатии (OR = 0,723, (0,565–0,926), $p = 0,010$) был ниже у женщин по сравнению с мужчинами (Таблица 17).

Таблица 17 – Риск развития осложнений в различных кластерах сахарного диабета 2 типа с учетом пола

| Осложнение | Кластер 1 | | ОР (95 %ДИ) | P |
|---|----------------------|------------------------|-----------------------|-------|
| | Мужчина (n = 138) | Женщина (n = 317) | | |
| Нейропатия | 58 (42,0) | 144 (45,4) | 1,148 (0,767; 1,719) | 0,503 |
| Нефропатия | 49 (35,5) | 106 (33,4) | 0,912 (0,600; 1,388) | 0,669 |
| Ретинопатия | 38 (27,5) | 101 (31,9) | 1,231 (0,791; 1,914) | 0,357 |
| ИБС | 31 (22,5) | 59 (18,6) | 0,789 (0,484; 1,288) | 0,343 |
| ИМ | 9 (6,5) | 23 (7,3) | 1,121 (0,505; 2,490) | 0,778 |
| ЦВБ | 12 (8,7) | 24 (7,6) | 0,860 (0,417; 1,774) | 0,683 |
| ХСН | 23 (16,7) | 59 (18,6) | 0,875 (0,515; 1,485) | 0,620 |
| Осложнение | кластер 2 | | ОР (95 %ДИ) | P |
| | мужчина (n = 4) | женщина (n = 14) | | |
| Нейропатия | 3 (75,0) | 8 (57,1) | 0,444 (0,037; 5,406) | 0,518 |
| Нефропатия | 2 (50,0) | 3 (21,4) | 0,273 (0,026; 2,829) | 0,261 |
| Ретинопатия | 2 (50,0) | 8 (57,1) | 1,333 (0,144; 12,369) | 0,800 |
| ИБС | 1 (25,0) | 0 | — | — |
| ИМ | 0 | 0 | — | — |
| ЦВБ | 1 (25,0) | 0 | — | — |
| ХСН | 0 (0) | 2 (14,3) | — | 0,423 |
| Осложнение | кластер 3 | | ОР (95 %ДИ) | P |
| | мужчина (n = 350) | женщина (n = 1 308) | | |
| Нейропатия | 194 (55,4) | 604 (46,2) | 0,690 (0,544; 0,875) | 0,002 |
| Нефропатия | 131 (37,4) | 395 (30,2) | 0,723 (0,565; 0,926) | 0,010 |
| Ретинопатия | 109 (31,1) | 373 (28,5) | 0,882 (0,683; 1,139) | 0,337 |
| ИБС | 80 (22,9) | 248 (19,0) | 0,790 (0,594; 1,050) | 0,104 |
| ИМ | 33 (9,4) | 98 (7,5) | 0,778 (0,515; 1,176) | 0,233 |
| ЦВБ | 24 (6,9) | 80 (6,1) | 0,885 (0,552; 1,419) | 0,612 |
| Примечание: регрессионный анализ Кокса. ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал. | | | | |

Таким образом, в данном разделе исследования установлено, что кластер с повышенной функцией β -клеток и выраженной инсулинорезистентностью имел более высокую частоту и раннее развитие диабетической ретинопатии, а мужской пол в кластере со сниженной функцией β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью был ассоциирован с более высоким риском развития диабетической нефропатии.

3.2 Влияние генетических факторов на различные варианты течения сахарного диабета 2 типа в Новосибирской области

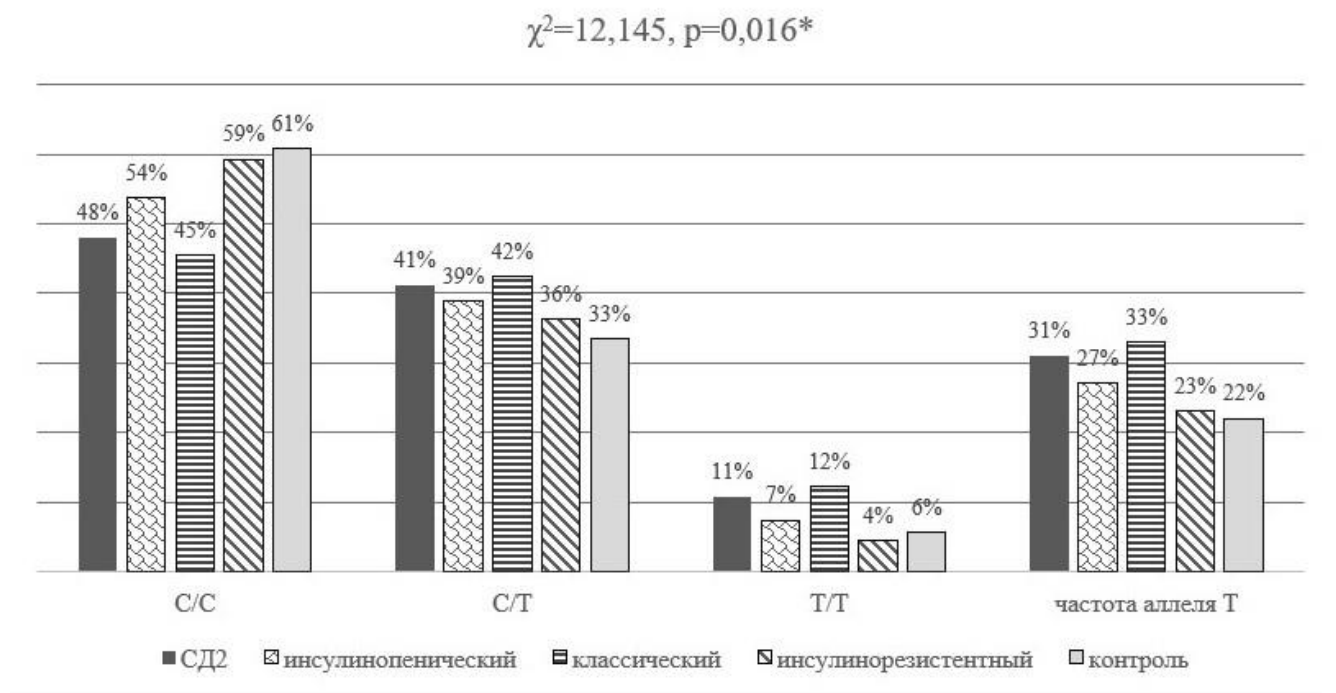
3.2.1 Ассоциация вариантов нуклеотидной последовательности генов *TCF7L2* (rs7903146), *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219), *PPARG* (rs1801282) с сахарным диабетом 2 типа при различных клинических фенотипах в Новосибирской области

С целью изучения ассоциации генетических факторов и СД2 у жителей Новосибирской области проведено исследование вариантов нуклеотидной последовательности генов-кандидатов *TCF7L2* (rs7903146), *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219), *PPARG* (rs1801282), для которых известна их физиологическая функция и имеются противоречивые данные ассоциации с риском СД2 в различных популяциях, а данные об ассоциации при клинических фенотипах СД2 практически отсутствуют. Распределение генотипов вариантов нуклеотидной последовательности исследованных генов статистически значимо не отклонялось от равновесия Харди – Вайнберга ни в контроле, ни в группе больных СД2. Наличие ассоциации с СД2 выявляли с помощью логистического регрессионного анализа для трех моделей наследования признака: аддитивной, доминантной и рецессивной, – с последующим выбором наилучшей модели.

Частота генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) была определена у 888 пациентов с СД2 и 404 человек контрольной группы. Известно, что наличие аллеля риска Т и генотипов С/Т или Т/Т

ассоциировано с дисфункцией β -клеток и сопровождается снижением секреции инсулина [143]. По результатам логистического регрессионного анализа выявлена ассоциация варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) с СД2 у обследованных больных ОШ (95 % ДИ): 1,46 (1,19–1,80, $p < 0,00001$). Предрасположенность к СД2 наследовалась согласно доминантной модели наследования признака.

Анализ распределения аллелей генотипов *TCF7L2* (rs7903146) при различных клинических фенотипах установил статистически значимые различия частоты аллеля риска Т и генотипов С/Т и Т/Т. Аллель риска Т чаще встречалась при классическом фенотипе (33 %) по сравнению с инсулинопеническим (27 %) и инсулинорезистентным (23 %) фенотипами ($\chi^2 = 12,145$, $p = 0,016$) (Рисунок 7).



Примечание: * – критерий Pearson χ^2 ; уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Рисунок 7 – Частота генотипов и аллеля риска Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) в зависимости от клинического фенотипа

Выявленная ассоциация варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) с СД2 наследовалась согласно доминантной модели наследования признака при всех клинических фенотипах и имела различную степень ассоциации с СД2 (Таблица 18).

Таблица 18 – Отношение шансов для трех генетических моделей варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) при различных клинических фенотипах сахарного диабета 2 типа

| Генотип | Количество | | Генотипическая модель ОШ (95 % ДИ), p, AIC | Аддитивная модель ОШ (95 % ДИ), p, AIC | Доминантная модель ОШ (95 % ДИ), p, AIC | Рецессивная модель ОШ (95 % ДИ), p, AIC |
|------------------------------|------------|---------------|--|--|---|---|
| | СД2 | конт- роль | | | | |
| Инсулинопенический фенотип | | | | | | |
| C/C | 51 | 246 | Генотип норма | 1,44 (0,97–2,13) p = 0,068 | 1,83 (1,19–2,83) p = 0,0061 | 0,47 (0,2–1,13) p = 0,11 |
| C/T | 37 | 135 | 2,05 (1,30–3,23) p = 0,0021 | | | |
| T/T | 7 | 23 | 2,13 (1,37–3,32) p = 6 × 10 ⁴ | | | |
| Частота аллеля T | 0,27 | 0,22 | AIC: 558,2 | AIC: 565,2 | AIC: 561 | AIC: 566 |
| PXB | 0,78 | 0,78 | аллель риска T | | | |
| Классический фенотип | | | | | | |
| C/C | 309 | 246 | Генотип норма | 0,95 (0,80–1,13) p = 0,56 | 1,31 (1,05–1,64) p = 0,015 | 0,27 (0,17–0,43) p < 0,0001 |
| C/T | 288 | 135 | 1,59 (1,27–2,00) p < 0,0001 | | | |
| T/T | 83 | 23 | 0,35 (0,21–0,57) p ≤ 0,0001 | | | |
| Частот аллеля T | 0,33 | 0,22 | AIC: 1 775,3 | AIC: 1 823,8 | AIC: 1 818,2 | AIC: 1 793,6,6 |
| PXB | 0,23 | 0,78 | аллель риска T | | | |
| Инсулинорезистентный фенотип | | | | | | |
| C/C | 67 | 246 | Генотип норма | 1,94 (1,33–2,83) p < 0,00001 | 2,30 (1,539–3,46) p < 0,00001 | 0,81 (0,30–2,18) p = 0,69 |
| C/T | 41 | 135 | 2,43 (1,60–3,70) p < 0,00001 | | | |
| T/T | 5 | 23 | 1,25 (0,46–3,42) p = 0,69 | | | |

Продолжение Таблицы 18

| Генотип | Количество | | Генотипическая модель ОШ (95 % ДИ), р, АIC | Аддитивная модель ОШ (95 % ДИ), р, АIC | Доминантная модель ОШ (95 % ДИ), р, АIC | Рецессивная модель ОШ (95 % ДИ), р, АIC |
|---|------------|---------------|--|--|---|---|
| | СД2 | конт- роль | | | | |
| Инсулинопенический фенотип | | | | | | |
| Частота аллеля Т | 0,23 | 0,22 | АIC: 623,3 | АIC: 626,8 | АIC: 622,7 | АIC: 639 |
| РХВ | 0,79 | 0,78 | аллель риска Т | | | |
| Примечание: РХВ – равновесие Харди–Вайнберга (в таблице приведен уровень статистической значимости соответствия равновесию Харди–Вайнберга, вычисленный с помощью точного теста Фишера); АIC – Akaike Information criterion (Информационный критерий Акаике); ОШ – отношение шансов, 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал ОР; р – уровень статистической значимости. | | | | | | |

В группе инсулинорезистентного фенотипа (ОШ = 2,30, (1,54–3,46, $p < 0,00001$), в группе инсулинопенического фенотипа (ОШ = 1,83, (1,19–2,83, $p = 0,0061$) и при классическом фенотипе (ОШ = 1,31, (1,05–1,64, $p = 0,015$) (см. Таблицу 18).

Частота генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) была определена у 1 251 пациентов с СД2 и 556 человек контрольной группы. Известно, что мутации в гене *PPARG* сопровождаются изменениям рецептора *PPARG2*, что приводит к инсулинорезистентности, ожирению, АГ, гипергликемии, а наличие минорного аллеля G (12Ala) гена *PPARG* (rs1801282) ассоциировано со снижением риска СД2 [204]. Проведенный логистический регрессионный анализ не выявил ассоциации с СД2 в Новосибирской области при наличии варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) ОШ = 1,18 (95 % ДИ: 0,98–1,43, $p = 0,082$).

При анализе распределения генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) при различных клинических фенотипах достоверных различий частоты минорного аллеля G и генотипов C/G и G/G не выявлено, реже всего минорный аллель G встречался при инсулинопеническим фенотипе (1 %), при других фенотипах 3 % ($\chi^2 = 1,230$, $p = 0,873$) (Рисунок 8).

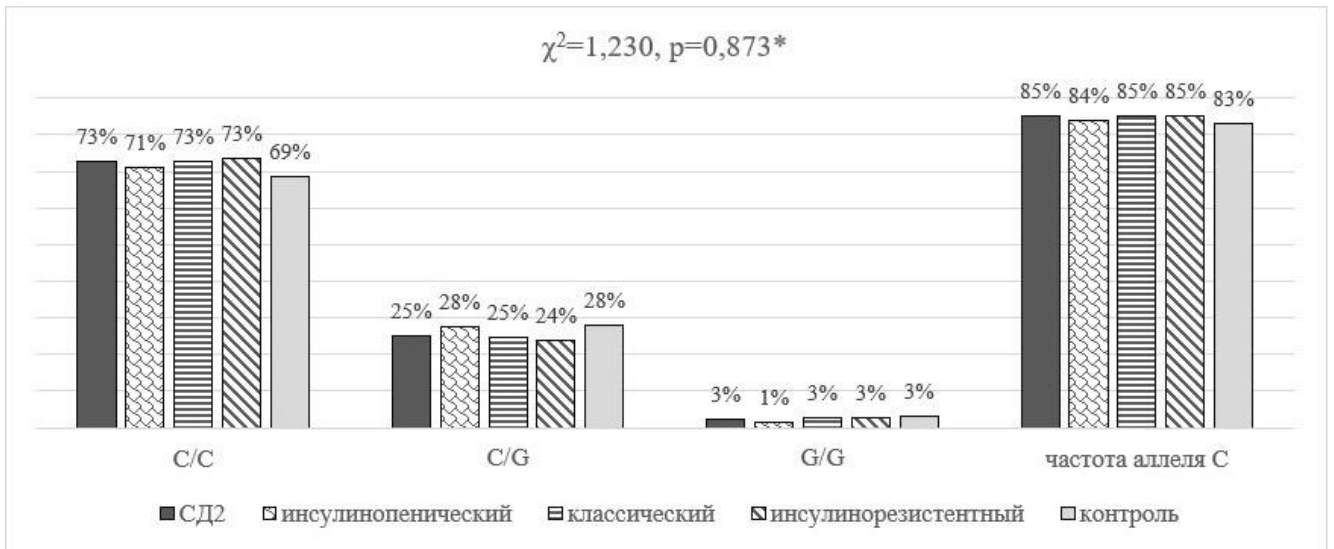


Рисунок 8 – Частота генотипов и протективного аллеля G варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) в зависимости от клинического фенотипа

Не выявлено ассоциации варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) с СД2 при различных клинических фенотипах: при инсулинопеническом фенотипе (ОШ = 1,18, (0,97–1,44, $p = 0,10$), при инсулинорезистентном фенотипе (ОШ = 1,26 (0,84–1,87, $p = 0,26$) (Таблица 19).

Таблица 19 – Соотношение шансов для трех генетических моделей варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* rs1801282 при различных клинических фенотипах сахарного диабета 2 типа

| Генотип | Количество | | Генотипическая модель ОШ (95 % ДИ), p, AIC | Аддитивная модель ОШ (95 % ДИ), p, AIC | Доминантная модель ОШ (95 % ДИ), p, AIC | Рецессивная модель ОШ (95 % ДИ), p, AIC |
|----------------------------|------------|----------|--|--|---|---|
| | СД2 | Контроль | | | | |
| Инсулинопенический фенотип | | | | | | |
| C/C | 101 | 382 | Генотип норма | 1,17 (0,82–1,68) p = 0,39 | 1,12 (0,75–1,68) p = 0,58 | 2,34 (0,54–10,21) p = 0,21 |
| C/G | 39 | 156 | 1,06 (0,70–1,60) p = 0,44 | | | |
| G/G | 2 | 18 | 2,38 (0,54–10,42) p = 0,89 | | | |

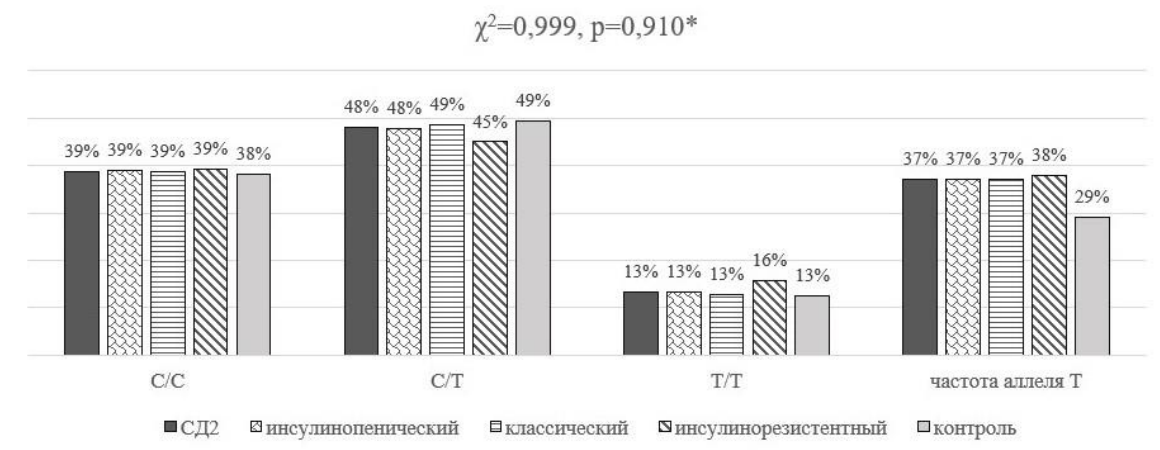
Продолжение Таблицы 19

| Генотип | Количество | | Генотипическая модель ОШ (95 % ДИ), p, AIC | Аддитивная модель ОШ (95 % ДИ), p, AIC | Доминантная модель ОШ (95 % ДИ), p, AIC | Рецессивная модель ОШ (95 % ДИ), p, AIC |
|--|------------|----------|--|--|---|---|
| | СД2 | Контроль | | | | |
| Инсулинопенический фенотип | | | | | | |
| Аллель С | 0,85 | 0,83 | AIC: 1 282,4 | AIC: 2 233,7 | AIC: 2 233,7 | AIC: 2 233,7 |
| PXB | 0,74 | 0,67 | аллель риска С | | | |
| Классический фенотип | | | | | | |
| C/C | 694 | 382 | Генотип норма | 1,18 (0,97–1,44) p = 0,10 | 1,21 (0,96–1,52) p = 0,10 | 1,24 (0,67–2,30) p = 0,49 |
| C/G | 236 | 156 | 1,20 (0,95–3,52) p = 0,25 | | | |
| G/G | 25 | 18 | 1,31 (0,70–2,43) p = 0,15 | | | |
| Аллель С | 0,85 | 0,83 | AIC: 1 991,3 | AIC: 1 989,4 | AIC: 1 989,4 | AIC: 1 991,6 |
| PXB | 0,37 | 0,67 | аллель риска С | | | |
| Инсулинорезистентный фенотип | | | | | | |
| C/C | 113 | 382 | Генотип норма | 1,21 (0,86–1,72) p = 0,32 | 1,26 (0,84–1,87) p = 0,26 | 1,25 (0,42–3,76) p = 0,68 |
| C/G | 37 | 156 | 1,25 (0,82–1,89) p = 0,53 | | | |
| G/G | 4 | 18 | 1,33 (0,44–4,01) p = 0,32 | | | |
| Аллель С | 0,85 | 0,83 | AIC: 747,3 | AIC: 745,4 | AIC: 745,3 | AIC: 746,4 |
| PXB | 0,74 | 0,67 | аллель риска С | | | |
| <p>Примечание: PXB – равновесие Харди – Вайнберга (в таблице приведен уровень статистической значимости соответствия равновесию Харди – Вайнберга, вычисленный с помощью точного теста Фишера); AIC – Akaike Information criterion (Информационный критерий Акаике); ОШ – отношение шансов; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал ОР, p – уровень статистической значимости.</p> | | | | | | |

Генотипы варианта нуклеотидной последовательности *ABCC8* (rs757110) были определены у 1 157 пациентов с СД2 и 414 человек контрольной группы и *KCNJ11* (rs5219) у 1 001 пациентов с СД2 и 414 человек контрольной группы. Ген *KCNJ11* кодирует белок Kir6.2, одну из двух субъединиц АТФ-зависимого калиевого канала и влияет на секрецию инсулина β -клетками [106], а другую

субъединицу канала, представленную рецептором сульфанилмочевин (SUR1), кодирует ген *ABCC8*, мутации в этих генах по данным литературы были ассоциированы с СД2 в некоторых популяциях [106]. Проведенный логистический регрессионный анализ не выявил ассоциации варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) ОШ = 1,12, (0,81–1,30, $p = 0,81$) и гена *ABCC8* (rs757110) ОШ = 0,91, (0,73–1,15, $p = 0,45$) с СД2 в Новосибирской области.

При анализе распределения аллелей и генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) при различных клинических фенотипах установлено, что аллель риска Т встречалась с одинаковой частотой в общей группе, при инсулинопеническом и классическом фенотипах (37 %), при инсулинорезистентном фенотипе (38 %), не было выявлено достоверных различий и частоты генотипов С/Т и Т/Т в зависимости от фенотипа ($\chi^2 = 0,999$, $p = 0,910$) (Рисунок 9).



Примечание: * – критерий Pearson χ^2 ; уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Рисунок 9 – Частота генотипов и аллеля риска Т варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) в зависимости от клинического фенотипа сахарного диабета 2 типа

Достоверных различий частоты аллеля G варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) при различных клинических фенотипах не установлено, аллель риска G встречалась с одинаковой частотой в общей группе больных СД2 при инсулинорезистентном и классическом фенотипах (39 %), при

инсулинопеническом фенотипе (38 %). Статистически значимых различий частоты генотипов T/G и G/G варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) в зависимости от фенотипа также не выявлено ($\chi^2 = 3,773$, $p = 0,438$) (Рисунок 10).

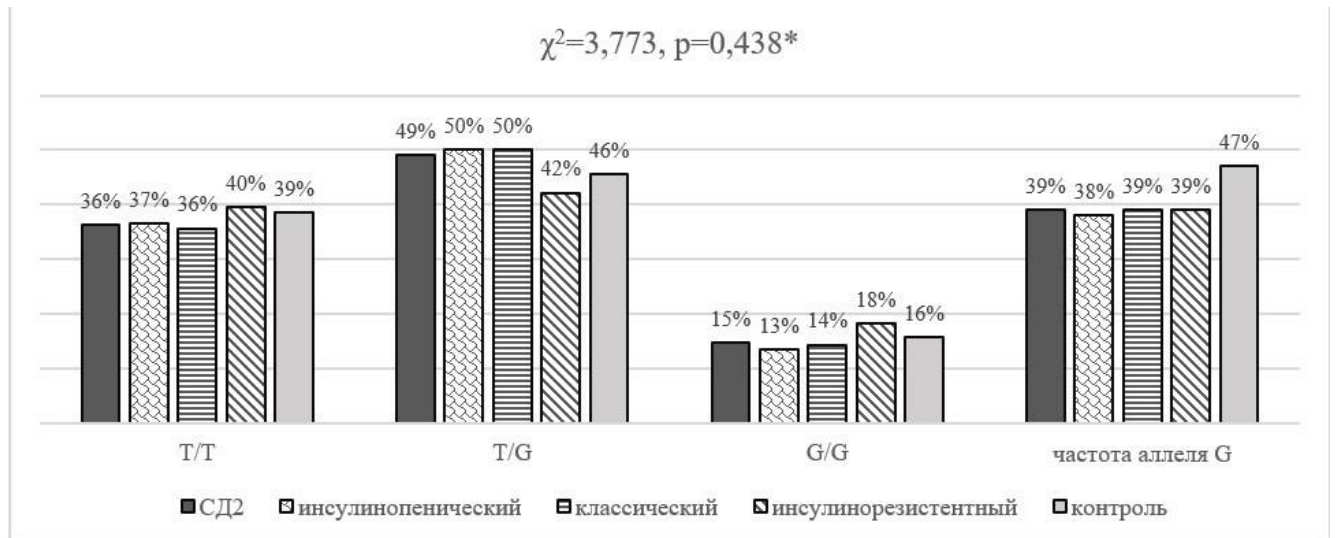


Рисунок 10 – Частота генотипов и аллеля риска G варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) в зависимости от клинического фенотипа сахарного диабета 2 типа

Не выявлено статистически значимой ассоциации варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) и гена *ABCC8* (rs757110) с СД2 при различных клинических фенотипах (Таблицы 20 и 21).

Таблица 20 – Отношение шансов для трех генетических моделей варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* rs5219 при различных клинических фенотипах сахарного диабета 2 типа

| Генотип | Количество | | Генотипическая модель ОШ (95 % ДИ), p, AIC | Аддитивная модель ОШ (95 % ДИ), p, AIC | Доминантная модель ОШ (95 % ДИ), p, AIC | Рецессивная модель ОШ (95 % ДИ), p, AIC |
|--|------------|----------|--|--|---|---|
| | СД2 | Контроль | | | | |
| Инсулинопенический фенотип | | | | | | |
| C/C | 44 | 158 | генотип норма | 1,00 (0,73–1,37) p = 0,99 | 1,03 (0,67–1,58) p = 0,88 | 0,94 (0,51–1,74) p = 0,84 |
| C/T | 54 | 204 | 1,05 (0,67–1,65) p = 0,96 | | | |
| T/T | 15 | 52 | 0,97 (0,50–1,88) p = 0,78 | | | |
| Аллель T | 0,37 | 0,29 | AIC = 553,7 | AIC = 551,8 | AIC = 551,8 | AIC = 551,8 |
| PXB | 0,31 | 0,29 | аллель риска T | | | |
| Классический фенотип | | | | | | |
| C/C | 298 | 158 | генотип норма | 1,02 (0,85–1,22) p = 0,84 | 1,03 (0,80–1,31) p = 0,83 | 1,02 (0,71–1,46) p = 1534,9 |
| C/T | 375 | 204 | 1,03 (0,79–1,33) p = 0,98 | | | |
| T/T | 95 | 52 | 1,03 (0,70–1,52) p = 0,84 | | | |
| Аллель T | 0,37 | 0,29 | AIC = 1 536,9 | AIC = 1 534,9 | AIC = 1 534,9 | AIC = 1 534,9 |
| PXB | 0,19 | 0,63 | аллель риска T | | | |
| Инсулинорезистентный фенотип | | | | | | |
| C/C | 47 | 158 | генотип норма | 0,95 (0,70–1,29) p = 0,75 | 1,04 (0,69–1,58) p = 0,84 | 0,76 (0,43–1,35) p = 0,36 |
| C/T | 54 | 204 | 1,12 (0,72–1,75) p = 0,58 | | | |
| T/T | 19 | 52 | 0,81 (0,44–1,51) p = 0,41 | | | |
| Аллель T | 0,38 | 0,29 | AIC = 573,9 | AIC = 572,9 | AIC = 573 | AIC = 572,2 |
| PXB | 0,57 | 0,29 | аллель риска T | | | |
| <p>Примечание: PXB – равновесие Харди – Вайнберга (в таблице приведен уровень статистической значимости соответствия равновесию Харди – Вайнберга, вычисленный с помощью точного теста Фишера); AIC – Akaike Information criterion (Информационный критерий Акаике); ОШ – отношение шансов, 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал ОР, p – уровень статистической значимости.</p> | | | | | | |

Таблица 21 – Отношение шансов для трех генетических моделей для варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* rs757110 при различных клинических фенотипах сахарного диабета 2 типа

| Генотип | Количество | | Генотипическая модель ОШ (95 % ДИ), p, AIC | Аддитивная модель ОШ (95 % ДИ), p, AIC | Доминантная модель ОШ (95 % ДИ), p, AIC | Рецессивная модель ОШ (95 % ДИ), p, AIC |
|---|------------|----------|--|--|---|---|
| | СД2 | контроль | | | | |
| Инсулинопенический фенотип | | | | | | |
| T/T | 50 | 160 | генотип норма | 1,03 (0,78–1,37) p = 0,83 | 0,93 (0,63–1,40) p = 0,74 | 1,29 (0,73–2,29) p = 0,37 |
| T/G | 68 | 189 | 0,87 (0,57–1,32) p = 0,54 | | | |
| G/G | 17 | 65 | 1,19 (0,64–1,40) p = 0,34 | | | |
| Аллель G | 0,38 | 0,39 | AIC = 617,2 | AIC = 616,4 | AIC = 616,3 | AIC = 615,7 |
| PXB | 0,47 | 0,47 | аллель риска G | | | |
| Классический фенотип | | | | | | |
| T/T | 316 | 160 | Генотип норма | 0,99 (0,83–1,18) p = 0,90 | 0,90 (0,71–1,15) p = 0,40 | 1,17 (0,84–1,62) p = 0,35 |
| T/G | 437 | 189 | 0,85 (0,66–1,10) p = 0,31 | | | |
| G/G | 120 | 65 | 1,07 (0,75–1,53) p = 0,14 | | | |
| Аллель G | 0,36 | 0,39 | AIC = 1 620,5 | AIC = 1 620,8 | AIC = 1 620,1 | AIC = 1 619,6 |
| PXB | 0,12 | 0,47 | аллель риска G | | | |
| Инсулинорезистентный фенотип | | | | | | |
| T/T | 57 | 160 | Генотип норма | 0,93 (0,72–1,21) p = 0,61 | 0,98 (0,67–1,45) p = 0,93 | 0,80 (0,49–1,31) p = 0,39 |
| T/G | 64 | 189 | 1,05 (0,70–1,59) p = 0,67 | | | |
| G/G | 28 | 65 | 0,83 (0,48–1,41) p = 0,57 | | | |
| Аллель G | 0,40 | 0,39 | AIC = 655,9 | AIC = 654,4 | AIC = 654,7 | AIC = 653,9 |
| PXB | 0,23 | 0,47 | аллель риска G | | | |
| <p>Примечание: PXB – равновесие Харди – Вайнберга (в таблице приведен уровень статистической значимости соответствия равновесию Харди – Вайнберга, вычисленный с помощью точного теста Фишера); AIC – Akaike Information criterion (Информационный критерий Акаике); ОШ – отношение шансов; 95 % ДИ. – 95 % доверительный интервал ОР, p – уровень статистической значимости.</p> | | | | | | |

Таким образом, проведенное исследование установило, что варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) (доминантная модель для аллеля Т: ОШ = 1,46 (1,19–1,80, $p < 0,00001$) ассоциированного с СД2, в отличие от других популяций ассоциации варианта нуклеотидной последовательности генов *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219), *PPARG* (rs1801282) с СД2 не выявлено в Новосибирской области. Впервые была изучена ассоциация варианта нуклеотидной последовательности не только в общей популяции больных СД2, но и при различных клинических фенотипах. Было выявлено, что ассоциация варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) с СД2 наследовалась согласно доминантной модели наследования признака и имела различную степень ассоциации при клинических фенотипах. Наиболее значимая ассоциация была в группе инсулинорезистентного фенотипа ОШ = 2,30, (1,54–3,46, $p < 0,00001$), несколько меньше в группе инсулинопенического фенотипа ОШ = 1,83 (1,19–2,83, $p = 0,0061$) и минимальной при классическом фенотипе ОШ = 1,31, (1,05–1,64, $p = 0,015$).

3.2.2 Исследование ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности генов *TCF7L2* (rs7903146), *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219), *PPARG* (rs1801282) с клиническими и метаболическими особенностями при различных фенотипах сахарного диабета 2 типа в Новосибирской области

С целью изучения вклада генетических факторов на особенности течения СД2 проведен анализ клинических и метаболических параметров при различных генотипах варианта нуклеотидной последовательности *TCF7L2* (rs7903146) ($n = 888$), *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219), *PPARG* (rs1801282) при инсулинопеническом, классическом и инсулинорезистентном фенотипах СД2.

Наличие генотипа Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) в общей группе больных СД2 было ассоциировано с низким ИМТ ($32,33 \pm 5,41$) кг/м²) по сравнению с генотипом С/С и С/Т ($34,43 \pm 6,42$) кг/м² и ($33,94 \pm 6,51$) кг/м² соответственно, $p = 0,016$) и низкими показателями

С-пептида (80,00 [73,00; 150,00] пмоль/л) по сравнению с генотипом С/С и С/Т (120,00 [56,00; 200,00]) пмоль/л и (100,00 [53,00; 176,50]) пмоль/л соответственно, $p = 0,041$). При инсулинопеническом фенотипе, который характеризовался выраженным снижением функции β -клеток, что было подтверждено низким уровнем С-пептида независимо от варианта нуклеотидной последовательности генотипа *TCF7L2* (rs7903146), установлено, что генотип С/С, протективный в отношении риска СД2, отличался статистически значимо более низким уровнем триглицеридов 1,70 [1,09; 2,10] ммоль/л, по сравнению с генотипами С/Т и Т/Т (2,01 [1,64; 3,41] ммоль/л и 2,05 [0,99; 3,04] ммоль/л соответственно, $p = 0,012$) и низким уровнем МАУ 9,60 [3,60; 15,00] мг/л против генотипа С/Т (15,00 [5,80; 25,50] мг/л) и генотипа Т/Т (39,90 [10,00; 103,70] мг/л ($p = 0,030$)) (Таблица 22).

Таблица 22 – Клинические параметры в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) при инсулинопеническом фенотипе сахарного диабета 2 типа

| Показатель | <i>TCF7L2</i> rs7903146 | | | n | P |
|------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|----|------------------|
| | С/С, n = 51 | С/Т, n = 37 | Т/Т, n = 7 | | |
| Мужчины, n (%) | 15 (29,4) | 12 (32,4) | 4 (57,1) | 31 | $\chi^2 = 2,154$ |
| Женщины, n (%) | 36 (70,6) | 25 (67,6) | 3 (42,9) | 64 | 0,341 |
| ИМТ, кг/м ² | 31,28 ± 5,39 | 31,58 ± 7,60 | 28,06 ± 4,06 | 95 | 0,394 |
| САД, мм рт. ст. | 143,51 ± 22,12 | 146,52 ± 24,33 | 137,92 ± 12,93 | 95 | 0,614 |
| ДАД, мм рт. ст. | 88,34 ± 12,51 | 87,91 ± 13,92 | 87,92 ± 7,01 | 95 | 0,989 |
| С-пептид, пмоль/л | 120,00 [56,00; 200,00] | 100,00 [53,00; 176,50] | 80,00 [73,00; 150,00] | 95 | 0,565 |
| НОМА-IR | 0,87 [0,40; 7,75] | 0,75 [0,47; 1,65] | 0,43 | 22 | 0,6301 |
| НОМА-В | 9,09 [6,12; 24,00] | 13,49 [6,18; 29,43] | 18,95 | 22 | 0,8561 |
| НbA1c, % | 9,96 ± 2,83 | 9,51 ± 2,27 | 10,89 ± 2,51 | 95 | 0,407 |
| Холестерин, ммоль/л | 5,76 ± 1,07 | 6,03 ± 1,41 | 5,99 ± 1,14 | 95 | 0,571 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,70 [1,09; 2,10] | 2,01 [1,64; 3,41] | 2,05 [0,99; 3,04] | 95 | 0,021* |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,68 ± 2,65 | 3,35 ± 0,93 | 3,08 ± 0,79 | 95 | 0,648 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,14 ± 0,28 | 1,12 ± 0,21 | 1,24 ± 0,31 | 95 | 0,492 |

Продолжение Таблицы 22

| Показатель | TCF7L2 rs7903146 | | | n | P |
|---|------------------|-------------------|--------------------|----|----------------------|
| | C/C, n = 51 | C/T, n = 37 | T/T, n = 7 | | |
| МАУ, мг/л | 27,6 [4,7; 50,5] | 34,1 [13,7; 54,4] | 76,3 [27,5; 180,2] | 95 | 0,030 ^{1,*} |
| СКФ, мл/мин × 1,78 м ² | 77,84 ± 17,93 | 73,03 ± 19,04 | 77,72 ± 16,54 | 95 | 0,456 |
| Примечание: * – для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона; для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), критерий ANOVA для сравнения трех групп; ¹ – для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]) использовали критерий Kruskal Wallis Test. | | | | | |

Таким образом, при инсулинопеническом фенотипе наличие протективного в отношении риска развития СД2 генотипа C/C связано с менее выраженными нарушениями липидного обмена (гипертриглицеридемии) и поражения почек.

При классическом и инсулинорезистентном фенотипах достоверные различия между генотипами были выявлены только по уровню ХС ЛВП, при генотипе T/T ($1,30 \pm 0,55$) ммоль/л при классическом и ($2,02 \pm 0,72$) ммоль/л при инсулинорезистентном фенотипе), по сравнению с генотипом C/C ($1,16 \pm 0,31$) ммоль/л и ($1,18 \pm 0,30$) ммоль/л соответственно) и C/T ($1,17 \pm 0,32$) ммоль/л и ($1,21 \pm 0,36$) ммоль/л, $p = 0,003$ и $p < 0,001$ соответственно) (Таблицы 23 и 24).

Таблица 23 – Клинические параметры в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена TCF7L2 (rs7903146) при классическом фенотипе сахарного диабета 2 типа

| Показатель | TCF7L2 rs7903146 | | | n | Достоверность |
|------------------------|------------------|----------------|----------------|-----|------------------|
| | C/C, n = 309 | C/T, n = 288 | T/T, n = 83 | | |
| Мужчины, n (%) | 67 (21,7) | 56 (19,4) | 22 (25,6) | 145 | $\chi^2 = 1,959$ |
| Женщины, n (%) | 242 (78,3) | 232 (80,6) | 61 (73,5) | 535 | 0,376 |
| ИМТ, кг/м ² | 33,86 ± 5,65 | 33,60 ± 6,02 | 32,59 ± 5,40 | 680 | 0,206 |
| САД, мм рт. ст. | 151,71 ± 21,71 | 151,42 ± 21,61 | 145,53 ± 20,92 | 680 | 0,060 |
| ДАД, мм рт. ст. | 91,82 ± 11,93 | 92,32 ± 12,04 | 89,81 ± 10,73 | 680 | 0,243 |

Продолжение Таблицы 23

| Показатель | <i>TCF7L2</i> rs7903146 | | | n | Достоверность |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----|---------------|
| | C/C, n = 309 | C/T, n = 288 | T/T, n = 83 | | |
| C-пептид, пмоль/л | 567,00 [382,50; 836,50] | 648,00 [391,00; 821,00] | 551,00 [350,00; 757,00] | 680 | 0,307 |
| НОМА-IR | 2,80 [2,10; 3,73] | 2,89 [2,22; 3,73] | 2,74 [2,10; 3,72] | 522 | 0,792 |
| НОМА-B | 28,63 [18,13; 55,36] | 26,15 [17,30; 50,29] | 28,10 [18,76; 53,14] | 522 | 0,5101 |
| НbA1c, % | 9,01 ± 2,12 | 8,82 ± 2,13 | 8,72 ± 2,01 | 680 | 0,372 |
| Холестерин, ммоль/л | 5,69 ± 1,25 | 5,97 ± 2,35 | 5,59 ± 1,41 | 680 | 0,099 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,70 [1,32; 2,45] | 1,70 [1,40; 2,50] | 1,70 [1,20; 2,27] | 680 | 0,400 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,11 ± 0,77 | 3,21 ± 0,91 | 3,26 ± 0,98 | 680 | 0,252 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,16 ± 0,31 | 1,17 ± 0,32 | 1,30±0,55 | 680 | 0,003* |
| МАУ, мг/л | 11,20 [5,00; 24,90] | 10,55 [4,63; 15,38] | 7,90 [3,10; 20,00] | 680 | 0,2671 |
| СКФ, мл/мин×1,78м ² | 75,48 ± 17,10 | 75,70 ± 17,41 | 76,11 ± 21,03 | 680 | 0,964 |
| Примечание: * – для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона; для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), критерий ANOVA для сравнения трех групп; ¹ – для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]) использовали критерий Kruskal Wallis Test. | | | | | |

Таким образом, установлено, что наличие генотипа Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) при классическом и инсулинорезистентном фенотипах было ассоциировано с более высокими показателями ХС ЛВП, а при инсулинопеническом фенотипе с высоким уровнем триглицеридов и МАУ.

Таблица 24 – Клинические параметры в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) при инсулинорезистентном фенотипе сахарного диабета 2 типа

| Показатель | <i>TCF7L2</i> rs7903146 | | | n | P |
|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----|----------------|
| | C/C, n = 67 | C/T, n = 41 | T/T, n = 5 | | |
| Мужчины, n (%) | 25 (37,3) | 15 (36,6) | 1 (20,0) | 41 | $\chi^2=0,606$ |
| Женщины, n (%) | 42 (62,7) | 26 (64,4) | 4 (80,0) | 72 | 0,739 |
| ИМТ, кг/м ² | 39,25 ± 7,58 | 38,24 ± 6,69 | 34,12 ± 5,69 | 113 | 0,281 |
| САД, мм рт. ст. | 155,72 ± 23,31 | 148,52 ± 19,91 | 148,01 ± 12,60 | 113 | 0,225 |
| ДАД, мм рт. ст. | 94,03 ± 12,12 | 92,93 ± 12,52 | 97,02 ± 10,40 | 113 | 0,749 |
| C-пептид, пмоль/л | 1 850,00 [1 780,50; 1 928,10] | 1 900,00 [1 800,00; 1 966,52] | 1 883,70 [1 767,50; 2 050,55] | 113 | 0,462 |
| НОМА-IR | 6,75 [5,66; 8,05] | 6,83 [5,93; 8,85] | 5,96 [5,19; 11,56] | 113 | 0,266 |
| НОМА-B | 80,00 [56,00; 117,00] | 76,50 [44,28; 104,84] | 80,00 [53,32; 121,00] | 113 | 0,631 |
| HbA1c, % | 8,25 ± 1,66 | 8,60 ± 1,88 | 7,60 ± 0,77 | 113 | 0,364 |
| Холестерин, ммоль/л | 6,11 ± 1,59 | 5,85 ± 1,46 | 6,22 ± 1,98 | 113 | 0,686 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,70 [1,26; 2,75] | 2,00 [1,42; 2,54] | 1,21 [0,94; 2,14] | 113 | 0,231 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,36 ± 0,95 | 3,32 ± 1,07 | 3,31 ± 0,55 | 113 | 0,981 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,18 ± 0,30 | 1,21 ± 0,36 | 2,02 ± 0,72 | 113 | 0,000* |
| МАУ, мг/л | 13,30 [5,00; 15,00] | 15,00 [5,70; 41,30] | 6,20 [2,15; 15,15] | 113 | 0,272 |
| СКФ, мл/мин × 1,78 м ² | 73,90 ± 14,69 | 77,17 ± 14,60 | 75,33 ± 15,57 | 113 | 0,533 |
| Примечание: * – для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона; для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), критерий ANOVA для сравнения трех групп; ¹ – для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]) использовали критерий Kruskal Wallis Test. | | | | | |

При анализе клинических и лабораторных параметров с генотипом варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) было установлено при инсулинопеническом фенотипе протективный в отношении риска СД2 генотип G/G варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) у женщин не зарегистрирован, а у мужчин встречался только в 2 (5 %) случаях

($\chi^2 = 7,431$, 0,024). Других достоверных различий клинических и лабораторных параметров между генотипами варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) не выявлено в группе инсулинопенического фенотипа (Таблица 25).

