

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России)

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Бондарь Ирина Аркадьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Баранов Виталий Леонидович

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (СЗГМУ им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург), профессор кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова

доктор медицинских наук, профессор

Маркова Татьяна Николаевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Минздрава России (ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва), профессор кафедры эндокринологии и диабетологии

доктор медицинских наук, доцент

Саприна Татьяна Владимировна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск), профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, г. Москва)

Защита состоится «_____» _____ 2026 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.239.02 созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, <http://www.iimed.ru>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, доцент

С.В. Мустафина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы диссертации

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) представляет собой угрозу за счет ранней инвалидизации и смерти, обусловленной развитием множественных сосудистых и неврологических осложнений (IDF Atlas DM 11th Edition 2025). По оценкам Международной Федерации Диабета в мире в 2025 г. было зарегистрировано 589 млн. больных СД2, и 6,7 млн. смертей были связаны с диабетом и его осложнениями (IDF Atlas DM 11th Edition 2025). В Российской Федерации в 2022 г. количество пациентов с СД составило 4 млн 962 тыс. человек, из них СД2 у 92,33% (Дедов И.И. и соавт., 2023). СД2 характеризуется атипичным течением сердечно-сосудистой патологии с высокой частотой хронической сердечной недостаточности (ХСН) (Анциферов М.Б. с соавт., 2024) и более половины смертей больных СД связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) (Дедов И.И. и соавт., 2023; IDF Atlas DM 11th Edition 2025). В настоящее время обсуждается влияние как традиционных факторов риска сердечно-сосудистой смерти у больных СД2, вариабельность гликемии и инсулинорезистентность, так и генетическая предрасположенность (Luo P. et al., 2024).

Патогенез СД2 до настоящего времени до конца не изучен (Del Prato S., 2019). 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 дезоксирибонуклеиновых кислот, модификации гистонов и в изменении активности микро-рибонуклеиновой кислоты (Telenti A. et al., 2016). Идентифицированы сотни геномных локусов и вариантов нуклеотидных последовательностей (ВНП) генов, ассоциированных с СД2, уровнем гликемии, инсулина, гликированного гемоглобина (HbA1c), инсулинорезистентностью (Baeye A.M. et al., 2021).

В клинической практике могут встречаться как пациенты с преобладающим фенотипом инсулинорезистентности, но с достаточным резервом β -клеток, так и пациенты, кому может потребоваться лечение инсулином на ранних стадиях своего 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 (Del Prato S., 2019; Wong N.D., 2023). Данное направление является перспективным для прогнозирования метаболических нарушений и лучшего понимания развития исходов, что в перспективе может привести к индивидуализированному лечению диабета (Del Prato S., 2019). Как фенотипические, так и генотипические особенности могут более точно позволить классифицировать пациентов с СД2, 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 быстрое развитие определенных осложнений и с наибольшей вероятностью получат пользу от

индивидуализации измененных стратегий лечения. В Российской Федерации работ, направленных на выделение фенотипов и кластеров СД2 с изучением вовлечения специфических генов–кандидатов, ассоциированных как с СД2, так и с ответом на сахароснижающую терапию, с прогнозированием риска 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, которыми были определены и воспроизведены кластеры СД на основе пяти общих клинических переменных; HbA_{1c}, индекс массы тела (ИМТ), возраст на момент постановки диагноза, индексы HOMA–IR и HOMA–B. 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 (Ahlqvist E. et al., 2018; Anjana R.M. et al, 2020; Ke C. et al., 2022; Tripathi P. Et al., 2024). Однако только китайские исследователи включали пациентов с различной длительностью СД2 (Zou X. et al., 2019), в то время как большинство других исследований выполнено на пациентах с недавно выявленным диабетом (Ahlqvist E. et al., 2018; Anjana R.M. et al, 2020; Dennis J.M. et al., 2019; Ke C. et al., 2022; Landgraf W. et al., 2022), что может являться ограничением данного метода для расширения возможной области применения. В Российской Федерации подобных исследований не было. А использование таких параметров, как индексы 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 связи с чем, поиск клинических переменных, которые можно было бы использовать для выделения фенотипов и кластеров СД2 при различной длительности диабета, независимо от инсулинотерапии, состояния β -клеток на российской популяции является актуальным.