Таблица 25 – Клинические параметры в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) при инсулинопеническом фенотипе сахарного диабета 2 типа

| Показатель | <i>PPARG</i> rs1801282 | | | N | P |
|--------------------------------------|---------------------------|------------------------|---------------|-----|--------------------------|
| | C/C, n = 101 | C/G, n = 39 | G/G, n = 2 | | |
| Мужчины, n (%) | 31 (30,7) | 7 (17,9) | 2 (100,0) | 40 | $\chi^2=7,431$ 0,024* |
| Женщины, n (%) | 70 (69,3) | 32 (82,1) | 0 | 102 | |
| ИМТ, кг/м ² | 31,75 ± 6,50 | 30,12 ± 7,44 | 35,45 ± 3,96 | 142 | 0,306 |
| САД, мм рт. ст. | 145,44 ± 21,73 | 146,91 ± 22,62 | 115,01 ± 7,13 | 142 | 0,136 |
| ДАД, мм рт. ст. | 89,20 ± 12,21 | 89,42 ± 12,94 | 70,03 ± 12,42 | | 0,094 |
| С-пептид, пмоль/л | 105,00 [53,00; 188,00] | 110,00 [33,10; 210,00] | 115,00 | 142 | 0,954 |
| НОМА-IR | 2,36 [0,76; 6,39] | 2,48 [0,69; 3,44] | 0,64 | 62 | 0,6021 |
| НОМА-В | 13,09 [4,25; 31,03] | 19,06 [6,84; 31,83] | 8,00 | 62 | 0,7301 |
| НbA1c, % | 9,52 ± 2,60 | 9,87 ± 2,37 | 9,90 ± 4,10 | 142 | 0,756 |
| Холестерин, ммоль/л | 5,94 ± 1,34 | 5,86 ± 1,29 | 5,27 ± 0,38 | 142 | 0,747 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,77 [1,49; 2,79] | 1,70 [0,97; 2,41] | 1,64 | 142 | 0,336 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,61 ± 2,04 | 3,10 ± 0,82 | 2,85 ± 0,16 | 142 | 0,280 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,23 ± 0,37 | 1,13 ± 0,29 | 1,02 ± 0,09 | 142 | 0,255 |
| МАУ, мг/л | 12,00 [4,50; 18,95] | 10,00 [3,60; 15,00] | 4,05 | 142 | 0,2741 |
| СКФ, мл/мин × 1,78 м ² | 76,37 ± 16,37 | 72,70 ± 17,85 | 77,50 ± 6,36 | 142 | 0,501 |

Примечание: * – для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона; для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), критерий ANOVA для сравнения трех групп; ¹ – для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1;Q3]) использовали критерий Kruskal Wallis Test.

При классическом фенотипе при генотипе G/G варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) статистически значимо было выше САД ($159,8 \pm 21,1$) мм рт. ст.) по сравнению с генотипом C/G ($152,1 \pm 21,3$) мм рт. ст.) и C/C ($148,6 \pm 21,4$) мм рт. ст.) ($p = 0,005$) и ДАД ($95,2 \pm 7,6$) мм рт. ст., ($92,3 \pm 11,4$) мм рт. ст. (C/G) и ($90,7 \pm 11,7$) мм рт. ст. (C/C), $p = 0,038$), и зарегистрированы выраженные нарушения липидного обмена: холестерин общий ($6,24 \pm 1,58$) ммоль/л (генотип G/G), ($6,09 \pm 2,47$) ммоль/л (генотип C/G) и ($5,70 \pm 1,32$) ммоль/л (генотип C/C) ($p = 0,004$); триглицериды $1,72$ [1,50; 2,80] ммоль/л (генотип G/G), $1,74$ [1,46; 2,53] ммоль/л (генотип C/G) и $1,70$ [1,22; 2,40] ммоль/л (генотип C/C) ($p = 0,037$) и ХС ЛНП ($3,59 \pm 1,39$) ммоль/л (генотип G/G), ($3,26 \pm 0,94$) ммоль/л (генотип C/G), ($3,17 \pm 0,84$) ммоль/л (генотип C/C) ($p = 0,030$) (Таблица 26).

Таблица 26 – Клинические параметры в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) при классическом фенотипе

| Показатель | <i>PPARG</i> rs1801282 | | | n | p |
|------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----|------------------|
| | C/C, n = 694 | C/G, n = 236 | G/G, n = 25 | | |
| Мужчины, n (%) | 147 (21,2) | 50 (21,2) | 6 (24,0) | 203 | $\chi^2 = 0,115$ |
| Женщины, n (%) | 547 (78,8) | 186 (78,8) | 19 (76,0) | 752 | 0,944 |
| ИМТ, кг/м ² | $33,59 \pm 5,93$ | $34,41 \pm 6,09$ | $35,31 \pm 6,44$ | 955 | 0,093 |
| САД, мм рт ст | $148,62 \pm 21,41$ | $152,13 \pm 21,34$ | $159,82 \pm 21,11$ | 955 | 0,005 |
| ДАД, мм рт ст | $90,71 \pm 11,74$ | $92,32 \pm 11,43$ | $95,20 \pm 7,63$ | | 0,038 |
| С-пептид, пмоль/л | 598,00 [403,00; 841,25] | 568,00 [370,75; 807,50] | 541,00 [311,00; 835,50] | 955 | 0,319 |
| НОМА-IR | 2,77 [2,10; 3,78] | 2,78 [2,04; 3,77] | 2,54 [2,09; 3,90] | 785 | 0,7891 |
| НОМА-В | 24,00 [14,61; 42,71] | 23,14 [14,20; 38,13] | 28,63 [12,34; 52,86] | 785 | 0,7411 |
| НbA1c, % | $8,76 \pm 2,15$ | $8,80 \pm 1,98$ | $9,49 \pm 1,98$ | 955 | 0,236 |
| Холестерин, ммоль/л | $5,70 \pm 1,32$ | $6,09 \pm 2,47$ | $6,24 \pm 1,58$ | 955 | 0,004 |
| Триглицериды, ммоль/л | $1,70$ [1,22; 2,40] | $1,74$ [1,46; 2,53] | $1,72$ [1,50; 2,80] | 955 | 0,037 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | $3,17 \pm 0,84$ | $3,26 \pm 0,94$ | $3,59 \pm 1,39$ | 955 | 0,030* |
| ХС ЛВП, ммоль/л | $1,19 \pm 0,35$ | $1,19 \pm 0,33$ | $1,18 \pm 0,37$ | 955 | 0,994 |

Продолжение Таблицы 26

| Показатель | <i>PPARG</i> rs1801282 | | | n | p |
|---|------------------------|---------------------|---------------------|-----|--------|
| | C/C, n = 694 | C/G, n = 236 | G/G, n = 25 | | |
| МАУ, мг/л | 10,00 [4,70; 20,00] | 12,40 [5,00; 23,05] | 10,80 [5,60; 37,85] | 955 | 0,4641 |
| СКФ, мл/мин × 1,78 м ² | 75,98 ± 17,91 | 74,42 ± 16,67 | 71,65 ± 13,61 | 955 | 0,270 |
| Примечание: * – для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона; для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), критерий ANOVA для сравнения трех групп; ¹ – для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1;Q3]) использовали критерий Kruskal Wallis Test. | | | | | |

В группе инсулинорезистентного фенотипа, протективный в отношении риска диабета генотип G/G варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) был ассоциирован с достоверно более низким уровнем HbA1c (6,70±0,35%) по сравнению с генотипами C/G и C/C (8,06 ± 1,61) % и (8,51 ± 1,82) % соответственно, p = 0,044), высоким уровнем ХС ЛВП (1,50 ± 0,32) ммоль/л против (1,11 ± 0,26) ммоль/л и (1,24 ± 0,39) ммоль/л соответственно, p = 0,043) (Таблица 27).

Таблица 27 – Клинические параметры в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) при инсулинорезистентном фенотипе

| Показатель | <i>PPARG</i> rs1801282 | | | n | p |
|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----|---------------------------|
| | C/C, n = 113 | C/G, n = 37 | G/G, n = 4 | | |
| Мужчины, n (%) | 39 (34,5) | 13 (35,1) | 1 (25,0) | 53 | $\chi^2 = 0,166$ |
| Женщины, n (%) | 74 (65,5) | 24 (64,9) | 3 (75,0) | 101 | 0,920 |
| ИМТ, кг/м ² | 38,75 ± 7,68 | 36,52 ± 6,73 | 42,00 ± 8,16 | 154 | 0,179 |
| САД, мм рт ст | 153,43 ± 20,82 | 151,21 ± 22,72 | 177,54 ± 20,62 | 154 | 0,066 |
| ДАД, мм рт ст | 95,32 ± 11,83 | 92,71 ± 12,44 | 105,00 ± 12,92 | | 0,125 |
| АГ, n (%) | 96 (85,0) | 31 (83,8) | 4 (100,0) | 131 | $\chi^2 = 0,751$ 0,687 |
| С-пептид, пмоль/л | 1 880,70 [1 773,80; 1 965,55] | 1 848,40 [1 800,00; 1 922,10] | 1 853,75 [1 788,35; 1 919,60] | 154 | 0,997 |
| НОМА-IR | 6,78 [5,84; 8,13] | 7,17 [5,64; 9,87] | 10,09 [5,25; 17,65] | 154 | 0,612 |

Продолжение Таблицы 27

| Показатель | <i>PPARG</i> rs1801282 | | | n | p |
|---|------------------------|----------------------|----------------------|-----|--------|
| | C/C, n = 113 | C/G, n = 37 | G/G, n = 4 | | |
| НОМА-В | 65,23 [48,00; 105,24] | 62,46 [42,47; 94,42] | 49,81 [32,27; 61,46] | 154 | 0,094 |
| НbA1c, % | 8,51 ± 1,82 | 8,06 ± 1,61 | 6,70 ± 0,35 | 154 | 0,044 |
| Холестерин, ммоль/л | 6,05 ± 1,56 | 5,79 ± 1,24 | 5,27 ± 1,23 | 154 | 0,429 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,73 [1,34; 2,75] | 1,70 [1,32; 2,48] | 1,44 [0,81; 1,68] | 154 | 0,1781 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,48 ± 1,06 | 3,04 ± 0,67 | 3,40 ± 1,96 | 154 | 0,078 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,24 ± 0,39 | 1,11 ± 0,26 | 1,50 ± 0,32 | 154 | 0,043 |
| МАУ, мг/л | 11,20 [4,35; 21,40] | 14,10 [5,00; 19,15] | 8,40 [3,30; 16,13] | 154 | 0,8671 |
| СКФ, мл/мин × 1,78 м ² | 76,37 ± 15,38 | 72,55 ± 15,71 | 59,25 ± 12,65 | 154 | 0,053 |
| Примечание: * – для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона; для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), критерий ANOVA для сравнения трех групп; ¹ – для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]), использовали критерий Kruskal Wallis Test. | | | | | |

Таким образом, наличие протективного в отношении риска СД2 генотипа G/G варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) в группе классического фенотипа было ассоциировано с более высокими цифрами АД и более выраженными нарушениями липидного обмена. В группе инсулинопенического фенотипа протективный генотип G/G варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) встречался всего у 5 % мужчин, а в группе инсулинорезистентного фенотипа был ассоциирован с менее выраженными нарушениями углеводного и липидного обменов.

Анализ клинических и лабораторных параметров в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) показал, что при генотипе T/T, ассоциированном с СД2, при инсулинопеническом фенотипе достоверно выше был уровень триглицеридов 2,41 [1,40; 3,78] ммоль/л, генотипе C/C (1,98 [1,65; 2,82] ммоль/л) и генотипе C/T (1,58 [1,07; 2,09] ммоль/л) (p = 0,005) (Таблица 28).

Таблица 28 – Клинические параметры в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) при инсулинопеническом фенотипе сахарного диабета 2 типа

| Показатель | <i>KCNJ11</i> rs5219 | | | n | p |
|---|---------------------------|---------------------------|--------------------------|-----|------------------|
| | C/C, n = 44 | C/T, n = 54 | T/T, n = 15 | | |
| Мужчины, n (%) | 12 (27,3) | 17 (31,5) | 6 (40,0) | 35 | $\chi^2 = 0,860$ |
| Женщины, n (%) | 32 (72,7) | 37 (68,5) | 9 (60,0) | 78 | 0,651 |
| ИМТ, кг/м ² | 30,23 ± 6,17 | 31,91 ± 7,15 | 31,42 ± 7,22 | 113 | 0,469 |
| САД, мм рт ст | 143,22 ± 20,54 | 144,80 ± 23,51 | 149,31 ± 24,92 | 113 | 0,662 |
| ДАД, мм рт ст | 88,34 ± 11,54 | 87,53 ± 13,30 | 92,33 ± 12,94 | | 0,421 |
| С-пептид, пмоль/л | 100,00 [33,03; 200,00] | 126,00 [59,00; 182,50] | 80,00 [54,00; 173,00] | 113 | 0,578 |
| НОМА-IR | 2,68 [0,78; 4,17] | 1,06 [0,50; 4,55] | 0,83 [0,78; 7,84] | 38 | 0,6671 |
| НОМА-B | 17,37 [6,65; 44,43] | 13,40 [6,30; 28,33] | 3,46 [0,67; 26,80] | 38 | 0,2521 |
| НbA1c, % | 10,32 ± 2,97 | 9,48 ± 2,12 | 10,0 ± 2,72 | 113 | 0,277 |
| Холестерин, ммоль/л | 5,85 ± 1,25 | 5,73 ± 1,09 | 5,79 ± 1,44 | 113 | 0,879 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,98 [1,65; 2,82] | 1,58 [1,07; 2,09] | 2,41 [1,40; 3,78] | 113 | 0,005 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,33 ± 1,12 | 3,54 ± 2,56 | 3,21 ± 0,79 | 113 | 0,776 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,13 ± 0,25 | 1,21 ± 0,38 | 1,16 ± 0,34 | 113 | 0,540 |
| МАУ, мг/л | 8,25 [3,68; 16,58] | 12,25 [7,23; 18,60] | 10,00 [4,50; 73,70] | 113 | 0,3521 |
| СКФ, мл/мин × 1,78 м ² | 76,15 ± 17,17 | 74,22 ± 17,11 | 85,32 ± 18,95 | 113 | 0,094 |
| Примечание: * – для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона; для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), критерий ANOVA для сравнения трех групп; ¹ – для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]), использовали критерий Kruskal Wallis Test. | | | | | |

При классическом фенотипе выявлены более низкие значения НbA1c при генотипе Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) (8,37 ± 2,11) % по сравнению с генотипом С/Т (8,88 ± 2,11) и генотипом С/С (9,00 ± 2,07) (p = 0,012) (Таблица 29), что подтверждает, что аллель риска Т варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) может быть ассоциирована с более лучшим ответом на терапию СМ, учитывая их частое

назначение при СД2, кроме того при классическом фенотипе зарегистрирована значимо более высокая частота ИБС (30 %) у носителей генотипа Т/Т по сравнению с генотипами С/Т (20 %) и С/С (18 %) ($\chi^2 = 6,902$, $p = 0,032$) (Таблица 29).

Таблица 29 – Клинические параметры в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) при классическом фенотипе сахарного диабета 2 типа

| Показатель | <i>KCNJ11</i> rs5219 | | | n | p |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----|---------------------------|
| | C/C, n = 298 | C/T, n = 375 | T/T, n = 99 | | |
| Мужчины, n (%) | 59 (19,8) | 76 (20,3) | 75 (24,2) | 159 | $\chi^2 = 0,946$ |
| Женщины, n (%) | 239 (80,2) | 299 (79,7) | 24 (75,8) | 613 | 0,623 |
| ИМТ, кг/м ² | 33,87 ± 5,87 | 33,59 ± 6,01 | 33,96 ± 6,12 | 772 | 0,776 |
| САД, мм рт. ст. | 152,53 ± 22,28 | 149,73 ± 21,24 | 153,99 ± 20,53 | 772 | 0,107 |
| ДАД, мм рт. ст. | 91,85 ± 11,67 | 91,71 ± 12,18 | 94,51 ± 10,85 | | 0,099 |
| АГ, n (%) | 249 (83,6) | 295 (78,7) | 87 (87,9) | 631 | $\chi^2 = 5,531$ 0,063 |
| С-пептид, пмоль/л | 563,50 [373,75; 805,25] | 585,00 [394,00; 832,00] | 599,00 [379,00; 851,00] | 772 | 0,476 |
| НОМА-IR | 2,96 [2,27; 3,91] | 2,76 [2,07; 3,72] | 2,78 [2,18; 3,73] | 614 | 0,0681 |
| НОМА-B | 23,64 [15,50; 45,52] | 27,58 [17,20; 52,80] | 25,97 [14,65; 52,00] | 614 | 0,2151 |
| НbA1c, % | 9,00 ± 2,07 | 8,88 ± 2,11 | 8,37 ± 2,11 | 772 | 0,012* |
| Холестерин, ммоль/л | 5,88 ± 2,19 | 5,67 ± 1,33 | 5,96 ± 1,60 | 772 | 0,160 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,70 [1,24; 2,38] | 1,70 [1,36; 2,42] | 1,74 [1,24; 2,63] | 772 | 0,138 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,15 ± 0,78 | 3,19 ± 0,93 | 3,20 ± 0,76 | 772 | 0,760 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,18 ± 0,32 | 1,19 ± 0,38 | 1,19 ± 0,31 | 772 | 0,875 |
| МАУ, мг/л | 10,05 [4,68; 18,10] | 11,20 [4,40; 20,20] | 9,10 [5,00; 15,00] | 772 | 0,6841 |
| СКФ, мл/мин×1,78м ² | 75,66 ± 16,97 | 75,97 ± 18,39 | 75,15 ± 16,46 | 772 | 0,913 |

Примечание: * – для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона; для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD)), критерий ANOVA для сравнения трех групп; ¹ – для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1;Q3]), использовали критерий Kruskal Wallis Test.

При инсулинорезистентном фенотипе выявленные взаимосвязи между генотипами варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) с клиническими и лабораторными параметрами в группах классического и инсулинопенического фенотипов не обнаружены, однако были установлены статистически значимые различия по уровню ДАД при наличии генотипа С/С варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) ($97,66 \pm 12,33$) мм рт. ст., при генотипе С/Т ($91,02 \pm 12,18$) мм рт. ст.) и генотипе Т/Т ($96,05 \pm 9,37$) мм рт. ст.) ($p = 0,018$) (см. Таблицу 29) и частотой нефропатии при генотипе С/С 40,4 %, генотипе С/Т – 18,5 %, и генотипе Т/Т – 42,1 % ($\chi^2 = 7,000$, 0,030) (Таблица 30).

Таблица 30 – Клинические параметры в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) при инсулинорезистентном фенотипе сахарного диабета 2 типа

| Показатель | <i>KCNJ11</i> rs5219 | | | n | p |
|--------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----|----------------|
| | С/С, n = 47 | С/Т, n = 54 | Т/Т, n = 19 | | |
| Мужчины, n (%) | 19 (40,4) | 19 (35,2) | 4 (21,1) | 42 | $\chi^2=2,234$ |
| Женщины, n (%) | 28 (59,6) | 35 (64,8) | 15 (78,9) | 78 | 0,327 |
| ИМТ, кг/м ² | $38,9 \pm 6,9$ | $38,1 \pm 7,1$ | $41,8 \pm 9,3$ | 120 | 0,166 |
| САД, мм рт. ст. | $156,49 \pm 23,35$ | $148,24 \pm 19,06$ | $157,37 \pm 22,75$ | 120 | 0,100 |
| ДАД, мм рт. ст. | $97,66 \pm 12,33$ | $91,02 \pm 12,18$ | $96,05 \pm 9,37$ | | 0,018 |
| С-пептид, пмоль/л | 1 894,10 [1 792,50; 1 933,04] | 1 889,20 [1 799,13; 1 929,35] | 1 800,00 [1 780,50; 1 924,10] | 120 | 0,859 |
| НОМА-IR | 6,75 [5,76; 8,09] | 6,80 [5,93; 8,60] | 6,78 [4,90; 8,14] | 120 | 0,488 |
| НОМА-В | 73,82 [48,10; 115,00] | 68,81 [45,03; 104,04] | 85,33 [39,76; 117,00] | 120 | 0,876 |
| НbA1c, % | $8,05 \pm 1,73$ | $8,69 \pm 1,69$ | $8,14 \pm 1,65$ | 120 | 0,151 |
| Холестерин, ммоль/л | $6,13 \pm 1,59$ | $6,02 \pm 1,47$ | $6,24 \pm 1,65$ | 120 | 0,858 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,71 [1,26; 2,61] | 1,79 [1,50; 3,17] | 1,70 [1,19; 2,87] | 120 | 0,421 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | $3,42 \pm 1,05$ | $3,34 \pm 0,91$ | $3,52 \pm 1,24$ | 120 | 0,780 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | $1,27 \pm 0,39$ | $1,18 \pm 0,30$ | $1,29 \pm 0,54$ | 120 | 0,404 |

Продолжение Таблицы 30

| Показатель | <i>KCNJ11</i> rs5219 | | | n | p |
|---|----------------------|---------------------|---------------------|-----|--------|
| | C/C, n = 47 | C/T, n = 54 | T/T, n = 19 | | |
| МАУ, мг/л | 13,80 [4,00; 21,60] | 10,00 [4,90; 15,28] | 14,10 [3,90; 18,80] | 120 | 0,9161 |
| СКФ, мл/мин × 1,78 м ² | 73,33 ± 15,34 | 76,63 ± 13,01 | 73,05 ± 16,10 | 120 | 0,446 |
| Примечание: * – для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона; для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), критерий ANOVA для сравнения трех групп; ¹ – для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]), использовали критерий Kruskal Wallis Test. | | | | | |

Таким образом, установлено, что при генотипе T/T варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) в группе инсулинопенического фенотипа более высокие уровни триглицеридов и при инсулинорезистентном фенотипе выше ДАД и частота нефропатии.

Достоверных различий клинических и лабораторных параметров при инсулинопеническом фенотипе при различных генотипах варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) не установлено (Таблица 31).

Таблица 31 – Клинические параметры в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) при инсулинопеническом фенотипе сахарного диабета 2 типа

| Показатель | <i>ABCC8</i> rs757110 | | | n | p |
|------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-----|------------------|
| | G/G, n = 19 | G/T, n = 71 | T/T, n = 52 | | |
| Мужчины, n (%) | 7 (36,8) | 22 (31,0) | 11 (21,2) | 40 | $\chi^2 = 2,250$ |
| Женщины, n (%) | 12 (63,2) | 49 (69,0) | 41 (78,8) | 102 | |
| ИМТ, кг/м ² | 29,91 ± 5,92 | 32,07 ± 7,16 | 30,91 ± 6,64 | 142 | 0,394 |
| САД, мм рт. ст. | 146,31 ± 28,53 | 146,10 ± 21,43 | 144,23 ± 20,60 | 142 | 0,887 |
| ДАД, мм рт. ст. | 90,33 ± 13,62 | 89,02 ± 12,44 | 88,41 ± 12,33 | | 0,851 |
| С-пептид, пмоль/л | 80,00 [33,00; 170,00] | 122,00 [60,00; 190,00] | 102,00 [33,03; 200,00] | 142 | 0,452 |
| НОМА-IR | 1,76 [0,85; 11,24] | 2,54 [0,65; 6,05] | 1,86 [0,56; 5,51] | 62 | 0,8631 |
| НОМА-B | 5,66 [2,00; 27,65] | 16,90 [6,31; 31,42] | 16,08 [6,11; 36,00] | 62 | 0,4751 |

Продолжение Таблицы 31

| Показатель | <i>ABCC8</i> rs757110 | | | n | p |
|---|-----------------------|---------------------|--------------------|-----|--------|
| | G/G, n = 19 | G/T, n = 71 | T/T, n = 52 | | |
| НьА1с, % | 9,85 ± 2,72 | 9,13 ± 2,15 | 10,20 ± 2,85 | 142 | 0,063 |
| Холестерин, ммоль/л | 5,91 ± 1,06 | 6,06 ± 1,44 | 5,71 ± 1,23 | 142 | 0,338 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,770 [1,40; 3,43] | 1,70 [1,36; 2,51] | 1,73 [1,55; 2,73] | 142 | 0,506 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,36 ± 0,91 | 3,47 ± 2,30 | 3,46 ± 1,11 | 142 | 0,971 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,16 ± 0,32 | 1,26 ± 0,39 | 1,14 ± 0,29 | 142 | 0,154 |
| МАУ, мг/л | 12,30 [4,80; 16,00] | 11,00 [4,80; 18,50] | 9,00 [3,30; 17,13] | 142 | 0,7341 |
| СКФ, мл/мин × 1,78 м ² | 79,83 ± 13,49 | 73,28 ± 16,36 | 76,62 ± 18,02 | 142 | 0,254 |
| Примечание. * – для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона; для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), критерий ANOVA для сравнения трех групп; ¹ – для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]) использовали критерий Kruskal Wallis Test.. | | | | | |

В группе классического фенотипа выявлены статистически значимые различия между генотипами варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) и уровнем холестерина общего при генотипе T/T (5,92 ± 2,20) ммоль/л), генотипе G/G (6,06 ± 1,49) ммоль/л) и генотипе G/T (5,68 ± 1,27) ммоль/л) (p = 0,029) (Таблица 32).

Таблица 32 – Клинические параметры в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) при классическом фенотипе сахарного диабета 2 типа

| Показатель | <i>ABCC8</i> rs757110 | | | n | p |
|------------------------|-----------------------|--------------|--------------|-----|----------------|
| | G/G, n = 137 | T/G, n = 478 | T/T, n = 341 | | |
| Мужчины, n (%) | 33 (24,1) | 100 (20,9) | 71 (20,8) | 204 | $\chi^2=0,721$ |
| Женщины, n (%) | 104 (75,9) | 378 (79,1) | 270 (79,3) | 752 | 0,697 |
| ИМТ, кг/м ² | 33,35 ± 5,60 | 33,64 ± 5,98 | 34,31 ± 6,10 | 956 | 0,170 |

Продолжение Таблицы 32

| Показатель | <i>ABCC8</i> rs757110 | | | n | p |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----|--------|
| | G/G, n = 137 | T/G, n = 478 | T/T, n = 341 | | |
| САД, мм рт. ст. | 148,90 ± 21,11 | 148,70 ± 21,64 | 151,81 ± 21,10 | 956 | 0,101 |
| ДАД, мм рт. ст. | 92,52 ± 10,92 | 90,93 ± 11,82 | 91,32 ± 11,54 | | |
| С-пептид, пмоль/л | 590,00 [379,50; 817,50] | 591,00 [406,75; 836,50] | 569,00 [383,50; 835,50] | 956 | 0,754 |
| НОМА-IR | 2,70 [2,12; 3,50] | 2,64 [2,04; 3,52] | 3,01 [2,27; 4,22] | 786 | 0,0021 |
| НОМА-В | 22,24 [14,05; 42,41] | 24,72 [14,78; 46,34] | 23,40 [14,61; 38,34] | 786 | 0,7411 |
| НbA1c, % | 8,81 ± 2,09 | 8,81 ± 2,13 | 8,76 ± 2,09 | 956 | 0,930 |
| Холестерин, ммоль/л | 6,06 ± 1,49 | 5,68 ± 1,27 | 5,92 ± 2,20 | 956 | 0,029 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,86 [1,24; 2,77] | 1,70 [1,35; 2,39] | 1,70 [1,24; 2,41] | 956 | 0,292 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,25 ± 0,90 | 3,18 ± 0,88 | 3,23 ± 0,86 | 956 | 0,546 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,17 ± 0,31 | 1,18 ± 0,36 | 1,20 ± 0,35 | 956 | 0,638 |
| МАУ, мг/л | 10,00 [4,5; 27,75] | 11,70 [5,00; 22,00] | 9,80 [4,55; 15,55] | 956 | 0,3001 |
| СКФ, мл/мин × 1,78 м ² | 76,76 ± 19,50 | 75,96 ± 17,41 | 74,00 ± 16,93 | 956 | 0,281 |
| Примечание: * – для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона; для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), критерий ANOVA для сравнения трех групп; ¹ – для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1;Q3]) использовали критерий Kruskal Wallis Test. | | | | | |

В группе инсулинорезистентного фенотипа, также как и при инсулинопеническом фенотипе статистически значимых различий клинических и лабораторных параметров при различных генотипах варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) не выявлено (Таблица 33).

Таблица 33 – Клинические параметры в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) при инсулинорезистентном фенотипе сахарного диабета 2 типа

| Показатель | <i>ABCC8</i> rs757110 | | | n | p |
|----------------|-----------------------|-------------|-------------|-----|------------------|
| | G/G, n = 28 | T/G, n = 65 | T/T, n = 61 | | |
| Мужчины, n (%) | 7 (25,0) | 23 (35,4) | 23 (37,7) | 53 | $\chi^2 = 1,419$ |
| Женщины, n (%) | 21 (75,0) | 42 (64,6) | 38 (62,3) | 101 | 0,492 |

Продолжение Таблицы 33

| Показатель | ABCC8 rs757110 | | | n | p |
|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----|--------|
| | G/G, n = 28 | T/G, n = 65 | T/T, n = 61 | | |
| ИМТ, кг/м ² | 40,77 ± 9,11 | 37,10 ± 7,05 | 38,44 ± 7,01 | 154 | 0,095 |
| САД, мм рт. ст. | 153,21 ± 24,16 | 151,54 ± 20,54 | 155,67 ± 21,39 | 154 | 0,561 |
| ДАД, мм рт. ст. | 95,18 ± 11,18 | 92,69 ± 12,25 | 97,21 ± 11,99 | | 0,108 |
| С-пептид, пмоль/л | 1 841,90 [1 792,50; 1 923,85] | 1 835,40 [1 773,80; 1 928,60] | 1 894,10 [1 800,00; 2 000,00] | 154 | 0,361 |
| НОМА-IR | 6,78 [5,47; 8,80] | 7,56 [5,94; 9,92] | 6,75 [5,74; 8,07] | 154 | 0,098 |
| НОМА-B | 63,84 [41,08; 110,38] | 61,82 [44,28; 98,09] | 69,45 [49,15; 104,44] | 154 | 0,470 |
| НbA1c, % | 8,59 ± 2,07 | 8,47 ± 1,81 | 8,13 ± 1,58 | 154 | 0,413 |
| Холестерин, ммоль/л | 6,06 ± 1,63 | 5,99 ± 1,53 | 5,91 ± 1,40 | 154 | 0,907 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,84 [1,53; 2,92] | 1,73 [1,35; 2,85] | 1,70 [1,21; 2,51] | 154 | 0,333 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,26 ± 1,06 | 3,30 ± 0,94 | 3,50 ± 1,08 | 154 | 0,448 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,11 ± 0,24 | 1,19 ± 0,32 | 1,29 ± 0,43 | 154 | 0,065 |
| МАУ, мг/л | 13,95 [5,05; 17,85] | 10,10 [4,90; 25,75] | 10,40 [3,80; 18,65] | 154 | 0,9511 |
| СКФ, мл/мин × 1,78 м ² | 74,29 ± 13,73 | 77,11 ± 15,22 | 73,10 ± 16,76 | 154 | 0,343 |
| Примечание: * – для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона; для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), критерий ANOVA для сравнения трех групп; ¹ – для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]), использовали критерий Kruskal Wallis Test. | | | | | |

Таким образом, аллель риска G и генотип G/G варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) были ассоциированы в группе классического фенотипа с более высоким уровнем холестерина общего, статистически значимых различий клинических и лабораторных параметров при различных генотипах *ABCC8* (rs757110) при инсулинорезистентном и инсулинопеническом фенотипах не выявлено.

Проведённое исследование генотип – фенотип определило клинические и метаболические особенности у носителей различных генотипов изученных генов в зависимости от фенотипа. Генотип Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) при классическом и инсулинорезистентном фенотипах был ассоциирован с более высокими показателями ХС ЛВП, а при инсулинопеническом фенотипе с высоким уровнем триглицеридов и МАУ. Протективный генотип G/G варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) при инсулинорезистентном фенотипе характеризовался менее выраженными нарушениями углеводного и липидного обменов. Аллель Т и генотип Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219), ассоциированного с СД2, с более высокими уровнями САД, в группе классического фенотипа высокой частотой ИБС, а в группе инсулинопенического фенотипа высоким уровнем триглицеридов и при инсулинорезистентном фенотипе выявлены достоверные различия между генотипами и частотой нефропатии, ДАД. Аллель риска G и генотип G/G варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) были ассоциированы в группе классического фенотипа с более высоким уровнем общего холестерина. Выявленные ассоциации подтверждают влияние генетических факторов на клинические особенности фенотипов СД2 и будут использованы для анализа фармакогенетики сахароснижающей терапии при различных фенотипах СД2.

3.3 Выявление основных факторов риска отдаленных фатальных исходов у больных сахарным диабетом 2 типа при различных клинических фенотипах

Проспективная часть исследования включала изучение основных причин смерти по данным свидетельств о смерти МИАЦ. В анализ были включены данные по 2 506 пациентам (89,4 % от включенных в исследование). Летальный исход зарегистрирован у 592 пациентов (23,6 %) и 1 914 пациентов были живы. (76,4 %). Длительность наблюдения составила $(6,30 \pm 2,53)$ года. Средняя продолжительность жизни составила $(66,31 \pm 6,48)$ года. Длительность СД2 от

момента установления диагноза ($15,99 \pm 7,49$) года.

Статистически значимых различий по частоте случаев смерти при различных клинических фенотипах не выявлено. Было установлено, что пациенты с инсулинорезистентным фенотипом имели достоверно меньшую длительность диабета на момент смерти ($12,28 \pm 5,54$) года, по сравнению с группой умерших с классическим ($16,44 \pm 7,70$) года и инсулинопеническим фенотипом ($16,49 \pm 6,75$) года ($p < 0,001$), однако продолжительность жизни достоверно не различались, что вероятно обусловлено более поздним развитием СД2 при инсулинорезистентном фенотипе (Таблица 34).

Таблица 34 – Частота фатальных событий, длительности заболевания и продолжительности жизни больных сахарным диабетом 2 типа при различных клинических фенотипах

| Параметр | Инсулино- пенический | Классический | Инсулино- резистентный | p |
|---|-------------------------|------------------|---------------------------|---------------------------|
| | n = 293 | n = 1915 | n = 298 | |
| Продолжительность жизни, лет | $64,99 \pm 7,61$ | $66,56 \pm 6,36$ | $66,05 \pm 5,84$ | 0,316 |
| Длительность СД2, лет | $16,49 \pm 6,75$ | $16,44 \pm 7,70$ | $12,28 \pm 5,54$ | $< 0,001^*$ |
| Длительность наблюдения, лет | $6,64 \pm 2,55$ | $6,19 \pm 2,49$ | $6,70 \pm 2,77$ | 0,094 |
| Частота случаев смерти, n (%) | 72 (24,6) | 455 (23,8) | 65 (21,8) | $\chi^2 = 0,708$ 0,702 |
| Примечание. * – данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), критерий ANOVA; для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона. | | | | |

Анализ основных причин смерти установил, что ведущей причиной смерти больных СД2, независимо от клинического фенотипа были ССЗ (n = 378) 63,8 %, что согласуется с данными литературы [211] (Таблица 35). Достоверных различий развития фатального события в зависимости от фенотипа СД2 не выявлено, что вероятно связано с небольшим количеством пациентов при распределении на фенотипы, в связи с чем, дальнейший анализ факторов риска развития фатальных событий проведен в общей группе больных СД2 (Таблица 35).

Таблица 35 – Частота основных причин смерти в зависимости фенотипа сахарного диабета 2 типа

| Параметр | Инсулинопенический, n = 72 (1) | Классический, n = 455 (2) | Инсулинорезистентный, n = 65 (3) | P тренда | P ₁₋₂ | P ₁₋₃ | P ₂₋₃ |
|--|--------------------------------------|---------------------------------|--|----------|------------------|------------------|------------------|
| ССЗ, n (%) | 51 (70,8) | 289 (63,5) | 38 (58,5) | 0,307 | 0,692 | 0,399 | 0,999 |
| – ХСН, n (%) | 25 (34,7) | 115 (25,3) | 15 (23,1) | 0,198 | 0,272 | 0,366 | 0,999 |
| – ОСН, n (%) | 13 (18,1) | 82 (18,0) | 16 (24,6) | 0,438 | 0,999 | 0,981 | 0,611 |
| – ИМ, n (%) | 3 (4,2) | 16 (3,5) | 0 | 0,286 | 0,783 | — | — |
| – ОНМК, n (%) | 5 (6,9) | 32 (7,0) | 2 (3,1) | 0,481 | 0,999 | 0,999 | 0,691 |
| Внезапная смерть, n (%) | 5 (6,9) | 43 (9,5) | 5 (7,7) | 0,733 | 0,999 | 0,999 | 0,999 |
| Онкология, n (%) | 4 (5,6) | 46 (10,1) | 7 (10,8) | 0,451 | 0,674 | 0,908 | 0,999 |
| COVID, n (%) | 2 (2,8) | 31 (6,8) | 7 (10,8) | 0,176 | 0,616 | 0,189 | 0,705 |
| ХПН (почечная недостаточность), n (%) | 4 (5,6) | 26 (5,7) | 0 | — | 0,957 | — | — |
| Гангрена, n (%) | 3 (4,2) | 8 (1,8) | 3 (4,6) | 0,206 | 0,636 | 0,999 | 0,470 |
| Заболевания печени, n (%) | 0 | 4 (0,9) | 2 (3,1) | 0,167 | — | 0,121 | — |
| Кома, n (%) | 0 | 3 (0,7) | 0 | — | — | — | — |
| Отек мозга, n (%) | 0 | 8 (1,8) | 1 (1,5) | 0,526 | — | — | 0,899 |
| Примечание. Метод множественного сравнения с поправкой Бонферрони. | | | | | | | |

При изучении ассоциации клинических и лабораторных параметров при первичном обследовании с наступлением фатального события было установлено, что в группе пациентов с фатальным событием от всех причин по сравнению с группой без фатального события пациенты были старше, имели большую длительность СД2, высокий уровень глюкозы натощак и HbA1c, САД, низкий уровень С-пептида и креатинина (Таблица 36).

Таблица 36 – Исходные клинические и лабораторные показатели у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от фатального события от всех причин

| Параметр | Группа без фатального события, n = 1 914 | Группа с фатальным событием, n = 592 | p |
|--|--|--------------------------------------|----------------|
| Мужчины, n (%) | 395 (20,6) | 172 (29,1) | $\chi^2=6,432$ |
| Женщины, n (%) | 1 519 (79,4) | 420 (70,9) | < 0,001 |
| Возраст, лет | 58,37 ± 6,90 | 59,94 ± 6,13 | < 0,001 |
| Длительность СД, лет | 7,44 ± 6,33 | 9,69 ± 6,94 | < 0,001 |
| Возраст выявления СД2, лет | 50,96 ± 8,28 | 50,34 ± 8,19 | 0,116 |
| Глюкоза крови натощак, ммоль/л | 8,53 ± 2,82 | 9,57 ± 3,46 | < 0,001 |
| HbA1c, % | 8,78 ± 2,10 | 9,72 ± 2,29 | < 0,001 |
| САД, мм рт ст | 148,41 ± 21,14 | 151,54 ± 22,32 | 0,002 |
| ДАД, мм рт ст | 89,89 ± 12,11 | 90,90 ± 12,00 | 0,076 |
| Креатинин, мкмоль/л | 80,23 ± 15,35 | 84,52 ± 17,94 | < 0,001 |
| НОМА-IR, ед | 3,02 [2,07; 4,85] | 3,08 [2,20; 5,34] | 0,233 |
| С-пептид, пмоль/л | 552,50 [337,75; 869,00] | 480,00 [285,00; 818,50] | < 0,001 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,89 ± 1,63 | 5,82 ± 1,28 | 0,399 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,70 [1,36; 2,55] | 1,70 [1,42; 2,59] | 0,688 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,20 ± 0,38 | 1,18 ± 0,32 | 0,199 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,26 ± 1,10 | 3,23 ± 0,90 | 0,511 |
| АЛТ, ЕД/л | 20,00 [17,00; 25,00] | 20,80 [17,00; 27,00] | 0,382 |
| АСТ, ЕД/л | 19,00 [16,70; 24,43] | 19,60 [16,92; 26,00] | 0,145 |
| Примечание. *– уровень статистической значимости, $p < 0,05$. для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона; для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), критерий Стьюдента для сравнения двух групп; для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]), критерий Mann – Whitne. | | | |

Впервые установлено, что в группе пациентов с фатальным событием от всех причин по сравнению с группой без фатального события пациенты чаще были носителями аллеля С и генотипов А/С и С/С варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212517) – 68,8 % против 59,8 % ($p = 0,021$) (Таблица 37).

Таблица 37 – Частота генотипов вариантов нуклеотидной последовательности генов *TCF7L2* (rs7903146) и *ATM* (11212517) у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от фатального события в отдаленном периоде

| Параметр | Группа больных СД2 без фатальных событий | Группа больных СД2 с фатальным событием (все причины) | p |
|--|---|---|---------------------------|
| | n = 1914 | n = 592 | |
| Ген <i>TCF7L2</i> (rs7903146): C/C vs C/T, T/T | n = 550 | n = 227 | $\chi^2 = 3,167$ 0,075 |
| | 257 (46,7) | 122 (53,7) | |
| | 293 (53,3) | 105 (46,3) | |
| Ген <i>ATM</i> (11212517): A/A vs A/C, C/C | n = 520 | n = 204 | $\chi^2 = 5,362$ 0,021 |
| | 162 (31,2) | 82 (40,2) | |
| | 358 (68,8) | 122 (59,8) | |
| Примечание. Сравнивали группы без фатального события и с фатальным событием, $p < 0,05$. Для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона. | | | |

С целью изучения ассоциации варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617) с ССЗ и их факторами риска дополнительно была сформирована группа из 157 человек (29 мужчин и 128 женщин) на монотерапии МФ, имеющих целевой уровень HbA1c (7% и менее). Частота аллеля С варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617), ассоциированного со снижением активности АМРК составила 0,39, генотип С/С определен у 30 (19 %) больных СД2, генотип А/А у 63 (40 %), генотип А/С у 64 (41 %). Не обнаружено статистически значимых различий по возрасту, длительности диабета, возрасту диагностики СД2, частоте АГ, ИМТ между генотипами варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617). Выявлен статистически значимо более

низкий уровень ХС ЛВП при генотипе С/С варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617) (Ме 1,12 [0,83; 1,74] ммоль/л, по сравнению с генотипом А/С (Ме 1,15 [1,04; 1,32] ммоль/л и генотипе А/А (Ме 1,28 [1,15; 1,42] ммоль/л, $p = 0,049$). Частота ИБС была достоверно выше при генотипе С/С варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617) и составила 19,7 %, при генотипе А/С у 12,2 %, при генотипе А/А 9,1 % ($p = 0,011$). Частота инфаркта миокарда при генотипе С/С варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617) была 13,4 %, при генотипе А/С – 2 % и при генотипе А/А – 3,9 % ($p = 0,001$). Таким образом, наличие генотипа С/С варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617), ассоциированного со снижением активности АМРК, было ассоциировано с низким уровнем ХС ЛВП, высокой частотой ИБС и инфаркта миокарда у больных СД2 с целевым уровне HbA1c.

Выявленные различия факторов риска наступления смерти у больных СД2 были подтверждены многофакторным регрессионным анализом Кокса. В модель были включены переменные: пол, длительность СД2, уровень HbA1c, САД, С-пептид, креатинин, генотипы вариантов нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146): С/С vs С/Т, Т/Т и гена *ATM* (rs11212517): А/А vs А/С, С/С), длительность наблюдения составила ($6,30 \pm 2,53$) года. Основными факторами риска фатального события (от всех причин) у больных СД2 являлись: длительность СД2 с каждым годом заболевания риск смерти от всех причин увеличивался на 4,3 % (ОР = 1,043, (1,023–1,064), $p < 0,001$), на каждый 1 % HbA1c на 13,1 % (ОР = 1,131, (1,067–1,198), $p < 0,001$), на каждый 1 мкмоль/л уровня креатинина на 1,3 % (ОР = 1,013, (1,005–1,021), $p = 0,002$), а наличие аллеля Т генотипов С/Т, Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146): С/С vs С/Т, Т/Т увеличивало риск наступления фатального события на 43,1 % (ОР = 1,431, (1,066–1,921), $p = 0,017$) и аллеля генотипов А/С, С/с варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (11212517): А/А vs А/С, С/С на 50,9 % (ОР = 1,509, (1,121–2,032), $p = 0,007$).

Группа пациентов, где причиной смерти были ССЗ отличалась старшим

возрастом, большей длительностью СД2 и высокими показателями глюкозы натощак ($9,69 \pm 3,55$) ммоль/л, против ($8,53 \pm 2,82$) ммоль/л, $p < 0,001$), более высокими значениями HbA1c, САД, креатинина, АСТ, низким уровнем С-пептида и не было установлено ассоциации сердечно-сосудистой смерти с уровнем холестерина, ХС ЛНП, ХС ЛВП и триглицеридов (Таблица 38).

Таблица 38 – Исходные клинические и лабораторные показатели у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от сердечно-сосудистой смерти

| Параметр | Без фатальных событий, n = 1 914 | Сердечно-сосудистая смерть, n = 378 | p |
|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---------|
| Мужчины, n (%) | 395 (20,6) | 106 (28,0) | 0,006 |
| Женщины, n (%) | 1519 (79,4) | 272 (72,0) | |
| Возраст, лет | $58,37 \pm 6,90$ | $60,02 \pm 6,17$ | < 0,001 |
| Длительность СД, лет | $7,44 \pm 6,33$ | $10,11 \pm 7,08$ | < 0,001 |
| Возраст выявления СД2, лет | $50,96 \pm 8,28$ | $50,026 \pm 8,11$ | 0,044 |
| Глюкоза крови натощак, ммоль/л | $8,53 \pm 2,82$ | $9,69 \pm 3,55$ | < 0,001 |
| HbA1c, % | $8,78 \pm 2,10$ | $9,81 \pm 2,30$ | < 0,001 |
| САД, мм рт. ст. | $148,41 \pm 21,14$ | $152,08 \pm 22,08$ | 0,002 |
| ДАД, мм рт. ст. | $89,89 \pm 12,11$ | $90,79 \pm 12,04$ | 0,191 |
| Креатинин, мкмоль/л | $80,23 \pm 15,35$ | $84,27 \pm 18,25$ | < 0,001 |
| НОМА-IR, ед | 3,02 [2,07; 4,85] | 3,08 [2,16; 5,07] | 0,453 |
| С-пептид, пмоль/л | 552,50 [337,75; 869,00] | 480,00 [285,75; 798,50] | 0,001 |
| Общий холестерин, ммоль/л | $5,89 \pm 1,63$ | $5,76 \pm 1,23$ | 0,161 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,70 [1,36; 2,55] | 1,70 [1,38; 2,39] | 0,350 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | $1,20 \pm 0,38$ | $1,19 \pm 0,33$ | 0,581 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | $3,26 \pm 1,10$ | $3,24 \pm 0,90$ | 0,741 |
| АЛТ, ЕД/л | 20,00 [17,00; 25,00] | 21,00 [17,00; 28,20] | 0,100 |
| АСТ, ЕД/л | 19,00 [16,70; 24,43] | 19,90 [17,00; 26,03] | 0,046 |

Продолжение Таблицы 38

| Параметр | Без фатальных событий, n = 1 914 | Сердечно-сосудистая смерть, n = 378 | p |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|---------|
| Сахароснижающая терапия: | | | |
| Инсулинотерапия, n (%) | 518 (27,1) | 229 (38,7) | < 0,001 |
| МФ, n (%) | 466 (24,3) | 128 (21,6) | 0,535 |
| СМ, n (%) | 198 (10,3) | 65 (11,0) | 0,157 |
| МФ + СМ, n (%) | 715 (37,3) | 151 (25,5) | < 0,001 |
| иДПП-4, n (%) | 7 (0,4) | 7 (1,2) | 0,065 |
| иДПП-4 + МФ, n (%) | 10 (0,5) | 12 (2,0) | 0,095 |
| Прием статинов, n (%) | 289 (15,1) | 74 (12,5) | 0,173 |
| Примечание. *– уровень статистической значимости, $p < 0,05$. для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона; для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), критерий Стьюдента для сравнения двух групп; для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]), критерий Mann – Whitne. | | | |

Таблица 39 – Частота генотипов вариантов нуклеотидной последовательности генов *TCF7L2* (rs7903146) и *ATM* (11212517) у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наступления сердечно-сосудистой смерти в отдаленном периоде

| Параметр | Группа больных СД2 без фатальных событий | Группа больных СД2 с фатальным событием от ССЗ | p |
|--|--|--|---------------------------|
| | n = 1 914 | n = 378 | |
| Ген <i>TCF7L2</i> (rs7903146): C/C vs C/T, T/T | n = 550 | n = 143 | $\chi^2 = 7,339$ 0,005 |
| | 257 (46,7) 293 (53,3) | 85 (59,4) 58 (40,6) | |
| Ген <i>ATM</i> (11212517): A/A vs A/C, C/C | n = 520 | n = 131 | $\chi^2 = 1,866$ 0,322 |
| | 162 (31,2) 358 (68,8) | 49 (37,4) 82 (62,6) | |
| Примечание. Сравнивали группы без фатального события и с фатальным событием, $p < 0,05$. Для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона. | | | |

Было установлено, что при наступлении сердечно-сосудистой смерти по сравнению с группой пациентов без фатального события, больные СД2 чаще были носителями аллеля Т и генотипов С/Т и Т/Т структурного варианта гена *TCF7L2* (rs7903146) (59,3 % против 46,7 %, $p = 0,005$) (см. Таблицу 39).

Выявленные различия факторов риска наступления сердечно-сосудистой смерти у больных СД2 были подтверждены многофакторным регрессионным анализом Кокса. В модель были включены переменные: пол, длительность СД2, уровень HbA1c, САД, С-пептид, креатинин, генотипы вариантов нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) – С/С vs С/Т, Т/Т и гена *ATM* (rs11212517) – А/А vs А/С, С/С, длительность наблюдения составила ($6,30 \pm 2,53$) года. При развитии смерти от ССЗ наиболее значимыми предикторами были HbA1c: риск фатального исхода увеличивался на каждый 1 % HbA1c на 12,9 % (ОР = 1,129, (1,050–1,213), $p = 0,001$), длительность диабета на каждый год заболевания СД2 увеличивала риск смерти на 4,1 % (ОР = 1,041, (1,014–1,068), $p = 0,002$), повышение уровня креатинина на каждый 1 мкмоль/л повышало риск смерти на 1,5 % (ОР = 1,015, (1,005–1,025, $p = 0,004$), наличие аллеля Т и генотипов С/Т и Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск смерти на 71,9 % (ОР = 1,719, (1,179–2,506, $p = 0,005$), а наличие аллеля С и генотипов А/С и С/С варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212517) на 53,9 % (ОР = 1,539, (1,058–2,240, $p = 0,024$).

Выявлены различия клинических и лабораторных параметров в зависимости от непосредственной причины смерти от ССЗ (Таблицы 40 и 41).

При внезапной смерти достоверные различия были только по более старшему возрасту, при ХСН по возрасту, большей длительности СД2, высоким исходным показателям глюкозы натощак и HbA1c, САД, креатинину, низкому уровню С-пептида. При острой сердечной недостаточности достоверные различия были по возрасту диагностики СД2 в более молодом возрасте, большей длительности СД2, высоким показателям глюкозы натощак и HbA1c (Таблицы 40 и 41) и наличию аллеля Т и генотипов С/Т и Т/Т гена *TCF7L2* (rs7903146) (Таблица 42); при ОНМК по большей длительности СД2, высоким показателям глюкозы натощак и HbA1c и креатинина (Таблицы 40 и 41).

Таблица 40 – Исходные клинические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от фатального события в отдаленном периоде и непосредственной причины сердечно-сосудистой смерти

| Параметр | Без фатальных событий | Смерть от ХСН | Смерть от ОСН | Внезапная смерть | Смерть от ОНМК |
|------------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | n = 1 915 | n = 155 | n = 111 | n = 53 | n = 39 |
| Мужчины, n (%) | 395 (20,6) | 47 (30,3) p = 0,018 | 32 (28,8) p = 0,110 | 9 (16,9) p = 0,321 | 14 (35,9) p = 0,046 |
| Возраст, лет | 58,37 ± 6,90 | 60,55 ± 5,95 p < 0,001 | 58,89 ± 6,33 p = 0,435 | 61,09 ± 7,06 p = 0,005 | 60,0 ± 5,29 p = 0,142 |
| Длительность СД, лет | 7,44 ± 6,33 | 10,2 ± 7,3 p < 0,001 | 10,05 ± 6,84 p < 0,001 | 8,87 ± 6,75 p = 0,105 | 10,38 ± 7,56 p = 0,004 |
| Возраст диагностики СД2, лет | 50,96 ± 8,28 | 50,38 ± 8,16 p = 0,405 | 48,99 ± 8,16 p = 0,015 | 52,62 ± 8,84 p = 0,149 | 49,62 ± 6,87 p = 0,316 |
| ИМТ, кг/м ² | 33,73 ± 6,21 | 33,43 ± 6,78 p = 0,572 | 33,99 ± 7,22 p = 0,669 | 34,13 ± 7,49 p = 0,645 | 34,53 ± 6,36 p = 0,427 |
| САД, мм рт. ст. | 148,4 ± 21,1 | 153,6 ± 22,4 p = 0,003 | 151,1 ± 24,0 p = 0,203 | 150,5 ± 20,9 p = 0,485 | 153,3 ± 24,2 p = 0,156 |
| ДАД, мм рт. ст. | 89,9 ± 12,1 | 91,8 ± 11,9 p = 0,062 | 90,4 ± 12,3 p = 0,694 | 89,15 ± 11,5 p = 0,659 | 90,9 ± 12,6 p = 0,600 |

Примечание. Сравнивали группы без фатального события и с фатальным событием, уровень статистической значимости $p < 0,05$; для категориальных параметров применялся критерий хи-квадрат Пирсона; для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), критерий Стьюдента для сравнения двух групп; для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3], критерий Mann – Whitney.

Таблица 41 – Исходные лабораторные показатели у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от фатального события в отдаленном периоде и непосредственной причины сердечно-сосудистой смерти

| Параметр | Без фатальных событий, n = 1 915 | Смерть от ХСН n = 155 | Смерть от ОСН n = 111 | Внезапная смерть n = 53 | Смерть от ОНМК n = 39 |
|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Глюкоза крови натощак, ммоль/л | 8,53 ± 2,82 | 9,99 ± 3,84 p < 0,001 | 9,70 ± 3,15 p < 0,001 | 8,57 ± 2,85 p = 0,919 | 9,52 ± 4,11 p = 0,031 |
| С-пептид, пмоль/л | 552,5 [337,80; 869,00] | 479,00 [280,0; 776,0] p = 0,007 | 450,0 [280,0; 854,0] p = 0,058 | 543,0 [356,5; 861,5] p = 0,902 | 503,0 [300,0; 847,0] p = 0,310 |
| НОМА-IR | 3,02 [2,07; 4,85] | 2,88 [2,21; 5,20] p = 0,691 | 3,39 [2,27; 5,96] p = 0,086 | 2,89 [1,94; 4,17] p = 0,343 | 3,03 [1,97; 4,66] p = 0,798 |
| НОМА-B | 24,00 [14,30; 46,60] | 27,5 [14,9; 55,6] p = 0,300 | 24,5 [13,1; 44,0] p = 0,421 | 20,8 [12,0; 42,4] p = 0,502 | 21,5 [13,7; 55,6] p = 0,766 |
| НbA1c, % | 8,50 [7,10; 10,20] | 10,0 [8,1; 11,6] p < 0,001 | 9,9 [7,7; 11,1] p < 0,001 | 9,0 [7,6; 11,0] p = 0,086 | 10,2 [7,9; 11,1] p = 0,004 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,60 [5,00; 6,66] | 5,50 [5,0; 6,40] p = 0,489 | 5,63 [5,0; 6,60] p = 0,822 | 5,60 [5,0; 6,4] p = 0,886 | 5,25 [4,67; 6,20] p = 0,075 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,70 [1,36; 2,55] | 1,70 [1,42; 2,39] p = 0,901 | 1,70 [1,32; 2,61] p = 0,658 | 1,70 [1,27; 2,28] p = 0,124 | 1,70 [1,22; 2,20] p = 0,295 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,06 [0,99; 1,31] | 1,05 [0,98; 1,30] p = 0,202 | 1,07 [1,0; 1,37] p = 0,727 | 1,08 [0,97; 1,37] p = 0,998 | 1,06 [0,97; 1,25] p = 0,634 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,01 [2,72; 3,44] | 3,02 [2,75; 3,43] p = 0,510 | 2,95 [2,70; 3,23] p = 0,418 | 3,11 [2,86; 3,58] p = 0,103 | 2,86 [2,59; 3,19] p = 0,054 |

Продолжение Таблицы 41

| Параметр | Без фатальных событий, n = 1 915 | Смерть от ХСН n = 155 | Смерть от ОСН n = 111 | Внезапная смерть n = 53 | Смерть от ОНМК n = 39 |
|--|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Креатинин, | 80,00 [70,50; 91,70] | 82,9 [72,0; 98,7] p = 0,003 | 77,0 [68,5; 96,0] p = 0,548 | 80,5 [71,0; 93,4] p = 0,295 | 86,0 [76,0; 94,0] p = 0,022 |
| Примечание. Сравнивали группы без фатального события и с фатальным событием, показателей, распределенных нормально (данные представлены среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD)); для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3], критерий Mann – Whitney. | | | | | |

Таблица 42 – Частота генотипов вариантов нуклеотидной последовательности генов *TCF7L2* (rs7903146) и *ATM* (11212517) у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от непосредственной причины сердечно-сосудистой смерти

| Параметр | Без фатальных событий | Сердечно-сосудистая смерть | Смерть от ХСН | Смерть от ОСН | Внезапная смерть | Смерть от ОНМК |
|--|--------------------------|---|---|---|--|---|
| N | 550 | 143 | 53 | 42 | 19 | 22 |
| Ген <i>TCF7L2</i> (rs7903146): C/C vs C/T, T/T | 257 (46,7) 293 (53,3) | 85 (59,4) 58 (40,6) $\chi^2 = 7,339$ p = 0,005 | 32 (60,4) 21 (39,6) $\chi^2 = 3,609$ p = 0,080 | 27 (64,3) 15 (35,7) $\chi^2 = 4,820$ p = 0,039 | 10 (52,6) 9 (47,4) $\chi^2 = 0,257$ p = 0,734 | 11 (50) 11 (50) $\chi^2 = 0,091$ p = 0,907 |
| N | 520 | 131 | 47 | 37 | 19 | 21 |
| Ген <i>ATM</i> (11212517): A/A vs A/C, C/C | 162 (31,2) 358 (68,8) | 49 (37,4) 82 (62,6) $\chi^2 = 1,866$ p = 0,322 | 18 (38,3) 29 (61,7) $\chi^2 = 1,015$ p = 0,491 | 12 (32,4) 25 (67,6) $\chi^2 = 0,026$ p = 0,867 | 7 (36,8) 12 (63,2) $\chi^2 = 0,276$ p = 0,769 | 11 (52,4) 10 (47,6) $\chi^2 = 4,181$ p = 0,066 |
| Примечание. Для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона для сравнения двух групп (с и без фатального события). | | | | | | |

Хроническая сердечная недостаточность была причиной смерти у 155 пациентов, единственным подтвержденным фактором риска по данным многофакторного регрессионного анализа Кокса (в модель были включены пол, длительность СД2, HbA1c, САД, С-пептид, креатинин, генотипы вариантов нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146): C/C vs C/T, T/T и гена *ATM* (rs11212517): A/A vs A/C, C/C) был HbA1c, на каждый 1 % риск увеличивался на 15,7 % (OR = 1,157, (1,031–1,298), p = 0,001).

Внезапная смерть зарегистрирована у 53 пациентов, а предикторами внезапной смерти был HbA1c на каждый 1 % HbA1c риск увеличивался на 13,8 % (OR = 1,138, (1,009–1,284), p = 0,035) и возраст на каждый 1 год риск увеличивался на 8,3 % (OR = 1,083, (1,032–1,136), p = 0,001).

При острой сердечной недостаточности, зарегистрированной у 111 больных, ее риск увеличивался с каждым 1 годом длительности СД2 на 5,5 % (OR = 1,055,

(1,007–1,106), $p = 0,025$) и наличие аллеля Т и генотипов С/Т и Т/Т гена *TCF7L2* (rs7903146) более чем в 2 раза ($OR = 2,527$, (1,209–5,281), $p = 0,014$).

За анализируемый период у 40 пациентов причиной смерти была коронавирусная инфекция (COVID). В этой группе пациенты отличались исходным более высоким уровнем креатинина (Ме 82,5 [76,33; 100,0] мкмоль/л по сравнению с группой больных СД2 без фатального события (Ме 80,0 [70,5; 91,7] мкмоль/л, $p = 0,020$) и HbA1c (Ме 9,85 [8,03; 11,78] % по сравнению с группой больных СД2 без фатального события (Ме 8,5 [7,1; 10,2] %, $p = 0,006$). Следует отметить, что, несмотря на отсутствие статистической значимости, в группе инсулинорезистентного фенотипа смерть от коронавирусной инфекции была самой высокой и составила 10,8 % по сравнению с классическим фенотипом – 6,8 % и инсулинопеническим фенотипом – 2,8 %. Риск развития фатального события от COVID увеличивался на 18,7 % при повышении уровня HbA1c на 1 % ($OR = 1,187$, (1,061–1,328), $p = 0,003$) и на каждый 1 мкмоль/л креатинина на 3 % ($OR = 1,030$, (1,011–1,049), $p = 0,002$).

Злокачественные заболевания, как причина смерти, зарегистрированы у 57 человек, только более высокий исходный уровень креатинина (Ме 85,0 [74,5; 96,4] мкмоль/л по сравнению с группой больных СД2 без фатального события (Ме 80,0 [70,5; 91,7] мкмоль/л, $p = 0,012$) был ассоциирован со смертью от онкологии, по другим параметрам, включая гликемию и показатели инсулинорезистентности, различий не было. При анализе частоты данной причины смерти в зависимости от фенотипа мы обратили внимание, что смерть от онкологических заболеваний при инсулинопеническом фенотипе встречалась в 2 раза реже – 5,6 % по сравнению с классическим (10,1 %) и инсулинорезистентным (10,8 %), – но также не достигала уровня статистической значимости. Отсутствие статистической разницы вероятно обусловлено малым количеством наблюдений. Риск наступления смерти от онкологических заболеваний увеличивался с каждым 1 мкмоль/л креатинина на 2,3 % ($OR = 1,023$, (1,005–1,041), $p = 0,011$).

Проведен анализ наступления фатального события в зависимости от

выделенных на основе 5 переменных (HbA1c, возраста на момент постановки диагноза, ИМТ, С-пептида, пола) кластеров СД2. По результатам проведенного многофакторного регрессионного анализа в кластере со сниженной функцией β -клеток, был выше риск развития смерти от всех причин (OR = 1,344, (1,121–1,611, $p = 0,001$), от ССЗ (OR = 1,320, (1,056–1,651, $p = 0,015$) и острой сердечной недостаточности (OR = 1,688, (1,087–2,622, $p = 0,020$) по сравнению с кластерами с сохранённой функцией β -клеток и повышенной функцией β -клеток кластерами. Высокий риск фатального события в кластере со сниженной функцией β -клеток был обусловлен большей длительностью диабета и более высокими показателями HbA1c по сравнению с другими кластерами.

Таким образом, выявлено, что продолжительность жизни больных от момента установления СД2 ниже при инсулинорезистентном фенотипе, а кластер со сниженной функцией β -клеток увеличивал риск развития фатального события (от всех причин) на 34 %, от ССЗ на 32 % и от острой сердечной недостаточности на 69 %. Было установлено, что кроме традиционных факторов риска развития фатального события (от всех причин), таких как длительность СД2, HbA1c, уровень креатинина, наличие аллеля риска Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск на 43 %, а аллеля С варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* на 51 %. Наиболее значимый вклад генетические факторы вносили в наступление сердечно-сосудистой смерти: наличие аллеля риска Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск на 72 % и аллеля С варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* на 54 %. Полученные данные подтверждают необходимость выделения фенотипов СД2, так как инсулинорезистентный фенотип и кластер со сниженной функцией β -клеток прогностически имели более неблагоприятный прогноз. При инсулинорезистентном фенотипе раньше развивались осложнения диабета и наступало фатальное событие после установления диагноза, а кластер со сниженной функцией β -клеток был ассоциирован с увеличением риска развития фатального события.

3.4 Особенности ответа на сахароснижающую терапию в зависимости от клинического фенотипа больных сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области

С целью выявления особенностей ответа на сахароснижающую терапию (ССТ) в зависимости от клинического фенотипа проведено одномоментное обследование 2 805 больных СД2, проживающих в Новосибирской области, с ретроспективным анализом медицинских амбулаторных карт. Для оценки особенностей ответа и эффективности ССТ исследован уровень HbA1c, проанализированы варианты и длительность первой, второй и третьей линии ССТ в группах инсулинопенического, классического и инсулинорезистентного фенотипов.

3.4.1 Анализ сахароснижающей терапии в реальной клинической практике при различных клинических фенотипах сахарного диабета 2 типа в Новосибирской области

В данном фрагменте исследования проведен ретроспективный анализ сахароснижающей терапии по данным медицинских амбулаторных карт у 2 805 пациентов в реальной клинической практике в зависимости от фенотипа за период с 2013 по 2017 год. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями и «Алгоритмами оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (выпуск 11й, 2023) [4], при выборе ССТ необходимо учитывать наличие ССЗ, ХСН, ХБП, ожирение, риск гипогликемий, с учетом исходного уровня HbA1c и динамики его снижения.

На момент обследования средний HbA1c составил $(8,9 \pm 2,2)$ %, а целевого уровня достигли только 25,9 % больных СД2. Как уже было отмечено в подразделе 3.1.1, пациенты с инсулинорезистентным фенотипом имели достоверно более низкий уровень HbA1c $(8,48 \pm 0,12)$ % по сравнению с классическим $(8,93 \pm 0,05)$ % и инсулинопеническим $(9,69 \pm 0,12)$ % фенотипами ($p < 0,001$),

соответственно в группе инсулинорезистентного фенотипа статистически значимо было больше больных, которые достигли целевого уровня HbA1c (33,13 %) по сравнению с классическим (26,54 %) и инсулинопеническим (13,98 %) фенотипами ($\chi^2 = 33,46$, $p < 0,001$) (Таблица 43).

Таблица 43 – Частота целевого уровня гликированного гемоглобина в зависимости от фенотипа сахарного диабета 2 типа

| Параметр | Инсулинопенический n = 322 | Классический n = 2148 | Инсулинорезистентный n = 335 | p |
|------------------|-------------------------------|--------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| HbA1c, % | 9,69 ± 0,12 | 8,93 ± 0,05 | 8,48 ± 0,12 | < 0,001 |
| Целевой HbA1c, % | 13,98 % | 26,54 % | 33,13 % | $\chi^2 = 33,46$, < 0,001 |

Примечание. Для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона; для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), критерий ANOVA для сравнения трех групп; уровень статистической значимости $p < 0,05$.

В настоящее время зарегистрировано 9 классов сахароснижающих препаратов, однако в реальной клинической практике в период обследования 2013–2017 гг. по-прежнему одними из самых назначаемых являются МФ, СМ и инсулин как в монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами.

Среди обследованных больных монотерапию МФ принимали 22,0 % и СМ – 11,9 %, комбинацию МФ и СМ – 35,8 % и инсулинотерапия была у 24,0 %, другие классы ССП получали 6,3 % больных. Несмотря на то, что МФ достоверно чаще использовался в группе инсулинорезистентного фенотипа (29,5 % по сравнению с классическим и инсулинопеническим фенотипами – 23,1 % и 7,14 % соответственно, $\chi^2 = 53,19$, $p < 0,001$), а инсулин – в группе инсулинопенического фенотипа (76,9 % по сравнению с классическим и инсулинорезистентным фенотипами – 26,8 % и 0,9 % соответственно, $\chi^2 = 390,52$, $p < 0,001$), отмечены и нерациональные с точки зрения патофизиологии СД2 назначения: при инсулинорезистентном фенотипе монотерапия СМ – в 20,9 %, при инсулинопеническом 23,1 % больных не получали инсулин, а у 7,14 % – была

монотерапия МФ, у 1,9 % СМ и комбинацию пероральных ССП получали 14,1 %, что могло быть одной из основных причин отсутствия контроля за углеводным обменом (Таблица 44).

Таблица 44 – Сахароснижающая терапия на момент обследования в зависимости от клинического фенотипа сахарного диабета 2 типа

| Вид терапии | Инсулинопенический n = 322 | Классический n = 2 148 | Инсулинорезистентный n = 335 | p |
|------------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Монотерапия МФ, n (%) | 23 (7,14) | 496 (23,1) | 98 (29,5) | $\chi^2 = 53,19$ 0 < 0,001 |
| Монотерапия СМ, n (%) | 6 (1,9) | 259 (12,1) | 70 (20,9) | $\chi^2 = 56,66$ 1 < 0,001 |
| Монотерапия иДПП-4, n (%) | 0 | 3 (0,14) | 0 | — |
| Монотерапия глинид, n (%) | 0 | 4 (0,19) | 0 | — |
| МФ + СМ, n (%) | 40 (12,42) | 804 (37,4) | 161 (48,1) | $\chi^2 = 100,9$ 2 < 0,001 |
| МФ + иДПП-4, n (%) | 1 (0,31) | 5 (0,23) | 1 (0,3) | $\chi^2 = 0,104$ 0,999 |
| МФ + глинид, n (%) | 0 | 1 (0,05) | 0 | — |
| МФ + СМ + иДПП-4, n (%) | 0 | 2 (0,09) | 1 (0,3) | — |
| Инсулинотерапия, n (%) | 251 (77,9) | 576 (26,8) | 3 (0,9) | $\chi^2 = 501,7$ 8 < 0,001 |
| Инсулин, n (%) | 148 (46,0) | 200 (9,3) | 2 (0,9) | $\chi^2 = 390,5$ 2 < 0,001 |
| МФ + инсулин, n (%) | 85 (26,4) | 256 (11,9) | 0 | $\chi^2 = 107,6$ 2 < 0,001 |
| СМ + инсулин, n (%) | 5 (1,5) | 43 (2,0) | 0 | $\chi^2 = 6,960$ 0,324 |
| иДПП-4 + инсулин, n (%) | 0 | 1 (0,05) | 0 | — |
| МФ + СМ + инсулин, n (%) | 13 (4,0) | 74 (3,5) | 1 (0,3) | $\chi^2 = 10,41$ 1 0,108 |
| МФ + иДПП-4 + инсулин, n (%) | 1 (0,31) | 0 | 0 | — |

Примечание. Для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона; уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Среди обследованных больных по данным ретроспективного анализа медицинской документации отмечено, что инсулин (как в монотерапии, так и в комбинации с таблетированными ССП) в качестве старта сахароснижающей терапии был использован у 29,6 %, достоверно чаще назначение инсулина было в группе инсулинопенического фенотипа (84,96 %) по сравнению с классическим (12,78 %) и инсулинорезистентным (2,26 %) фенотипами ($\chi^2 = 741,92$, $p < 0,001$), и достоверно большие дозы инсулина были также при инсулинопеническом фенотипе – $(35,4 \pm 1,14)$ ЕД/сут, против $(11,2 \pm 0,44)$ ЕД/сут при классическом и $(4,6 \pm 0,12)$ ЕД/сут при инсулинорезистентном фенотипах ($p < 0,001$) (Таблица 45).

Таблица 45 – Инсулинотерапия в зависимости от клинического фенотипа сахарного диабета 2 типа

| Вид терапии | Инсулино-пенический n = 322 | Классический n = 2 148 | Инсулино-резистентный n = 335 | p |
|--|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| Инсулинотерапия на момент обследования, n (%) | 251 (77,9) | 576 (26,8) | 3 (0,9) | $\chi^2 = 501,78$, < 0,001 |
| Первичное назначение инсулина при СД2, n (%) | 113 (84,96) | 17 (12,78) | 3 (2,26) | $\chi^2 = 741,92$, < 0,001 |
| Средняя суточная доза инсулина, ЕД | $35,4 \pm 1,14$ | $11,2 \pm 0,44$ | $4,6 \pm 0,12$ | < 0,001 |
| Примечание. Для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона; для непрерывных показателей данные представлены средним значением (M) и стандартным отклонением (SD), критерий ANOVA для сравнения трех групп; уровень статистической значимости $p < 0,05$. | | | | |

Таблица 46 – Сахароснижающая терапия первой линии в зависимости от клинического фенотипа сахарного диабета 2 типа

| Вид терапии | Инсулино-пенический n = 322 | Классический n = 2 148 | Инсулино-резистентный n = 335 | p |
|----------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| МФ, n (%) | 40 (12,4) | 662 (38,5) | 124 (35,5) | $\chi^2 = 56,103$; < 0,001 |
| СМ, n (%) | 88 (27,3) | 615 (28,6) | 84 (25,1) | $\chi^2 = 1,911$; 0,927 |
| Глиниды, n (%) | 0 | 5 (0,23) | 0 | — |
| ТЗД, n (%) | 0 | 2 (0,1) | 1 (0,30) | — |

Продолжение Таблицы 46

| Вид терапии | Инсулинопенический n = 322 | Классический n = 2 148 | Инсулино-резистентный n = 335 | p |
|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| иДПП-4, n (%) | 0 | 3 (0,14) | 0 | — |
| МФ + СМ, n (%) | 81 (25,2) | 827 (38,5) | 119 (35,5) | $\chi^2 = 21,685; 0,001$ |
| МФ + иДПП-4, n (%) | 0 | 2 (0,09) | 1 (0,3) | — |
| МФ + глинид, n (%) | 0 | 1 (0,05) | 0 | — |
| Инсулин, n (%) | 83 (25,8) | 15 (0,7) | 4 (1,2) | $\chi^2 = 509,051; < 0,001$ |
| МФ + инсулин, n (%) | 26 (8,1) | 5 (0,23) | 0 | $\chi^2 = 161,801; < 0,001$ |
| СМ + инсулин, n (%) | 4 (1,24) | 1 (0,05) | 0 | $\chi^2 = 23,178; < 0,001$ |
| Длительность терапии 1 линии, лет | 4,0 [2,0; 8,0] | 5,0 [2,0; 9,0] | 4,0 [1,0; 7,0] | < 0,001 |

Примечание. Для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона; для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), критерий ANOVA для сравнения трех групп; ¹ – для непрерывных показателей, распределенных ненормально; для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1;Q3] использовали критерий Kruskal Wallis Test, уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Было установлено, что при выборе терапии первой линии в группе инсулинопенического фенотипа достоверно чаще назначали монотерапию инсулином 25,8 % по сравнению с классическим (0,7 %) и инсулинорезистентным (1,2 %) фенотипами ($\chi^2 = 509,051$, $p < 0,001$) и реже инициировали монотерапию МФ (12,4 % против 38,5 % и 35,5 % соответственно, $\chi^2 = 56,103$, $p < 0,001$), и комбинацию МФ с СМ (25,2 % против 38,5 % и 35,5 % соответственно, $\chi^2 = 21,685$, $p < 0,001$), что было связано с выраженной декомпенсацией углеводного обмена. Однако, достоверных различий в зависимости от фенотипа (инсулинопенический, классический и инсулинорезистентный) в назначении монотерапии СМ в качестве терапии первой линии не установлено (27,3 %, 28,6 % и 25,1 % соответственно, $\chi^2 = 1,911$, $p = 0,927$) (см. Таблицу 46).

Длительность терапии первой линии до момента смены сахароснижающей терапии в среднем составила ($6,27 \pm 5,46$) года, наибольшая была при классическом

фенотипе – $(6,51 \pm 5,48)$ года, по сравнению с инсулинопеническим $(5,98 \pm 5,78)$ года) и инсулинорезистентным $(5,05 \pm 4,87)$ года) фенотипами ($p < 0,001$).

Таблица 47 – Сахароснижающая терапия второй линии в зависимости от клинического фенотипа сахарного диабета 2 типа

| Вид терапии | Инсулино-пенический n = 322 | Классический n = 2 148 | Инсулино-резистентный n = 335 | p |
|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| МФ, n (%) | 1 (0,3) | 13 (0,6) | 4 (1,2) | $\chi^2 = 2,201, p = 0,900$ |
| СМ, n (%) | 5 (1,5) | 41 (1,9) | 8 (2,4) | $\chi^2 = 0,619, p = 0,996$ |
| Монотерапия иДПП-4, n (%) | 0 | 1 (0,05) | 0 | — |
| МФ+СМ, n (%) | 22 (6,8) | 258 (12,0) | 42 (12,5) | $\chi^2 = 7,809, p = 0,252$ |
| МФ+иДПП-4, n (%) | 1 (0,3) | 2 (0,09) | 0 | — |
| МФ + СМ + иДПП-4, n (%) | 0 | 3 (0,14) | 1 (0,3) | $\chi^2 = 1,032, p = 0,984$ |
| Инсулин, n (%) | 70 (21,7) | 192 (8,9) | 1 (0,3) | $\chi^2 = 90,893, p < 0,001$ |
| МФ + инсулин, n (%) | 50 (15,5) | 215 (10,0) | 0 | $\chi^2 = 49,659, p < 0,001$ |
| СМ + инсулин, n (%) | 1 (0,3) | 38 (1,8) | 0 | $\chi^2 = 9,708, p = 0,137$ |
| МФ + СМ + инсулин, n (%) | 10 (3,1) | 56 (2,6) | 2 (0,6) | $\chi^2 = 5,664, p = 0,461$ |
| МФ + иДПП-4 + инсулин, n (%) | 1 (0,3) | 0 | 0 | — |
| Длительность терапии 2-й линии, лет | 0 [0; 4,0] | 0 [0; 2,0] | 0 [0,1; 0,9] | < 0,001 |

Примечание. Для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона; для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3] использовали критерий Kruskal Wallis Test; уровень статистической значимости $p < 0,05$.

При анализе терапии второй линии статистически значимые различия между фенотипами были только в группе перевода на инсулин, именно этот вариант терапии второй линии использовали чаще при инсулинопеническом фенотипе (21,7 %) по сравнению с классическим (8,9 %) и инсулинорезистентным (0,3 %) фенотипами ($\chi^2 = 90,893, < 0,001$), а время от момента перевода на терапию третьей

линии варьировало от нескольких месяцев до 28 лет 0,08 (0,06; 6,00), и менее 1 года было в группе инсулинорезистентного фенотипа (см. Таблицу 47).

Достоверных различий вариантов ССТ третьей линии в зависимости от фенотипа не выявлено (Таблица 48).

Таблица 48 – Сахароснижающая терапия третьей линии в зависимости от клинического фенотипа сахарного диабета 2 типа

| Вид терапии | Инсулинопенический n = 322 | Классический n = 2 148 | Инсулинорезистентный n = 335 | p |
|--|-------------------------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| МФ, n (%) | 0 | 1 (0,09) | 0 | — |
| МФ + СМ, n (%) | 1 (6,8) | 6 (12,0) | 1 (12,5) | $\chi^2 = 0,012; 0,999$ |
| МФ + иДПП-4, n (%) | 0 | 1 (0,09) | 0 | — |
| Инсулин, n (%) | 4 (21,7) | 20 (8,9) | 0 | $\chi^2 = 3,602; 0,730$ |
| МФ + инсулин, n (%) | 7 (15,5) | 28 (10,0) | 0 | $\chi^2 = 6,528; 0,366$ |
| СМ + инсулин, n (%) | 0 | 1 (1,8) | 0 | — |
| МФ + СМ + инсулин, n (%) | 1,0 [3,0; 1,0] | 6,0 [2,0; 6,0] | 0 | $\chi^2 = 0,963; 0,986$ |
| Примечание. Для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона; для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3] использовали критерий Kruskal Wallis Test; уровень статистической значимости $p < 0,05$. | | | | |

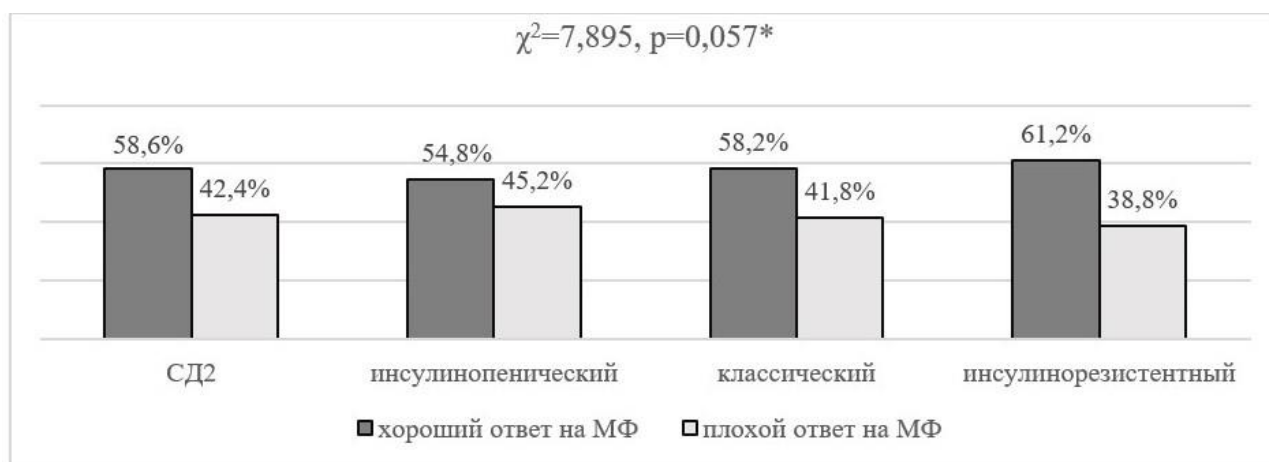
Таким образом, несмотря на появления новых классов ССП в реальной клинической практике, в период проведения исследования 2013–2017 гг. по-прежнему самыми назначаемыми препаратами являлись МФ (22,0 %), СМ (11,9 %), их комбинация (35,8 %) и инсулин (29,6 %). При ретроспективном анализе выявлены достоверные различия при выборе ССТ в зависимости от клинического фенотипа при использовании действующих клинических рекомендаций и алгоритмов специализированной помощи больным сахарным диабетом. При инсулинопеническом фенотипе достоверно чаще инициировалась терапия инсулином (76,9 %) и требовались большие дозы инсулина, при инсулинорезистентном – терапия МФ (29,5 %). Ведущими факторами в принятии

решения о выборе терапии первой линии являлись параметры углеводного обмена, и не учитывались низкий уровень инсулина (С-пептида) и признаки инсулинорезистентности (НОМА-IR), что сопровождалось нерациональным с точки зрения патофизиологии СД2 выбором терапии, а смена ССТ происходила через 4–5 лет, что было одной из основных причин недостижения целевых значений HbA1c. Учитывая широкое использование МФ и СМ, проведен анализ предикторов хорошей эффективности ответа на терапию данными препаратами в зависимости от клинического фенотипа.

3.4.2 Анализ предикторов эффективности терапии метформином в реальной клинической практике при различных фенотипах сахарного диабета 2 типа в Новосибирской области

Для определения предикторов эффективности терапии МФ при различных фенотипах из общей группы обследованных пациентов ($n = 2\ 805$) была выделена подгруппа из 652 больных СД2, получающих монотерапию МФ. На основе результатов исследования HbA1c определены группы пациентов с хорошим ответом на терапию, у которых был достигнут целевой уровень HbA1c (менее 7,0 %) и группы с плохим ответом, где HbA1c был выше целевого.

Группа пациентов с хорошим ответом на терапию МФ была представлена 382 пациентами (58,6 %). Выявлена тенденция к увеличению частоты лучшего ответа на терапию МФ у пациентов с инсулинорезистентным фенотипом – 60 человек (61,2 %), по сравнению с классическим (304 (58,2 %) и инсулинопеническим (17 (54,8 %) фенотипами, однако уровня статистической значимости эти различия не достигали ($\chi^2 = 7,895$, $p = 0,057$) (Рисунок 11).



Примечание: * – критерий χ^2 Пирсона; уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Рисунок 11 – Частота эффективности терапии МФ в зависимости от фенотипа сахарного диабета 2 типа

При анализе клинических и лабораторных параметров было установлено, что в группе инсулинопенического фенотипа пациенты с плохим ответом на МФ имели статистически значимо более ранний возраст установления диагноза СД2 по сравнению с пациентами с хорошим ответом на МФ ($44,71 \pm 9,66$) года против ($54,47 \pm 6,67$) года, $p = 0,001$), по другим параметрам различий не было (Таблица 49).

Таблица 49 – Характеристика больных с инсулинопеническим фенотипом сахарного диабета 2 типа при различном ответе на терапию метформинном

| Параметр | Хороший ответ на МФ, n = 17 | Плохой ответ на МФ, n = 14 | p |
|-------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Пол, муж/жен | 3/14 | 4/10 | $\chi^2 = 0,524, p = 0,470$ |
| Возраст, лет | $57,94 \pm 7,53$ | $53,07 \pm 10,06$ | 0,109 |
| Длительность СД, лет | 3,0 [2,0; 5,0] | 6,5 [2,5; 15,5] | 0,059 |
| Возраст дебюта СД2, лет | $54,47 \pm 6,67$ | $44,71 \pm 9,66$ | 0,001* |
| ИМТ, кг/м ² | $31,88 \pm 6,11$ | $34,44 \pm 7,75$ | 0,336 |

Продолжение Таблицы 49

| Параметр | Хороший ответ на МФ, n = 17 | Плохой ответ на МФ, n = 14 | p |
|--|-----------------------------|----------------------------|-------|
| Инсулин, мкЕД/мл | 2,40 [1,00; 9,00] | 4,65 [1,83; 8,18] | 0,525 |
| НОМА-IR | 0,74 [0,26; 2,48] | 1,96 [0,76; 3,58] | 0,301 |
| СКФ, мл/мин \times 1,73 м ² | 74,92 \pm 11,00 | 75,01 \pm 17,18 | 0,681 |
| АЛТ, ЕД/л | 20,80 [17,40; 30,70] | 19,15 [17,30; 25,40] | 0,681 |
| АСТ, ЕД/л | 22,00 [16,70; 29,25] | 20,95 [17,00; 25,53] | 0,984 |
| Примечание: *– для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), использовали непараметрический тест Mann – Whitney; для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]), использовали критерий Kruskal Wallis Test; уровень статистической значимости $p < 0,05$. | | | |

При проведении корреляционного анализа в группе инсулинопенического фенотипа выявлена ассоциация хорошего ответа на терапию МФ с меньшей длительностью диабета ($r = -0,199$, $p = 0,000$), более старшим возрастом ($r = 0,116$, $p = 0,037$), большим ИМТ ($r = 0,117$, $p = 0,036$), более высоким уровнем инсулина ($r = 0,204$, $p = 0,045$), индексом НОМА-IR ($r = 0,220$, $p = 0,031$) и уровнем ХС ЛВП ($r = 0,113$, $p = 0,043$).