Большинство исследований, изучающих ассоциации ВВП генов с СД, были в общей популяции больных с различной этнической принадлежностью. В литературе недостаточно освещены вопросы ассоциации ВВП 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 изучаются ассоциации ВВП генов с СД2 при различных клинических фенотипах (Meigs J.V., 2019).

Не изучен вопрос основных причин смерти и факторов риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с различными клиническими фенотипами и кластерами СД2 в зависимости от преобладания инсулинорезистентности или дефицита инсулина (Duan M. et al., 2024).

Остаются нерешенными вопросы фармакогенетики и фармакодинамики сахароснижающих препаратов (Шорохова П.Б., Баранов В.Л., 2021; Архарова П.С., Мусина Н.Н., Саприна Т.В., 2024). 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.

Научная гипотеза исследования

Стратификация пациентов с СД2 на фенотипы по уровню С-пептида и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и определение переменных для выделения кластеров СД2, с изучением ассоциации ВНП генов *TCF7L2* (*rs7903146*), *ABCC8* (*rs757110*), *KCNJ11* (*rs5219*), *CYP2C9* (*rs1057910* и *rs1799853*) и *ATM* (*11212517*) с СД2, клиническими особенностями, развитием осложнений и смерти, ответом на терапию метформином (МФ) и препаратами сульфонилмочевины (СМ) при различных фенотипах СД2 может быть использована для определения прогноза развития осложнений и отдаленных фатальных событий и персонализации выбора сахароснижающей терапии, как при впервые выявленном СД2, так и при различной длительности заболевания.

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 работы

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. Наиболее 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.

Определены переменные (HbA1c, возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, С-пептид, пол) на основе которых 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. 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).

Впервые выявлена ассоциация ВНП 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 ВНП 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.

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

Впервые установлено, что ответ на терапию препаратами 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 Т/Т ВНП 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 С и генотипа С/С ВНП 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 ассоциации ВНП гена *ATM* (rs11212617) с эффективностью терапии 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.

Выделенные кластеры СД2 по пяти переменным (HbA1c, возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, С-пептид, пол) позволили определить прогноз развития осложнений и фатальных событий. Наиболее неблагоприятными были кластер с повышенной функцией β-клеток, при котором раньше развивались микрососудистые осложнения и кластер со сниженной функцией β-клеток, который был ассоциирован с высоким риском сердечно-сосудистой смерти.

Обоснована необходимость проведения молекулярно-генетических исследований с целью выявления ВНП генов *TCF7L2* (rs7903146), *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219), *ATM* (11212517), которые определяют степень дисфункции β-клеток, снижение активности клеточной аденозинмонофосфоактивированной протеинкиназы, 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 исследования

Диссертационное исследование (одноцентровое) выполнялось в несколько этапов. На первом этапе проведено первичное обследование во время выездов передвижного лечебно-профилактического модуля (Диамобилья) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (ГБУЗ НСО «ГНОКБ») в районы Новосибирской области в период с 2013 по 2017 год.

На втором этапе проводили выделение ДНК и генотипирование ВНП 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 (МИАЦ) в период с 2014 г. по 31 декабря 2022 г.

Статистический анализ базы данных (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024623078 от 15.07.2024) проводили с использованием современных методик статистического анализа.

Основные 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 НОМА-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 HbA_{1c} 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 C и генотипов A/C и C/C варианта нуклеотидной последовательности гена *ATM* (rs11212517), что увеличивает риск общей смерти на 50,9 %, сердечно-сосудистой смерти на 53,9 %.

5. Наличие аллеля T 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 T/T 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 результатов

Достоверность результатов диссертации основана на достаточном объеме выборки, использовании современных методик клинического, биохимического, гормонального и молекулярно-генетического обследования пациентов. Молекулярно-генетические и биохимические исследования выполнены в лабораториях, имеющих стандартизацию по внутреннему и внешнему контролю качества. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием современных и адекватных поставленным задачам методов биостатистического и биоинформатического анализа.