В группе классического фенотипа установлено, что только индекс инсулинорезистентности НОМА-IR был достоверно выше при плохом ответе на терапию МФ по сравнению с пациентами с хорошим ответом (2,77 [2,07; 3,73] против 2,43 [1,76; 3,40], $p = 0,001$) (Таблица 50).

Таблица 50 – Характеристика больных с классическим фенотипом сахарного диабета 2 типа при различном ответе на терапию метформином

| Параметр | Хороший ответ на МФ, n = 305 | Плохой ответ на МФ, n = 219 | Достоверность |
|--|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Пол, муж/жен | 43/262 | 37/182 | $\chi^2 = 0,771, p = 0,381$ |
| Возраст, лет | 58,17 ± 7,23 | 58,32 ± 7,11 | 0,851 |
| Длительность СД, лет | 3,0 [1,0; 6,0] | 4,0 [1,0; 6,0] | 0,068 |
| Возраст дебюта СД, лет | 54,06 ± 8,21 | 53,39 ± 8,27 | 0,158 |
| ИМТ, кг/м ² | 34,04 ± 6,02 | 34,15 ± 6,02 | 0,781 |
| Инсулин, мкЕД/мл | 8,20 [5,56; 9,80] | 8,50 [6,30; 10,23] | 0,081 |
| НОМА-IR | 2,43 [1,76; 3,40] | 2,77 [2,07; 3,73] | 0,001* |
| СКФ, мл/мин × 1,73 м ² | 74,95 ± 16,01 | 76,04 ± 16,24 | 0,317 |
| АЛТ, ЕД/л | 20,00 [17,00; 26,75] | 21,00 [17,00; 25,60] | 0,894 |
| АСТ, ЕД/л | 19,00 [17,00; 24,50] | 19,00 [16,80; 23,00] | 0,102 |
| <p>Примечание: *– для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), использовали непараметрический тест Mann – Whitney; для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]), использовали критерий Kruskal Wallis Test; уровень статистической значимости $p < 0,05$.</p> | | | |

Корреляционный анализ в группе классического фенотипа выявил ассоциацию хорошего ответа на терапию МФ с меньшей длительностью диабета ($r = -0,357, p = 0,000$), более старшим возрастом диагностики диабета ($r = 0,203, p = 0,000$), большим ИМТ ($r = 0,044, p = 0,041$), более низким индексом НОМА-IR ($r = -0,061, p = 0,011$).

В группе инсулинорезистентного фенотипа статистически значимых различий по клиническим и лабораторным параметрам в зависимости от ответа на терапию МФ получено не было (Таблица 51).

Таблица 51 – Характеристика больных с инсулинорезистентным фенотипом сахарного диабета 2 типа при различном ответе на терапию метформином

| Параметр | Хороший ответ на МФ, n = 60 | Плохой ответ на МФ, n = 38 | p |
|--|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Пол, муж/жен | 23/37 | 14/24 | $\chi^2 = 0,022, p = 0,883$ |
| Возраст, лет | 58,12 ± 8,24 | 56,63 ± 6,50 | 0,063 |
| Длительность СД, лет | 2,00 [1,00; 4,75] | 3,00 [1,00; 5,00] | 0,253 |
| Возраст дебюта СД, лет | 54,85 ± 9,52 | 53,58 ± 6,78 | 0,093 |
| ИМТ, кг/м ² | 37,47 ± 6,64 | 40,10 ± 7,29 | 0,078 |
| Инсулин, мкЕД/мл | 20,40 [18,50; 25,13] | 20,30 [18,28; 24,35] | 0,858 |
| НОМА-IR | 6,76 [5,66; 8,85] | 7,13 [5,75; 8,17] | 0,628 |
| СКФ, мл/мин × 1,73 м ² | 70,39 ± 16,92 | 73,26 ± 13,43 | 0,153 |
| АЛТ, ЕД/л | 20,40 [17,00; 24,15] | 18,95 [15,93; 23,15] | 0,243 |
| АСТ, ЕД/л | 17,90 [16,00; 23,75] | 19,30 [16,00; 24,40] | 0,510 |
| <p>Примечание. Для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), использовали непараметрический тест Mann – Whitney; для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]), использовали критерий Kruskal Wallis Test; уровень статистической значимости p < 0,05.</p> | | | |

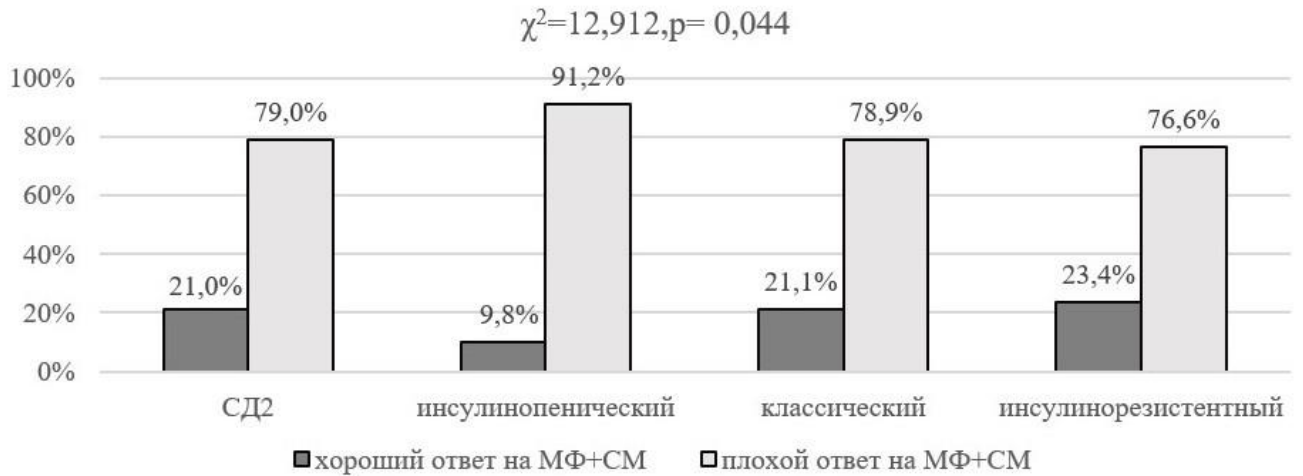
По результатам корреляционного анализа в группе инсулинорезистентного фенотипа выявлена ассоциация хорошего ответа на терапию МФ с меньшей длительностью диабета ($r = -0,322, p = 0,000$), более старшим возрастом диагностики диабета ($r = 0,167, p = 0,002$), отсутствием отягощенной наследственности по СД2 ($r = -0,110, p = 0,044$), большим ИМТ ($r = 0,147, p = 0,007$) и более низким уровнем АЛТ ($r = -0,123, p = 0,025$).

Таким образом, достоверных различий по частоте эффективности терапии МФ между фенотипами выявлено не было. Предикторами хорошего ответа на терапию МФ в общей группе обследованных были более старший возраст

диагностики СД2, меньшая длительность диабета и высокий ИМТ. В группе инсулинопенического фенотипа дополнительными факторами, ассоциированными с лучшим ответом на терапию МФ, являлись более высокие уровни инсулина, индекса НОМА-IR и ХС ЛВП, в группе классического фенотипа – более низкие показатели индекса НОМА-IR, а в группе инсулинорезистентного фенотипа – отсутствие отягощенной наследственности по СД2 и низкий уровень АЛТ.

3.4.3 Анализ предикторов эффективности терапии препаратами сульфонилмочевины в реальной клинической практике при различных фенотипах сахарного диабета 2 типа в Новосибирской области

Для определения предикторов эффективности терапии СМ при различных фенотипах из общей группы обследованных пациентов ($n = 2\ 805$) выделена подгруппа, представленная 686 больными СД2 на монотерапии СМ. При наличии целевого уровня HbA1c (7,0 % и менее) пациентов относили в группу с хорошим ответом на терапию СМ, при HbA1c уровнем выше целевого – в группу с плохим ответом на СМ. Группа пациентов с хорошим ответом на терапию СМ была представлена 126 (18,4 %). Были выявлены статистически значимые различия в эффективности терапии СМ при различных клинических фенотипах, хуже всего ответ на терапию был в группе инсулинопенического фенотипа – 1 (1,3 %) человек, при классическом – 96 (17,8 %), и лучше всего в группе инсулинорезистентного фенотипа 29 (40,8 %) ($\chi^2 = 14,381$; 0,026) (Рисунок 12).



Примечание: * – критерий Pearson χ^2 ; уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Рисунок 12 – Частота эффективности терапии препаратами сульфонилмочевины в зависимости от фенотипа сахарного диабета 2 типа

При анализе клинико-лабораторных параметров было установлено, что в группе инсулинопенического фенотипа только 1 пациент имел хороший ответ на терапию СМ, что не позволило провести статистический анализ с целью выявления предикторов ответа на терапию СМ. По данным корреляционного анализа плохой ответ на терапию СМ был ассоциирован с длительностью диабета ($r = 0,210$, $p = 0,000$). При классическом фенотипе анализ клинико-лабораторных параметров показал, что в группе с плохим ответом на терапию СМ пациенты имели достоверно более молодой возраст – ($59,85 \pm 5,88$) года по сравнению с группой с хорошим ответом на СМ – ($61,55 \pm 5,82$) года ($p = 0,003$), большую длительность СД2 11,00 [7,00; 16,00] лет против 4,00 [2,00; 9,00] лет ($p < 0,001$), ранний возраст диагностики диабета ($47,70 \pm 8,49$) года против ($55,98 \pm 7,35$) года, $p < 0,001$), высокий уровень инсулина (8,50 [6,29; 10,61] мкМЕ/мл против 7,85 [6,20; 9,30] мкМЕ/мл, $p = 0,032$) и выраженную инсулинорезистентность по индексу НОМА-IR (3,12 [2,14; 4,43] против 2,41 [1,82; 3,55], $p = 0,001$), по другим параметрам группы не различались (Таблица 52).

Корреляционный анализ выявил ассоциацию хорошего ответа на терапию СМ с более старшим возрастом диагностики диабета ($r = 0,137$, $p = 0,000$),

обратную взаимосвязь с длительностью диабета ($r = -0,270$, $p = 0,000$), ИМТ ($r = -0,111$, $p = 0,000$), ОТ ($r = -0,088$, $p = 0,001$) и СКФ ($r = -0,050$, $p = 0,021$).

Таблица 52 – Характеристика больных с классическим фенотипом сахарного диабета 2 типа при различном ответе на терапию препаратами сульфонилмочевины

| Параметр | Хороший ответ на СМ, n = 96 | Плохой ответ на СМ, n = 443 | p |
|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Пол, муж/жен | 20/76 | 107/336 | $\chi^2 = 0,483$, $p = 0,488$ |
| Возраст, лет | 61,55 ± 5,82 | 59,85 ± 5,88 | 0,003* |
| Длительность СД, лет | 4,00 [2,00; 9,00] | 11,00 [7,00; 16,00] | < 0,001* |
| Возраст диагностики СД, лет | 55,98 ± 7,35 | 47,70 ± 8,49 | < 0,001* |
| ИМТ, кг/м ² | 31,90 ± 5,22 | 32,57 ± 5,93 | 0,583 |
| Инсулин, мкЕД/мл | 7,85 [6,20; 9,30] | 8,50 [6,29; 10,61] | 0,032* |
| НОМА-IR | 2,41 [1,82; 3,55] | 3,12 [2,14; 4,43] | 0,001* |
| СКФ, мл/мин × 1,73 м ² | 74,15 ± 15,18 | 73,50 ± 15,89 | 0,838 |
| АЛТ, ЕД/л | 19,75 [17,00; 25,55] | 20,20 [17,00; 25,80] | 0,612 |
| АСТ, ЕД/л | 18,00 [16,65; 23,95] | 19,30 [16,60; 25,00] | 0,319 |

Примечание: *– для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), использовали непараметрический тест Mann – Whitney; для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]), использовали критерий Kruskal Wallis Test; уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Таблица 53 – Характеристика больных с инсулинорезистентным фенотипом сахарного диабета 2 типа при различном ответе на терапию препаратами сульфонилмочевины

| Параметр | Хороший ответ на СМ, n = 29 | Плохой ответ на СМ, n = 42 | p |
|-----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Пол, муж/жен | 16/13 | 19/23 | $\chi^2 = 0,677, p = 0,411$ |
| Возраст, лет | 59,34 ± 6,19 | 58,43 ± 6,26 | 0,369 |
| Длительность СД, лет | 3,00 [1,00; 7,00] | 4,00 [2,00; 9,25] | 0,350 |
| Возраст дебюта СД, лет | 54,52 ± 6,29 | 52,07 ± 7,89 | 0,121 |
| ИМТ, кг/м ² | 35,90 ± 8,74 | 38,59 ± 9,22 | 0,175 |
| Инсулин, мкЕД/мл | 20,80 [18,70; 21,80] | 20,10 [18,28; 22,25] | 0,695 |
| НОМА-IR | 6,34 [5,35; 7,23] | 6,60 [5,85; 8,12] | 0,300 |
| СКФ, мл/мин × 1,73 м ² | 73,36 ± 19,22 | 72,26 ± 18,56 | 0,674 |
| АЛТ, ЕД/л | 24,00 [18,45; 31,35] | 20,00 [17,00; 25,00] | 0,039* |
| АСТ, ЕД/л | 21,00 [17,00; 26,00] | 21,00 [16,23; 26,50] | 0,439 |

Примечание: *– для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), использовали непараметрический тест Mann – Whitney; для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]), использовали критерий Kruskal Wallis Test; уровень статистической значимости p < 0,05.

При инсулинорезистентном фенотипе группа с хорошим ответом на терапию СМ достоверно отличалась только более высоким уровнем АЛТ (24,00 [18,45; 31,35] ЕД/л) по сравнению с группой с плохим ответом на СМ (20,00 [17,00; 25,00] ЕД/л) (p = 0,039) (см. Таблицу 53).

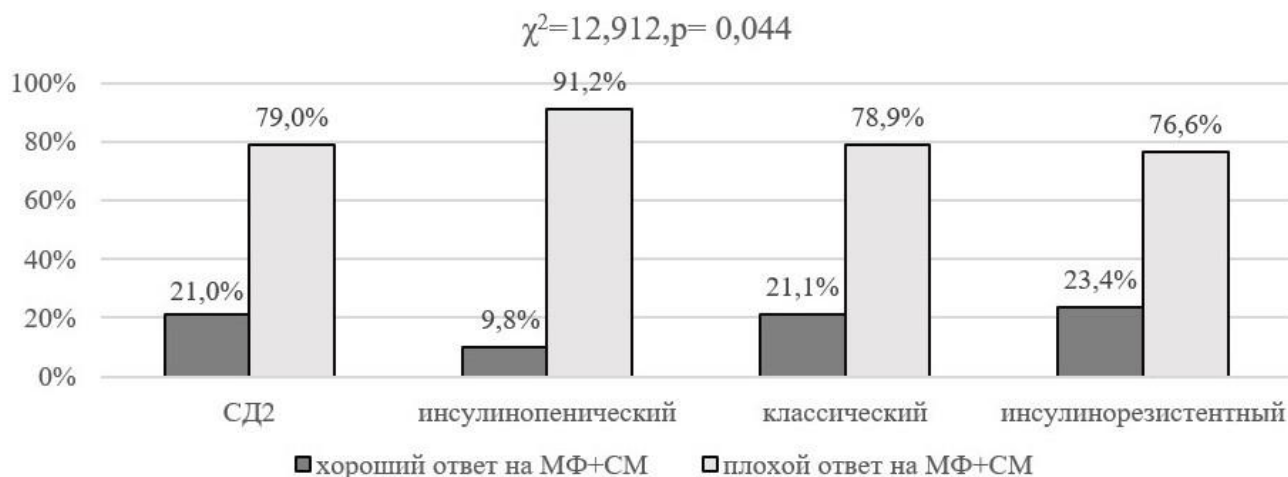
Корреляционный анализ не выявил ассоциации ответа на терапию СМ с другими клиническими и лабораторными параметрами.

Таким образом, были выявлены достоверные различия по частоте эффективности терапии СМ между фенотипами, при этом общих, характерных для

всех фенотипов предикторов плохого ответа на терапию СМ не установлено. В группе инсулинопенического фенотипа единственным фактором ассоциированным с худшим ответом на терапию СМ являлась большая длительность диабета, в группе классического фенотипа дополнительными факторами были более молодой возраст диагностики диабета, длительность диабета, более высокий ИМТ, ОТ и более высокая СКФ, а в группе инсулинорезистентного фенотипа – только более низкий уровень АЛТ.

3.4.4 Анализ предикторов эффективности комбинированной терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины в реальной клинической практике при различных фенотипах сахарного диабета 2 типа в Новосибирской области

Для определения предикторов эффективности комбинированной терапии МФ и СМ из 2 805 больных СД2 отобрано 1 323 пациента. Распределение пациентов на группы с хорошим и плохим ответом на комбинированную терапию было основано на уровне HbA1c. Группа пациентов с хорошим ответом на комбинированную терапию МФ и СМ, которые на момент обследования имели целевой уровень HbA1c (7,0 % и менее), была представлена 278 (21,0 %) больными СД2. Были выявлены статистически значимые различия в эффективности комбинации МФ с СМ при различных клинических фенотипах, в группе инсулинопенического фенотипа хороший ответ на терапию МФ и СМ зарегистрирован всего у 9 (9,8 %) больных, в группе классического – у 223 (21,1%) и в группе инсулинорезистентного – у 46 (23,4 %) больных СД2 ($\chi^2 = 12,912$, $p = 0,044$) (Рисунок 13).



Примечание: * – критерий χ^2 Пирсона; уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Рисунок 13 – Частота эффективности комбинированной терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины в зависимости от фенотипа

Таблица 54 – Характеристика больных с инсулинопеническим фенотипом сахарного диабета 2 типа при различном ответе на метформин и препараты сульфонилмочевины

| Параметр | Хороший ответ на МФ + СМ, n = 9 | Плохой ответ на МФ + СМ, n = 92 | p |
|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Пол, муж/жен | 3/6 | 17/75 | $\chi^2 = 1,139, p = 0,286$ |
| Возраст, лет | 62,00 ± 6,95 | 57,08 ± 7,06 | 0,047* |
| Длительность СД, лет | 5,00 [3,50; 15,50] | 7,00 [4,00; 11,00] | 0,550 |
| Возраст дебюта СД, лет | 53,89 ± 7,51 | 48,86 ± 7,87 | 0,090 |
| ИМТ, кг/м ² | 2,60 [0,70; 8,12] | 4,10 [2,30; 7,70] | 0,356 |
| Инсулин, мкЕД/мл | 1,08 [0,25; 2,60] | 1,81 [0,87; 3,42] | 0,486 |
| НОМА-IR | 1,75 ± 2,11 | 2,82 ± 2,89 | 0,251 |
| СКФ, мл/мин × 1,73 м ² | 76,70 ± 17,37 | 75,57 ± 16,22 | 0,672 |

Продолжение Таблицы 54

| Параметр | Хороший ответ на МФ + СМ, n = 9 | Плохой ответ на МФ + СМ, n = 92 | p |
|---|---------------------------------|---------------------------------|-------|
| АЛТ, ЕД/л | 17,40 [16,50; 22,30] | 22,15 [17,85; 27,68] | 0,154 |
| АСТ, ЕД/л | 20,00 [16,25; 21,25] | 19,50 [17,00; 24,68] | 0,319 |
| Примечание: *– для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), использовали непараметрический тест Mann – Whitney; для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]), использовали критерий Kruskal Wallis Test; уровень статистической значимости $p < 0,05$. | | | |

При анализе клинико-лабораторных параметров установлено, что при инсулинопеническом фенотипе группа с плохим ответом на комбинацию МФ и СМ достоверно отличалась только более молодым возрастом – ($57,08 \pm 7,06$) года по сравнению с группой с хорошим ответом – ($62,00 \pm 6,95$) года ($p = 0,047$), других различий по клинико-лабораторным параметрам не выявлено (см. Таблицу 54).

Корреляционный анализ в группе инсулинопенического фенотипа выявил ассоциацию хорошего ответа на комбинированную терапию МФ и СМ с женским полом ($r = 0,138$, $p = 0,013$), ИМТ ($r = 0,126$, $p = 0,024$), ОТ ($r = 0,157$, $p = 0,046$), уровнем инсулина ($r = 0,261$, $p = 0,010$), индексом НОМА-IR ($r = 0,229$, $p = 0,024$).

При классическом фенотипе группа с плохим ответом на комбинированную терапию МФ и СМ достоверно отличалась большей длительностью диабета – 8,00 [5,00; 12,00] лет по сравнению с группой с хорошим ответом – 4,00 [2,00; 8,00] года ($p < 0,001$), и более молодым возрастом диагностики СД2 ($49,37 \pm 7,65$) года против ($54,05 \pm 7,18$) года, $p < 0,001$) (Таблица 55).

Таблица 55 – Характеристика больных с классическим фенотипом сахарного диабета 2 типа при различном ответе на комбинированную терапию метформином и препаратами сульфонилмочевины

| Параметр | Хороший ответ на МФ+СМ, n=223 | Плохой ответ на МФ+СМ, n=827 | P |
|---|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Пол, муж/жен | 50/173 | 142/685 | $\chi^2 = 3,241, p = 0,072$ |
| Возраст, лет | 59,68 ± 5,93 | 58,47 ± 7,03 | 0,063 |
| Длительность СД, лет | 4,00 [2,00; 8,00] | 8,00 [5,00; 12,00] | < 0,001* |
| Возраст дебюта СД, лет | 54,05 ± 7,18 | 49,37 ± 7,65 | < 0,001* |
| ИМТ, кг/м ² | 34,09 ± 5,53 | 34,12 ± 6,22 | 0,857 |
| Инсулин, мкЕД/мл | 8,20 [6,53; 9,80] | 7,90 [6,00; 9,50] | 0,281 |
| НОМА-IR | 2,71 [2,06; 3,56] | 2,77 [2,06; 3,73] | 0,481 |
| СКФ, мл/мин × 1,73 м ² | 76,75 ± 19,80 | 75,81 ± 16,60 | 0,817 |
| АЛТ, ЕД/л | 19,30 [16,60; 25,70] | 20,00 [16,80; 25,00] | 0,801 |
| АСТ, ЕД/л | 18,00 [16,10; 25,00] | 19,00 [16,60; 25,00] | 0,190 |
| Примечание: *– для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), использовали непараметрический тест Mann – Whitney; для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]), использовали критерий Kruskal Wallis Test; уровень статистической значимости p < 0,05. | | | |

Корреляционный анализ выявил ассоциацию хорошего ответа на комбинированную терапию МФ и СМ с меньшей длительностью диабета ($r = -0,146, p = 0,000$), более старшим возрастом дебюта ($r = 0,119, p = 0,000$).

При инсулинорезистентном фенотипе группа с плохим ответом на комбинированную терапию МФ и СМ достоверно отличалась более молодым возрастом на момент обследования – (56,72 ± 6,82) года по сравнению с группой с хорошим ответом – (60,50 ± 6,72) года ($p = 0,001$), и более молодым возрастом дебюта СД2 (50,10 ± 7,51) года против (54,35 ± 7,91) года, $p = 0,001$ (Таблица 56).

Таблица 56 – Характеристика больных с инсулинорезистентным фенотипом сахарного диабета 2 типа при различном ответе на комбинированную терапию метформином и препаратами сульфонилмочевины

| Параметр | Хороший ответ на МФ + СМ, n = 46 | Плохой ответ на МФ + СМ, n = 115 | p |
|---|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| Пол, муж/жен | 18/28 | 44/71 | $\chi^2 = 0,010, p = 0,919$ |
| Возраст, лет | 60,50 ± 6,72 | 56,72 ± 6,82 | 0,001* |
| Длительность СД, лет | 5,00 [2,00; 7,25] | 6,00 [3,00; 10,00] | 0,143 |
| Возраст дебюта СД, лет | 54,35 ± 7,91 | 50,10 ± 7,51 | 0,001* |
| ИМТ, кг/м ² | 36,16 ± 6,05 | 36,55 ± 7,12 | 0,957 |
| Инсулин, мкЕД/мл | 20,00 [19,03; 24,00] | 54,00 [50,00; 59,00] | 0,885 |
| НОМА-IR | 6,81 [5,96; 7,92] | 7,13 [5,84; 9,02] | 0,963 |
| СКФ, мл/мин × 1,73 м ² | 70,09 ± 15,84 | 75,52 ± 17,70 | 0,112 |
| АЛТ, ЕД/л | 23,75 [15,58; 27,73] | 21,50 [17,00; 26,20] | 0,714 |
| АСТ, ЕД/л | 19,30 [16,88; 29,60] | 19,00 [16,50; 23,90] | 0,201 |
| Примечание: *– для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), использовали непараметрический тест Mann – Whitney; для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]), использовали критерий Kruskal Wallis Test; уровень статистической значимости p < 0,05. | | | |

Корреляционный анализ выявил ассоциацию хорошего ответа на комбинированную терапию МФ и СМ с меньшей длительностью диабета ($r = -0,200, p = 0,000$), более старшим возрастом дебюта СД2 ($r = 0,209, p = 0,000$).

Таким образом, комбинированная терапия МФ и СМ была более эффективной в группе инсулинорезистентного фенотипа, а менее – в группе инсулинопенического фенотипа. Общих предикторов хорошего ответа на терапию СМ, которые были бы характерны для каждого фенотипа, не установлено. В группе инсулинопенического фенотипа предикторами хорошего ответа на

комбинированную терапию МФ и СМ были мужской пол, большой ИМТ и ОТ, более высокий уровень инсулина и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, в группах классического и инсулинорезистентного фенотипов – более старший возраст диагностики диабета и меньшая длительность СД2.

3.4.5 Анализ эффективности сахароснижающей терапии в реальной клинической практике в кластерах сахарного диабета 2 типа в Новосибирской области

С целью подтверждения гипотезы о различной эффективности сахароснижающей терапии в зависимости от фенотипа проведен анализ ответа на сахароснижающую терапию, которую оценивали по достижению целевого уровня HbA1c (менее 7,0 %) в различных кластерах СД2.

При анализе эффективности сахароснижающей терапии в кластерах СД2, выделенных по данным кластерного анализа К-средних, у 2 805 больных СД2 на основе переменных – HbA1c, возраста на момент постановки диагноза, ИМТ, С-пептида, пола, – было отмечено, что в кластере 2 (с повышенной функцией β -клеток) достоверно чаще регистрировался хороший ответ на монотерапию 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 СМ (7,9 % по сравнению с кластером 1 – 6,1 % и кластером 3 – 2,3 % ($p < 0,0001$); 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 достоверно 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 % ($n = 723$), против 10,3 % в кластере 1 ($n = 103$) и 0,9 % ($n = 4$) в кластере 2 (Таблица 57).

Таблица 57 – Сравнение применения препаратов в различных кластерах сахарного диабета 2 типа (на основе переменных – HbA1c, возраста на момент постановки диагноза, ИМТ, С-пептида, пола)

| Вид терапии | Кластер 1 | Кластер 2 | Кластер 3 | p |
|---|------------|------------|------------|---------|
| | n = 1 003 | n = 432 | n = 1 370 | |
| 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. Уровень статистической значимости $p < 0,05$; использовали непараметрический метод Kruskal – Wallis test (p между хорошим и плохой ответ). | | | | |

Частота назначения инсулина была достоверно 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 % ($n = 723$), против 10,3 % в кластере 1 ($n = 103$) и 0,9 % ($n = 4$) в кластере 2 (см. Таблицу 57).

При проведении кластерного анализа К-средних у 2 131 больного СД2 на основе 5 переменных – HbA1c, возраста на момент постановки диагноза, ИМТ, НОМА-IR, НОМА-В – у пациентов, не получающих инсулинотерапию, сахароснижающая терапия была представлена следующими вариантами: монотерапия МФ у 624 (29,3 %), монотерапия препаратами СМ у 153 человек (7,2 %) и комбинированная терапия МФ + СМ – 1 084 (50,1 %) больных СД2.

При сравнении ответа на сахароснижающую терапию, которую оценивали по достижению целевого уровня HbA1c (менее 7,0 %) в различных кластерах СД2, было отмечено, что в кластере 2 (с повышенной функцией β -клеток и выраженной инсулинрезистентностью) достоверно чаще регистрировался хороший ответ на монотерапию СМ 27,8 % по сравнению с кластером 1 (с сохраненной функцией

β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью) – 7,3 % и кластером 3 (со сниженной функцией β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью) – 5,3 % ($p < 0,0001$), а комбинированная терапия МФ и СМ достоверно чаще позволяла достигать целевого HbA1c в кластерах 1 и 2 по сравнению с кластером 3. Достоверных различий частоты использования монотерапии МФ и ее эффективности в различных кластерах СД2 не отмечено (Таблица 58).

Таблица 58 – Сравнение применения препаратов в кластерах сахарного диабета 2 типа (на основе переменных HbA1c, возраста на момент постановки диагноза, ИМТ, НОМА-IR, НОМА-В) у пациентов, не получающих инсулинотерапию

| Препарат | Кластер 1 | Кластер 2 | Кластер 3 | p |
|---|------------|-----------|------------|--------|
| | n = 455 | n = 18 | n = 1 658 | |
| Монотерапия МФ | 141 (31,0) | 6 (33,3) | 477 (28,8) | 0,217 |
| - хороший ответ | 82 (18,0) | 6 (33,3) | 288 (17,4) | |
| - плохой ответ | 59 (13,0) | 0 | 189 (11,4) | |
| Монотерапия СМ | 109 (23,9) | 6 (33,3) | 308 (18,6) | < 0,01 |
| - хороший ответ | 33 (7,3) | 5 (27,8) | 88 (5,3) | |
| - плохой ответ | 76 (16,7) | 1 (5,6) | 220 (13,3) | |
| Комбинированная терапия МФ + СМ | 205 (45,1) | 6 (33,3) | 873 (52,6) | 0,006 |
| - хороший ответ | 58 (12,7) | 2 (11,1) | 215 (13,0) | |
| - плохой ответ | 147 (29,0) | 4 (22,2) | 658 (37,6) | |
| Прмечание. Уровень статистической значимости $p < 0,05$. Использовали непараметрический метод Kruskal – Wallis test. | | | | |

Таким образом, результаты анализа эффективности сахароснижающей терапии в кластерах СД2 подтвердили необходимость учитывать не только уровень HbA1c, но и фенотип СД2 при выборе терапии как на старте, так и на этапе интенсификации.

В данном фрагменте исследования выявлены достоверные различия при выборе ССТ в зависимости от клинического фенотипа и установлены характерные для фенотипов предикторы хорошего ответа на терапию МФ, СМ и комбинированную терапию МФ в сочетании с СМ.

3.5 Ассоциация эффективности терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины и вариантами нуклеотидной последовательности генов *TCF7L2* (*rs7903146*), *ABCC8* (*rs757110*), *KCNJ11* (*rs5219*), *CYP2C9* (*rs1057910* и *rs1799853*) *ATM* (11212517) при различных фенотипах сахарного диабета 2 типа

С целью выявления ассоциации эффективности терапии МФ и СМ у больных СД2 проведено одномоментное фармакогенетическое исследование вариантов нуклеотидной последовательности *TCF7L2* (*rs7903146*), *ABCC8* (*rs757110*), *KCNJ11* (*rs5219*), *CYP2C9* (*rs1057910* и *rs1799853*) с ответом на терапию СМ и варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (11212517) с ответом на терапию МФ. В исследование были включены пациенты, которые на момент обследования получали монотерапию МФ или СМ, либо комбинацию МФ и СМ. Хорошим ответом на терапию считали достижение уровня $HbA_{1c} \leq 7\%$. Распределение генотипов вариантов нуклеотидной последовательности исследованных генов статистически значимо не отклонялось от равновесия Харди – Вайнберга. Наличие ассоциации с хорошим ответом на терапию выявляли с помощью логистического регрессионного анализа как в общей группе, так и в зависимости от клинического фенотипа СД 2 типа (инсулинопенического, классического и инсулинорезистентного).

3.5.1 Ассоциация эффективности терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины и варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (*rs7903146*) при различных фенотипах сахарного диабета 2 типа

Известно, что препараты СМ могут оказывать сахароснижающий эффект только при сохраненной секреторной способности β -клетки, в настоящее время имеется достаточно данных, свидетельствующих, что вариант нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (*rs7903146*) ассоциирован с нарушением функции β -клеток и различными вариантами ответа на терапию СМ [48; 201; 248].

С целью изучения ассоциации варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) с ответом на терапию СМ обследовано 759 больных СД2. Группа с хорошим ответом на терапию СМ была представлена 108 пациентами, группа с плохим ответом на СМ – 651 больным СД2. Распределение генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) статистически значимо не отклонялось от равновесия Харди – Вайнберга ($p = 0,40$). Частота аллеля риска Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) у обследованных больных в общей группе составила 0,31, в группе с плохим ответом на СМ – 0,31, в группе с хорошим ответом – 0,34 ($\chi^2 = 3,253$, $p = 0,516$). По результатам проведенного логистического регрессионного анализа была выявлена ассоциация генотипа С/Т и Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) с лучшей эффективностью комбинированной терапии МФ и СМ (ОШ = 1,57, (1,08–2,28), $p = 0,018$), однако в общей группе пациентов получающих как монотерапию СМ, так и комбинированную терапию МФ и СМ (ОШ = 1,32 (0,87–2,01), $p = 0,19$) и в подгруппе с монотерапией СМ (ОШ = 0,75 (0,46–1,23), $p = 0,23$) достоверной ассоциации генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) не обнаружено (Таблица 59).

Таблица 59 – Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого $HbA1c < 7\%$ при терапии препаратами сульфонилмочевины от генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146)

| Вид терапии | Генотип <i>TCF7L2</i> (rs7903146) | | | ОР (95 % ДИ) | p |
|--------------------------------------|-----------------------------------|------------|-----------|------------------|--------|
| | С/С | С/Т | Т/Т | | |
| Все обследованные | 364 (0,48) | 316 (0,42) | 79 (0,1) | — | — |
| Пациенты с плохим ответом на СМ | 318 (0,49) | 266 (0,41) | 67 (0,1) | — | — |
| Все пациенты с хорошим ответом на СМ | 46 (0,43) | 50 (0,46) | 12 (0,11) | 1,32 (0,87–2,01) | 0,19 |
| Монотерапия СМ | 24 (0,55) | 18 (0,41) | 2 (0,05) | 0,75 (0,46–1,23) | 0,24 |
| Комбинированная терапия МФ + СМ | 22 (0,34) | 32 (0,5) | 10 (0,16) | 1,57 (1,08–2,28) | 0,018* |

Примечание: * – использована доминантная модель наследования для вычисления отношения шансов (ОШ) для аллеля Т в каждой когорте. В регрессию были дополнительно включены следующие параметры: пол пациента, возраст на момент обследования, уровень трансаминаз и креатинина.

Для изучения возможных различий в ответе на терапию при клинических фенотипах был проведен логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого $HbA1c < 7\%$ при терапии СМ от генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) в общей группе больных СД2, получавших как монотерапию СМ, так и комбинированную терапию МФ и СМ.

По результатам проведенного анализа не выявлено ассоциации генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) с эффективностью терапии СМ при инсулинопеническом (ОШ = 0,87, (0,09–8,78), $p = 0,91$), классическом (ОШ = 1,24, (0,89–1,74), $p = 0,21$) и инсулинорезистентном (ОШ = 1,04, (0,47–2,32), $p = 0,92$) фенотипах (Таблица 60).

Таблица 60 – Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого $HbA1c < 7\%$ при терапии препаратами сульфонилмочевины от генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) при различных фенотипах сахарного диабета 2 типа

| Фенотип | Генотип <i>TCF7L2</i> (rs7903146) | | | ОШ (95 % ДИ) | p |
|------------------------------|-----------------------------------|-----|-----|---------------------|------|
| | C/C | C/T | T/T | | |
| Инсулинопенический, n = 98 | 51 | 40 | 7 | 0,87 (0,09–8,78) | 0,91 |
| – с хорошим ответом, n = 2 | 1 | 1 | 0 | | |
| – с плохим ответом, n = 96 | 50 | 39 | 7 | | |
| Классический, n = 657 | 267 | 244 | 68 | 1,24 (0,89–1,74) | 0,21 |
| – с хорошим ответом, n = 101 | 31 | 41 | 10 | | |
| – с плохим ответом, n = 556 | 236 | 203 | 58 | | |
| Инсулинорезистентный, n = 95 | 51 | 37 | 4 | 1,04 (0,47–2,32) | 0,92 |
| – с хорошим ответом, n = 71 | 14 | 8 | 2 | | |
| – с плохим ответом, n = 24 | 37 | 29 | 2 | | |

Примечание. Использована аддитивная модель наследования для вычисления отношения шансов (ОШ) для аллеля Т в каждой когорте. В регрессию были дополнительно включены следующие параметры: пол пациента, возраст на момент обследования, уровень трансаминаз и креатинина

Таким образом, выявлена ассоциация генотипов С/Т и Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) с лучшей эффективностью комбинированной терапии МФ и СМ (ОШ = 1,57, (1,08–2,28), $p = 0,018$) только в общей группе, достоверной ассоциации генотипов С/Т и Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) с лучшей эффективностью как монотерапии СМ, так и комбинированной терапии МФ и СМ при различных фенотипах не установлено.

3.5.2 Ассоциация эффективности терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины и вариантов нуклеотидной последовательности *ABCC8* (rs757110) и *KCNJ11* (rs5219) при различных фенотипах сахарного диабета 2 типа

С целью изучения ассоциации варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) с ответом на терапию СМ было обследовано 1 062 больных СД2. Группа с хорошим ответом на терапию СМ состояла из 187 пациентов, группа с плохим ответом на СМ – из 875 больных СД2. Распределение генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) статистически значимо не отклонялось от равновесия Харди – Вайнберга ($p = 0,54$). Частота аллеля G варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) у обследованных больных в общей группе и в группах с плохим и хорошим ответами на СМ не различалась и составила – 0,39 ($\chi^2 = 2,750$, $p = 0,601$). По результатам проведенного логистического регрессионного анализа не было выявлено статистически значимой ассоциации генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) с типом ответа на СМ как в общей группе пациентов (ОШ = 1,08, (0,78–1,48), $p = 0,65$), так и в подгруппах пациентов с монотерапией СМ (ОШ = 1,47, (0,85–2,54), $p = 0,17$) и комбинированной терапией МФ и СМ (ОШ = 0,94, (0,64–1,38), $p = 0,75$) (Таблица 61).

Проведенный логистический регрессионный анализ зависимости

достижения целевого HbA1c < 7 % при терапии СМ от генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) не выявил ассоциации генотипов *ABCC8* (rs757110) с эффективностью терапии СМ при инсулинопеническом (ОШ = 0,88, (0,29–2,73), p = 0,83), классическом (ОР = 1,03, (0,79–1,34), p = 0,83) и инсулинорезистентном фенотипах (ОШ = 0,82, (0,46–1,45), p = 0,48) (Таблица 62).

Таблица 61 – Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого HbA1c < 7 % при терапии препаратами сульфонилмочевины от генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110)

| Вид терапии | Генотип <i>ABCC8</i> (rs757110) | | | ОШ (95 % ДИ) | p |
|--------------------------------------|---------------------------------|------------|------------|------------------|------|
| | G/G | T/G | T/T | | |
| Все обследованные | 157 (0,15) | 519 (0,49) | 386 (0,36) | — | — |
| Пациенты с плохим ответом на СМ | 131 (0,15) | 425 (0,49) | 319 (0,36) | — | — |
| Все пациенты с хорошим ответом на СМ | 26 (0,14) | 94 (0,50) | 67 (0,36) | 1,08 (0,78–1,48) | 0,65 |
| Монотерапия СМ | 6 (0,11) | 32 (0,57) | 18 (0,32) | 1,47 (0,85–2,54) | 0,17 |
| Комбинированная терапия МФ+СМ | 20 (0,15) | 62 (0,47) | 49 (0,37) | 0,94 (0,64–1,38) | 0,75 |

Примечание. Использована аддитивная модель наследования для вычисления отношения шансов (ОШ) для аллеля Т в каждой когорте. В регрессию были дополнительно включены следующие параметры: пол пациента, возраст на момент обследования, уровень трансаминаз и креатинина.

Таблица 62 – Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого HbA1c < 7 % при терапии препаратами сульфонилмочевины от генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) при различных фенотипах

| Фенотип | Генотип <i>ABCC8</i> (rs757110) | | | ОШ (95 % ДИ) | p |
|-----------------------------|---------------------------------|-----|-----|---------------------|------|
| | T/T | T/G | G/G | | |
| Инсулинопенический, n = 128 | 52 | 66 | 20 | 0,88 (0,29–2,73) | 0,83 |
| – с хорошим ответом, n = 7 | 3 | 3 | 1 | | |
| – с плохим ответом, n = 121 | 49 | 63 | 19 | | |

Продолжение Таблицы 62

| Фенотип | Генотип <i>ABCC8</i> (<i>rs757110</i>) | | | ОШ (95 % ДИ) | p |
|-------------------------------|--|-----|-----|---------------------|------|
| | T/T | T/G | G/G | | |
| Классический, n = 812 | 288 | 405 | 119 | 1,03 (0,79–1,34) | 0,83 |
| – с хорошим ответом, n = 147 | 50 | 76 | 21 | | |
| – с плохим ответом, n = 665 | 238 | 329 | 98 | | |
| Инсулинорезистентный, n = 122 | 48 | 54 | 20 | 0,82 (0,46–1,45) | 0,48 |
| – с хорошим ответом, n = 33 | 14 | 15 | 4 | | |
| – с плохим ответом, n = 89 | 34 | 39 | 16 | | |

Примечание. Использована аддитивная модель наследования для вычисления отношения шансов (ОШ) для аллеля Т в каждой когорте. В регрессию были дополнительно включены следующие параметры: пол пациента, возраст на момент обследования, уровень трансаминаз и креатинина.

Для изучения ассоциации варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (*rs5219*) с ответом на терапию СМ обследовано 857 больных СД2. Группа с хорошим ответом на терапию СМ состояла из 129 пациентов, группа с плохим ответом на СМ – из 728 больных СД2. Распределение генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (*rs5219*) статистически значимо не отклонялось от равновесия Харди – Вайнберга ($p = 0,46$). Частота аллеля Т варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (*rs5219*) в общей группе составила 0,36, в группе с плохим ответом на СМ – 0,36, в группе с хорошим ответом – 0,40 ($\chi^2 = 1,597$, $p = 0,809$). По данным логистического регрессионного анализа была выявлена статистически значимая ассоциация генотипа Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (*rs5219*) с эффективностью терапии СМ, как в общей группе пациентов (ОШ = 1,79, (1,07–2,95), $p = 0,032$), так и в подгруппе комбинированной терапией МФ и СМ (ОШ = 1,85, (1,01–3,34), $p = 0,05$), но в группе монотерапии СМ такая взаимосвязь отсутствовала (ОШ = 1,42, (0,64–3,14), $p = 0,41$) (Таблица 63).

Таблица 63 – Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого HbA1c < 7 % при терапии препаратами сульфонилмочевины от генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219)

| Вид терапии | Генотип <i>KCNJ11</i> (rs5219) | | | ОШ (95 % ДИ) | p |
|---|--------------------------------|------------|------------|------------------|--------|
| | C/C | C/T | T/T | | |
| Все обследованные | 342 (0,4) | 407 (0,47) | 108 (0,13) | — | — |
| Пациенты с плохим ответом на СМ | 292 (0,4) | 352 (0,48) | 84 (0,12) | — | — |
| Все пациенты с хорошим ответом на СМ | 50 (0,39) | 55 (0,43) | 24 (0,19) | 1,78 (1,07–2,95) | 0,032* |
| Монотерапия СМ | 18 (0,38) | 22 (0,46) | 8 (0,17) | 1,42 (0,64–3,14) | 0,41 |
| Комбинированная терапия МФ + СМ | 32 (0,4) | 33 (0,41) | 16 (0,2) | 1,85 (1,02–3,34) | 0,05 |
| Примечание: * – использована доминантная модель наследования для вычисления отношения шансов (ОШ) для аллеля Т в каждой когорте. В регрессию были дополнительно включены следующие параметры: пол пациента, возраст на момент обследования, уровень трансаминаз и креатинина. | | | | | |

Исследование зависимости достижения целевого HbA1c < 7 % при терапии СМ от генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) подтвердило эффективность монотерапии СМ и комбинированной терапии МФ и СМ при генотипе Т/Т только при классическом фенотипе (ОШ = 1,85, (1,05–3,25), p = 0,041) и не было выявлено ассоциации при инсулинопеническом (ОШ = 1,77, (0,42–7,47), p = 0,44) и инсулинорезистентном фенотипе (ОШ = 0,84, (0,42–1,68), p = 0,61) (Таблица 64).

Таблица 64 – Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого HbA1c < 7 % при терапии препаратами сульфонилмочевины от генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) при различных клинических фенотипах

| Фенотип | Генотип <i>KCNJ11</i> (rs5219) | | | ОШ (95 % ДИ) | p |
|------------------------------|--------------------------------|-----|-----|------------------|--------|
| | C/C | C/T | T/T | | |
| Инсулинопенический, n = 105 | 45 | 55 | 15 | 1,77 (0,42–7,47) | 0,44 |
| – с хорошим ответом, n = 4 | 1 | 2 | 1 | | |
| – с плохим ответом, n = 101 | 44 | 53 | 14 | | |
| Классический, n = 657 | 265 | 311 | 81 | 1,85 (1,05–3,25) | 0,041* |
| – с хорошим ответом, n = 101 | 38 | 44 | 19 | | |
| – с плохим ответом, n = 556 | 227 | 267 | 62 | | |
| Инсулинорезистентный, n = 95 | 35 | 47 | 13 | 0,84 (0,42–1,68) | 0,61 |
| – с хорошим ответом, n = 71 | 11 | 9 | 4 | | |
| – с плохим ответом, n = 24 | 24 | 38 | 9 | | |

Примечание: * – использована доминантная модель наследования для вычисления отношения шансов (ОШ) для аллеля Т в каждой когорте. В регрессию были дополнительно включены следующие параметры: пол пациента, возраст на момент обследования, уровень трансаминаз и креатинина.

Таким образом, выполненное исследование установило, что наличие генотипа Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) ассоциировано с лучшим ответом на терапию СМ только в группе больных СД2 с классическим фенотипом (ОР = 1,85, (1,05–3,25), p = 0,041), а наличие генотипа C/C и C/T гена *KCNJ11* (rs5219) являлось предиктором плохого ответа на терапию СМ при классическом фенотипе.

3.5.3 Ассоциация эффективности терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины и вариантами нуклеотидной последовательности генов, *CYP2C9* (rs1057910 и rs1799853) при различных фенотипах сахарного диабета 2 типа

Метаболизм СМ осуществляется в печени через систему ферментов

цитохромов P450, которые присутствуют в организме в разном количестве и в разных формах и кодируется геном *CYP2C9*, вариабельность активности фермента ассоциирована с фармакодинамикой и фармакокинетикой СМ, что может влиять на эффективность терапии и частоту гипогликемий [194].

Ассоциацию вариантов нуклеотидной последовательности гена *CYP2C9* (rs1057910 и rs1799853) с ответом на терапию СМ изучили у 1 077 больных СД2. Группа с хорошим ответом на терапию СМ состояла из 191 пациента, группа с плохим ответом на СМ 886 больных СД2. Распределение генотипов вариантов нуклеотидной последовательности гена *CYP2C9* (rs1057910 и rs1799853) статистически значимо не отклонялось от равновесия Харди – Вайнберга ($p = 0,86$). Медленные метаболайзеры, носители дикого аллеля *1 и генотипа *1/*1 гена *CYP2C9* были выявлены в общей группе у 756 (0,7), в группе с плохим ответом у 627 (0,71) и в группе с хорошим ответом у 129 (0,68); быстрые метаболайзеры, носители генотипа *1/*2 и *1/*3 зарегистрированы в общей группе у 279 (0,26), в группе с плохим ответом у 108 (0,25) и в группе с хорошим ответом у 56 (0,29) и ультрабыстрые метаболайзеры, носители генотипов *2/*2, *2/*3 и *3/*3 были в общей группе у 42 (0,04), в группе с плохим ответом у 36 (0,04) и в группе с хорошим ответом у 6 (0,04).

Частота аллеля С варианта нуклеотидной последовательности гена *CYP2C9* (rs1057910) у обследованных больных в общей группе составила 0,07, в группе с плохим ответом на СМ – 0,07, в группе с хорошим ответом – 0,07 соответственно ($\chi^2 = 2,599$, $p = 0,345$). По результатам проведенного логистического регрессионного анализа не было выявлено статистически значимой ассоциации генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *CYP2C9* (rs1057910) с типом ответа на СМ, как в общей группе пациентов (ОШ = 0,96, (0,62–1,48), $p = 0,86$), так и в подгруппах пациентов на монотерапии СМ (ОШ = 0,75, (0,33–1,71), $p = 0,41$) и комбинированной терапией МФ и СМ (ОШ = 1,06, (0,66–1,72), $p = 0,80$) (Таблица 65).

Таблица 65 – Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого НвА1с < 7 % при терапии препаратами сульфонилмочевины от генотипов вариантов нуклеотидной последовательности гена *CYP2C9* (rs1057910 и rs1799853)

| Вид терапии | Генотип <i>CYP2C9</i> (rs1057910) | | | ОШ (95 % ДИ) | p |
|--|-----------------------------------|------------|-----------|------------------|------|
| | A/A | A/C | C/C | | |
| Все обследованные | 928 (0,86) | 140 (0,13) | 9 (0,01) | — | — |
| Пациенты с плохим ответом на СМ | 763 (0,86) | 114 (0,13) | 9 (0,01) | — | — |
| Все пациенты с хорошим ответом на СМ | 165 (0,86) | 26 (0,14) | 0 | 0,96 (0,62–1,48) | 0,86 |
| Монотерапия СМ | 51 (0,89) | 6 (0,11) | 0 | 0,75 (0,33–1,71) | 0,41 |
| Комбинированная терапия МФ + СМ | 114 (0,85) | 20 (0,15) | 0 | 1,06 (0,66–1,72) | 0,8 |
| Вид терапии | Генотип <i>CYP2C9</i> (rs1799853) | | | ОШ (95 % ДИ) | p |
| | C/C | C/T | T/T | | |
| Все обследованные | 882 (0,82) | 185 (0,17) | 10 (0,01) | — | — |
| Пациенты с плохим ответом на СМ | 732 (0,83) | 145 (0,16) | 9 (0,01) | — | — |
| Все пациенты с хорошим ответом на СМ | 150 (0,79) | 40 (0,21) | 1 (0,01) | 1,38 (0,93–2,04) | 0,12 |
| Монотерапия СМ | 45 (0,79) | 12 (0,21) | 0 | 1,29 (0,67–2,51) | 0,46 |
| Комбинированная терапия МФ + СМ | 105 (0,78) | 28 (0,21) | 1 (0,01) | 1,29 (0,85–1,96) | 0,23 |
| Примечание. Использована аддитивная модель наследования для вычисления отношения шансов (ОШ) для аллеля Т в каждой когорте. В регрессию были дополнительно включены следующие параметры: пол пациента, возраст на момент обследования, уровень трансаминаз и креатинина. | | | | | |

Частота аллеля Т варианта нуклеотидной последовательности гена *CYP2C9* (rs1799853) у обследованных больных в общей группе составила – 0,01, в группе с плохим ответом на СМ – 0,09, в группе с хорошим ответом – 0,01 ($\chi^2 = 2,375$,

$p = 0,345$). По результатам проведенного логистического регрессионного анализа не было выявлено статистически значимой ассоциации генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *CYP2C9* (rs1799853) с типом ответа на СМ, как в общей группе пациентов (ОШ = 1,38, (0,93–2,04), $p = 0,12$), так и в подгруппах пациентов с монотерапией СМ (ОШ = 1,29, (0,67–2,51), $p = 0,46$) и комбинированной терапией МФ и СМ (ОШ = 1,29, (0,85–1,96), $p = 0,23$) (Таблица 66).

Таблица 66 – Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого $HbA1c < 7\%$ при терапии препаратами сульфонилмочевины от генотипов вариантов нуклеотидной последовательности *CYP2C9* (rs1057910 и rs1799853) при различных клинических фенотипах сахарного диабета 2 типа

| Фенотип | Генотип <i>CYP2C9</i> (rs1057910) | | | ОШ (95 % ДИ) | p |
|-------------------------------|-----------------------------------|-----|-----|------------------|-------|
| | A/A | A/C | C/C | | |
| Инсулинопенический, n = 125 | | | | | |
| – с хорошим ответом, n = 18 | 18 | 2 | 0 | 0,49 (0,11–2,12) | 0,29 |
| – с плохим ответом, n = 107 | 107 | 22 | 2 | | |
| Классический, n = 826 | 715 | 105 | 6 | 0,98 (0,60–1,58) | 0,63 |
| – с хорошим ответом, n = 151 | 130 | 21 | 0 | | |
| – с плохим ответом, n = 675 | 585 | 84 | 6 | | |
| Инсулинорезистентный, n = 123 | 109 | 13 | | 0,99 (0,32–3,09) | 0,99 |
| – с хорошим ответом, n = 33 | 29 | 4 | 101 | | |
| – с плохим ответом, n = 90 | 80 | 9 | | | |
| Фенотип | Генотип <i>CYP2C9</i> (rs1799853) | | | ОШ (95 % ДИ) | p |
| | C/C | C/T | T/T | | |
| Инсулинопенический, n = 152 | 113 | 99 | 3 | 1,14 (0,45–2,90) | 0,78 |
| – с хорошим ответом, n = 20 | 14 | 3 | 0 | | |
| – с плохим ответом, n = 131 | 99 | 29 | 3 | | |
| Классический, n = 657 | 683 | 136 | 7 | 1,55 (1,00–2,41) | 0,055 |
| – с хорошим ответом, n = 101 | 117 | 33 | 1 | | |
| – с плохим ответом, n = 556 | 566 | 103 | 6 | | |

Продолжение Таблицы 66

| Фенотип | Генотип <i>CYP2C9</i> (rs1799853) | | | ОШ (95 % ДИ) | p |
|--|-----------------------------------|-----|-----|------------------|------|
| | C/C | C/T | T/T | | |
| Инсулинорезистентный, n = 95 | 103 | 20 | | 0,64 (0,20–2,07) | 0,44 |
| – с хорошим ответом, n = 71 | 29 | 4 | — | | |
| – с плохим ответом, n = 24 | 74 | 16 | | | |
| Примечание. Использована аддитивная модель наследования для вычисления отношения шансов (ОШ) для аллеля Т в каждой когорте. В регрессию были дополнительно включены следующие параметры: пол пациента, возраст на момент обследования, уровень трансаминаз и креатинина. | | | | | |

Достоверных различий ответа на терапию СМ при клинических фенотипах в зависимости от вариантов нуклеотидной последовательности гена *CYP2C9* (rs1057910 и rs1799853) не получено, однако в группе классического фенотипа выявлена тенденция к большей эффективности СМ при наличии генотипа C/T и T/T гена *CYP2C9* (rs1799853) (ОШ = 1,55, (1,00–2,41), p = 0,055).

Таким образом, проведенное фармакогенетическое исследование эффективности СМ и вариантов нуклеотидной последовательности *TCF7L2* (rs7903146), *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219), *CYP2C9* (rs1057910 и rs1799853) выявило наличие ассоциации генотипа C/T и T/T гена *TCF7L2* (rs7903146) с лучшей эффективностью комбинированной терапии МФ и СМ (ОШ = 1,57, (1,08–2,28), p = 0,018); ассоциации генотипа T/T варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) с эффективностью терапии СМ, как в общей группе пациентов (ОШ = 1,79, (1,07–2,95), p = 0,032), так и в подгруппе комбинированной терапией МФ и СМ (ОШ = 1,85, (1,01–3,34), p = 0,05) и подтвердило эффективность монотерапии СМ и комбинированной терапии МФ и СМ при генотипе T/T варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) только при классическом фенотипе (ОШ = 1,85, (1,05–3,25), p = 0,041).

Не было установлено статистически значимой ассоциации генотипов вариантов нуклеотидной последовательности *ABCC8* (rs757110) и *CYP2C9* (rs1057910 и rs1799853) с типом ответа на СМ, а в группе классического фенотипа

была выявлена тенденция к большей эффективности СМ при наличии генотипа С/Т и Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *CYP2C9* (rs1799853) (OR = 1,55, (1,00–2,41), p = 0,055).

3.5.4 Ассоциация эффективности терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины и варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (11212517) при различных фенотипах сахарного диабета 2 типа

Молекулярные механизмы, лежащие в основе действия МФ, обусловлены увеличением АМРК, которая контролирует энергетический баланс клетки через прямое влияние на транскрипцию генов и ключевые метаболические ферменты и является продуктом экспрессии гена *ATM* [110]. По данным литературы, аллель С варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617) связана с хорошим ответом на МФ [37].

Ассоциацию варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617) с ответом на терапию МФ изучили у 795 больных СД2. Группа с хорошим ответом на терапию МФ была представлена 189 пациентами, группа с плохим ответом на МФ – 606 больными СД2. Распределение генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617) статистически значимо не отклонялось от равновесия Харди – Вайнберга (p = 0,94). Частота редкого аллеля С варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617) у обследованных больных в общей группе составила 0,42, в группе с плохим ответом на МФ – 0,43, в группе с хорошим ответом – 0,4 ($\chi^2 = 5,526$, p = 0,345). По результатам проведенного логистического регрессионного анализа не было выявлено статистически значимой ассоциации генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617) с типом ответа на МФ, как в общей группе пациентов (ОШ = 0,86, (0,68–1,09), p = 0,22), так и в подгруппах пациентов с монотерапией МФ (ОШ = 0,65, (0,71–3,8), p = 0,24) и комбинированной терапией МФ и СМ (ОШ = 0,74, (0,51–1,07), p = 0,10) (Таблица 67).

Таблица 67 – Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого $HbA1c < 7\%$ при терапии метформином от генотипов варианта нуклеотидной последовательности *ATM* (rs11212617)

| Вид терапии | Генотип <i>ATM</i> (rs11212617) | | | ОШ (95 % ДИ) | p |
|---|---------------------------------|------------|------------|---------------------|------|
| | A/A | A/C | C/C | | |
| Все обследованные | 266 (0,33) | 387 (0,49) | 142 (0,18) | — | — |
| Пациенты с плохим ответом на МФ | 196 (0,32) | 299 (0,49) | 111 (0,18) | — | — |
| Все пациенты с хорошим ответом на МФ | 70 (0,37) | 88 (0,47) | 31 (0,16) | 0,86 (0,68–1,09) | 0,22 |
| Монотерапия МФ | 43 (0,35) | 56 (0,46) | 23 (0,19) | 0,65 (0,71– 3,8) | 0,24 |
| Комбинированная терапия МФ + СМ | 27 (0,4) | 32 (0,48) | 8 (0,12) | 0,74 (0,51–1,07) | 0,1 |
| Примечание. Использована аддитивная модель наследования для вычисления отношения шансов (ОШ) для аллеля С в каждой когорте. В регрессию были дополнительно включены следующие параметры: пол пациента, возраст на момент обследования, уровень креатинина и суточная доза МФ. | | | | | |

При изучении зависимости достижения целевого $HbA1c \leq 7\%$ при терапии МФ от генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617) не установлено ассоциации генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617) с эффективностью МФ при инсулинопеническом (ОШ = 0,55, (0,19–1,56), $p = 0,24$), классическом (ОШ = 0,86, (0,66–1,12), $p = 0,27$) и инсулинорезистентном фенотипе (ОШ = 1,04, (0,53–2,03), $p = 0,91$) (Таблица 68).

Таблица 68 – Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого $HbA1c < 7\%$ при терапии метформином от генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617) при различных клинических фенотипах

| Фенотип | Генотип <i>ATM</i> (rs11212617) | | | ОШ (95 % ДИ) | p |
|---|---------------------------------|-----|-----|---------------------|------|
| | A/A | A/C | C/C | | |
| Инсулинопенический, n = 110 | 40 | 50 | 20 | 0,55 (0,19–1,56) | 0,24 |
| – с хорошим ответом, n = 9 | 4 | 5 | 0 | | |
| – с плохим ответом, n = 101 | 36 | 45 | 20 | | |
| Классический, n = 608 | 204 | 297 | 107 | 0,86 (0,66–1,12) | 0,27 |
| – с хорошим ответом, n = 155 | 57 | 74 | 24 | | |
| – с плохим ответом, n = 453 | 147 | 223 | 83 | | |
| Инсулинорезистентный, n = 86 | 25 | 44 | 17 | 1,04 (0,53–2,03) | 0,91 |
| – с хорошим ответом, n = 25 | 9 | 9 | 7 | | |
| – с плохим ответом, n = 61 | 16 | 35 | 10 | | |
| Примечание. Использована аддитивная модель наследования для вычисления отношения шансов (ОШ) для аллеля С в каждой когорте. В регрессию были дополнительно включены следующие параметры: пол пациента, возраст на момент обследования, уровень креатинина и суточная доза МФ. | | | | | |

Таким образом, проведенное фармакогенетическое исследование МФ не выявило ассоциации варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212517) (ОШ = 0,86, (0,68–1,09), p = 0,22), с ответом на как на монотерапию МФ, так и на комбинированную терапию МФ и СМ в общей группе больных СД2 и при различных клинических фенотипах.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сахарный диабет 2 типа – глобальная проблема общественного здравоохранения, а этиология заболевания многофакторна и характеризуется большой неоднородностью метаболических нарушений [72], патофизиологических процессов [159] и молекулярных механизмов [81]. Генетическая и молекулярная гетерогенность диабета является отражением многофакторной природы СД2, которая напрямую влияет на развитие хронических осложнений и ответ на терапию [43].

В последние годы во всем мире предпринимаются попытки новой стратификации диабета с основной целью – выбор индивидуальной терапевтической стратегии для больного и улучшение исходов течения заболевания [72]. Были предложены варианты выделения фенотипа, в зависимости от наличия или отсутствия антител к островковым клеткам поджелудочной железы и функционального резерва β -клеток [136], кластеров СД2 на основе переменных, которые характеризуют функциональное состояние β -клеток, инсулинорезистентность, ИМТ, возраст, выраженность нарушений углеводного обмена и наличия GAD антител [34; 88; 152], или кластеров СД2 на основе построения сложных моделей, изучающих варианты нуклеотидной последовательности известных в настоящее время функциональных генов и большого количества клинических и лабораторных параметров [81]. Не все предлагаемые различными авторами методы фенотипирования можно реализовать в клинической практике. Остаются неизученными воспроизводимость данных методов в разных популяциях, при различной длительности диабета и виде сахароснижающей терапии. Поэтому исследования на российской популяции, при различной длительности СД2 с выделением клинических фенотипов, которые можно будет использовать в реальной клинической практике, является важной проблемой в эндокринологии, а ее решение позволит облегчить прецизионный подход в медицине.

С целью изучения клинических, метаболических, фармакогенетических

особенностей и риска фатальных исходов при различных клинических фенотипах у больных СД2 проведено проспективное когортное одноцентровое исследование. Во время выездов Диамобилия ГБУЗ НСО «ГНОКБ» в районы Новосибирской области в период с 2013 по 2017 год было обследовано 4 022 больных СД2, соответствовало критериям включения 2 805 больных в возрасте от 25 до 70 лет, средний возраст ($58,69 \pm 6,87$) года и средняя длительность СД2 – ($7,84 \pm 6,53$)года. Наиболее распространённым фенотипом на территории Новосибирской области являлся классический фенотип (76,6 %), при котором на фоне инсулинорезистентности (индекс НОМА более 2,77) была сохранная функция β -клеток (С-пептид в пределах референсных значений).

Инсулинопенический фенотип (со сниженной функцией β -клеток и отсутствием инсулинорезистентности, индекс НОМА менее 2,77) встречался в 12,0 %, частота данного фенотипа увеличивалась с увеличением длительности диабета с 2,5 % при впервые выявленном СД2 до 13,1 % при длительности диабета более 10 лет, что не противоречит данным литературы [244], однако интересным оказался факт отсутствия данного фенотипа при длительности СД2 более 20 лет. Клиническими особенностями данного фенотипа было более раннее начало СД2, меньший ИМТ, плохой гликемический контроль и ассоциация с отягощенной по СД2 наследственностью. Соответственно, ведущим фактором, определяющими прогноз и выбор терапии при данном фенотипе, была гипергликемия на фоне дефицита инсулина и отягощенной наследственности. Полученные данные сопоставимы с результатами исследования, проведенного в Дании, в которое было включено 3 397 пациентов, с длительностью СД2 до 1,5 лет: инсулинопенический фенотип был выявлен у 10 % пациентов с СД2 и характеризовался меньшим ИМТ, однако, по уровню гликемии был сопоставим с другими фенотипами, что, вероятно, обусловлено меньшей длительностью СД2 в датском исследовании [35].

Инсулинорезистентный фенотип, при котором на фоне инсулинорезистентности функция β -клеток была повышена (индекс НОМА более 2,77, С-пептид выше референсных значений) зарегистрирован у 11,4 %, что реже, по сравнению с результатами датского исследования, в котором частота данного

фенотипа достигала 27 % [35]. Частота данного фенотипа с увеличением длительности диабета снижалась, при длительности СД2 более 20 лет он не регистрировался, что соответствует современному представлению о течении СД2 [194]. Установлены клинические и метаболические особенности инсулинорезистентного фенотипа: более поздний возраст диагностики СД2, высокий ИМТ, высокий уровень ХС ЛНП и креатинина крови, высокая частота АГ и уровня ДАД при лучших показателях гликемического контроля. При данном фенотипе на прогноз и выбор терапии в большей степени влияли гиперинсулинемия, инсулинорезистентность и традиционные факторы сердечно-сосудистого риска (АГ, ожирение, высокий уровень ХС ЛНП, ХБП), и в меньшей степени – гипергликемия. В отличие от полученных данных, в датском исследовании данный фенотип характеризовался высокими уровнями триглицеридов, не было выявлено различий по уровню АД и показателям гликемии и HbA1c [234].

Для подтверждения гипотезы о 3 клинических фенотипах проведен кластерный анализ К-средних у 2 805 больных СД2, проживающих в Новосибирской области на основе 5 переменных – HbA1c, возраста диагностики СД2, ИМТ, С-пептида, пола. Проведенное исследование, включившее пациентов с 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 (HbA1c, ИМТ, возраста диагностики СД2 и оценки индексов НОМА-IR и НОМА-В) [119], в проведенном исследовании были использованы такие переменные, как HbA1c, возраст диагностики СД2, ИМТ, уровень С-пептида, пол. Выбор в качестве переменной уровня С-пептида, а не индексов НОМА-IR и НОМА-В был продиктован особенностями включенной в исследование популяции с различной длительностью диабета, а у ряда пациентов – инсулинотерапией. Аналогично выполненной 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

C-пептида, возраст диагностики СД2, ИМТ, HbA1c, антитела GAD. Этим авторам удалось воспроизвести 5 кластеров, предложенных Ahlqvist E.: 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 возрастной диабет [35; 248].

Так как в данном исследовании исключались пациенты старше 70 лет и больные СД при наличии антител к GAD, было выделено три кластера. Кластер 1 с сохраненной функцией β -клеток встречался в 35,7 % случаев и соответствовал ранее описанному Ahlqvist E. кластеру с легким диабетом и ожирением (классический фенотип); полученные данные были такими же, как в исследовании Zou X. и соавт., – 38 % [35]. Кластеру с выраженной инсулинорезистентностью в проведенной работе соответствовал кластер 2 с повышенной функцией β -клеток (инсулинорезистентный фенотип), который был у 15,4 % пациентов, что было сопоставимо с данными Pigeure M. и соавт., – 13 % [248]. Кластеру тяжелого инсулинодефицитного диабета соответствовал кластер 3 со сниженной функцией β -клеток (инсулинопенический фенотип), который регистрировался в 48,8 %, что было значительно чаще, чем в исследовании Pigeure M., – 23 % [248]. Этот факт можно объяснить большей длительностью диабета у включенных в исследование пациентов ($7,84 \pm 6,53$ года). Таким образом, для пациентов с длительным диабетом, независимо от получаемой терапии, для стратификации и определения фенотипа в качестве одной из переменных можно использовать уровень C-пептида, что расширяет возможности кластерного анализа в клинической практике. Два ранее описанных кластера – аутоиммунного диабета и легкого возрастного диабета [35] не были определены, так как эти больные исключались из исследования.

Из общей группы 2 805 больных СД2 была выделена группа из 2 131 пациентов, не получающих инсулинотерапию. В этой группе также был проведен кластерный анализ K-средних на основе 5 переменных, предложенных Ahlqvist E. [35] – HbA1c, возраста диагностики СД2, ИМТ, НОМА-IR, НОМА-B. По результатам кластерного анализа было выделено три кластера: кластер 1 с

сохраненной функцией β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью (21,4 %), кластер 2 с повышенной функцией β -клеток и выраженной инсулинорезистентностью встречался лишь в 0,8 %, и кластер 3 со сниженной функцией β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью являлся самым многочисленным (77,8 %). Таким образом, в проведенном исследовании, включавшем больных СД2, проживающих в Новосибирской области, подход, основанный на кластерном анализе, был воспроизводимым, а распределение на кластеры отличалось от шведской и китайской когорты [35; 153], что можно объяснить исключением из анализа пациентов в возрасте старше 70 лет и пациентов с наличием антител к GAD. Для возможности применения данного кластерного подхода в клинических условиях исследование включало пациентов не только с недавно диагностированным, но и с длительно существовавшим СД2, что отличает данную работу от предыдущих исследований, которые охватывали только лиц с недавно диагностированным диабетом [34; 35; 153]. Лишь в исследовании китайских авторов, так же, как и в данной работе, были включены пациенты с различной длительностью диабета [153]. Особо следует отметить, что клинические характеристики кластеров в этом исследовании были аналогичны предыдущим исследованиям, с большей долей пациентов в кластере тяжелого инсулинодефицитного диабета (77,8 %) и меньшей долей тяжелого инсулинорезистентного диабета (0,8 %). Это несоответствие может быть результатом включения большой когорты больных с длительным диабетом, а также этнических особенностей, что объясняет более высокую частоту тяжелого инсулинорезистентного диабета в китайской популяции (21 %) [153], кроме того, в отличие от китайских исследователей, которые включили в анализ 40 % больных СД2 на инсулинотерапии [153], пациенты, получавшие инсулин, были исключены.

Каждый кластер имел различные воспроизводимые клинические и метаболические характеристики пациентов независимо от переменных, использованных для выделения кластеров, и соответствовал выделенным на основе С-пептида и индекса HOMA-IR трем клиническим фенотипам.

Safai N.c соавт. использовали аналогичные клинические маркеры, чтобы

разделить пациентов на 5 кластеров, и отметили разную вероятность развития осложнений диабета, таких как ССЗ, ХБП и нейропатия [207].

Также были установлены различия в частоте микрососудистых осложнений при различных клинических фенотипах. Пациенты с инсулинопеническим фенотипом достоверно чаще, как и в проспективном 5-летнем исследовании изучения влияния фенотипа СД2 на особенности течения заболевания, проведенном Zaharia O. P. с соавт. [189], имели диабетическую полинейропатию. Ahlqvist E. с соавт. одни из первых продемонстрировали более высокую частоту ХБП в кластере тяжелого инсулинорезистентного диабета [35], подобные результаты были в последующем получены при анализе исследований DEVOTE, LEADER и SUSTAIN-6 [247]. В китайской популяции отмечено, что при тяжелом инсулинорезистентном диабете была самая высокая распространенность не только ХБП, но и, в отличие от других исследований, диабетической полинейропатии [153]. В проведенном исследовании при инсулинорезистентном фенотипе статистически значимо чаще регистрировалась ХБП, а в кластере с повышенной функцией β -клеток – диабетическая ретинопатия. Было установлено более раннее (на 2,5 года раньше) развитие диабетических микрососудистых осложнений (нейропатии, ретинопатии и ХБП) в кластере с повышенной функцией β -клеток по сравнению с кластерами с сохраненной функцией β -клеток и со сниженной функцией β -клеток.

Как сам диабет, так и поздние осложнения диабета являются результатом взаимодействия генетических, клинических и метаболических факторов, так гипергликемия оказывает сильное влияние на микрососудистые осложнения, а АГ ассоциирована с нефропатией и сердечно-сосудистыми заболеваниями [221]. Традиционно общими факторами риска развития осложнений являлись длительность СД2, гипергликемия, АГ и дислипидемия [143]. Еще в 1998 году было показано, что интенсивный контроль уровня глюкозы снижал риск микрососудистых осложнений при СД2 [244], однако клинические наблюдения показали, что при равном гликемическом контроле развитие и прогрессирование осложнений не всегда можно объяснить уровнем HbA1c, в связи с чем сегодня

обсуждаются вариабельность гликемии и не гликемические факторы, ассоциированные с развитием осложнений [134]. Несколько перекрестных исследований показали, что гиперфилтрация, наблюдаемая на ранних стадиях ХБП, может быть связана с АГ и ожирением [129], а не только с повышенным уровнем глюкозы [174]. В проведенном исследовании установлено, что при инсулинопеническом фенотипе наиболее значимыми предикторами развития осложнений были факторы, ассоциированные с инсулиновой недостаточностью, такие как низкий ИМТ (OR = 0,956, p = 0,020) при нейропатии и низкий уровень С-пептида (OR = 0,995, p = 0,005) и гипертриглицеридемия (OR = 1,182, p = 0,033) при ХБП, что косвенно может свидетельствовать, прежде всего, о вкладе гипергликемии на развитие осложнений диабета и необходимости более раннего назначения инсулинотерапии при данном фенотипе.

По результатам данного исследования выявлено, что мужской пол являлся независимым фактором риска развития ХБП при инсулинорезистентном фенотипе и диабетической полинейропатии при классическом фенотипе [10]. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, в которых было показано, что у мужчин был более высокий риск развития терминальной почечной недостаточности (OR = 1,34, p = 0,034) по сравнению с женщинами [46] и высокая частота МАУ (OR = 1,64, p = 0,002), кроме того, у мужчин чаще регистрировалось два или три микрососудистых осложнения по сравнению с женщинами (OR = 2,42, p < 0,001) [198].

В отличие от проведенного исследования, в котором основными факторами риска развития диабетической ретинопатии являлся возраст и более высокий индекс НОМА-В, в исследовании Singh S. S. с соавт. установлена ассоциация диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека с HbA1c, высоким уровнем АД и ранним возрастом установления диагноза диабета [199].

Для изучения риска фатальных исходов при клинических фенотипах СД2 проводился анализ непосредственной причины смерти, указанной в свидетельстве о смерти по данным МИАЦ в период с 2014 г. по 31 декабря 2022 г. Средняя длительность наблюдения составила (6,30 ± 2,53) года. Для анализа на 31.12.2022

были доступны данные по 2 506 пациентам (89,4 %), из них летальный исход зарегистрирован у 592 пациентов (23,6 %), и 1 914 пациентов были живы. По 298 пациентам, включенным в исследование, при первичном обследовании информации не было.

Проведенный анализ данных за период с 2014 г. по 31 декабря 2022 г. показал, что более неблагоприятный прогноз был установлен при инсулинорезистентном фенотипе и кластере со сниженной функцией β -клеток. Инсулинорезистентный фенотип был ассоциирован с меньшей продолжительностью жизни от момента установления диагноза до наступления фатального события ($12,28 \pm 5,54$) года, по сравнению с инсулинопеническим фенотипом ($16,49 \pm 6,75$) года и классическим фенотипом ($16,44 \pm 7,70$) года ($p < 0,001$), а кластер со сниженной функцией β -клеток ассоциирован с увеличением риска общей смертности на 34 %, сердечно-сосудистой смертностью – на 32 % по сравнению с кластерами с сохраненной и повышенной функцией β -клеток. Полученные данные согласуются с результатами недавно опубликованной работы Stidsen J. с соавт., в которой было выявлено, что больные СД2 с гиперинсулинемическим фенотипом (с низкой чувствительностью к инсулину и высокой функцией β -клеток) имели больше сердечно-сосудистых событий (5-летняя кумулятивная смертность составила 12,6 %; ОР = 1,33; (1,05–1,69), за счет сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой смертности и повышенной смертности от всех причин) [188].

Самыми сильными предикторами как сердечно-сосудистой смерти, так и смерти от всех причин в проведенном исследовании являлись более старший возраст, большая длительность СД2, высокий уровень глюкозы натощак, HbA1c, САД, креатинина и более низкий уровень С-пептида. При этом высокий уровень HbA1c был наиболее значимым предиктором как общей смерти (на каждый 1 % повышения HbA1c риск увеличивался на 13,1 %), так и сердечно-сосудистой смерти (на каждый 1 % повышения HbA1c риск увеличивался на 12,9 %) независимо от фенотипа СД2.

Подобное негативное влияние высокого уровня HbA1c было

продемонстрировано при анализе базы данных Шведского национального регистра диабета, в котором изучали риски инсульта и смертности в зависимости от уровня HbA1c [190]. Было отмечено ступенчатое повышение риска смерти после инсульта при увеличении уровня HbA1c: при показателях 54–64 ммоль/моль – OR = 1,27, (1,22–1,32), и при уровне HbA1c более 87 ммоль/моль – OR = 2,14, (1,90–2,42) по сравнению с группой с HbA1c менее 53 ммоль/моль [190].

В отличие от данного исследования, где не было обнаружено статистически значимой ассоциации неблагоприятных исходов с высоким индексом HOMA-IR и высоким уровнем инсулина, в исследовании ACCELERATE, в котором приняли участие 12 092 пациентов (у 2 042 был СД2), гиперинсулинемия в плазме натощак оказалась независимым предиктором основных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (OR = 1,36, p = 0,007) и необходимости реваскуляризации (OR = 1,56, p = 0,001) [50].

В данном исследовании отмечена ассоциация более низкого уровня С-пептида с общей смертностью, в то время как в ретроспективном когортном исследовании, включившем 864 пациента с СД2, у которых при диагностике диабета измеряли уровень С-пептида натощак и уровень HbA1c, было установлено, что увеличение уровня С-пептида натощак на одно стандартное отклонение было ассоциировано со смертностью от всех причин (OR = 1,33, p = 0,001) и смертностью от рака (OR = 1,51, p = 0,005), а увеличение HbA1c на одно стандартное отклонение ассоциировано со смертностью от всех причин (OR = 1,24; p = 0,005), серьезными сердечно-сосудистыми событиями (OR = 1,20, p = 0,015), инсультом (OR = 1,36, p = 0,006) и ретинопатией (OR = 1,54, p < 0,0001) [68].

Было выявлено, что более раннее развитие СД2 взаимосвязано с повышением риска сердечно-сосудистой смертности. В обзоре Ali M. C соавт, посвященном анализу динамики смерти от диабета, показано, что за последние 30 лет сохранялся высокий риск сердечно-сосудистой смерти при развитии диабета в более молодом возрасте [121]. Китайские авторы изучали связь возраста начала диабета и ССЗ и смерти от всех причин [49]. Ими было установлено, что самые высокие риски ССЗ

(OR = 3,21), инсульта (OR = 2,99) и смертности от всех причин (OR = 4,79) имели пациенты с диагностированным СД2 в возрасте до 45 лет [49]. Риск постепенно снижался с каждым десятилетием увеличения возраста установления диагноза СД2 [49]. Подобные результаты получены и британскими исследователями при изучении кардиометаболических факторов риска и смертности от всех причин у больных СД2 в зависимости от возраста начала заболевания [218].

Проведенное исследование не выявило взаимосвязи постпрандиальной гипергликемии и гиперлипидемии с фатальными событиями, в то время как в других исследованиях отмечено влияние именно гипертриглицеридемии на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. В обсервационном проспективном исследовании в Италии риск смертности был значительно выше при высоком уровне триглицеридов (OR = 1,167, $p = 0,003$) и низком уровне холестерина ХС ЛВП (OR = 1,232, $p < 0,0001$) [179], а группой японских авторов не только была установлена ассоциация постпрандиальной гипергликемии и гипертриглицеридемии со смертностью от всех причин у пациентов с СД2, но и предложены пороговые значения постпрандиальной гликемии (13,8 ммоль/л) и гипертриглицеридемии, ассоциированные с повышенным риском смертности [240].

Новая коронавирусная инфекция, как причина смерти, была зарегистрирована только у 40 пациентов в проведенном исследовании, а наиболее значимым предиктором неблагоприятного исхода являлся высокий уровень HbA1c. Эти данные согласуются с результатами других исследований. Высокая смертность при худшем гликемическом контроле (стратифицированном по HbA1c) была продемонстрирована при анализе базы данных 10 926 смертей от COVID, у пациентов с уровнем HbA1c < 7,5 % скорректированный показатель HR для смерти составил 1,31, тогда как при уровне HbA1c $\geq 7,5$ % показатель HR составил 1,95 [67]. В Британском исследовании у пациентов с СД2 было подтверждено, что более высокий уровень HbA1c и вероятность острого повреждения почек при коронавирусной инфекции ассоциированы с высокой смертностью [186]. При анализе факторов риска неблагоприятных исходов от коронавирусной инфекции базы данных Российского регистра СД, кроме взаимосвязи с HbA1c ≥ 7 %

(OR = 1,35), была показана ассоциация с мужским полом (OR = 1,18), возрастом старше 65 лет (OR = 3,18) и длительностью СД более 10 лет (OR = 2,11) [185].

В исследовании Steno-2 изучалось влияние многофакторного контроля факторов риска с помощью модификации поведения и фармакологической терапии, самым сильным фактором риска неблагоприятных исходов, также как и в проведенном исследовании, являлся уровень HbA1c [187]. Предикторами острого инфаркта миокарда в исследовании Steno-2 оказался HbA1c, уровень САД, холестерина ХС ЛНП, низкая физическая активность и курение, а риска инсульта – уровень HbA1c, САД, продолжительность диабета, низкая физическая активность и фибрилляция предсердий [187]. Предикторами госпитализации по поводу сердечной недостаточности являлись фибрилляция предсердий, высокий ИМТ, уровень HbA1c, низкая скорость клубочковой фильтрации [187].

Фенотипическая гетерогенность среди пациентов с СД2 и ССЗ плохо изучена. Попытки выявить определенные фенотипы больных СД2 с неблагоприятным исходом были предприняты при анализе базы данных исследования TECOS (n = 14 671) [60]. Авторы провели кластерный анализ с использованием 40 исходных переменных и идентифицировали четыре различных кластера: кластер 1 с высокой распространенностью ИБС; кластер 2 с низким ИМТ; кластер 3 с не коронарными ССЗ; кластер 4 с сердечной недостаточностью и ХБП. Самая высокая частота первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, госпитализации по причине ХСН, фатального и нефатального ИМ) имел кластер с сердечной недостаточностью и ХБП [60].

Интересные результаты проспективного когортного исследования с оценкой возможности стратификации пациентов в группы с высоким или низким риском сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин в зависимости от патофизиологического фенотипа были опубликованы Датскими исследователями в 2022 году [187]. Авторы распределили 4 209 пациентов с недавно диагностированным СД2 на три фенотипа (инсулинопенический, классический и гиперинсулинемический) в зависимости от индексов НОМА-IR и НОМА-В. Группа с инсулинопеническим фенотипом (n = 417) имела более низкий риск сердечно-

сосудистых событий по сравнению с 2 685 пациентами с классическим фенотипом (5-летняя кумулятивная заболеваемость: 4,6 % против 10,1 %) [187]. Наибольший риск сердечно-сосудистых событий был установлен у 1 107 пациентов с гиперинсулинемическим фенотипом (5-летняя кумулятивная заболеваемость 12,6 %), преимущественно за счет сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой смерти и смертности от всех причин [187]. В проведенной работе пациенты с инсулинорезистентным фенотипом так же имели худший прогноз и достоверно меньшую длительность диабета на момент смерти.

Известно, что протеинкиназа АТМ является ядерным белком, участвующим в клеточном цикле, активация которого происходит при повреждении ДНК, а аллель С варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212517) ассоциирована со снижением активности АМРК и с метаболическими и сердечно-сосудистыми осложнениями [245]. Выявленная ассоциация наличия аллеля С и генотипов С/С и А/С варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212517) с повышением общей смерти (ОР = 1,509, $p = 0,007$) и сердечно-сосудистой смерти (ОР = 1,539, $p = 0,024$) [15] согласуется с результатами ранее проведенных исследований [205]. Так, еще в 2000 году было отмечено, что наличие аллеля С варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212517) у 405 обследованных сопровождалось повышенным риском смерти ОР = 1,9 [208]. Среди основных причин смерти была онкология ОР = 2,6, умершие от рака были в среднем на 4 года моложе. На втором месте была ИБС ОР = 2,0, носители аллеля С с фатальным исходом были моложе в среднем на 11 лет, по сравнению с неносителями аллеля С ($p = 0,006$) [208]. Повышение относительного риска именно сердечно-сосудистой смерти среди обследованных больных можно объяснить и выявленными у носителей генотипа С/С варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617) более низким уровнем ХС ЛВП и высокой частоты ИБС (19,7 % против 12,2% при генотипе А/С и 9,1% при генотипе А/А) и ИМ (13,4% против 2,0 % при генотипе А/С и 3,9 % при генотипе А/А) в группе больных СД2 с целевым уровнем HbA1c [15].

В настоящее время ген *TCF7L2* рассматривается как важнейший

транскрипционный регулятор, влияющий на экспрессию генов, которые вовлечены в метаболизм липидов и глюкозы [210], формирование дисфункции β -клеток, в процессы адипогенеза с развитием гипертрофии адипоцитов и периферической и печеночной резистентности к инсулину [223]. По данным крупных исследований аллель Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) ассоциирована с СД2 в различных популяциях, так как вариант нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) связан с синтезом, процессингом, секрецией и механизмами действия инсулина [73; 144]. Клиническая характеристика обследованных больных согласуется с данными исследований [73; 144] и отражает в целом популяцию больных СД2, что в определенной степени позволяет экстраполировать полученные результаты на целевую популяцию. Частота аллеля Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) в группе контроля не противоречит данным литературы [212].