Апробация результатов исследования

Основные положения доложены и обсуждены на: 6-м, 7-м, 8-м Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2013; 2015; 2018); 2-м и 6-м Всероссийском конгрессе «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2014; 2016); The World Congress of internal medicine WCIM – 2014 (Южная Корея, Сеул, 2014); 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 и 4-й конференции по лечению и диагностике сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике» (Москва, 2023; 2024); 5-м (30-м) Национальном конгрессе эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» с международным участием (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 НГМУ 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 НГМУ Минздрава

России, эндокринологического отделения, консультативно–диагностической поликлиники и региональном эндокринологическом центре ГБУЗ НСО «ГНОКБ».

Публикации

По материал 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.

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 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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал диссертационного исследования был собран и обработан в рамках трех этапов. Первичное обследование проводилось во время выездов Диамобилия ГБУЗ НСО «ГНОКБ» (главный врач к.м.н. Юданов А.В.) в районы Новосибирской области в период с 2013 по 2017 гг. В исследование на момент первичного обследования: включались 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 флюоресценции, ручной методикой (оборудование Микроскоп Eurostar II) и антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD) иммуноферментным методом (ИФА) для фотометра BioTek, ELx801.

Всего было обследовано на базе Диамобиля 4022 больных СД. В исследование включено 2805 больных СД2 (638 мужчин (22,8 %) и 2167 женщин (77,2 %), которые соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения, и подписали информированное согласие на участие в научно-исследовательской работе. Возраст больных СД2 при первичном обследовании был от 44 до 70, средний возраст составил $58,69 \pm 6,87$ лет. Средний возраст диагностики СД2 у включённых в исследование больных составил $50,88 \pm 8,32$ лет. Длительность СД2 варьировала от впервые выявленного до 44 лет, в среднем составила $7,84 \pm 6,53$ лет. Индекс массы тела (ИМТ) у включённых в исследование больных СД2 от $18,9 \text{ кг/м}^2$ до $65,1 \text{ кг/м}^2$, в среднем $33,79 \pm 6,41 \text{ кг/м}^2$.

Пациентам проводили клиническое обследование, которое включало осмотр эндокринологом, кардиологом, неврологом и офтальмологом, анализ клинических и лабораторных данных, ответа на сахароснижающую терапию, коррекцию лечения в соответствии с клиническими рекомендациями и алгоритмами специализированной помощи больным СД2. Диабетическая периферическая нейропатия при осмотре у невролога выявлена у 1350 (48,1 %) больных, диабетическая ретинопатия по данным осмотра офтальмолога диагностирована у 832 (29,7 %).

Во время выезда Диамобиля у пациентов осуществлялся забор биоматериала: кровь на исследование HbA1c и биохимических параметров (глюкоза, креатинин, холестерин общий, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), инсулин, С-пептид) и мочи на микроальбуминурию (МАУ). Все биообразцы доставлялись в сертифицированную лабораторию ГБУЗ НСО «ГНОКБ» (куратор отделения – д.м.н. профессор Пикалов И.В.).

Средний уровень HbA1c у обследованных больных составил $8,97 \pm 2,18$ %. Целевой HbA1c (7,0 % и менее) имели 726 (25,9 %) пациентов. Дислипидемия диагностирована у 2272 (81,0 %) обследованных.

Исследование МАУ в разовой порции мочи проводили количественным иммуно-турбодиметрическим методом на биохимическом анализаторе Immulite 2000. Медиана МАУ была $37,8 [33,7;41,9]$ мг/л. Хроническая болезнь почек (ХБП), соответствовавшая стадии А2 выявлена у 504 (17,96 %) обследованных больных СД2, А3 у 105 (3,74 %), снижение СКФ менее $60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$, но не ниже $30 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ было у 586 (20,9 %) пациентов.

Уровень С-пептида исследован у всех, включенных в исследование больных, варьировал от 3,1 до 5329,1 пмоль/л (референтные значения 260–1730 пмоль/л), медиана 541,00 [320,00; 864,00]. Уровень инсулина был от 0,4 до 134 мкЕД/мл (референтные значения 3–25 мкЕД/л), медиана 8,70 [6,48; 12,30] мкЕД/мл. Инсулинорезистентность оценивали с помощью индекса инсулинорезистентности НОМА (НОМА-IR) по формуле: инсулин натощак (мкЕД/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л) / 22,5. Медиана индекса НОМА-IR составила 3,04 [2,10; 4,90]. При индексе НОМА-IR > 2,77 пациентов считали инсулинорезистентными. Индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле: уровень инсулина натощак (мкМЕ/мл) × 20/глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) – 3,5.

Второй этап – выделение ДНК и генотипирование ВНП 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.

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 2506 пациентам (89,4%), из них 1914 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.

В зависимости от уровня инсулина, С-пептида, индексов НОМА-IR пациенты были распределены на 3 клинических фенотипа: фенотип 1 ($n = 322$) – с дефицитом инсулина (инсулинопенический) (С-пептид ниже референсных значений и индекс НОМА менее 2,77) (группа 1); фенотип 2 ($n = 2148$) – с умеренной инсулинорезистентностью (классический) (С-пептид в пределах референсных значений и индекс НОМА более 2,77) (группа 2) и фенотип 3 ($n = 335$) – с выраженной инсулинорезистентностью (инсулинорезистентный) (С-пептид выше референсных значений и индекс НОМА более 2,77) (группа 3).

Объем выборки для первичного обследования является достаточным для выполнения задач диссертационного исследования и отвечал требованиям современных нормативов статистического анализа к надежности и достоверности получаемых результатов. Первичная документация и материалы статистического анализа проверены и признаны достоверными.

Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (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.

Статистический анализ

Собранный клинический материал представлен в виде электронной базы данных в системе EXCEL 2010 (MICROSOFT, США). 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.

Использовали описательный и сравнительный анализ. Для оценки межгрупповых различий использовали современные методы статистического анализа. Категориальные показатели представлены в виде абсолютных и относительных значений n (%). 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 $Me [Q1; Q3]$. 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 применялся кластерный анализ методом K -средних.

Для оценки кумулятивной функции выживания в момент возникновения каждого случая исхода (развития диабетических осложнений) применялся метод Каплана – Мейера. 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). Риск развития осложнений оценивали с помощью экспоненты коэффициента пропорционального риска (OR) и 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Для сравнения частоты аллелей между группами использовали критерий χ^2 Пирсона. 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 $p < 0,05$.

Дизайн исследования представлен на рисунках 1 и 2.