В ранее опубликованных работах было установлено, что наличие аллеля Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) ассоциировано со значительно более высокой частотой сердечно-сосудистых событий только в группе больных без СД, в то время как на популяции больных СД2 данные ассоциации не выявлены [215]. Не было установлено ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146, rs12255372, rs7901695, rs11196205, rs7895340) с ИБС, ишемическим инсультом, ССЗ, атеросклерозом периферических артерий или смертностью от всех причин при анализе более 13 000 больных в исследовании ARIC [216]. Было установлено, что только в группе больных без СД наличие аллеля Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) ассоциировано с более высоким шансом иметь атеросклероз коронарных артерий (ОШ = 1,51, $p = 0,01$), иметь трехсосудистое поражение коронарных артерий (ОШ = 1,76, $p = 0,01$), высокую частоту сердечно-сосудистых событий, в то время, как на популяции больных с СД2 данные ассоциации не были выявлены [216]. В когортном исследовании 422 больных не выявлено ассоциаций наличия аллеля Т варианта нуклеотидной

последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) с ХБП и сердечно-сосудистыми осложнениями [14]. Однако в проведенном исследовании установлено, что наличие аллеля Т и генотипа С/Т и Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск смерти от ССЗ на 71,9 % (ОР = 1,719, (1,179–2,506, $p = 0,005$) [15].

Первоначально выявленная ассоциация вариантов нуклеотидной последовательности данного гена с СД2 в популяциях исландцев и американцев мексиканского происхождения была подтверждена и на других популяциях жителей Америки, Европы и Азии, наличие предрасполагающих вариантов нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* увеличивало вероятность развития СД2 в 1,5 раза (ОР = 1,5) [48; 203]. При изучении четырех вариантов нуклеотидной последовательности генов *TCF7L2* (rs12255372 и rs7903146), *PPARG* (rs1801282), *KCNJ11* (rs5219) и традиционных факторов риска у 869 пациентов с СД2 и 2 080 человек без диабета выявили, что наличие аллеля Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) было ассоциировано с СД2 даже при контроле традиционных факторов диабета (отягощенной наследственности по СД, окружности талии, низкой физической активности, ИМТ, САД, общего холестерина и ХС ЛВП) как в поперечном (ОШ = 1,48, (1,20–1,83), так и в проспективном исследовании (ОШ = 1,47, (1,11–1,93) [66]. В проведенном исследовании выявлена ассоциация варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) с СД2 в Новосибирской области (ОШ = 1,46, (1,19–1,80, $p < 0,00001$), а предрасположенность к СД2 наследовалась согласно доминантной модели [10].

Метаанализ 28 исследований, включивший 56 628 участников (34 232 больных СД2 и 22 396 группы контроля) и 4 этнические группы: европейскую (10 исследований), восточноазиатскую (5 исследований), южноазиатскую (5 исследований) и другие (8 исследований), – выявил ассоциацию варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) с СД2, как в доминантной модели (ОШ = 1,41, (1,36–1,47, $p < 0,0001$), так и в рецессивной модели (ОШ = 1,58, (1,48–1,69, $p < 0,0001$), и в аддитивной модели наследования

признака (для аллеля Т) (ОШ = 1,34, (1,28–1,39, $p < 0,0001$) [101].

Исследования, проведенные в России у представителей татарской этнической группы Башкортостана, установили ассоциацию варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) с СД2, аллель риска Т повышала риск СД2 (ОР = 1,61), а аллель С являлась протективной (ОР = 0,62) [7]. Аналогические данные были получены и в работе Мельниковой Е. С. с соавт., генотип ТТ варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивал риск СД2 в 3,9 раза (ОР=3,90, (2,31–6,61), а генотип ТС – в 1,86 раза (ОР=1,86, (1,42–2,43) [8].

Katsoulis К. с соавт. в 2018 году выполнили исследование, подтверждающее генетическую предрасположенность к дисфункции β -клеток и ее взаимосвязи с вариантами нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs12255372 и rs7903146) у 148 пациентов с метаболическим синдромом и гипергликемией натощак и 80 пациентов с метаболическим синдромом и нормогликемией [213]. При проведении логистического регрессионного анализа установили, что наличие аллеля Т для обоих вариантов нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs12255372 и rs7903146), было предиктором наличия нарушений углеводного обмена, повышая риск в четыре раза у пациентов с метаболическим синдромом после коррекции искажающих факторов (возраста, пола, ИМТ и окружности талии) [213]. Проведенное исследование продемонстрировало, что варианты нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs12255372 и rs7903146) ассоциированы с СД2 у людей с метаболическим синдромом [213]. Эти данные согласуются с полученными результатами; впервые было показано, что более выраженная ассоциация варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) с СД2 выявлена именно при фенотипе с выраженной инсулинорезистентностью (ОШ = 2,30, (1,54–3,46, $p < 0,00001$) [10].

Velayutham К. с соавт. было установлено, что наличие генотипа С/Т и Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) ($p = 0,005$) и генотипа G/Т и Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs12255372) ($p = 0,036$) у женщин с СД2 было ассоциировано с более молодым возрастом развития СД2 [54]. При проведении корреляционного и регрессионного

анализа было установлено, что вариант нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs12255372) ($p = 0,042$) ассоциирован с ранним началом диабета у пациентов с длительным диабетом более 10 лет, не нуждающихся в инсулинотерапии, а варианты нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) ($p = 0,018$) и (rs12255372) ($p = 0,026$) – с необходимостью инсулинотерапии при длительном СД2 (более 10 лет) [54]. Авторы предположили, что проведение генотипирования вариантов нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* возможно использовать, для своевременного выбора терапевтической стратегии, с целью быстрого достижения и удержания гликемического контроля, что поможет предотвратить развитие осложнений диабета [54]. В проведенной работе было установлено, что у носителей аллеля Т и генотипа Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) в общей группе больных СД2 был ниже уровень С-пептида по сравнению с генотипами С/С и С/Т ($p = 0,041$), а при фенотипе СД2 с дефицитом инсулина выявлена ассоциация с СД2 в Новосибирской области (ОШ = 1,83, (1,19–2,83, $p = 0,0061$) [10].

Интересное исследование проведено Beloso С. с соавт., которые изучали ассоциацию вариантов нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs12255372 и rs7903146) с СД2 в популяциях пациентов с классическим течением СД2 и «атипичным диабетом» [46]. В исследование было включено 177 больных СД2, из них «классический СД2» был у 85 и «атипичный СД2» – у 92, и 133 пациента были в группе контроля [46]. Авторы выявили ассоциацию вариантов нуклеотидной последовательности rs12255372 (генотип G/G против G/T и T/T) (ОШ = 0,63, (0,40–0,98, $p < 0,05$) и rs12255372 (ОШ = 1,60, (1,20–2,51, $p < 0,05$) с СД2 в общей группе больных [46]. В подгруппах с «атипичным диабетом» и «классическим диабетом» ассоциация была определена только в группе «классического диабета» варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs12255372) (ОШ = 2,1, (1,21–3,75, $p < 0,05$) [41]. В отличие от Beloso С. с соавт. в проведенном исследовании выявлена ассоциация вариантов нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) в группе фенотипа с умеренной

инсулинорезистентностью, который соответствовал характеристикам классического фенотипа, с СД2 (доминантная модель для аллеля Т: ОШ = 1,31, (1,05–1,64, $p = 0,015$) [10].

Другой коллектив авторов изучал ассоциацию вариантов нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs12255372 и rs7903146) с СД2 и ИБС у 2 024 пациентов [200]. Оба варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs12255372 и rs7903146) были ассоциированы с СД2 и ИБС у всех участников ($p < 0,05$) [200], а вариант нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs12255372) ассоциирован с более высокими уровнями глюкозы натощак у всех участников [200]. После стратификации по полу, авторы установили, что генотип Т/Т вариантов нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs12255372 и rs7903146) ассоциирован с СД2 у мужчин, а ассоциация с ИБС была выше в группе пациентов без СД2 [200]. В проведённом исследовании не было установлено ассоциации варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) с частотой макрососудистых осложнений как в общей группе, так и при клинических фенотипах. Было выявлено, что при инсулинорезистентном фенотипе наличие аллеля Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) ассоциировано с ХБП [9].

В отличие от крупных метаанализов, которые включили 61 879 человек азиатской и европейской популяций и установили, что варианты нуклеотидной последовательности генов *KCNJ11* и *ABCC8* ассоциированы с СД2 у европейцев и японцев ОШ = 1,15, (1,10–1,21, $p < 0,0001$) [11; 29], ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219), *PPARG* (rs1801282) с СД2 в Новосибирской области не выявлено [170].

Однако было установлено, что в группе классического фенотипа наличие протективного в отношении СД2 генотипа G/G варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) было ассоциировано с высокими цифрами АД и нарушениями липидного обмена, а генотип G/G варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) с высоким уровнем общего холестерина.

В группе инулинорезистентного фенотипа генотип G/G варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) отличался менее выраженными нарушениями углеводного и липидного обменов, а наличие генотипа T/T варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) было ассоциировано с высокой частотой нефропатии и ДАД.

В группе инсулинопенического фенотипа генотип T/T варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) ассоциирован с более высоким уровнем триглицеридов.

Таким образом, проведённое исследование генотип – фенотип выявило клинические и метаболические особенности у носителей генотипов вариантов нуклеотидной последовательности исследованных генов в зависимости от клинического фенотипа.

Современные международные и российские клинические рекомендации по интенсификации терапии СД2 в значительной степени основаны на потенциальных дополнительных преимуществах (например, снижение веса) или повышенном риске побочных эффектов (например, гипогликемии), а также учитывают наличие осложнений диабета, таких как атеросклеротические ССЗ, ХСН и ХБП [4; 167]. Однако, если у пациента имеет место выраженная дисфункция β -клеток с развитием дефицита инсулина, то независимо от степени ожирения, ССЗ, такие пациенты плохо отвечают на препараты, влияющие на секрецию инсулина (α -ГПП-1, СМ), и наоборот больные СД2 с выраженной инсулинорезистентностью имеют худший ответ на лечение например ингибиторами ДПП-4, такое сложное взаимодействие инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток с непонятным относительным вкладом каждого из механизмов развития СД2, меняющиеся с увеличением продолжительности заболевания препятствуют развитию точной медицины [221].

В соответствии с текущими международными и отечественными клиническими рекомендациями в лечении СД2 препаратом первой линии у пациентов без атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, ХБП и ХСН является МФ, а препараты СМ рассматриваются в качестве терапии второй и

третьей линии [144; 255], однако, по данным базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации на начало 2023 г. в структуре сахароснижающей терапии на долю препаратов СМ приходится 43,2 % всех назначений [16]. Препараты СМ обладают выраженным гипогликемическим эффектом, и их использование сопряжено с более высоким риском гипогликемии и увеличением веса [77; 89]. В настоящее время известно, что эффективность сахароснижающих препаратов может различаться у разных людей, а определение предикторов хорошего ответа имеет важное значение для персонализации лечения как в дебюте заболевания, так и при последующей интенсификации терапии [221].

В проведённом исследовании в реальной клинической практике в период проведения исследования 2013–2017 гг. самыми назначаемыми препаратами являлись МФ (22,0 %), СМ (11,9 %), их комбинация (35,8 %) и инсулин (29,6 %) как в монотерапии (12,2 %), так и в комбинации с таблетированными ССП (16,9 %). При ретроспективном анализе выявлены достоверные различия при выборе ССТ в зависимости от клинического фенотипа при использовании действующих клинических рекомендаций и алгоритмов специализированной помощи больным сахарным диабетом.

При инсулинопеническом фенотипе достоверно чаще инициировалась терапия инсулином (76,9 %), и требовались большие дозы инсулина, при инсулинорезистентном – терапия МФ (29,5 %). Ведущим фактором в принятии решения о выборе терапии первой линии являлись параметры углеводного обмена и не учитывались низкий уровень инсулина (С-пептида) и признаки инсулинорезистентности (НОМА-IR), что сопровождалось нерациональным с точки зрения патофизиологии СД2 выбором терапии: при инсулинорезистентном фенотипе монотерапия СМ у больных СД2 проводилась в 20,9 %, при инсулинопеническом – 23,1 % больных СД2 не получали инсулин, а у 7,14 % проводилась монотерапия МФ, – что могло быть одной из основных причин отсутствия контроля за углеводным обменом, а смена ССТ происходила через 4–5 лет, что было одной из основных причин недостижения целевых значений

HbA1c.

В проведённом post-hoc анализе результатов исследования ORIGIN, было отмечено, что все кластеры СД2 (тяжелый инсулинодефицитный диабет, тяжелый инсулинорезистентный диабет, легкий диабет ассоциированный с ожирением и легкий возрастной диабет) отвечали на терапию базальным инсулином Гларгин-100, но оптимальный контроль был достигнут при легком диабете ассоциированным с ожирением и худший контроль был при инсулинодефицитном диабете [183]. Так же, как и в проведенном исследовании авторы подтвердили, что терапия базальным инсулином в сочетании с таблетированными ССП недостаточна для достижения целевых уровней гликемии в группе тяжелого инсулинодефицитного СД2 [183], а в кластерах тяжелого инсулинорезистентного СД2 и в кластере легкого диабета, ассоциированного с ожирением требовались большие дозы инсулина Гларгин-100 $> 0,5$ Ед/кг для достижения целевых уровней HbA1c и глюкозы плазмы натощак [183].

В проведенном исследовании выявлены различия при выборе таблетированной ССТ в зависимости от клинического фенотипа и установлены характерные для фенотипов предикторы хорошего ответа на терапию МФ, СМ и комбинированную терапию МФ в сочетании с СМ.

Достоверных различий по частоте эффективности терапии МФ между фенотипами выявлено не было. Предикторами хорошего ответа на терапию МФ были более старший возраст диагностики СД2, меньшая длительность диабета и высокий ИМТ, в группе инсулинопенического фенотипа дополнительными факторами, ассоциированными с лучшим ответом на терапию МФ, являлись более высокие уровни инсулина, индекса НОМА-IR и ХС ЛВП, в группе классического фенотипа – более низкие показатели индекса НОМА-IR, а в группе инсулинорезистентного фенотипа – отсутствие отягощенной наследственности по СД2 и низкий уровень АЛТ.

В последние годы активно изучаются генетические факторы, которые могут влиять на эффективность терапии МФ. Наибольший интерес представляет изучение влияния МФ на АМРК, которая является продуктом экспрессии гена *ATM*

[245].

Проведенное фармакогенетическое исследование МФ не выявило ассоциации варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212517) (ОШ = 0,86, (0,68–1,09, $p = 0,22$), с ответом на терапию МФ как в общей группе больных СД2, так при различных клинических фенотипах, независимо от того проводилась монотерапия МФ или комбинированная терапия МФ и СМ. В отличие от проведенной работы в исследовании GoDARTS было установлено, что носители минорного аллеля С варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617) достигали целевого уровня HbA1c чаще (ОШ = 1,64, (1,37—1,99; $p = 0,000019$) [64]. Позже, этой же группой исследователей были определены генотипы варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617) у трех когорт в исследованиях: DCS, Rotterdam Study и CARDS [64; 193]. Примечательно, что ассоциация аллеля С при делении на группы монотерапии МФ и комбинированной терапии сохранялась только в группе с монотерапией. N. Van Leeuwen и соавт. [22] предположили, что некоторые эффекты терапии МФ (в частности, опосредованные АМРК, могут частично нивелироваться при приеме препаратов СМ. Возможно, данный участок гена контролирует клеточный цикл, а изменения в нем могут приводить к уменьшению фосфорилирования и активации АМРК и, соответственно, к различному сахароснижающему эффекту МФ [22].

В диссертационной работе выявлены достоверные различия по частоте эффективности терапии СМ между фенотипами, при этом общих, характерных для всех фенотипов, предикторов плохого ответа на терапию СМ не установлено. В группе инсулинопенического фенотипа единственным фактором ассоциированным с худшим ответом на терапию СМ являлась большая длительность диабета, в группе классического фенотипа дополнительными факторами были более молодой возраст диагностики диабета, длительность диабета, высокий ИМТ, ОТ, и более высокая СКФ, а в группе инсулинорезистентного фенотипа – только низкий уровень АЛТ.

Комбинированная терапия МФ и СМ была более эффективной в группе

инсулинорезистентного фенотипа, а менее – в группе инсулинопенического фенотипа. Предикторами хорошего ответа на комбинированную терапию МФ и СМ в группе инсулинопенического фенотипа были мужской пол, большие ИМТ и ОТ, высокий уровень инсулина и индекс инсулинорезистентности НОМА-IR, в группе классического и инсулинорезистентного фенотипов старший возраст диагностики диабета и меньшая длительность СД2.

Таким образом, в кластере с повышенной функцией β -клеток достоверно чаще регистрировался хороший ответ на монотерапию МФ, СМ и комбинированную терапию МФ и СМ, а в кластере со сниженной функцией β -клеток достоверно чаще терапией первой линии была инсулинотерапия – 52,8 %, против 10,3 % в кластере 1 и 0,9 % в кластере 2. Результаты анализа эффективности сахароснижающей терапии в кластерах СД2 подтвердили необходимость учитывать не только уровень HbA1c и наличие ССЗ и ХБП, но и фенотип СД2 при выборе терапии как на старте, так и на этапе интенсификации.

В настоящее время в литературе неоднозначные данные об ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности генов *KCNJ11* и *ABCC8* с эффективностью терапии СМ, что может быть обусловлено разными подходами при оценке эффективности, и группой включенных в исследование пациентов [123; 127; 140; 224]. Основное количество исследований проведено в группе больных с впервые выявленным СД, оценка эффективности терапии СМ рядом авторов оценивалась по динамике уровня HbA1c через 6 месяцев от начала терапии, другие авторы изучали динамику снижения содержания глюкозы плазмы натощак на 57-й день и HbA1c после 8 недель терапии СМ, третьи учитывали развитие симптоматической гипогликемии, которая требовала введения глюкозы [123; 127; 140; 224]. В одной из первых работ было установлено, что варианты нуклеотидной последовательности генов *KCNJ11* и *ABCC8* ассоциированы с высокой вероятностью вторичной неэффективности терапии при использовании глибенкламида у 525 больных СД2 [224]. Китайские авторы изучали влияние варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) на эффективность терапии гликлазидом МВ у 108 пациентов с впервые выявленным СД2, не

принимавших ранее сахароснижающих препаратов [123]. После назначения гликлазида МВ пациентам исследовали уровень глюкозы и инсулина натощак и после перорального введения 75 г глюкозы на 2-й, 4-й, 8-й, 12-й и 16-й неделях [123]. При анализе полученных данных было установлено, что при первичном обследовании пациенты с генотипом Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) имели высокий уровень глюкозы в крови и ниже уровень инсулина в сыворотке после назначения глюкозы, чем больные с генотипами С/С и С/Т ($p < 0,05$) [123]. Во время лечения наличие генотипа Т/Т было ассоциировано с низким уровнем глюкозы натощак, и чаще достигали целевого уровня глюкозы натощак ($p = 0,028$) по сравнению с наличием аллеля С [123]. Пациенты с генотипом Т/Т имели выраженные изменения острого инсулинового ответа ($p = 0,049$) и ИМТ ($p = 0,003$); у больных с генотипом С/Т была меньше дисперсия уровня инсулина натощак ($p = 0,049$) и функции β -клеток по модели НОМА ($p = 0,021$), чем лиц с генотипом Т/Т [123]. Таким образом, так же, как и в проведенном исследовании, установлено, что генотип Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) ассоциирован с более выраженным сахароснижающим эффектом СМ [123].

Исследования на европейской популяции не выявили ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности *KCNJ11* и *ABCC8* с различиями в эффективности СМ, которую оценивали по динамике уровня HbA1c [126; 138; 161].

В последние годы при проведении фармакогенетических исследований все больше внимания уделяют изучению влияния фенотипических особенностей и других клинических факторов при оценке особенностей ответа на терапию сахароснижающими препаратами, и в настоящее время крупные базы данных пациентов с СД2, включающие генетические параметры, дополняются фенотипическими и клиническими характеристиками пациентов. Так, мексиканские исследователи в 2019 г. провели фармакогенетический анализ у 495 пациентов с СД2 с учетом данных о возрасте, поле, этническом происхождении, ИМТ, длительности СД, содержании HbA1c [90]. Исследовали уровень HbA1c исходно и через 3 месяца, включали пациентов независимо от

длительности СД2 с исходной концентрацией HbA1c более 7 %, эффективность оценивали по снижению уровня HbA1c до целевого после назначения сахароснижающих препаратов (МФ, СМ, их комбинации, реже (в 7,2% случаев) – другие ССП) [90]. Авторы выявили фенотипические особенности пациентов с плохим ответом на сахароснижающую терапию, также как и в проведенном исследовании это был более молодой возраст диагностики диабета и большая длительность СД2, а генетический анализ выявил связь генотипов G/T варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) и генотипа T/C варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) с более низким уровнем HbA1c через 3 месяца от начала терапии [89]. В последующем ими была разработана на основе байесовской сети и многофакторного анализа прогностическая модель с уровнем среднего коэффициента прогнозирования 0,7, в результате которого к дополнительным факторам риска формирования плохого ответа на сахароснижающую терапию, кроме более молодого возраста диагностики диабета, большей длительности СД2, наличия генотипов G/G и T/T варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) и генотипов C/C и T/T варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219), были отнесены более высокие масса тела и ИМТ [90].

Ни в одном из исследований не проводился анализ ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219) в зависимости от клинического фенотипа СД2, которые определяли на основе уровня С-пептида и индекса НОМА-IR. В проведенном исследовании впервые установлено, что при классическом фенотипе СД2, который характеризовался сохраненной функцией β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью, наличие аллеля T и генотипа T/T варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) было ассоциировано с лучшим ответом на терапию СМ, при этом не выявлено такой ассоциации при инсулинопеническом и инсулинорезистентном фенотипе.

Выявленная ассоциация генотипа C/T и T/T варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) с лучшей эффективностью

комбинированной терапии МФ и СМ (ОШ = 1,57, (1,08–2,28, $p = 0,018$) была только в общей группе, достоверной ассоциации генотипа С/Т и Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) с эффективностью как монотерапии СМ, так и комбинированной терапии МФ и СМ с при различных клинических фенотипах не выявлена. Не было установлено статистически значимой ассоциации генотипов вариантов нуклеотидной последовательности *ABCC8* (rs757110) и *CYP2C9* (rs1057910 и rs1799853) с эффективностью терапии СМ, только в группе классического фенотипа была выявлена тенденция к большей эффективности СМ при наличии генотипа С/Т и Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *CYP2C9* (rs1799853) (ОШ = 1,55, (1,00–2,41, $p = 0,055$).

Проведенное исследование имеет несколько важных недостатков: умеренный размер выборки, и включение пациентов с различной длительностью СД2, что может влиять на размер кластеров и выделенных фенотипов, увеличивая количество пациентов в кластере со сниженной функцией β -клеток и уменьшая количество больных в кластере с повышенной функцией β -клеток.

С другой стороны, определены основные переменные для стратификации СД2: С-пептид и индекс НОМА-IR, которые можно использовать в реальной клинической практике при различной длительности заболевания и независимо от вида сахароснижающей терапии. Результаты настоящей работы позволили стратифицировать пациентов с СД2 на три клинических фенотипа, в зависимости от функционального состояния β -клеток и степени инсулинорезистентности, которые требуют дифференцированного подхода к персонализации терапии и определили основные переменные для стратификации СД2: С-пептид и индекс НОМА-IR, которые можно использовать в реальной клинической практике, как при впервые выявленном диабете, так и при различной длительности заболевания. Важным шагом в персонализации терапии является изучение влияния фенотипических и клинических факторов при анализе фармакогенетического ответа на терапию сахароснижающими препаратами. Накопленные в настоящее время данные генетических исследований ген-кандидат, генотип-фенотип

демонстрируют выраженную вариабельность ассоциации различных вариантов нуклеотидной последовательности генов, как с СД2, так и с различными фенотипическими особенностями диабета в зависимости от этнических особенностей и географических регионов. В настоящее время нет клинических рекомендаций, основанных на фенотипах диабета, но результаты диссертационного исследования в сочетании с данными других авторов позволяют предположить, что фенотип СД2 с выраженной инсулинорезистентностью и повышением функции β -клеток имеет худший прогноз и раннюю смертность. Полученные данные подтверждают необходимость выделения фенотипов СД2, так как инсулинорезистентный фенотип и кластер со сниженной функцией β -клеток прогностически имели более неблагоприятный прогноз, который необходимо учитывать и при выборе ССТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационном исследовании проведен анализ клинических метаболических, фармакогенетических особенностей и рисков фатальных исходов при различных клинических фенотипах у больных СД2. Результаты настоящей работы позволили распределить пациентов с СД2 на три клинических фенотипа, в зависимости от функционального состояния β -клеток и степени инсулинорезистентности. Определены основные переменные для определения фенотипов СД2: С-пептид и индекс НОМА-IR, – которые можно использовать в реальной клинической практике как при впервые выявленном диабете, так и при различной длительности заболевания.

Инсулинопенический фенотип (со сниженной функцией β -клеток и отсутствием инсулинорезистентности) встречался в 12,0 %, частота данного фенотипа увеличивалась с увеличением длительности диабета более 10 лет до 13,1 %, однако при длительности СД2 более 20 лет данный фенотип не был зарегистрирован. Клиническими особенностями данного фенотипа были более раннее начало СД2 – $(48,92 \pm 7,92)$ года по сравнению с классическим фенотипом – $(50,90 \pm 8,36)$ года, и инсулинорезистентным – $(52,66 \pm 8,03)$ года ($p < 0,001$); меньший ИМТ – $(31,10 \pm 6,28)$ кг/м², при классическом – $(33,66 \pm 6,02)$ кг/м², и инсулинорезистентном – $(37,19 \pm 7,42)$ кг/м² ($p < 0,001$); высокие уровни гликемии – $(9,56 \pm 3,29)$ ммоль/л против $(8,71 \pm 2,98)$ ммоль/л при классическом и $(8,15 \pm 2,82)$ ммоль/л при инсулинерезистентном фенотипе ($p < 0,001$); и был ассоциирован с отягощенной по СД2 наследственностью ($r = 0,40$, $p = 0,035$). Таким образом ведущими факторами, определяющими прогноз и выбор терапии при данном фенотипе, были гипергликемия на фоне дефицита инсулина и генетические факторы, раннее начало СД2.

Инсулинорезистентный фенотип, при котором на фоне инсулинорезистентности функция β -клеток была повышена, зарегистрирован у 11,4 %, частота данного фенотипа с увеличением длительности диабета снижалась, при длительности СД2 более 20 лет данный фенотип не регистрировался.

Установлены клинические и метаболические особенности инсулинорезистентного фенотипа: более поздний возраст установления диагноза СД2 – $(52,66 \pm 8,03)$ года, при инсулинопеническом – $(48,92 \pm 7,92)$ года, при классическом – $(50,90 \pm 8,36)$ года ($p < 0,001$); высокий ИМТ – $(37,19 \pm 7,42)$ кг/м², при инсулинопеническом – $(31,10 \pm 6,28)$ кг/м², при классическом – $(33,66 \pm 6,02)$ кг/м² ($p < 0,001$); уровень ХС ЛНП – $(3,38 \pm 1,08)$ ммоль/л, при инсулинопеническом фенотипе – $(3,33 \pm 1,34)$ ммоль/л, и при классическом фенотипе – $(3,22 \pm 0,99)$ ммоль/л ($p = 0,011$); уровень креатинина крови – $(85,20 \pm 15,70)$ мкмоль/л, при инсулинопеническом – $(81,31 \pm 17,39)$ мкмоль/л, и при классическом – $(80,69 \pm 16,11)$ мкмоль/л ($p < 0,001$); высокая частота АГ – 83,3 %, при инсулинопеническом – 73,9 %, при классическом фенотипе – 78,3 % ($\chi^2 = 8,520$, $p = 0,004$); уровень ДАД – $(92,01 \pm 12,55)$ мм рт. ст., при инсулинопеническом – $(88,34 \pm 12,74)$ мм рт. ст., и при классическом – $(90,07 \pm 11,86)$ мм рт. ст. ($p < 0,001$); лучшие показатели гликемического контроля, то есть при данном фенотипе на прогноз и выбор терапии в большей степени влияли высокие показатели инсулина, инсулинорезистентность и традиционные факторы сердечно-сосудистого риска (АГ, ожирение, высокий уровень ХС ЛНП), а не гипергликемия.

Наиболее распространённым фенотипом на территории Новосибирской области являлся классический фенотип (76,6 %), при котором на фоне инсулинорезистентности была сохранная функция β -клеток. Данный фенотип имел промежуточные клинические и лабораторные параметры с инсулинопеническим и инсулинорезистентным фенотипами.

Гипотеза о трех клинических фенотипах была подтверждена результатами кластерного анализа с использованием 5 переменных (HbA1c, возраста на момент постановки диагноза, ИМТ, С-пептида, пола) у больных СД2 с различной длительностью заболевания независимо от вида сахароснижающей терапии, по результатам которого выделено три кластера СД2: кластер 1 (с сохраненной функцией β -клеток) был у 35,7 %, кластер 2 (с повышенной функцией β -клеток) – у 15,4 %, кластер 3 со сниженной функцией β -клеток представлен у 48,8 %. А также

результатами кластерного анализа в группе пациентов СД2 с различной длительностью диабета не получающих инсулинотерапию на основе 5 переменных (HbA1c, возраста на момент постановки диагноза, ИМТ, НОМА-IR, НОМА-B) с определением трех кластеров: кластер 1 с сохраненной функцией β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью был у 21,4 %, кластер 2 со сниженной функцией β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью – у 77,8 %, кластер 3 с повышенной функцией β -клеток и выраженной инсулинорезистентностью – у 0,8 %.

Проведенное исследование показало, что кластерный анализ у пациентов при различной длительности диабета может дать стабильный результат и подтвердило возможность применения кластерного анализа для выделения фенотипов СД2 на российской популяции.

Таким образом, определены основные переменные для стратификации СД2: С-пептид и индекс НОМА-IR, которые можно использовать в реальной клинической практике при различной длительности заболевания и независимо от вида сахароснижающей терапии.

Были установлены различия в частоте микрососудистых осложнений при различных клинических фенотипах. Пациенты с инсулинопеническим фенотипом достоверно чаще имели диабетическую полинейропатию – 54,7 %, при классическом фенотипе – 47,8 %, при инсулинорезистентном – 43,9 % ($\chi^2 = 8,007$, $p = 0,018$), а при инсулинорезистентном фенотипе статистически значимо чаще регистрировалась нефропатия – 39,4 % по сравнению с инсулинопеническим фенотипом – 31,1 % и классическим фенотипом – 31,1 % ($\chi^2 = 9,445$, $p = 0,009$).

По результатам логистического регрессионного анализа на развитие микрососудистых осложнений влияли разные факторы при различных клинических фенотипах СД2. Для инсулинопенического фенотипа наиболее значимыми установлены факторы риска, связанные с инсулиновой недостаточностью (низкий ИМТ, уровень С-пептида и высокий уровень триглицеридов). Риск нейропатии был ассоциирован с низким ИМТ (OR = 0,956, (0,920–0,993, $p = 0,020$), риск нефропатии с низким уровнем С-пептида (OR = 0,995,

(0,992–0,999, $p = 0,005$) и высоким уровнем триглицеридов ($OR = 1,182$, (1,014–1,378, $p = 0,033$).

При инсулинорезистентном фенотипе фактором риска нефропатии был мужской пол ($OR = 1,947$, (1,006–3,428, $p = 0,021$) и наличие аллеля риска Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* увеличивало риск нефропатии на 66,5 %, а на развитие ретинопатии влиял возраст (на каждый год жизни риск увеличивался на 5 %).

При классическом фенотипе риск нейропатии был выше у мужчин по сравнению с женщинами на 41,6 % ($OR = 1,416$, (1,106–1,814, $p = 0,006$), а такие факторы как высокий ИМТ ($OR = 1,017$, (1,001–1,033, $p = 0,042$) и уровень триглицеридов ($OR = 1,064$, (1,004–1,128, $p = 0,037$), косвенно свидетельствующие об инсулинорезистентности, являлись факторами риска развития нейропатии и нефропатии, а для ретинопатии установлена ассоциация с индексом НОМА-В ($OR = 1,005$, (1,001–1,009, $p = 0,006$).

По результатам анализа методом Каплана – Майера выявлено раннее развитие диабетических микрососудистых осложнений в кластере с повышенной функцией β -клеток по сравнению с кластером с сохраненной функцией β -клеток и со сниженной функцией β -клеток: нефропатии ($\chi^2 = 26,645$, $p = 0,0001$), нейропатии ($\chi^2 = 8,489$, $p = 0,014$), диабетической ретинопатии ($\chi^2 = 6,833$, $p = 0,033$), а регрессионный анализ Кокса показал, что мужской пол ассоциирован с более высоким риском развития диабетической нефропатии (на 27,6 %) по сравнению с женщинами, а в кластере со сниженной функцией β -клеток – с риском развития диабетической нейропатии (на 26,5 %), что не противоречит полученным данным по фенотипам СД2.

При изучении факторов риска фатальных исходов при различных клинических фенотипах анализировали непосредственную причину смерти по данным свидетельств о смерти МИАЦ в период с 2014 г. по 31 декабря 2022 г. Доступны для анализа были данные по 2 506 пациентам, летальный исход зарегистрирован у 592 пациентов, и 1 914 пациентов были живы через $(6,30 \pm 2,53)$ года.

Более неблагоприятный прогноз был установлен при инсулинорезистентном фенотипе и кластере со сниженной функцией β -клеток. Инсулинорезистентный фенотип был ассоциирован с меньшей продолжительностью жизни от момента установления диагноза до наступления фатального события – ($12,28 \pm 5,54$) года по сравнению с инсулинопеническим фенотипом – ($16,49 \pm 6,75$) года и классическим фенотипом – ($16,44 \pm 7,70$) года ($p < 0,001$), а кластер со сниженной функцией β -клеток ассоциирован с увеличением риска общей смертности на 34 % и сердечно-сосудистой смертности на 32 % по сравнению с кластерами с сохраненной и повышенной функцией β -клеток.

Было установлено, что риск развития фатальных событий (от всех причин) увеличивался в зависимости от длительности СД2 (на каждый год заболевания риск на 4 %), уровня HbA1c (на каждый 1 % риск увеличивался на 13 %), уровня креатинина (на 1 мкмоль/л на 1 %) и генетических факторов (наличие аллеля риска T варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск на 43 %, а аллеля риска C варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* на 51 %).

Наиболее значимый вклад генетические факторы вносили в наступление сердечно-сосудистой смерти: наличие аллеля риска T варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск на 72 % и аллеля риска C варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* – на 54 %.

Впервые выявлена ассоциация варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) с СД2 не только в общей популяции больных СД2, но и при различных фенотипах (доминантная модель для аллеля T: ОШ (95 % ДИ): при фенотипе с выраженной инсулинорезистентностью – ОШ = 2,30, (1,54–3,46, $p < 0,00001$), при фенотипе с дефицитом инсулина – ОШ = 1,83, (1,19–2,83, $p = 0,0061$), и при фенотипе с умеренной инсулинорезистентностью – ОШ = 1,31, (1,05–1,64, $p = 0,015$). Установлено, что наличие генотипа T/T варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) при классическом и инсулинорезистентном фенотипах ассоциировано с более высокими показателями ХС ЛВП, а при инсулинопеническом фенотипе – с более высоким уровнем

триглицеридов (2,05 [0,99; 3,04] ммоль/л против 2,01 [1,64; 3,41] ммоль/л при генотипе С/Т и 1,70 [1,09; 2,10] ммоль/л при генотипе С/С) и МАУ (9,90 [10,00; 103,70] мг/л против 15,00 [5,80; 25,50] мг/л при генотипе С/Т и 9,60 [3,60; 15,00] мг/л при генотипе С/С).

Ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности генов *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219), *PPARG* (rs1801282) с СД2 в Новосибирской области в отличие от других популяций не выявлено.

Однако было установлено, что в группе классического фенотипа наличие протективного в отношении риска СД2 генотипа G/G варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) ассоциировано с высокими цифрами АД ($159,8 \pm 21,1$) мм рт. ст.) по сравнению с генотипом С/G ($152,1 \pm 21,3$) мм рт. ст.) и С/С ($148,6 \pm 21,4$) мм рт. ст.) ($p = 0,005$) и выраженными нарушениями липидного обмена: холестерин общий ($6,24 \pm 1,58$) ммоль/л против ($6,09 \pm 2,47$) ммоль/л (генотип С/G) и ($5,70 \pm 1,32$) ммоль/л (генотип С/С); триглицериды 1,72 [1,50; 2,80] ммоль/л против 1,74 [1,46; 2,53] ммоль/л (генотип С/G) и 1,70 [1,22; 2,40] ммоль/л (генотип С/С) и ХС ЛНП ($3,59 \pm 1,39$) ммоль/л против ($3,26 \pm 0,94$) ммоль/л (генотип С/G) ($3,17 \pm 0,84$) ммоль/л (генотип С/С).

В группе инсулинорезистентного фенотипа генотип G/G варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) отличался менее выраженными нарушениями углеводного по уровню HbA1c ($6,70 \pm 0,35$) % против ($8,06 \pm 1,61$) % при генотипе С/G и ($8,51 \pm 1,82$) % при генотипе С/С) и липидного обменов, высоким уровнем ХС ЛВП ($1,50 \pm 0,32$) ммоль/л против ($1,11 \pm 0,26$) ммоль/л и ($1,24 \pm 0,39$) ммоль/л соответственно), а наличие генотипа Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) было ассоциировано с высокой частотой нефропатии (42,1 % против 40,4 % при генотипе С/С и 18,5 % при генотипе С/Т ($\chi^2 = 7,000$, 0,030) и цифрами ДАД.

В группе инсулинопенического фенотипа генотип Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) ассоциирован с высоким уровнем триглицеридов (2,41 [1,40; 3,78] ммоль/л против 1,98 [1,65; 2,82] ммоль/л при генотипе С/С и 1,58 [1,07; 2,09] ммоль/л при генотипе С/Т).

Таким образом, проведённое исследование генотип – фенотип выявило клинические и метаболические особенности у носителей генотипов исследованных генов в зависимости от клинического фенотипа.

В реальной клинической практике самыми назначаемыми препаратами являлись МФ (22,0 %), СМ (11,9 %), их комбинация (35,8 %) и инсулин (29,6 %). При ретроспективном анализе выявлены достоверные различия при выборе сахароснижающей терапии в зависимости от клинического фенотипа при использовании действующих клинических рекомендаций и алгоритмов специализированной помощи больным сахарным диабетом.

При инсулинопеническом фенотипе достоверно чаще инициировалась терапия инсулином (76,9 %), и требовались большие дозы инсулина, при инсулинорезистентном – терапия МФ (29,5 %). Ведущим фактором в принятии решения о выборе терапии первой линии являлись параметры углеводного обмена, и не учитывался низкий уровень инсулина (С-пептида) и признаки инсулинорезистентности (НОМА-IR), что сопровождалось нерациональным с точки зрения патофизиологии СД2 выбором терапии: при инсулинорезистентном фенотипе монотерапия СМ у больных СД2 проводилась в 20,9 %, при инсулинопеническом 23,1 % больных СД2 не получали инсулин, а у 7,14 % проводилась монотерапия МФ, – что могло быть одной из основных причин отсутствия контроля за углеводным обменом, а смена сахароснижающей терапии происходила у больных СД2 через 5 лет, что было одной из основных причин недостижения целевых значений HbA1c.

Установлены характерные для фенотипов предикторы хорошего ответа на терапию МФ, СМ и комбинированную терапию МФ в сочетании с СМ. Достоверных различий по частоте эффективности терапии МФ между фенотипами выявлено не было. Предикторами хорошего ответа на терапию МФ были более старший возраст диагностики СД2 ($54,47 \pm 6,67$) года против ($44,71 \pm 9,66$) года при плохом ответе на МФ ($p = 0,001$), меньшая длительность диабета ($r = -0,199$, $p = 0,001$) и высокий ИМТ ($r = 0,117$, $p = 0,036$). В группе инсулинопенического фенотипа эффективность терапии МФ была ассоциирована с более высокими

уровнем инсулина ($r = 0,204$, $p = 0,045$), индексом НОМА-IR ($r = 0,220$, $p = 0,031$) и уровнем ХС ЛВП ($r = 0,113$, $p = 0,043$), а в группе классического фенотипа – более низкими показателями индекса НОМА-IR ($2,76 \pm 1,43$ против $3,31 \pm 2,57$, $p = 0,001$), а в группе инсулинорезистентного фенотипа – отсутствием отягощенной наследственности по СД2 и низким уровнем АЛТ ($22,31 \pm 8,47$) ЕД/л против ($31,67 \pm 24,44$) ЕД/л, $p = 0,000$).

Были выявлены достоверные различия по частоте эффективности терапии СМ между фенотипами. В группе инсулинопенического фенотипа единственным фактором ассоциированным с худшим ответом на терапию СМ являлась большая длительность диабета ($r = 0,210$, $p = 0,000$), в группе классического фенотипа дополнительными факторами являлись более молодой возраст диагностики диабета ($47,70 \pm 8,49$) года против ($55,98 \pm 7,37$) года, $p < 0,001$), большая длительностью СД2 ($12,17 \pm 7,39$) года против ($5,65 \pm 5,16$) года, $p < 0,001$), были более высокие ИМТ ($r = -0,111$, $p = 0,000$), ОТ ($r = -0,088$, $p = 0,001$), и более высокая СКФ, а в группе инсулинорезистентного фенотипа – только более низкий уровень АЛТ.

Комбинированная терапия МФ и СМ была более эффективная в группе инсулинорезистентного фенотипа (23,6 %), а менее – в группе инсулинопенического фенотипа (9,8 %). Хороший ответ на комбинированную терапию МФ и СМ в группе инсулинопенического фенотипа был ассоциирован с мужским полом ($r = 0,138$, $p = 0,013$), большим ИМТ ($r = 0,125$, $p = 0,024$) и ОТ ($r = 0,157$, $p = 0,046$), более высоким уровнем инсулина ($r = 0,261$, $p = 0,010$) и индексом инсулинорезистентности НОМА-IR ($r = 0,229$, $p = 0,024$), в группах классического и инсулинорезистентного фенотипов были значимы более старший возраст диагностики диабета и меньшая длительность СД2.

В кластере с повышенной функцией β -клеток достоверно чаще регистрировался хороший ответ на монотерапию МФ, СМ и комбинированную терапию МФ и СМ, а в кластере со сниженной функцией β -клеток достоверно чаще терапией первой линии была инсулинотерапия – 52,8 % против 10,3 % в кластере с сохраненной функцией β -клеток и 0,9 % в кластере с повышенной функцией β -

клеток. Результаты анализа эффективности сахароснижающей терапии в кластерах СД2 подтвердили необходимость учитывать не только уровень HbA1c и наличие ССЗ и ХБП, но и фенотип СД2 при выборе терапии как на старте, так и на этапе интенсификации.

Выявлена ассоциация генотипа С/Т и Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) с лучшей эффективностью комбинированной терапии МФ и СМ (ОШ = 1,57, (1,08–2,28, $p = 0,018$) только в общей группе, достоверной взаимосвязи генотипов С/Т и Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) с лучшей эффективностью как монотерапии СМ, так и комбинированной терапии МФ и СМ с при фенотипах не установлено.

В ходе проведенного исследования установлено, что наличие генотипа Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) ассоциировано с лучшим ответом на терапию СМ только в группе больных СД2 с классическим фенотипом (ОШ = 1,85, (1,05–3,25, $p = 0,041$), а наличие генотипов С/С и С/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) являлось предиктором плохого ответа на терапию СМ при классическом фенотипе.

Не было установлено статистически значимой ассоциации генотипов вариантов нуклеотидной последовательности генов *ABCC8* (rs757110) и *CYP2C9* (rs1057910 и rs1799853) с типом ответа на СМ, а в группе классического фенотипа была выявлена тенденция к большей эффективности СМ при наличии генотипов С/Т и Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *CYP2C9* (rs1799853) (ОШ = 1,55, (1,00–2,41, $p = 0,055$).

При проведении фармакогенетического исследования МФ не выявлено ассоциации варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212517) (ОШ = 0,86, (0,68–1,09, $p = 0,22$) с ответом на терапию МФ как в общей группе больных СД2, так и при различных клинических фенотипах, независимо от того проводилась монотерапия МФ или комбинированная терапия МФ и СМ.

ВЫВОДЫ

1. В зависимости от функционального состояния β -клеток и инсулинорезистентности выделено три фенотипа сахарного диабета 2 типа: наиболее распространенным фенотипом в Новосибирской области был классический фенотип зарегистрированный у 76,6 %, при котором на фоне инсулинорезистентности (индекс НОМА более 2,77) была сохранная функция β -клеток (С-пептид в пределах референсных значений); инсулинопенический фенотип зарегистрирован у 12 % (индекс НОМА менее 2,77 и С-пептид ниже нижней границы референсных значений) и инсулинорезистентный фенотип у 11,4 % больных сахарным диабетом 2 типа (индекс НОМА более 2,77 и С-пептид выше верхней границы референсных значений).

2. Фенотипы сахарного диабета 2 типа достоверно различались по клиническим и метаболическим параметрам: пациенты с инсулинопеническим фенотипом сахарного диабета 2 типа имели раннее начало сахарного диабета 2 типа ($48,92 \pm 7,92$) года), меньший индекс массы тела ($31,10 \pm 6,28$) кг/м²), хуже показатели гликемического контроля (HbA1c ($9,69 \pm 2,24$) %) и высокую частоту диабетической периферической нейропатии (54,7 %) по сравнению с классическим и инсулинорезистентным фенотипами; пациенты с инсулинорезистентным фенотипом характеризовались поздним возрастом диагностики сахарного диабета 2 типа ($52,66 \pm 8,03$) года), высокими показателями индекса массы тела ($37,19 \pm 7,42$) кг/м²), уровня липопротеидов низкой плотности ($3,38 \pm 1,08$) ммоль/л), креатинина крови ($85,20 \pm 15,70$) мкмоль/л), высокой частотой артериальной гипертензии (83,3 %), хронической болезнью почек (39,4 %) и имели меньшую длительность заболевания от момента установления диагноза сахарный диабет 2 типа до момента смерти ($12,28 \pm 5,54$) года) по сравнению с инсулинопеническим и классическим фенотипами; классический фенотип имел промежуточные клинические и лабораторные параметры по сравнению с инсулинопеническим и инсулинорезистентным фенотипами.

3. В зависимости от фенотипа сахарного диабета 2 типа на развитие микрососудистых осложнений влияли разные факторы: при инсулинопеническом фенотипе наиболее значимыми факторами при нейропатии был низкий индекс массы тела ($OR = 0,956$), для нефропатии – низкий уровень С-пептида ($OR = 0,995$) и высокий уровень триглицеридов ($OR = 1,182$); при инсулинорезистентном фенотипе фактором риска нефропатии был мужской пол ($OR = 1,947$), а на развитие ретинопатии влиял возраст (на каждый год жизни риск развития увеличивался на 5 %); при классическом фенотипе на развитие нейропатии влияли мужской пол ($OR = 1,416$), высокий индекс массы тела ($OR = 1,017$) и уровень триглицеридов, на развитие нефропатии влияли высокий индекс массы тела ($OR = 1,005$) и высокий уровень триглицеридов ($OR = 1,064$).

4. Больные сахарным диабетом 2 типа независимо от сахароснижающей терапии были стратифицированы по 5 выделенным переменным (HbA1c, возрасту на момент постановки диагноза, индексу массы тела, С-пептиду, полу) на три кластера сахарного диабета 2 типа: кластер 1 был представлен 1 003 пациентами (35,7 %) с сохраненной функцией β -клеток, кластер 2 состоял из 432 пациентов (15,4 %) с повышенной функцией β -клеток, кластер 3 представлен 1 370 пациентами (48,8 %) со сниженной функцией β -клеток.

5. Выявлены клинические особенности сахарного диабета 2 типа в каждом кластере: кластер сахарного диабета 2 типа с повышенной функцией β -клеток достоверно отличался большей частотой больных мужского пола (34,7 %), меньшей длительностью диабета ($5,49 \pm 5,23$) года), лучшими показателями гликемического контроля (HbA1c ($7,72 \pm 2,22$) %), высоким уровнем диастолического артериального давления ($91,48 \pm 12,18$) мм рт. ст.) и ранним развитием диабетических микрососудистых осложнений (Me 4,0 [2,0; 8,0] лет) по сравнению с кластером с сохраненной функцией β -клеток и кластером со сниженной функцией β -клеток; кластер сахарного диабета 2 типа со сниженной функцией β -клеток имел большую длительность диабета ($9,36 \pm 6,84$) года), высокий уровень HbA1c ($8,74 \pm 2,11$) %, более низкое диастолическое артериальное давление ($89,66 \pm 12,13$) мм рт. ст.) и был ассоциирован с

увеличением риска смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний на 34 % и на 32 % соответственно по сравнению с кластерами с сохраненной и повышенной функцией β -клеток; пациенты из кластера с сохраненной функцией β -клеток имели промежуточные клинические и лабораторные параметры.

6. Вариант нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) был ассоциирован с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области (ОШ = 1,46 (1,19–1,80, $p < 0,00001$), данная ассоциация сохранялась при всех фенотипах: при фенотипе с выраженной инсулинорезистентностью: ОШ = 2,30 (1,54–3,46, $p < 0,00001$), при фенотипе с дефицитом инсулина ОШ = 1,83 (1,19–2,83, $p = 0,0061$) и при фенотипе с умеренной инсулинорезистентностью ОШ = 1,31 (1,05–1,64, $p = 0,015$); не выявлено ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности генов *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219), *PPARG* (rs1801282) с сахарным диабетом 2 типа как в общей группе больных сахарным диабетом, так и при его фенотипах.

7. Наличие генотипа Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) в общей группе больных сахарным диабетом 2 типа было ассоциировано с низким индексом массы тела ($32,33 \pm 5,41$) кг/м²) и низкими показателями С-пептида ($606,52 \pm 406,63$) пмоль/л) по сравнению с генотипом С/С; при классическом и инсулинорезистентном фенотипах генотип Т/Т был ассоциирован с высокими показателями липопротеинов высокой плотности ($2,02 \pm 0,72$) ммоль/л); при инсулинопеническом фенотипе генотип Т/Т был ассоциирован с высоким уровнем триглицеридов (Ме 2,05 [0,99; 3,04] ммоль/л) и микроальбинурией (Ме 39,90 [10,00; 103,70] мг/л).

8. Наличие аллеля С и генотипа С/С варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617) было ассоциировано с низкими показателями липопротеинов высокой плотности (Ме 1,12 [0,83; 1,74] ммоль/л), высокой частотой ишемической болезни сердца (19,7 %), инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа (13,4 %).

9. Наиболее частой причиной смерти у больных сахарным диабетом 2 типа были сердечно-сосудистые заболевания – 63,8 %, риск

сердечно-сосудистой смерти был ассоциирован с уровнем HbA1c (OR = 1,129) и креатинина (OR = 1,015), длительностью диабета (OR = 1,041); наличие аллеля T и генотипов C/T и T/T варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) и аллеля C и генотипов A/C и C/C варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212517) увеличивало риск смерти на 71,9 % и на 53,9 % соответственно.

10. Факторами риска фатального события от всех причин в общей группе больных сахарным диабетом 2 типа являлись: длительность сахарного диабета 2 типа (OR = 1,043), HbA1c (OR = 1,131), уровень креатинина (OR = 1,013) и наличие генотипов C/T и T/T варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск смерти от всех причин на 43,1 %, наличие генотипов A/C и C/C варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212517) – на 50,9 %.

11. Ответ на сахароснижающую терапию зависел от кластера: в кластере с повышенной функцией β -клеток достоверно чаще регистрировался хороший ответ на препараты, влияющие на инсулинорезистентность: монотерапию метформином и комбинированную терапию метформином и препаратами сульфонилмочевины; комбинированная терапия метформином и препаратами сульфонилмочевины достоверно чаще позволяла достигать целевого HbA1c в кластере с сохраненной функцией β -клеток; в кластере со сниженной функцией β -клеток частота назначения инсулина и его эффективность была достоверно выше по сравнению с кластерами с повышенной и сохраненной функцией β -клеток.

12. Ответ на терапию препаратами сульфонилмочевины различался при инсулинопеническом, классическом и инсулинорезистентном фенотипах; предикторами хорошего ответа на терапию препаратами сульфонилмочевины при классическом фенотипе являлись более поздний возраст установления диагноза диабета, меньшая длительность диабета и наличие генотипа T/T варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219), при инсулинорезистентном фенотипе – поздний возраст установления диагноза

сахарный диабет 2 типа, при инсулинопеническом фенотипе не было выявлено клинических и генетических предикторов эффективности терапии препаратами сульфонилмочевины.

13. Больные сахарным диабетом 2 типа с хорошим ответом на терапию метформином по сравнению с группой больных с плохим ответом на метформин были старше, имели позднее начало сахарного диабета 2 типа, а предикторами хорошего ответа на метформин являлись возраст старше 60 лет, мужской пол; ассоциации варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617) с ответом на терапию метформином не выявлено в Новосибирской области.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано определять клинические фенотипы при сахарном диабете 2 типа на основании исследования уровня С-пептида и расчета индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, учитывая различную частоту развития осложнений и фатальных исходов при различных фенотипах.

2. При уровне С-пептида выше референтных значений и индексе НОМА-IR 2,77 и более относить пациента с сахарным диабетом 2 типа к инсулинорезистентному фенотипу и стратифицировать его в группу высокого риска развития хронической болезни почек и раннего развития сердечно-сосудистой смерти; и при выборе сахароснижающей терапии этим пациентом необходимо рекомендовать препараты с нефро- и кардиопротективными эффектами (из группы и-НГЛТ-2 и аГПП-1 в соответствии с клиническими рекомендациями).

3. При уровне С-пептида ниже референтных значений и индексе НОМА-IR менее 2,77 относить пациента с сахарным диабетом 2 типа к инсулинопеническому фенотипу и, учитывая влияние фактора гипергликемии на развитие осложнений и наступления фатальных исходов, необходимо раннее назначение инсулинотерапии.

4. Показано проведение молекулярно-генетического исследования вариантов нуклеотидной последовательности генов *TCF7L2* (rs7903146) и *ATM* (rs11212617) у больных сахарным диабетом 2 типа и при наличии генотипов С/Т и Т/Т вариантов нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) генотипов А/С и С/С гена *ATM* (rs11212517) относить пациента в группу высокого сердечно-сосудистого риска.

5. Показано проведение молекулярно-генетического исследования варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) у больных сахарным диабетом 2 типа с классическим фенотипом, при наличии генотипа Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) целесообразно

использовать в качестве интенсификации сахароснижающей терапии препараты сульфонилмочевины как монотерапии, так и в комбинации с метформином.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | | |
|-------------------|---|---|
| АГ | – | артериальная гипертензия |
| а-ГПП-1 | – | агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 типа |
| АД | – | артериальное давление |
| АЛТ | – | аланинаминотрансфераза |
| АМРК | – | аденомонофосфоактивированная протеинкиназа |
| АСТ | – | аспартатаминотрансфераза |
| АТФ | – | аденозинтрифосфат |
| ВОЗ | – | всемирная организация здравоохранения |
| ГБУЗ НСО «ГНОКБ» | – | Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» |
| ген <i>CYP2C9</i> | – | кодирует фермент цитохром P450 |
| ген <i>ABCC8</i> | – | кодирует рецептор сульфонилмочевины |
| ген <i>ATM</i> | – | атаксии-телеангиэктазии, кодирует аденомонофосфопроteinкиназу |
| ген <i>DPP4</i> | – | кодирует фермент ДПП4 |
| ген <i>GLP1R</i> | – | кодирует рецептор глюкагоноподобного пептида-1 |
| ген <i>KCNJ11</i> | – | кодирует белок Kir6.2, одну из двух субъединиц АТФ-зависимого калиевого канала рецептора сульфонилмочевины |
| ген <i>PPARG</i> | – | кодирует рецептор пролифератора пероксисом гамма 2 типа |
| ген <i>TCF7L2</i> | – | transcription factor 7-like 2 – транскрипционный фактор 7, подобный второму |
| ДАД | – | диастолическое артериальное давление |
| ДИ | – | доверительный интервал |

| | |
|---------|--|
| ДНК | – дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ИБС | – ишемическая болезнь сердца |
| и-ДПП-4 | – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа |
| ИМТ | – индекс массы тела |
| иНГЛТ-2 | – ингибиторы натрий-глюкозных ко-транспортеров 2 типа |
| ЛКС | – лазерфотокоагуляция сетчатки |
| ХС ЛВП | – липопротеиды высокой плотности |
| ХС ЛНП | – липопротеиды низкой плотности |
| МАЖБП | – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени |
| МАУ | – микроальбуминурия |
| МИАЦ | – медицинский информационно-аналитический центр |
| МФ | – Метформин |
| НДС | – нейропатический дисфункциональный счет |
| НМГ | – непрерывное мониторирование гликемии |
| ОНМК | – острое нарушение мозгового кровообращения |
| ОР | – отношение рисков |
| ОТ | – окружность талии |
| ОШ | – отношение шансов |
| ПЦР | – полимеразная цепная реакция |
| РНК | – рибонуклеиновая кислота |
| РФФИ | – Российский фонд фундаментальных исследований |
| САД | – систолическое артериальное давление |
| СД2 | – сахарный диабет 2 типа |
| СКФ | – скорость клубочковой фильтрации |
| СМ | – препараты сульфонилмочевины |
| ССЗ | – сердечно-сосудистые заболевания |
| ССП | – сахароснижающие препараты |
| ТЗД | – тиазолидиндионы |

| | |
|--------------------------------------|--|
| ТИА | – транзиторная ишемическая атака |
| ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России» | Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации |
| ХБП | – хроническая болезнь почек |
| ХСН | – хроническая сердечная недостаточность |
| ЦВБ | – цереброваскулярные заболевания |
| ADA | – Американская диабетическая ассоциация |
| ANDIS | – когорта датского регистра сахарного диабета |
| ARIC | – atherosclerosis risk in communities |
| CKD–EPI | – chronic kidney disease epidemiology collaboration |
| COVID | – коронавирусная инфекция |
| CANVAS | – исследование сердечно-сосудистых исходов канаглифлозина |
| CREDENCE | – исследование почечных исходов канаглифлозина |
| DAPA–CKD | – исследование почечных исходов дапаглифлозина |
| DIREVA | – когорта Финского регистра сахарного диабета |
| DCS | – hoorn diabetes care |
| EASD | – Европейская ассоциация по изучению диабета |
| EMPA-REG OUTCOME | – исследование сердечно-сосудистых исходов эмпаглифлозина |
| IDF | – Международная Федерация Диабета |
| GDS | – когорта немецкого исследования фенотипов сахарного диабета |
| GLUT-1 | – белок-переносчик глюкозы-1 |
| GLUT-4 | – белок-переносчик глюкозы-4 |
| GWAS | – полногеномные ассоциативные исследования |
| GAD | – антитела к глутаматдекарбоксилазе |

| | |
|-------------------|---|
| Harmony Outcomes | – исследование сердечно-сосудистых исходов албиглутида |
| HbA1c | – гликированный гемоглобин |
| HOMA-IR | – индекс инсулинорезистентности |
| HOMA-B | – индекс функции β -клеток |
| JHS | – Jackson Heart Study |
| LADA | – латентный аутоиммунный диабет взрослых |
| LEADER | – исследование сердечно-сосудистых исходов лираглутида |
| MODY | – моногенный сахарный диабет |
| MATE1 и MATE2 | – переносчики множества лекарственных препаратов и токсинов 1 и 2 |
| MetGen | – metformin genetics |
| mTOR | – мишень рапамицина у млекопитающих |
| OCT1, OCT2 и OCT3 | – органические переносчики катионов 1, 2, 3 |
| ORIGIN | – сравнительное исследование инсулина Гларгин 100 с генно-инженерными инсулинами при впервые выявленном сахарном диабете 2 типа |
| REWIND | – исследование сердечно-сосудистых исходов дулаглутида |
| SUR1 | – рецептор сульфонилмочевины |
| SUSTAIN-6 | – исследование сердечно-сосудистых исходов семаглутида |
| TARF | – Turkish Adult Risk Factor |
| TECOS | – Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin |
| UKPDS | – проспективное исследование диабета в Великобритании |
| UGT | – фермент уридиндифосфат-глюкуронил-трансфераза |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (6-й выпуск) / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой // Сахарный диабет. – 2013. – Т. 16, № 1S. – С. 1–120.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (7-й выпуск) / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, № 1S. – С. 1–112.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (8-й выпуск) / под ред. И. И. Дедова [и др.] // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 1S. – С. 1–121.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (11-й выпуск : доп) / под ред. И. И. Дедова [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 2S. – С. 1–157.
5. Алишева, Е. К. Методы диагностики инсулинорезистентности / Е. К. Алишева, Е. И. Красильникова, Е. В. Шляхто // Артериальная гипертензия. – 2002. – № 1. – С. 29–34.
6. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (3). – С. 153–187.
7. Ассоциация аллелей гена адипонектина с сахарным диабетом 2-го типа у жителей Башкортостана / Д. Ш. Авзалетдинова, Л. Ф. Шарипова, О. В. Кочетова [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2019. – № 65 (1). – С. 31–38.
8. Ассоциация полиморфизмов генов *TCF7L2*, *FABP2*, *KCNQ1*, *ADIPOQ* с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа / Е. С. Мельникова, О. Д. Рымар, А. А. Иванова [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – № 92 (10). – С. 40–47.
9. Ассоциация структурного варианта гена *TCF7L2* (rs7903146) с сахарным диабетом 2 типа у пациентов с различными клиническими фенотипами в Новосибирской области / И. А. Бондарь, М. Л. Филипенко, О. Ю. Шабельникова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2024. – № 4 (13). – С. 17–28.

10. Бондарь, И. А. Анализ факторов риска и частоты осложнений при различных клинических фенотипах сахарного диабета 2 типа в Новосибирской области / И. А. Бондарь, О. Ю. Шабельникова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2024. – № 3 (13). – С. 5–13.

11. Межгенные взаимодействия и вклад полиморфных локусов генов *KCNJ11*, *ADIPOQ*, оментина, лептина, *TCF7L2* и *PPAR γ* в развитие сахарного диабета 2-го типа в кыргызской популяции: исследование по типу случай – контроль с использованием MDR-анализа / Ж. Т. Исакова, Э. Т. Талайбекова, Б. Ж. Жыргалбекова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64, № 4. – С. 216–225.

12. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. А. Мельниченко [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – № 18 (1). – С. 5–99.

13. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 / М. В. Ежов, В. В. Кухарчук, И. В. Сергиенко [и др.]. – DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471. – Текст : электронный // Российский кардиологический журнал. – 2023. – № 28 (5). – С. 250–297. – URL: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/5471/3988> (дата обращения: 26.02.2025).

14. Риск развития хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа детерминирован полиморфизмом генов *NOS3*, *APOB*, *KCNJ11*, *TCF7L2* / А. В. Железнякова, Н. О. Лебедева, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2014. – Т. 17, № 3. – С. 23–30.

15. Риски сердечно-сосудистых фатальных исходов при различных клинических фенотипах у больных сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области / И. А. Бондарь, О. Ю. Шабельникова // Врач. – 2025. – № 3 (36). – С. 66–72.

16. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – № 26 (2). – С. 104–123.

17. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (11). – С. 201–250.
18. Фармакогенетика гипогликемий и вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / Н. А. Черникова, Л. Л. Камынина, А. С. Аметов [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 10. – С. 54–62.
19. Фармакогенетические аспекты терапии вилдаглиптином у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа / П. Б. Шорохова, В. Л. Баранов, Н. В. Ворохобина [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2019. – № 10 (3). – С. 83–90.
20. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes–2025 / American Diabetes Association Professional Practice Committee // Diabetes Care. – 2025. – Vol. 48 (Suppl 1). – P. 181–206.
21. A common susceptibility gene for type 2 diabetes is associated with drug response to a DPP-4 Inhibitor: Pharmacogenomic Cohort in Okinawa Japan / U. N. Osada, H. Sunagawa, Y. Terauchi [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0154821. – Text : electronic // PLoS One. – 2016. – Vol. 11 (5). – P. e0154821. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4854407> (date of access: 15.0.2024)
22. A gene variant near ATM is significantly associated with metformin treatment response in type 2 diabetes: a replication and metaanalysis of five cohorts / N. Van Leeuwen, G. Nijpels, M. L. Becker [et al.] // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55 (7). – P. 1971–1977.
23. A genetic variant in GLP1R is associated with response to DPP–4 inhibitors in patients with type 2 diabetes / E. Han, H.S. Park, O. Kwon [et al.]. – DOI: 10.1097/MD.0000000000005155. – Text : electronic // Medicine. – 2016. – Vol. 95 (44). – P. e5155. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5591096> (date of access: 13.07.2024)
24. A missense variant in GLP1R gene is associated with the glycaemic response to treatment with gliptins / M. Javorský, I. Gotthardová, L. Klimčáková [et al.] // Diabetes Obes Metab. – 2016. – Vol. 18 (9). – P. 941–944.

25. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2009. – Vol. 150 (9). – P. 604–612.
26. A novel compound heterozygous mutation in *SLC5A2* contributes to familial renal glucosuria in a Chinese family, and a review of the relevant literature / S. Li, Y. Yang, L. Huang [et al.] // *Mol Med Rep.* – 2019. – Vol. 19 (5). – P. 4364–4376.
27. A pharmacogenetic pilot study of *CYP2C9* common genetic variant and sulfonylureas therapeutic response in type 2 diabetes mellitus patients / E. Didari, N. Sarhangi, M. Afshari [et al.] // *J Diabetes Metab Disord.* – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 1513–1519.
28. A variant of the glucose transporter gene *SLC2A2* modifies the glycaemic response to metformin therapy in recently diagnosed type 2 diabetes / W. Rathmann, K. Strassburger, B. Bongaerts [et al.] // *Diabetologia.* – 2019. – Vol. 62 (2). – P. 286–291.
29. *ABCC8* genetic variants and risk of diabetes mellitus / P. Haghvirdizadeh, M. Sadat Haerian, P. Haghvirdizadeh [et al.] // *Gene.* – 2014. – Vol. 545 (2). – P. 198–204.
30. Abdul-Ghani, M. Personalized approach for type 2 diabetes pharmacotherapy: where are we and where do we need to be / M. Abdul-Ghani, R. A. DeFronzo // *Expert Opin Pharmacother.* – 2021. – Vol. 22 (16). – P. 2113–2125.
31. Accuracy and predictive value of classification schemes for ketosis-prone diabetes / A. Balasubramanyam, G. Garza, L. Rodriguez [et al.] // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29 (12) – P. 2575–2579.
32. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes / H. C. Gerstein, M. T. Miller, R. P. Byington [et al.] // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2545–2559.
33. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes / A. L. Gloyn, E. R. Pearson, J. F. Antcliff [et al.] // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350 (18). – P. 1838–1849.
34. 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 / L. Bennet, C. Nilsson, D. Mansour-Aly [et al.]. – DOI:

10.1002/dmrr.3419. – Text : electronic // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2021. – Vol. 37 (6).
– URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3419> (date of access: 15.09.2024)

35. Ahlqvist, E. Clusters provide a better holistic view of type 2 diabetes than simple clinical features / E. Ahlqvist, T. Tuomi, L. Groop // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. – Vol. 7 (9). – P. 668–669.

36. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial / A. F. Hernandez, J. B. Green, S. Janmohamed [et al.] // *Lancet.* – 2018. – Vol. 392 (10157). – P. 1519–1529.

37. Allele and genotype frequency of a genetic variant in ataxia telangiectasia mutated gene affecting glycemic response to metformin in South Indian population. / S. Vilvanathan, U. Gurusamy, V. Mukta [et al.] // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 18. – P. 850–854.

38. Al-Naemi, A. H. Is the rs1801282 (G/C) Polymorphism of *PPARG* gene associated with T2DM in Iraqi people? / A. H. Al-Naemi, A. J. Ahmad // *Open Access Maced. J. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 6. – P. 447–455.

39. An analysis of the association between a polymorphism of *KCNJ11* and diabetic retinopathy in a Chinese Han population / N. J. Liu, H. H. Wu, Y. L. Li [et al.] // *Eur J Med Res.* – 2015. – Vol. 20 (1). – P. 3.

40. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65–75 years at randomization collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS) / H. Andrew, W. Neil, D. A. Demicco [et al.] // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29 (11). – P. 2378–2384.

41. Are SGLT2 polymorphisms linked to diabetes mellitus and cardiovascular disease? Prospective study and meta-analysis / H. Drexel, A. Leiherer, C. H. Saely [et al.]. – DOI: 10.1042/BSR20190299. – Text : electronic // *Biosci Rep.* – 2019. – Vol. 39 (8). – URL: <https://portlandpress.com/bioscirep/article/39/8/BSR20190299/219394/Are-SGLT2-polymorphisms-linked-to-diabetes> (date of access: 19.05.2024).

42. Assessment of the 9p21.3 locus in severity of coronary artery disease in the presence and absence of type 2 diabetes // N. V. Rivera, R. Carreras-Torres, R. Roncarati [et al.] // *BMC Med Genet.* – 2013. – Vol. 23 (14). – P. 11.

43. Association between *ABCC8* Ala1369Ser Polymorphism (rs757110 T/G) and Type 2 Diabetes Risk in an Iranian Population: A Case-Control Study / A. Bakhtiyari, K. Haghani, S. Bakhtiyari [et al.] // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* – 2021. – Vol. 21 (3). – P. 441–447.

44. Association between *PPARG* rs1801282 polymorphism with diabetic nephropathy and type-2 diabetes mellitus susceptibility in south India and a meta-analysis / I. Regine, R. S. R. A. Husain, R. P. Aswathi [et al.] // *Nefrologia (Engl Ed).* – 2020. – Vol. 40 (3). – P. 287–298.

45. Association of *FTO*, *ABCA1*, *ADRB3*, and *PPARG* variants with obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in a Northwest Mexican adult population / J. Velazquez-Roman, U. A. Angulo-Zamudio, N. León-Sicairos [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108025. – Text : electronic // *J Diabetes Complications.* – 2021. – Vol. 35 (11). – P. 108025. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1056872721002348?via%3Dihub> (date of access: 15.06.2024).

46. Association of *TCF7L2* mutation and atypical diabetes in a Uruguayan population / C. Beloso, J. Souto, M. Fabregat [et al.] // *World J Diabetes.* – 2018. – Vol. 15 (9) – P. 157–164.

47. Associations of physiologic subtypes based on HOMA2 indices of β -cell function and insulin sensitivity with the risk of kidney function decline, cardiovascular disease, and all-cause mortality from the 4C study / P. Luo, D. Li, Y. Guo [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2024. – Vol. 23 (1). – P. 401.

48. Associations of transcription factor 7-Like 2 (*TCF7L2*) gene polymorphism in patients of type 2 diabetes mellitus from Khyber Pakhtunkhwa population of Pakistan / T. Hameed, Z. Khan, M. Imran [et al.] // *Afr Health Sci.* – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 15–22.

49. Associations of Type 2 diabetes onset age with cardiovascular disease and mortality: the kailuan study / M. Zhao, L. Song, L. Sun [et al.] // *Diabetes Care*. – 2021. – Vol. 44 (6). – P. 1426–1432.

50. Baseline fasting plasma insulin levels predict risk for major adverse cardiovascular events among patients with diabetes and high-risk vascular disease: Insights from the ACCELERATE trial / A. Kumar, D. R. Patel, K. E. Wolski [et al.] // *Diab Vasc Dis Res*. – 2019. – Vol. 16 (2). – P. 171–177.

51. Biomarkers for type 2 diabetes and impaired fasting glucose using a non-targeted metabolomics approach / C. Menni, E. Fauman, I. Erte [et al.] // *Diabetes*. – 2013. – Vol. 62. – P. 4270–4276.

52. Blüher, M. Analysis of the relationship between the Pro12Ala variant in the *PPARG2* gene and the response rate to therapy with pioglitazone in patients with type 2 diabetes / M. Blüher, G. Lübben, R. Raschke // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 825–831.

53. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes / B. Neal, V. Perkovic, K. W. Mahaffey [et al.] // *N Engl J Med*. – 2017. – Vol. 377 (7). – P. 644–657.

54. Carriers of the *TCF7L2* rs7903146, rs12255372 risk alleles in the south tamil nadu T2DM patients present with early incidence and insulin dependence / K. Velayutham, B. Ramanathan, J. Murugan [et al.] // *Indian J Endocrinol Metab*. – 2019. – Vol. 23 (5). – P. 563–569.

55. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview / B. Viollet, B. Guigas, N. S. Garcia [et al.] // *Clin Sci (Lond)*. – 2012. – Vol. 122. – P. 253–270.

56. Classification of diabetes mellitus : World Health Organization (2019) – Text : electronic – World Health Organization : website. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182> (date of access: 16.10.2024)

57. Classification of type 2 diabetes genetic variants and a novel genetic risk score association with insulin clearance / M. O. Goodarzi, N. D. Palmer, J. Cui [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2020. – Vol. 105 (4). – P. 1251–1260.

58. Clinical characteristics and risk of diabetic complications in data-driven clusters among type 2 diabetes / L. Xing, F. Peng, Q. Liang [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 30. – P. 12.

59. Clinical characterization of data-driven diabetes subgroups in Mexicans using a reproducible machine learning approach / O. Y. Bello-Chavolla, J. P. Bahena-López, A. Vargas-Vázquez [et al.]. – DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001550. – Text : electronic // *BMJ Open Diabetes Res Care*. – 2020. – Vol. 8 (1). – URL: <https://drc.bmj.com/content/8/1/e001550> (date of access: 16.09.2024)

60. Cluster analysis of cardiovascular phenotypes in patients with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease: a potential approach to precision medicine / A. Sharma, Y. Zheng, J. A. Ezekowitz [et al.] // *Diabetes Care*. – 2022. – Vol. 45 (1). – P. 204–212.

61. Clusters of prediabetes and type 2 diabetes stratify all-cause mortality in a cohort of participants undergoing invasive coronary diagnostics / K. Prystupa, G. E. Delgado, A. P. Moissl [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2023. – Vol. 22 (1). – P. 211.

62. Cohort profile: the German Diabetes Study (GDS) / J. Szendroedi, A. Saxena, K. S. Weber [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2016. – Vol. 15 (1). – P. 59–72.

63. Common variants in 40 genes assessed for diabetes incidence and response to metformin and lifestyle intervention in the diabetes prevention program / K. A. Jablonski, J. B. McAteer, P. I. de Bakker [et al.] // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59. – P. 2672–2681.

64. Common variants near ATM are associated with glycemic response to metformin in type 2 diabetes / K. Zhou, C. Bellenguez, C. C. Spencer [et al.] // *Nat Genet*. – 2011. – Vol. 43 (2). – P. 117–120.

65. Comparison of clustering and phenotyping approaches for subclassification of type 2 diabetes and its association with remission in Indian population / P. Tripathi, A. Vyawahare, N. Kadam [et al.] // *Sci Rep*. – 2024. – Vol. 14 (1). – P. 20260.

66. Comparison of genetic risk in three candidate genes (*TCF7L2*, *PPARG*, *KCNJ11*) with traditional risk factors for type 2 diabetes in a population-based study–

the HUNT study/ P. M. Thorsby, K. Midthjell, N. Gjerlaugsen [et al.] // *Scand J Clin Lab Invest.* – 2009. – Vol. 69 (2). – P. 282–287.

67. COVID-19 and diabetes: a collision and collusion of two diseases / E. L. Feldman, M. G. Savelieff, S. S. Hayek [et al.] // *Diabetes.* – 2020. – Vol. 69 (12). – P. 2549–2565.

68. C-peptide at type 2 diabetes diagnosis is an independent risk factor for total and cancer mortality / J. Otten, B. Tavelin, S. Söderberg [et al.]. – DOI: 10.1002/dmrr.3512. – Text : electronic // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2022. – Vol. 38 (3). – P. e3512. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3512> (date of access: 16.09.2024).

69. *CYP2C19* loss-of-function polymorphisms are associated with reduced risk of sulfonylurea treatment failure in chinese patients with type 2 diabetes / K. Wang, A. Yang, M. Shi [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 111 (2). – P. 461–469.

70. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / S. D. Wiviott, I. Raz, M. P. Bonaca [et al.] // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 380 (4). – P. 347–357.

71. Deep sequencing of 10,000 human genomes / A. Telenti, L. C. T. Pierce, W. H. Biggs [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2016. – Vol. 113. – P. 11901–11906.

72. Del Prato, S. Heterogeneity of diabetes: heralding the era of precision medicine / S. Del Prato // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. – Vol. 7 (9). – P. 659–661.

73. Diabetes risk gene and Wnt effector *TCF7L2/TCF4* controls hepatic response to perinatal and adult metabolic demand / S. F. Boj, J. H. van Es, M. Huch [et al.] // *Cell.* – 2012. – Vol. 151 (7). – P. 1595–607.

74. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis / M. Vujkovic, J. M. Keaton, J. A. Lynch [et al.] // *Nat Genet.* – 2020. – Vol. 52 (7). – P. 680–691.

75. 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 / J. M. Dennis, B. M. Shields, W. E. Henley [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. – Vol. 7 (6). – P. 442–451.

76. Distribution and characteristics of newly-defined subgroups of type 2 diabetes in randomised clinical trials: Post hoc cluster assignment analysis of over 12,000 study participants / W. Landgraf, G. Bigot, S. Hess [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2022. – Vol. 190. – P. 110012.

77. Drury, P. L. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus / P. L. Drury, T. Cundy // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367 (2). – P. 182.

78. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomized placebo-controlled trial / H. C. Gerstein, H. M. Colhoun, G. R. Dagenais [et al.] // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394 (10193). – P. 121–130.

79. Effect of *CYP2C9* and *SLCO1B1* polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nateglinide in healthy Chinese male volunteers / Y. Cheng, G. Wang, W. Zhang [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2013. – Vol. 69. – P. 407–413.

80. Effect of genetic variants in *KCNJ11*, *ABCC8*, *PPARG* and *HNF4A* loci on the susceptibility of type 2 diabetes in Chinese Han population / F. Wang, X. Y. Han, Q. Ren [et al.] // *Chin Med J (Engl.)*. – 2009. – Vol. 122 (20). – P. 2477–2482.

81. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) / UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352 (9131). – P. 854–865.

82. Effect of *TCF7L2* polymorphism on pancreatic hormones after exenatide in type 2 diabetes / M. C. Ferreira, MER da Silva, R. T. Fukui [et al.] // *Diabetol Metab Syndr.* – 2019. – Vol. 11. – P. 10.

83. Effects of *KCNQ1* polymorphisms on the therapeutic efficacy of oral antidiabetic drugs in Chinese patients with type 2 diabetes / W. Yu, C. Hu, R. Zhang [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol. 89. – P. 437–442.

84. Effects of Pro12Ala polymorphism of peroxisome *PPARG* 2 gene on rosiglitazone response in type 2 diabetes / E. S. Kang, S. Y. Park, H. J. Kim [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2005. – Vol. 78. – P. 202–208.

85. Effects of *TCF7L2* rs7903146 variant on metformin response in patients with type 2 diabetes / T. Dujic, T. Bego, M. Malenica [et al.] // *J Basic Med Sci.* – 2019. – Vol. 19 (4). – P. 368–374.

86. EMPA-REG outcome Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes / B. Zinman, C. Wanner, J. M. Lachin [et al.] // *N Engl J Med* – 2015. – Vol. 373 (22). – P. 2117–2128.

87. Evaluation of weight loss and metabolic changes in diabetic patients treated with liraglutide, effect of RS 6923761 gene variant of glucagon-like peptide 1 receptor / D. A. de Luis, G. Diaz Soto, O. Izaola [et al.] // *J Diabetes Complicat.* – 2015. – Vol. 29 (4). – P. 595–598.

88. Factors Associated with Risk of Diabetic Complications in Novel Cluster-Based Diabetes Subgroups: A Japanese Retrospective Cohort Study / H. Tanabe, H. Saito, A. Kudo [et al.] // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9 (7). – P. 2083.

89. Fenofibrate intervention and event lowering in diabetes study investigators. Glycemic control over 5 years in 4,900 people with type 2 diabetes: real-world diabetes therapy in a clinical trial cohort / J. D. Best, P. L. Drury, T. M. Davis [et al.] // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35 (5). – P. 1165–1170.

90. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps / A. Mahajan, D. Taliun, M. Thurner [et al.] // *Nat Genet.* – 2018. – Vol. 50 (11). – P. 1505–1513.

91. Florez, J. C. Leveraging genetics to advance type 2 diabetes prevention / J. C. Florez. – DOI: 10.1371/journal.pmed.1002102. – Text : electronic // *PLoS Med.* – 2016. – Vol. 13. – P. e1002102. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4961399> (date of access: 12.02.2025).

92. Florez, J. C. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: precision medicine or discovery tool? / J. C. Florez // *Diabetologia.* – 2017. – Vol. 60. – P. 800–807.

93. Florez, J. C. Precision medicine in diabetes: an opportunity for clinical translation / J. C. Florez // *Ann N Y Acad Sci.* – 2018. – Vol. 1411 (1). – P. 140–152.

94. Foretz, M. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus / M. Foretz, B. Guigas // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 15 (10). – P. 569–589.

95. Four groups of type 2 diabetes contribute to the etiological and clinical heterogeneity in newly diagnosed individuals: An IMI DIRECT study / A. Wesolowska-Andersen, C. A. Brorsson, R. Bizzotto [et al.] // *Cell Rep Med.* – 2022. – Vol. 3 (1). – P. 100477.

96. Genetic drivers of heterogeneity in type 2 diabetes pathophysiology / K. Suzuki, K. Hatzikotoulas, L. Southam [et al.] // *Nature.* – 2024. – Vol. 627 (8003). – P. 347–357.

97. Genetic polymorphisms associated with overweight and obesity in uncontrolled Type 2 diabetes mellitus / N. B. Kasim, H. Z. Huri, S. R. Vethakkan [et al.] // *Biomark Med.* – 2016. – Vol. 10 (4). – P. 403–415.

98. Genetic predisposition and nongenetic risk factors of thiazolidinedione-related edema in patients with type 2 diabetes / T. J. Chang, P. H. Liu, Y. C. Liang [et al.] // *Pharmacogenet Genomics.* – 2011. – Vol. 21. – P. 829–836.

99. Genetic risk factors of macrovascular complications in patients with type 2 diabetes / A. A. Bystrova, A. S. Ulitina, M. V. Kim [et al.] // *Kardiologia.* – 2017. – Vol. 57 (2). – P. 17–22.

100. Genetic variants associated with glycemic response to treatment with dipeptidylpeptidase 4 inhibitors / A. Úrgeová, M. Javorský, L. Klimčáková [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2020. – Vol. 21 (5). – P. 317–323.

101. Genetic variants of gestational diabetes mellitus: a study of 112 SNPs among 8722 women in two independent populations / M. Ding, J. Chavarro, S. Olsen [et al.] // *Diabetologia.* – 2018. – Vol. 61 (8). – P. 1758–1768.

102. Genotype-based recall to study metabolic effects of genetic variation: a pilot study of PPAR γ Pro12Ala carriers / P. G. Kamble, S. Gustafsson, M. J. Pereira [et al.] // *J Med Sci.* – 2017. – Vol. 122 (4). – P. 234–242.

103. Gloyn, A. L. Precision medicine in the management of type 2 diabetes / A. L. Gloyn, D. J. Drucker // *Lancet Diabetes Endocrinol* . – 2018. – Vol. 6 (11). – P. 891–900.

104. GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic β -cells: mechanism and glucose dependence / A. R. Meloni, M. B. DeYoung, C. Lowe [et al.] // *Diabetes Obes Metab*. – 2013. – Vol. 15 (1). – P. 15–27.

105. *GLP1R* variant is associated with response to exenatide in overweight Chinese Type 2 diabetes patients / M. Yu, K. Wang, H. Liu [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2019. – Vol. 20 (4). – P. 273–277.

106. Gupta, M. K. A computational structural biology study to understand the impact of mutation on structure–function relationship of inward–rectifier potassium ion channel Kir6.2 in human / M. K. Gupta, R. Vadde // *J Biomol Struct Dyn*. – 2021. – Vol. 39 (4). – P. 1447–1460.

107. Hypertension and type 2 diabetes are associated with decreased inhibition of dipeptidyl peptidase-4 by sitagliptin / J. R. Wilson, M. M. Shuey, N. J. Brown [et al.] // *J Endocr Soc*. – 2017. – Vol. 1 (9). – P. 1168–1178.

108. Identification of potential markers for type 2 diabetes mellitus via bioinformatics analysis / Y. Lu, Y. Li, G. Li [et al.] // *Mol Med Rep*. – 2020. – Vol. 22 (3). – P. 1868–1882.

109. Identification of type 2 diabetes subgroups through topological analysis of patient similarity / L. Li, W. Y. Cheng, B. S. Glicksberg [et al.] // *Sci Transl Med*. – 2015. – Vol. 7 (311). – P. 311–174.

110. Identifying blood biomarkers for type 2 diabetes subtyping: a report from the ORIGIN trial / M. Pigeyre, H. Gerstein, E. Ahlqvist [et al.] // *Diabetologia*. – 2023. – Vol. 66 (6). – P. 1045–1051.

111. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country–level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 / H. Sun, P. Saeedi, S. Karuranga [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2022. – Vol. 183. – P. 109–119.

112. Impact of *ATM* and *SLC22A1* polymorphisms on therapeutic response to metformin in Iranian diabetic patients / F. Shokri, H. Ghaedi, S. G. Fard [et al.] // *Int. J. Mol. Cell. Med.* – 2016. – Vol. 5. – P. 1–7.

113. In vitro metabolism of canagliflozin in human liver, kidney, intestine microsomes, and recombinant uridine diphosphate glucuronosyltransferases (*UGT*) and the effect of genetic variability of *UGT* enzymes on the pharmacokinetics of canagliflozin in humans / S. Francke, R. N. Mamidi, B. Solanki [et al.] // *J Clin Pharmacol.* – 2015. – Vol. 55 (9). – P. 1061–1072.

114. Influence of common polymorphisms in the *SLC5A2* gene on metabolic traits in subjects at increased risk of diabetes and on response to empagliflozin treatment in patients with diabetes / H. Zimdahl, A. Haupt, M. Brendel [et al.] // *Pharmacogenet Genomics.* – 2017. – Vol. 27 (4). – P. 135–142.

115. Influence of pharmacogenetic polymorphisms and demographic variables on metformin pharmacokinetics in an admixed Brazilian cohort / A. B. Santoro, M. R. Botton, C. J. Struchiner [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 84 (5). – P. 987–996.

116. Influence of *SLC22A1* rs622342 genetic polymorphism on metformin response in South Indian type 2 diabetes mellitus patients / G. Umamaheswaran, R. D. Praveen, S. E. Damodaran [et al.] // *Clin Exp Med.* – 2015. – Vol. 15. – P. 511–517.

117. Influence of *TCF7L2* gene variants on the therapeutic response to the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor linagliptin / H. Zimdahl, C. Ittrich, U. Graefe–Mody [et al.] // *Diabetologia.* – 2014. – Vol. 57. – P. 1869–1875.

118. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis / K. B. Gast, N. Tjeerdema, T. Stijnen [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0052036. – Text : electronic // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7 (12). – P. e52036. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3532497> (date of access: 19.03.2025).

119. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes / A. Patel, S. MacMahon, J. Chalmers [et al.] // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358 (24). – P. 2560–2572.

120. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) / UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 837–853.

121. Interpreting global trends in type 2 diabetes complications and mortality / M. K. Ali, J. Pearson-Stuttard, E. Selvin [et al.] // *Diabetologia*. – 2022. – Vol. 65 (1). – P. 3–13.