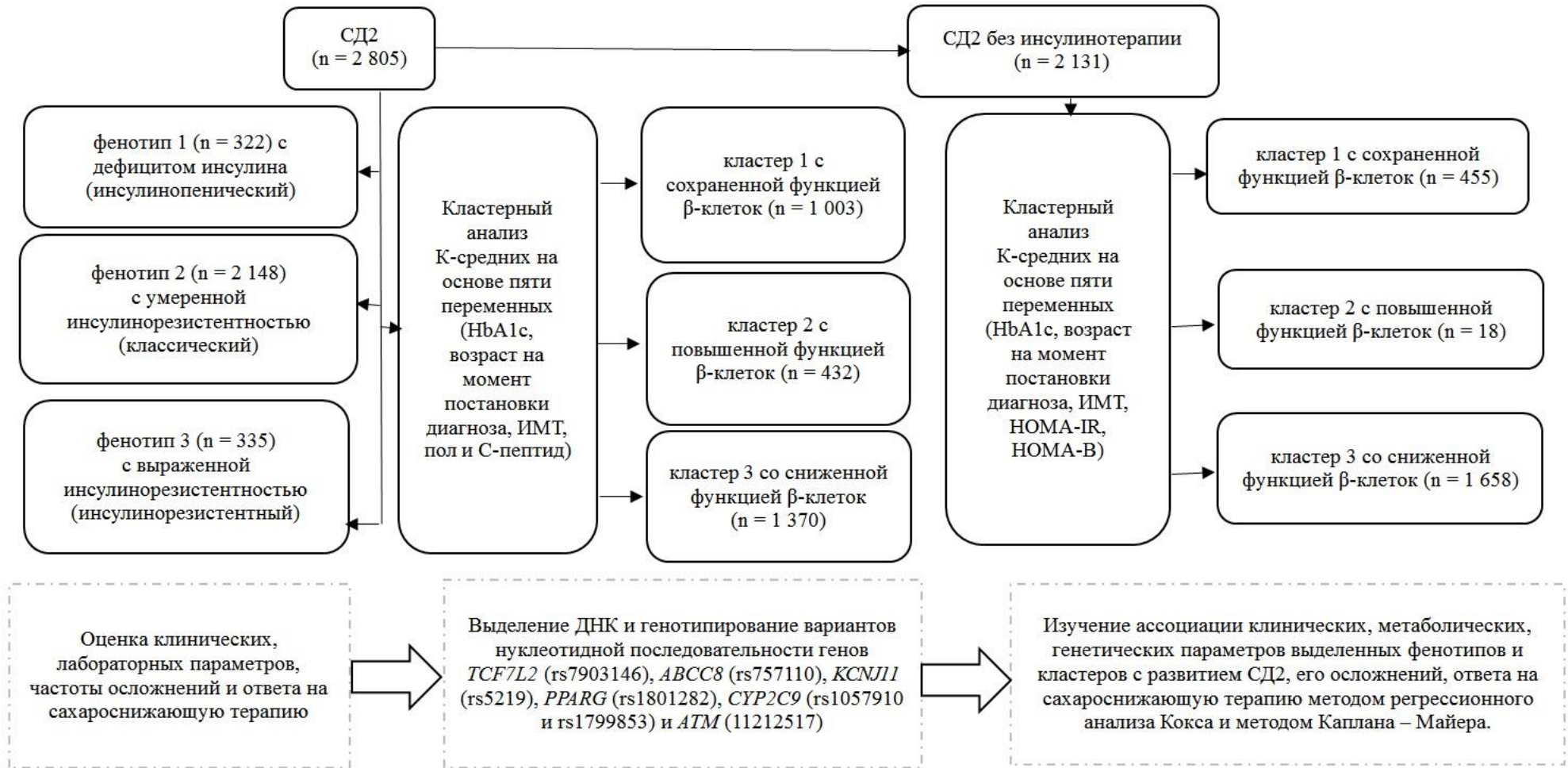


Рисунок 1 – Дизайн исследования. Обсервационный этап.

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

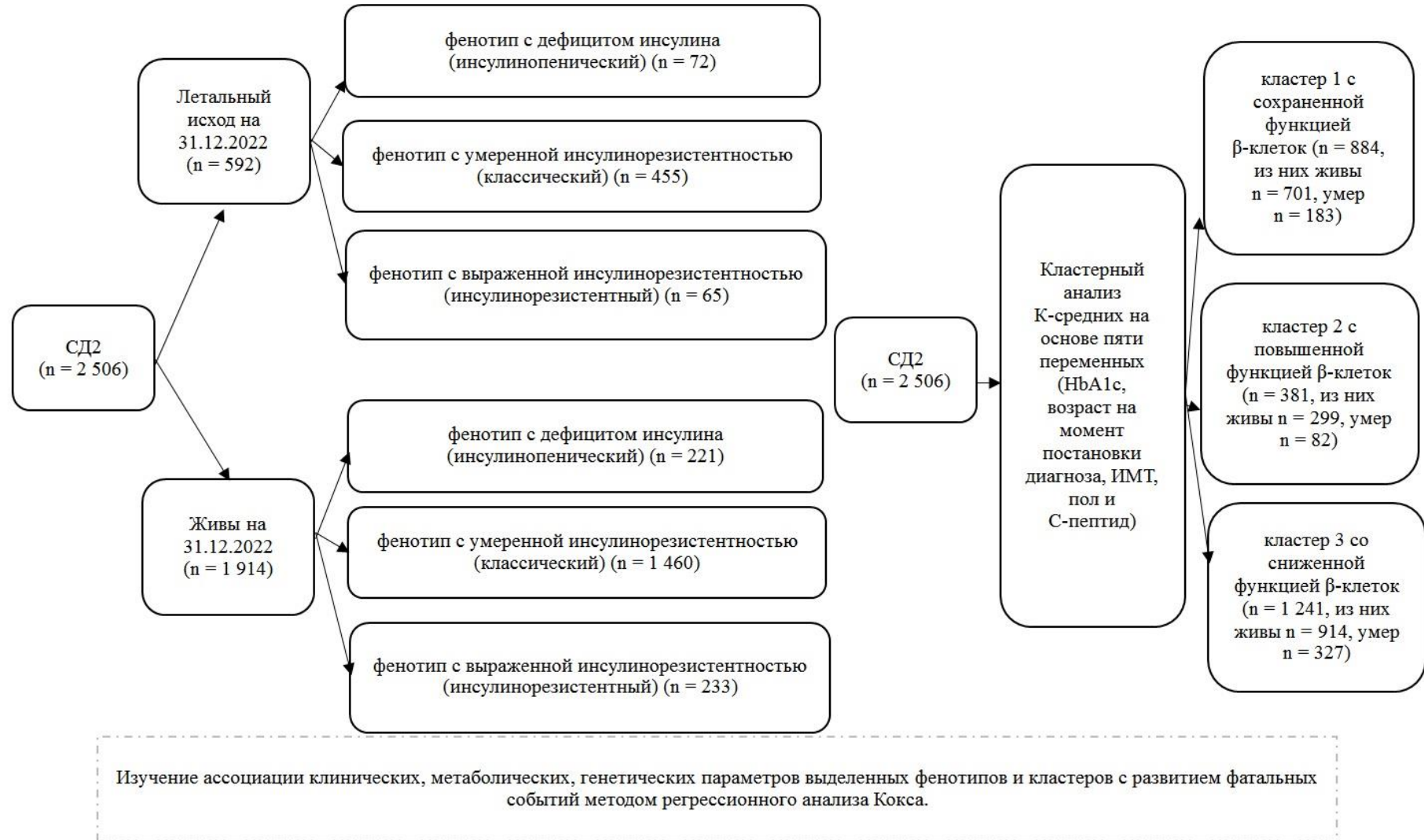


Рисунок 2 – Дизайн исследования. Проспективная часть. Анализ свидетельств о смерти в период с 2014 г. по 31 декабря 2022 г. Для анализа на 31.12.2022 были доступны данные по 2 506 пациентам

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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

Наиболее распространённым фенотипом СД 2-го типа на основании уровня С-пептида и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR у пациентов с СД 2-го типа в Новосибирской области в возрасте от 44 до 70 лет являлся классический фенотип (76,6%), по сравнению с инсулинопеническим (12,0%) и инсулинорезистентным (11,4%). 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.

Таблица 1 – Характеристика больных сахарным диабетом 2-го типа при различных фенотипах.

Параметр	Инсулинопенический n = 322	Классический n = 2148	Инсулинорезистентный n = 335	P
Мужчины, n (%)	92 (28,6)	411 (19,1)	135 (40,3)	$\chi^2=80,903$
Женщины, n (%)	230 (71,4)	1737 (80,9)	200 (59,7)	< 0,001*
Средний возраст, лет	57,75 ± 7,48	58,9 ± 6,74	57,97 ± 7,0	0,002*
Длительность СД2, лет	8,81 ± 6,45	8,07 ± 6,64	5,40 ± 5,25	< 0,001*
Возраст диагностики СД2, лет	48,92 ± 7,92	50,90 ± 8,36	52,66 ± 8,03	< 0,001*
ИМТ, кг/м ²	31,10 ± 6,28	33,66 ± 6,02	37,19 ± 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	146,47 ± 22,17	149,03 ± 21,53	150,36 ± 21,03	0,058
ДАД, мм рт. ст.	88,34 ± 12,74	90,07 ± 11,86	92,01 ± 12,55	< 0,001*
Глюкоза натощак, ммоль/л	9,56 ± 3,29	8,71 ± 2,98	8,15 ± 2,82	< 0,001*
HbA1c, %	9,69 ± 2,24	8,93 ± 2,18	8,49 ± 1,98	< 0,001*
Холестерин общий, ммоль/л	5,85 ± 1,37	5,85 ± 1,56	6,00 ± 1,47	0,267
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*1,73м 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
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, нмоль/л	100,00 [33,10; 180,50]	540,00 [366,00; 89,75]	1837,00 [1786,50; 1906,40]	< 0,001*