122. Jamaluddin, J. L. Clinical and genetic predictors of dipeptidyl peptidase–4 inhibitor treatment response in Type 2 diabetes mellitus / J. L. Jamaluddin, H. Z. Huri, S. R. Vethakkan // *Pharmacogenomics*. – 2016. – Vol. 17 (8). – P. 867–881.

123. *KCNJ11* E23K variant is associated with the therapeutic effect of sulphonylureas in Chinese type 2 diabetic patients / Q. Li, M. Chen, R. Zhang [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2014. – Vol. 41 (10). – P. 748–754.

124. *KCNJ11* variants and their effect on the association between serum potassium and diabetes risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study and Jackson Heart Study (JHS) cohorts / R. Chatterjee, C. A. Davenport, L. M. Raffield [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0203213. – Text : electronic // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13 (8). – P. e0203213. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6118367> (date of access: 17.08.2024).

125. *KCNQ1* gene polymorphism is associated with glycaemic response to treatment with DPP-4 inhibitors / I. Gotthardová, M. Javorský, L. Klimčáková [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2017. – Vol. 130. – P. 142–147.

126. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease / Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. // *Kidney Int.* – 2022. – Vol. 102 (5S). – P. 1–127.

127. Klen, J. *CYP2C9*, *KCNJ11* and *ABCC8* polymorphisms and the response to sulphonylurea treatment in type 2 diabetes patients / J. Klen, V. Dolžan, A. Janež // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 70 (4). – P. 421–428.

128. Klen, J. treatment response to SGLT2 inhibitors: from clinical characteristics to genetic variations / J. Klen, V. Dolžan // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22 (18). – P. 9800.

129. Kovesdy, C. P. World Kidney Day Steering Committee. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic / C. P. Kovesdy, S. L. Furth, C. Zoccali // *J Nephrol.* – 2017. – Vol. 30 (1). – P. 1–10.

130. Li, Y. Tubular Cell Dedifferentiation and Peritubular Inflammation Are Coupled by the Transcription Regulator Id1 in Renal Fibrogenesis / Y. Li, X. Wen, Y. Liu // *Kidney International.* – 2012. – Vol. 81. – P. 880–891.

131. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 / S. P. Marso, G. H. Daniels, K. Brown-Frandsen [et al.] // *Diabetes. N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 375 (4). – P. 311–322.

132. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data / S. Del Prato, M. Nauck, S. Durán-García [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2015. – Vol. 17. – P. 581–590.

133. Loss-of-function *CYP2C9* variants improve therapeutic response to sulfonylureas in type 2 diabetes: a Go-DARTS Study / K. Zhou, L. Donnelly, L. Burch [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 87. – P. 52–56.

134. Lyssenko, V. Genetics of diabetes-associated microvascular complications / V. Lyssenko, A. Vaag // *Diabetologia.* – 2023. – Vol. 66 (9). – P. 1601–1613.

135. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / S. E. Inzucchi, R. M. Bergenstal, J. B. Buse [et al.] // *Diabetologia.* – 2015. – Vol. 58. P. 429–442.

136. Masked and overt autoantibodies specific to the DPD epitope of 65-kDa glutamate decarboxylase (GAD65-DPD) are associated with preserved β -cell functional reserve in ketosis-prone diabetes / S. Oak, L. K. Gaur, J. Radtke [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99. – P. 1040–1044.

137. Meigs, J. B. The Genetic Epidemiology of Type 2 Diabetes: Opportunities for Health Translation / J. B. Meigs // *Curr Diab Rep.* – 2019. – Vol. 19 (8). – P. 62.
138. Metabolic control in type 2 diabetes is associated with sulfonylurea receptor-1 (SUR-1) but not with *KCNJ11* polymorphisms / N. Nikolac, A. M. Simundic, D. Katalinic [et al.] // *Arch. Med. Res.* – 2009. – Vol. 40 (5). – P. 387–392.
139. Metabolic score for insulin resistance (METS–IR) predicts all-cause and cardiovascular mortality in the general population: evidence from NHANES 2001–2018 / M. Duan, X. Zhao, S. Li [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2024. – Vol. 23 (1). – P. 243.
140. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes / T. J. Wang, M. G. Larson, R. S. Vasan [et al.] // *Nat. Med.* – 2011. – Vol. 17. – P. 448–453.
141. Metformin Pharmacogenetics: Effects of *SLC22A1*, *SLC22A2*, and *SLC22A3* Polymorphisms on Glycemic Control and HbA1c Levels / L. N. Al-Eitan, B. A. Almomani, A. M. Nassar [et al.] // *J Pers Med.* – 2019. – Vol. 25 (1) – P. 1–17.
142. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus / C. Faselis, A. Katsimardou, K. Imprialos [et al.] // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2020. – Vol. 18 (2). – P. 117–124.
143. Molecular function of *TCF7L2* : Consequences of *TCF7L2* splicing for molecular function and risk for type 2 diabetes / O. Hansson, Y. Zhou, E. Renström [et al.] // *Curr Diab Rep.* – 2010. – Vol. 10 (6). – P. 444–451.
144. Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma (*PPARG*) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR gamma 2 missense mutation / C. J. Yen, B. A. Beamer, C. Negri [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1997. – Vol. 241 – P. 270–274.
145. Multi-ancestry genetic study of type 2 diabetes highlights the power of diverse populations for discovery and translation / A. Mahajan, C. N. Spracklen, W. Zhang [et al.] // *Nat Genet.* – 2022. – Vol. 54 (5). – P. 560–572.
146. Multitrait GWAS to connect disease variants and biological mechanisms / H. Julienne, V. Laville, Z. R. McCaw [et al.] // *PLoS Genet.* – 2021. – Vol. 17 (8). – P. e1009713.

147. Newgard, C. B. Metabolomics and metabolic diseases: where do we stand? / C. B. Newgard // *Cell Metab.* – 2017. – Vol. 25. – P. 43–56.

148. Nilsson, E. DNA methylation links genetics, fetal environment, and an unhealthy lifestyle to the development of type 2 diabetes / E. Nilsson, C. Ling // *Clin Epigenetics.* – 2017. – Vol. 9. – P. 105.

149. No clinical utility of common polymorphisms in *IGF1*, *IRS1*, *GCKR*, *PPARG*, *GCK1* and *KCTDI* genes previously associated with insulin resistance in overweight children from Romania and Moldova / A. Chirita-Emandi, D. Munteanu, N. Andreescu [et al.] // *J Pediatr Endocrinol Metab.* – 2019. – Vol. 32 (1). – P. 33–39.

150. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables / E. Ahlqvist, P. Storm, A. Käräjämäki [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2018. – Vol. 6 (5). – P. 361–369.

151. Novel subgroups of patients with adult-onset diabetes in Chinese and US populations / X. Zou, X. Zhou, Z. Zhu [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. – Vol. 7 (1). – P. 9–11.

152. 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 / R. M. Anjana, V. Baskar, A. T. N. Nair [et al.] // *BMJ Open Diabetes Res Care.* – 2020. – Vol. 8. – P. 1–8.

153. Paradoxical Associations of Insulin Resistance With Total and Cardiovascular Mortality in Humans / K. S. Kim, Y. M. Lee, I. K. Lee [et al.] // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2015. – Vol. 70 (7). – P. 847–853.

154. Pathophysiology, phenotypes and management of type 2 diabetes mellitus in Indian and Chinese populations / C. Ke, K. M. V. Narayan, J. C. N. Chan [et al.] // *Nat Rev Endocrinol.* – 2022. – Vol. 18 (7). – P. 413–432.

155. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes / R. Wagner, M. Heni, A. G. Tabák [et al.] // *Nat Med.* – 2021. – Vol. 27 (1). – P. 49–57.

156. Pearson, E. R. Dissecting the etiology of type 2 diabetes in the Pima Indian population / E. R. Pearson // *Diabetes.* – 2015. – Vol. 64 (12). – P. 3993–3995.

157. Pearson, E. R. Type 2 diabetes: a multifaceted disease / E. R. Pearson // *Diabetologia*. – 2019. – Vol. 62. – P. 1107–1112.
158. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ polymorphism (rs1801282) is associated with obesity in Egyptian patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus / N. S. Hasan, S. A. Kamel, M. Hamed [et al.] // *GHSJ Genet Eng Biotechnol*. – 2017. – Vol. 15 (2). – P. 409–414.
159. Pharmacogenetic-guided glimepiride therapy in type-2 diabetes mellitus: a cost-effectiveness study / C. Fokoun, H. Serrier, H. Rabier [et al.] // *Pharmacogenomics J*. – 2021. – Vol. 21 (5). – P. 559–565.
160. Pharmacogenetics of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in a Taiwanese population with type 2 diabetes / W. L. Liao, W. J. Lee, C. C. Chen [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8 (11). – P. 18050–18058.
161. Pharmacogenetics of hypoglycemia associated with sulfonylurea therapy in usual clinical care / S. L. Mitchell, D. A. C. Leon, S. Chaugai [et al.] // *Pharmacogenomics J*. – 2020. – Vol. 20 (6). – P. 831–839.
162. Pharmacogenetics of new classes of antidiabetic drugs / S. Imamovic Kadric, A. Kulo Cestic, T. Dujic [et al.] // *J Basic Med Sci*. – 2021. – Vol. 21 (6). – P. 659–671.
163. Pharmacogenetics of sulfonylurea-induced hypoglycemia in Type 2 diabetes patients: the SUCLINGEN study / N. K. Loganadan, H. Z. Huri, S. R. Vethakkan [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2021. – Vol. 22 (16). – P. 1057–1068.
164. Pharmacogenomics and Personalized Medicine in Type 2 Diabetes Mellitus: Potential Implications for Clinical Practice / P. Venkatachalapathy, S. Padhilahouse, M. Sellappan [et al.] // *Pharmgenomics Pers Med*. – 2021. – Vol. 14. – P. 1441–1455.
165. Pharmacologic Approaches to Glycemic Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020 // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol. 43 (Supp 1). –P. 98–110.
166. Polymorphisms of *GLP-1* receptor gene and response to GLP-1 analogue in patients with poorly controlled type 2 diabetes / C. H. Lin, Y. S. Lee, Y. Y. Huang [et al.] // *J Diabetes Res*. – 2015. – Vol. 15. – P. 176949.

167. Population pharmacokinetic modeling of canagliflozin in healthy volunteers and patients with Type 2 diabetes mellitus / E. Hoeben, W. De Winter, M. Neyens [et al.] // *Clin Pharmacokinet.* – 2016. – Vol. 55 (2). – P. 209–223.

168. *PPARG* (Pro12Ala) genetic variant and risk of T2DM: a systematic review and meta-analysis / N. Sarhangi, F. Sharifi, L. Hashemian [et al.] // *SciRep.* – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 12764.

169. *PPARG* and *ADIPOQ* gene polymorphisms increase type 2 diabetes mellitus risk in Asian Indian Sikhs: Pro12Ala still remains as the strongest predictor / D. K. Sanghera, F. Y. Demirci, L. Been [et al.] // *Metabolism.* – 2010. – Vol. 59 (4). – P. 492–501.

170. Prasad, R. B. Precision medicine in type 2 diabetes / R. B. Prasad, L. Groop // *J Intern Med.* – 2019. – Vol. 285 (1). – P. 40–48.

171. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / W. K. Chung, K. Erion, J. C. Florez [et al.] // *Diabetes Care.* – 2020. – Vol. 43 (7). – P. 1617–1635.

172. Prediabetes is associated with glomerular hyperfiltration in a European Mediterranean cohort study / A. Rodriguez-Poncelas, G. Coll-de-Tuero, J. Blanch [et al.] // *J Nephrol.* – 2018. – Vol. 31 (5). – P. 743–749.

173. Qin, F. A study of bioactive, branched (1→3)- β -d-glucans in dimethylacetamide/LiCl and dimethyl sulphoxide/LiCl using size-exclusion chromatography with multi-angle light scattering detection / F. Qin, M. Kes, B. E. Christensen // *J Chromatogr A.* – 2013. – Vol. 1305. – P. 109–113.

174. Rathmann, W. Pharmacogenetics of novel glucose-lowering drugs / W. Rathmann, B. Bongaerts // *Diabetologia.* – 2021. – Vol. 64 (6). – P. 1201–1212.

175. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial / H. J. L. Heerspink, B. V. Stefansson, G. M. Chertow [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2020. – Vol. 35 (2). – P. 274–282.

176. Reduced-function *SLC22A1* polymorphisms encoding organic cation transporter 1 and glycemic response to metformin: a GoDARTS study / K. Zhou, L. A. Donnelly, C. H. Kimber [et al.] // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58. – P. 1434–1439.

177. Relationship between the triglyceride-glucose index and risk of cardiovascular diseases and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis / X. Liu, Z. Tan, Y. Huang [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2022. – Vol. 21 (1). – P. 124.

178. Rena, G. The mechanisms of action of metformin / G. Rena, D. G. Hardie, E. R. Pearson // *Diabetologia*. – 2017. – Vol. 60. – P. 1577–1585.

179. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Independent association of atherogenic dyslipidaemia with all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes and modifying effect of gender: a prospective cohort study / E. Orsi, G. Penno, A. Solini [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 28.

180. Renal, cardiovascular, and safety outcomes of canagliflozin by baseline kidney function: a secondary analysis of the CREDENCE randomized trial / M. J. Jardine, Z. Zhou, K. W. Mahaffey [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. – 2020. – Vol. 31 (5). – P. 1128–1139.

181. Response to insulin glargine 100 U/mL treatment in newly-defined subgroups of type 2 diabetes: Post hoc pooled analysis of insulin-naïve participants from nine randomised clinical trials / W. Landgraf, G. Bigot, B. M. Frier [et al.] // *Prim Care Diabetes*. – 2023. – Vol. 17 (4). – P. 379–385.

182. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation / P. Fioretto, M. W. Steffes, D. E. Sutherland [et al.] // *N Engl J Med*. – 1998. – Vol. 339 (2). – P. 69–75.

183. Risk factors for COVID-19 case fatality rate in people with type 1 and type 2 diabetes mellitus: A nationwide retrospective cohort study of 235,248 patients in the Russian Federation / M. V. Shestakova, O. K. Vikulova, A. R. Elfimova [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2022. – Vol. 13. – P. 909874.

184. Risk factors for COVID–19–related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population–based cohort study / N. Holman, P. Knighton, P. Kar [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Vol. 8 (10). – P. 823–833.

185. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes / A. Rawshani, A. Rawshani, S. Franzén [et al.] // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 379 (7). – P. 633–644.

186. Risk of cardiovascular events associated with pathophysiological phenotypes of type 2 diabetes / J. V. Stidsen, D. H. Christensen, J. E. Henriksen [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2022. – Vol. 187 (2). – P. 279–291.

187. Risk of diabetes–associated diseases in subgroups of patients with recent–onset diabetes: a 5–year follow–up study / O. P. Zaharia, K. Strassburger, A. Strom [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. – Vol. 7 (9). – P. 684–694.

188. Risk of first stroke in people with type 2 diabetes and its relation to glycaemic control: A nationwide observational study / A. Zabala, V. Darsalia, M. J. Holzmann [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2020. – Vol. 22 (2). – P. 182–190.

189. Rodríguez, J. E. Racial and ethnic disparities in prevalence and care of patients with type 2 diabetes / J. E. Rodríguez, K. M. Campbell // *Clin Diabetes.* – 2018. – Vol. 35 (1). – P. 66–70.

190. Role of genetic variation in the human sodium–glucose cotransporter 2 gene (SGLT2) in glucose homeostasis / U. Enigk, J. Breitfeld, D. Schleinitz [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2011. – Vol. 12 (8). – P. 1119–1126.

191. RS11212617 is associated with metformin treatment response in type 2 diabetes in Shanghai local Chinese population / Y. Zhou, Y. Guo, W. Ye [et al.] // *J. Int. J. Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 68. – P. 1462–1466.

192. Saisho, Y. Importance of beta cell function for the treatment of type 2 diabetes / Y. Saisho // *J Clin Med.* – 2014. – Vol. 3 (3). – P. 923–943.

193. Scheen, A. J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of SGLT2 inhibitors in patients with Type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease / A. J. Scheen // *Clin Pharmacokinet.* – 2015. – Vol. 54 (7). – P. 691–708.

194. Search for pharmacoepigenetic correlations in type 2 diabetes under sulfonylurea treatment / M. Karaglani, G. Ragia, M. Panagopoulou [et al.] // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. – 2019. – Vol. 127 (4). – P. 226–233.

195. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes / S. P. Marso, S. C. Bain, A. Consoli [et al.] // *N Engl J Med*. – 2016. – Vol. 375 (19). – P. 1834–1844.

196. Sex difference in the incidence of microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study / S. S. Singh, J. E. R. van Lennep, T. T. W. van Herpt [et al.] // *Acta Diabetol*. – 2020. – Vol. 57 (6). – P. 725–732.

197. Sex differences in risk factors for end-stage kidney disease and death in type 2 diabetes: A retrospective cohort study / M. Oshima, Y. Iwata, T. Toyama [et al.] // *J Diabetes*. – 2023. – Vol. 15 (3). – P. 246–254.

198. Sex-specific associations of *TCF7L2* variants with fasting glucose, type 2 diabetes and coronary heart disease among Turkish adults / A. B. Yüzbaşıoğulları, E. Kömürcü-Bayrak, A. Onat [et al.] // *Anatol J Cardiol*. – 2020. – Vol. 24 (5). – P. 326–333.

199. Significant variants of type 2 diabetes in the Arabian Region through an Integration of exome databases / K. Goto, K. Mineta, S. Miyazaki [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0249226. – Text : electronic // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16 (4). – P. e0249226. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8043376> (date of access: 26.05.2025).

200. Simmons, M. Text mining for precision medicine: bringing structure to EHRs and biomedical literature to understand genes and health / M. Simmons, A. Singhal, Z. Lu // *Adv. Exp. Med. Biol*. – 2016. – Vol. 939. – P. 139–166.

201. Single and multi-locus association study of *TCF7L2* gene variants with susceptibility to type 2 diabetes mellitus in an Iranian population / S. Kalantari, A. Sharafshah, P. Keshavarz [et al.] // *Gene*. – 2019. – Vol. 696. – P. 88–94.

202. *SLC22A1* and *ATM* genes polymorphisms are associated with the risk of type 2 diabetes mellitus in western Saudi Arabia: A case-control study / R. M. Altall, S. Y. Qusti, N. Filimban [et al.] // *Appl. Clin. Genet.* – 2019. – Vol. 12. – P. 213–219.
203. *SLC47A1* gene rs2289669 G > A; A variants enhance the glucose-lowering effect of metformin via delaying its excretion in Chinese type 2 diabetes patients / R. He, D. Zhang, W. Lu [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2015. – Vol. 109. – P. 57–63.
204. Stančáková, A. Genetics of type 2 diabetes / A. Stančáková, M. Laakso // *Endocr Dev.* – 2016. – Vol. 31. – P. 203–220.
205. Stratification of type 2 diabetes based on routine clinical markers / N. Safai, A. Ali, P. Rossing [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2018. – Vol. 141. – P. 275–283.
206. Su, Y. Mortality rates among carriers of ataxia-telangiectasia mutant alleles / Y. Su, M. Swift // *Ann Intern Med.* – 2000. – Vol. 133 (10). – P. 770–778.
207. Sulfonylureas and their use in clinical practice / D. Sola, L. Rossi, G. P. Schianca [et al.] // *Arch Med Sci.* – 2015. – Vol. 11. – P. 840–848.
208. Targeted deletion of *TCF7L2* in adipocytes promotes adipocyte hypertrophy and impaired glucose metabolism / G. Geoghegan, J. Simcox, M. M. Seldin [et al.] // *Mol Metab.* – 2019. – Vol. 24. – P. 44–63.
209. *TCF7L2* gene polymorphism in populations of five Siberian ethnic groups / L. E. Tabikhanova, L. P. Osipova, T. V. Churkina [et al.] // *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektzii Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* – 2022. – Vol. 26 (2). – P. 188–195.
210. *TCF7L2* gene variants predispose to the development of type 2 diabetes mellitus among individuals with metabolic syndrome / K. Katsoulis, S. A. Paschou, E. Hatzi [et al.] // *Hormones (Athens).* – 2018. – Vol. 17 (3). – P. 359–365.
211. *TCF7L2* genetic variation augments incretin resistance and influences response to a sulfonylurea and metformin: the study to understand the genetics of the acute response to metformin and glipizide in humans (SUGAR-MGH) / S. Srinivasan, V. Kaur, B. Chamarthi [et al.] // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41 (3). – P. 554–561.
212. *TCF7L2* is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis / S. Cauchi, Y. El Achhab, H. Choquet [et al.] // *J Mol Med (Berl).* – 2007. – Vol. 85 (7). – P. 777–782.

213. *TCF7L2* polymorphism rs7903146 is associated with coronary artery disease severity and mortality / A. G. Sousa, G. F. Marquezine, P. A. Lemos [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0007697. – Text : electronic // PLoS One. – 2009. – Vol. 4 (11). – P. e7697. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2773425> (date of access: 15.05.2025)

214. *TCF7L2* rs7903146 C > T gene polymorphism is not associated with hypoglycemia in sulfonylurea-treated type 2 diabetic patients / G. Ragia, E. Katsika, C. Ioannou [et al.]. – DOI:10.1515/dmdi-2020-0168. – Text : electronic // Drug Metab Pers Ther. – 2020. – Vol. 36 (2). – URL: <https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/dmpt-2020-0168/html> (date of access: 15.05.2025)

215. *TCF7L2* single nucleotide polymorphisms, cardiovascular disease and all-cause mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / S. J. Bielinski, J. S. Pankow, A. R. Folsom [et al.] // Diabetologia. – 2008. – Vol. 51 (6). – P. 968–970.

216. Temporal trend in young-onset type 2 diabetes – macrovascular and mortality risk: study of U.K. Primary Care Electronic Medical Records / D. N. Koye, J. Ling, J. Dibato [et al.] // Diabetes Care. – 2020. – Vol. 43 (9). – P. 2208–2216.

217. The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach / P. Pozzilli, R. D. Leslie, J. Chan [et al.] // Diabetes Metab Res Rev. – 2010. – Vol. 26. – P. 239–244.

218. The association between the peroxisome proliferator – activated receptor- γ 2 (*PPARG*) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis / H. Gouda, G. Sagoo, A. Harding [et al.] // Am J Epidemiol. – 2010. – Vol. 171 (6). – P. 645–655.

219. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types / M. J. Redondo, W. A. Hagopian, R. Oram [et al.] // Diabetologia. – 2020. – Vol. 63 (10). – P. 2040–2048.

220. The *CTRB1/2* locus affects diabetes susceptibility and treatment via the incretin pathway / L. M. Hart, A. Fritsche, G. Nijpels [et al.] // Diabetes/ – 2013. – Vol. 62 (9). – P. 3275–3281.

221. The diabetes gene and wnt pathway effector *TCF7L2* regulates adipocyte development and function / X. Chen, I. Ayala, C. Shannon [et al.] // *Diabetes*. – 2018. – Vol. 67 (4). – P. 554–568.

222. The E23K variant of *KCNJ11* encoding the pancreatic beta–cell adenosine 5'-triphosphate–sensitive potassium channel subunit Kir6.2 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes / G. Sesti, E. Laratta, M. Cardellini [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91 (6). – P. 2334–2339.

223. The effect sizes of *PPARG* rs1801282, *FTO* rs9939609, and *MC4R* rs2229616 variants on type 2 diabetes mellitus risk among the western saudi population: a cross-sectional prospective study. / S. Bakhashab, N. Filimban, R. M. Altall [et al.] // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. – 2020. – Vol. 14 (1). – P. 98.

224. The gene encoding phosphodiesterase 4D confers risk of ischemic stroke / S. Gretarsdottir, G. Thorleifsson, S. T. Reynisdottir [et al.] // *Nat Genet.* – 2003. – Vol. 35 (2). – P. 131–138.

225. The genetics of adverse drug outcomes in type 2 diabetes: a systematic review / A. M. Baye, T. G. Fanta, M. K. Siddiqui [et al.] // *Front Genet.* – 2021. – Vol. 14. – P. 1–12.

226. The hoorn diabetes care system (DCS) cohort. a prospective cohort of persons with type 2 diabetes treated in primary care in the netherlands / A. A. Van Der Heijden, S. P. Rauh, J. M. Dekker [et al.]. – DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015599. – Text : electronic // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7 (5). – P. e:015599. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5729999> (date of access: 16.11.2024).

227. The impacts of *SLC22A1* rs594709 and *SLC47A1* rs2289669 polymorphisms on metformin therapeutic efficacy in chinese type 2 diabetes patients / D. Xiao, Y. Guo, X. Li [et al.]. – DOI: 10.1155/2016/4350712. – Text : electronic // *J Endocrinol.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 4350712. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4764723> (date of access: 15.11.2024)

228. The influence of *SLC22A1* rs622342 and *ABCC8* rs757110 genetic variants on the efficacy of metformin and glimepiride combination therapy in Egyptian patients

with type 2 diabetes / A. I. M. Ebid, M. Ehab, A. Ismail [et al.] // *J Drug Assess.* – 2019. – Vol. 8 (1). – P. 115–121.

229. The *L125F* MATE1 variant enriched in populations of Amerindian origin is associated with increased plasma levels of metformin and lactate / M. I. Morales-Rivera, R. Alemón-Medina, A. Martínez-Hernández [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2021. – Vol. 142. – P. 112009.

230. The need for precision medicine to be applied to diabetes / D. C. Klonoff, J. C. Florez, M. German [et al.] // *J Diabetes Sci Technol.* – 2020. – Vol. 14 (6). – P. 1122–1128.

231. The obesity paradox in type 2 diabetes mellitus: relationship of body mass index to prognosis: a cohort study / P. Costanzo, J. G. Cleland, P. Pellicori [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2015. – Vol. 162. – P. 610–618.

232. The prevalence of polyneuropathy in type 2 diabetes subgroups based on HOMA2 indices of β -cell function and insulin sensitivity / F. P. B. Kristensen, D. H. Christensen, B. C. Callaghan [et al.] // *Diabetes Care.* – 2023. – Vol. 46 (8). – P. 1546–1555.

233. The role of genetic variants in *CYP2C8*, *LPIN1*, *PPARGC1A* and *PPARG* on the trough steady-state plasma concentrations of rosiglitazone and on glycosylated haemoglobin A1c in type 2 diabetes / T. B. Stage, M. M. Christensen, S. Feddersen [et al.] // *Pharmacogenet Genomics.* – 2013. – Vol. 23. – P. 219–227.

234. The role of the *PPARG* (Pro12Ala) common genetic variant on type 2 diabetes mellitus risk / L. Hashemian, N. Sarhangi, M. Afshari [et al.] // *J Diabetes Metab Disord.* – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 1385–1390.

235. The Rotterdam Study: 2018 update on objectives, design and main results / M. A. Ikram, G. G. O. Brusselle, S. D. Murad [et al.] // *Eur J Epidemiol.* – 2017. – Vol. 32 (9). – P. 807–850.

236. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -Cell – centric classification schema / S. S. Schwartz, S. Epstein, B. E. Corkey [et al.] // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol. 39 (2). – P. 179–186.

237. The triglyceride-glucose index is a predictor for cardiovascular and all-cause mortality in CVD patients with diabetes or pre-diabetes: evidence from NHANES 2001–2018 / Q. Zhang, S. Xiao, X. Jiao [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2023. – Vol. 22. – P. 279.

238. Thresholds for postprandial hyperglycemia and hypertriglyceridemia associated with increased mortality risk in type 2 diabetes patients: A real-world longitudinal study / T. Takao, M. Suka, H. Yanagisawa [et al.] // *J Diabetes Investig.* – 2021. – Vol. 12 (5). – P. 886–893.

239. Tonjes, A. *SGLT2*: A potential target for the pharmacogenetics of Type 2 diabetes? / A. Tonjes, P. Kovacs // *Pharmacogenomics.* – 2013. – Vol. 14 (7). – P. 825–833.

240. Trends in predominant causes of death in individuals with and without diabetes in England from 2001 to 2018: an epidemiological analysis of linked primary care records / J. Pearson-Stuttard, J. Bennett, Y. J. Cheng [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2021. – Vol. 9 (3). – P. 165–173.

241. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: A soft clustering analysis / M. S. Udler, J. Kim, M. von Grotthuss [et al.] // *PLoS Med.* – 2018. – Vol. 15 (9). – P. e1002654.

242. Type 2 diabetes mellitus: distribution of genetic markers in Kazakh population / N. Sikhayeva, Y. Talzhanov, A. Iskakova [et al.] // *Clin Interv Aging.* – 2018. – Vol. 13. – P. 377–388.

243. Use of cells expressing gamma subunit variants to identify diverse mechanisms of AMPK activation / S. A. Hawley, F. A. Ross, C. Chevtzoff [et al.] // *Cell Metab.* – 2010. – Vol. 11 (6). – P. 554–565.

244. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes / W. Duckworth, C. Abraira, T. Moritz [et al.] // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 129–139.

245. Validation of distinct type 2 diabetes clusters and their association with diabetes complications in the DEVOTE, LEADER and SUSTAIN–6 cardiovascular outcomes trials / A. R. Kahkoska, M. S. Geybels, K. R. Klein [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2020. – Vol. 22 (9). – P. 1537–1547.

246. Validation of the classification for type 2 diabetes into five subgroups: a report from the ORIGIN trial / M. Pigeyre, S. Hess, M. F. Gomez [et al.] // *Diabetologia*. – 2022. – Vol. 65 (1). – P. 206–215.
247. Van der Harst, P. Identification of 64 novel genetic loci provides an expanded view on the genetic architecture of coronary artery disease / P. van der Harst, N. Verweij // *Circ Res*. – 2018. – Vol. 122 (3). – P. 433–443.
248. Variant of transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene confers risk of type 2 diabetes / S. F. Grant, G. Thorleifsson, I. Reynisdottir [et al.] // *Nat Genet*. – 2006. – Vol. 38 (3). – P. 320–323.
249. Variation in *TCF7L2* influences therapeutic response to sulfonylureas: a GoDARTs study / E. R. Pearson, L. A. Donnelly, C. Kimbe [et al.] // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56. – P. 2178–2182.
250. Variation in the glucose transporter gene *SLC2A2* is associated with glycemic response to metformin / K. Zhou, S. W. Yee, E. L. Seiser [et al.] // *Nat. Genet*. – 2016. – Vol. 48. – P. 1055–1059.
251. Watanabe, R. M. Physiologic Interpretation of GWAS Signals for Type 2 Diabetes / R. M. Watanabe // *Methods Mol Biol*. – 2018. – Vol. 1706. – P. 323–351.
252. Wong, N. D. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention / N. D. Wong, N. Sattar // *Nat Rev Cardiol*. – 2023. – Vol. 20 (10). – P. 685–695.
253. Yahaya, T. O. A review of type 2 diabetes mellitus predisposing genes / T. O. Yahaya, T. F. Salisu // *Curr Diabetes Rev*. – 2019. – Vol. 16 (1). – P. 52–61.
254. Youth-onset type 2 diabetes consensus report: current status, challenges, and priorities / K. J. Nadeau, B. J. Anderson, E. G. Berg [et al.] // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39 (9). – P. 1635–1642.
255. Yun, J. S. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes / J. S. Yun, S. H. Ko // *Metabolism*. – 2021. – Vol. 123. – P. 154838.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования. Обсервационный этап. Из 4 022 больных СД было отобрано 2 805 больных СД₂, подписавших согласие на участие в научно-исследовательской работе и соответствовавших критериям включения. С. 68
2. Рисунок 2 – Дизайн исследования. Проспективная часть. Анализ свидетельств о смерти в период с 2014 года по 31 декабря 2022 года. Для анализа на 31.12.2022 были доступны данные по 2 507 пациентам. С. 69
3. Рисунок 3 – Частота фенотипов при различной длительности сахарного диабета 2 типа. С. 87
4. Рисунок 4 – Частота клинических фенотипов при различной длительности сахарного диабета 2 типа. С. 88
5. Рисунок 5 – Время до развития диабетической нефропатии, нейропатии и ретинопатии при различных кластерах сахарного диабета 2 типа методом Каплана – Майера. С. 111
6. Рисунок 6 – Время до развития диабетической ретинопатии при различных кластерах сахарного диабета 2 типа (кривая Каплана – Майера). С. 115
7. Рисунок 7 – Частота генотипов и аллеля риска Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) в зависимости от клинического фенотипа. С. 118
8. Рисунок 8 – Частота генотипов и протективного аллеля G варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) в зависимости от клинического фенотипа. С. 121
9. Рисунок 9 – Частота генотипов и аллеля риска Т варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) в зависимости от клинического фенотипа сахарного диабета 2 типа. . С. 123
10. Рисунок 10 – Частота генотипов и аллеля риска G варианта

| | | |
|-----|--|--------|
| | нуклеотидной последовательности гена <i>ABCC8</i> (rs757110) в зависимости от клинического фенотипа сахарного диабета 2 типа. . | C. 124 |
| 11. | Рисунок 11 – Частота эффективности терапии МФ в зависимости от фенотипа сахарного диабета 2 типа. | C. 166 |
| 12. | Рисунок 12 – Частота эффективности комбинированной терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины в зависимости от фенотипа. | C. 171 |
| 13. | Рисунок 13 – Частота эффективности комбинированной терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины в зависимости от фенотипа. | C.175 |
| 14. | Таблица 1 – Клиническая характеристика включенных в исследование больных сахарным диабетом 2 типа. | C. 71 |
| 15. | Таблица 2 – Сахароснижающая терапия на момент обследования больных сахарным диабетом 2 типа. | C. 75 |
| 16. | Таблица 3 – Клиническая характеристика группы контроля. | C. 76 |
| 17. | Таблица 4 – Параметры углеводного обмена у обследованных больных сахарным диабетом 2 типа. | C. 79 |
| 18. | Таблица 5 – Характеристика больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от длительности диабета. | C. 89 |
| 19. | Таблица 6 – Частота аллелей риска вариантов нуклеотидной последовательности генов <i>TCF7L2</i> (rs7903146), <i>PPARG</i> (rs1801282) и <i>ATM</i> (11212517) при различной длительности сахарного диабета 2 типа. | C. 91 |
| 20. | Таблица 7 – Характеристика больных сахарным диабетом 2 типа при различных фенотипах. | C. 92 |
| 21. | Таблица 8 – Частота поздних диабетических осложнений и время до развития осложнения в зависимости фенотипа сахарного диабета 2 типа. | C. 96 |
| 22. | Таблица 9 – Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа для оценки факторов риска полинейропатии | |

| | | |
|-----|---|--------|
| | у больных сахарным диабетом 2 типа при различных фенотипах. | C. 87 |
| 23. | Таблица 10 – Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа для оценки факторов риска нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа при различных фенотипах. | C. 99 |
| 24. | Таблица 11 – Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа для оценки факторов риска ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа при различных фенотипах. | C. 101 |
| 25. | Таблица 12 – Характеристика больных сахарным диабетом 2 типа выделенных кластеров. | C. 105 |
| 26. | Таблица 13 – Характеристика больных сахарным диабетом 2 типа выделенных кластеров. | C. 107 |
| 27. | Таблица 14 – Частота осложнений и время до развития осложнения у больных сахарным диабетом 2 типа выделенных кластеров. | C. 110 |
| 28. | Таблица 15 – Риск развития осложнений в различных кластерах сахарного диабета 2 типа с учетом пола. | C. 112 |
| 29. | Таблица 16 – Частота осложнений и время до развития осложнения у больных сахарным диабетом 2 типа выделенных кластеров. | C. 114 |
| 30. | Таблица 17 – Риск развития осложнений в различных кластерах сахарного диабета 2 типа с учетом пола. | C. 116 |
| 31. | Таблица 18 – Соотношение шансов для трех генетических моделей варианта нуклеотидной последовательности гена <i>TCF7L2</i> (rs7903146) при различных клинических фенотипах сахарного диабета 2 типа. | C. 119 |
| 32. | Таблица 19 – Соотношение шансов для трех генетических моделей варианта нуклеотидной последовательности гена <i>PPARG</i> rs1801282 при различных клинических фенотипах сахарного диабета 2 типа. . | C. 121 |
| 33. | Таблица 20 – Соотношение шансов для трех генетических моделей варианта нуклеотидной последовательности гена <i>KCNJ11</i> rs5219 при различных клинических фенотипах сахарного диабета 2 типа. . | C. 125 |

34. Таблица 21 – Соотношение шансов для трех генетических моделей для варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* rs757110 при различных клинических фенотипах сахарного диабета 2 типа. С. 126
35. Таблица 22 – Клинические параметры в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) при инсулинопеническом фенотипе сахарного диабета 2 типа. С. 128
36. Таблица 23 – Клинические параметры в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) при классическом фенотипе сахарного диабета 2 типа. С. 129
37. Таблица 24 – Клинические параметры в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) при инсулинорезистентном фенотипе сахарного диабета 2 типа. С. 131
38. Таблица 25 – Клинические параметры в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) при инсулинопеническом фенотипе сахарного диабета 2 типа. С. 132
39. Таблица 26 – Клинические параметры в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) при классическом фенотипе. С. 133
40. Таблица 27 – Клинические параметры в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *PPARG* (rs1801282) при инсулинорезистентном фенотипе. С. 134
41. Таблица 28 – Клинические параметры в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) при инсулинопеническом фенотипе сахарного диабета 2 типа. С. 136
42. Таблица 29 – Клинические параметры в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219)

- при классическом фенотипе сахарного диабета 2 типа. С. 137
43. Таблица 30 – Клинические параметры в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) при инсулинорезистентном фенотипе сахарного диабета 2 типа. . . С. 138
44. Таблица 31 – Клинические параметры в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) при инсулинопеническом фенотипе сахарного диабета 2 типа. С. 139
45. Таблица 32 – Клинические параметры в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) при классическом фенотипе сахарного диабета 2 типа. С. 140
46. Таблица 33 – Клинические параметры в зависимости от генотипа варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) при инсулинорезистентном фенотипе сахарного диабета 2 типа. . . . С. 141
47. Таблица 34 – Частота фатальных событий, длительности заболевания и продолжительности жизни больных сахарным диабетом 2 типа при различных клинических фенотипах. С. 144
48. Таблица 35 – Частота основных причин смерти в зависимости фенотипа сахарного диабета 2 типа. С. 145
49. Таблица 36 – Исходные клинические и лабораторные показатели у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от фатального события от всех причин. С. 146
50. Таблица 37 – Частота генотипов вариантов нуклеотидной последовательности генов *TCF7L2* (rs7903146) и *ATM* (11212517) у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от фатального события в отдаленном периоде. С. 147
51. Таблица 38 – Исходные клинические и лабораторные показатели у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от сердечно-сосудистой смерти. С. 148
52. Таблица 39 – Частота генотипов вариантов нуклеотидной последовательности генов *TCF7L2* (rs7903146) и *ATM* (11212517) у

- больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наступления сердечно-сосудистой смерти в отдаленном периоде. С. 150
53. Таблица 40 – Исходные клинические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от фатального события в отдаленном периоде и непосредственной причины сердечно-сосудистой смерти. С. 152
54. Таблица 41 – Исходные лабораторные показатели у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от фатального события в отдаленном периоде и непосредственной причины сердечно-сосудистой смерти. С. 153
55. Таблица 42 – Частота генотипов вариантов нуклеотидной последовательности генов *TCF7L2* (rs7903146) и *ATM* (11212517) у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от непосредственной причины сердечно-сосудистой смерти. С. 155
56. Таблица 43 – Частота целевого уровня гликированного гемоглобина в зависимости от фенотипа сахарного диабета 2 типа. С. 159
57. Таблица 44 – Сахароснижающая терапия на момент обследования в зависимости от клинического фенотипа сахарного диабета 2 типа. С. 160
58. Таблица 45 – Инсулинотерапия в зависимости от клинического фенотипа сахарного диабета 2 типа. С. 161
59. Таблица 46 – Сахароснижающая терапия первой линии в зависимости от клинического фенотипа сахарного диабета 2 типа. С. 161
60. Таблица 47 – Сахароснижающая терапия второй линии в зависимости от клинического фенотипа сахарного диабета 2 типа. С. 163
61. Таблица 48 – Сахароснижающая терапия третьей линии в зависимости от клинического фенотипа сахарного диабета 2 типа. С. 164
62. Таблица 49 – Характеристика больных с инсулинопеническим фенотипом сахарного диабета 2 типа при различном ответе на терапию метформином. С. 166
63. Таблица 50 – Характеристика больных с классическим фенотипом

- сахарного диабета 2 типа при различном ответе на терапию метформином. С. 167
64. Таблица 51 – Характеристика больных с инсулинорезистентным фенотипом сахарного диабета 2 типа при различном ответе на терапию метформином. С. 169
65. Таблица 52 – Характеристика больных с классическим фенотипом сахарного диабета 2 типа при различном ответе на терапию препаратами сульфонилмочевины. С. 172
66. Таблица 53 – Характеристика больных с инсулинорезистентным фенотипом сахарного диабета 2 типа при различном ответе на терапию препаратами сульфонилмочевины. С. 173
67. Таблица 54 – Характеристика больных с инсулинопеническим фенотипом сахарного диабета 2 типа при различном ответе на метформин и препараты сульфонилмочевины. С. 175
68. Таблица 55 – Характеристика больных с классическим фенотипом сахарного диабета 2 типа при различном ответе на комбинированную терапию метформином и препаратами сульфонилмочевины. С. 177
69. Таблица 56 – Характеристика больных с инсулинорезистентным фенотипом сахарного диабета 2 типа при различном ответе на комбинированную терапию метформином и препаратами сульфонилмочевины. С. 178
70. Таблица 57 – Сравнение применения препаратов в различных кластерах сахарного диабета 2 типа (на основе переменных – HbA1c, возраста на момент постановки диагноза, ИМТ, С-пептида, пола) С. 180
71. Таблица 58 – Сравнение применения препаратов в кластерах сахарного диабета 2 типа (на основе переменных HbA1c, возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, НОМА-IR, НОМА-В) у пациентов, не получающих инсулинотерапию. С. 181

72. Таблица 59 – Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого $HbA1c < 7\%$ при терапии препаратами сульфонилмочевины от генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) С. 183
73. Таблица 60 – Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого $HbA1c < 7\%$ при терапии препаратами сульфонилмочевины от генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) при различных фенотипах сахарного диабета 2 типа. С. 184
74. Таблица 61 – Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого $HbA1c < 7\%$ при терапии препаратами сульфонилмочевины от генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) С. 186
75. Таблица 62 – Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого $HbA1c < 7\%$ при терапии препаратами сульфонилмочевины от генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *ABCC8* (rs757110) при различных фенотипах. С. 186
76. Таблица 63 – Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого $HbA1c < 7\%$ при терапии препаратами сульфонилмочевины от генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) С. 188
77. Таблица 64 – Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого $HbA1c < 7\%$ при терапии препаратами сульфонилмочевины от генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *KCNJ11* (rs5219) при различных клинических фенотипах. С. 188
78. Таблица 65 – Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого $HbA1c < 7\%$ при терапии препаратами сульфонилмочевины от генотипов вариантов нуклеотидной

- последовательности гена *CYP2C9* (rs1057910 и rs1799853) С. 191
79. Таблица 66 – Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого $HbA1c < 7\%$ при терапии препаратами сульфонилмочевины от генотипов вариантов нуклеотидной последовательности *CYP2C9* (rs1057910 и rs1799853) при различных клинических фенотипах сахарного диабета 2 типа. С. 192
80. Таблица 67 – Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого $HbA1c < 7\%$ при терапии метформином от генотипов варианта нуклеотидной последовательности *ATM* (rs11212617) С. 194
81. Таблица 68 – Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого $HbA1c < 7\%$ при терапии метформином от генотипов варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212617) при различных клинических фенотипах. С. 195