* – для категориальных данных использован χ^2 Пирсона; при ненормальном распределении 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;

Пациенты с инсулинорезистентным фенотипом статистически значимо отличались от пациентов с классическим и инсулинопеническим фенотипом более поздним возрастом установления диагноза диабета $52,66 \pm 8,03$ лет, 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 ($92,01 \pm 12,55$ мм рт ст, против $90,07 \pm 11,86$ мм рт ст и $88,34 \pm 12,74$ мм рт ст соответственно, $p < 0,001$), имели меньшую длительность диабета и были лучше компенсированы по уровню гликемии натощак и HbA1c (Таблица 1).

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 фенотипом 43,9 % ($\chi^2 = 8,007$, $p = 0,018$), 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. Выявлено, что достоверно раньше микрососудистые осложнения развивались при инсулинорезистентном фенотипе СД2 по сравнению с инсулинопеническим и классическим фенотипом.

Таблица 2 – Время до развития осложнения в зависимости фенотипа сахарного диабета 2-го типа

Параметр	Инсулинопенический n = 322	Классический n = 2148	Инсулино-резистентный n = 335	P
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
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
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

* – 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 ассоциация 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 (ОР = 1,344, (1,078–1,677, $p = 0,009$). По результатам многофакторного регрессионного анализа наличие нейропатии было ассоциировано при инсулинопеническом фенотипе с низким ИМТ (ОР = 0,956, (0,920–0,993, $p = 0,020$), при классическом фенотипе с 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

(OR = 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 низким уровнем С-пептида, (OR = 0,996, (0,992–0,999, $p = 0,007$), при классическом фенотипе с высоким уровнем триглицеридов (OR = 1,081, (1,026–1,139, $p = 0,004$). Многофакторный регрессионный анализ Кокса выявил ассоциацию развития нефропатии при инсулинопеническом фенотипе 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 классическом фенотипе с высоким ИМТ (OR = 1,017, (1,001–1,033, $p = 0,042$) и триглицеридов (OR = 1,080, (1,025–1,138, $p = 0,004$), при инсулинорезистентном фенотипе с мужским полом (OR = 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 высоким индексом НОМА–В (OR = 1,005, (1,001–1,009, $p = 0,007$). Многофакторный логистический регрессионный анализ подтвердил ассоциацию индекса НОМА–В с диабетической ретинопатией при классическом фенотипе (OR = 1,005, (1,001–1,009, $p = 0,006$). При инсулинорезистентном фенотипе риск диабетической ретинопатии увеличивался с возрастом (OR = 1,105, (1,023–1,193, $p = 0,011$), а наличие генотипов С/Т и Т/Т ВНП гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск диабетической ретинопатии на 66,5 % (С/С vs С/Т, Т/Т (OR = 0,335 (0,130–0,858, $p = 0,023$).

Кластеры сахарного диабета 2–го типа на основе пяти переменных: HbA1c, возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, С-пептид, пол в Новосибирской области

С целью определения наиболее значимых переменных для стратификации СД2 и подтверждения гипотезы о 3–х клинических фенотипах проведен кластерный анализ К–средних у 2805 больных СД2, проживающих в Новосибирской области на основе 5 переменных – HbA1c, возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, С-пептид, пол.

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. 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.

Каждый из кластеров имел свои клинические особенности. Кластер 2 (с повышенной функцией β -клеток) достоверно отличался высокой 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 ($5,49 \pm 5,23$ лет, $p < 0,001$), 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 ($9,36 \pm 6,84$ лет, $p < 0,001$), 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 кластером 1 и 2. Кластер 1 (с сохраненной функцией β -клеток) имел промежуточные показатели. Статистически значимых различий по уровню липидов, функции почек и печени в изучаемых кластерах выявлено не было (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика больных сахарным диабетом 2-го типа выделенных кластеров

Параметр	(кластер 1)	(кластер 2)	(кластер 3)	P
	n = 1003	n = 432	n = 1370	
Мужчины, n (%)	228 (22,7)	150 (34,7)	260 (19,0)	<0,001
Женщины, n (%)	775 (77,3)	282 (65,3)	1110 (81,0)	
Длительность СД, лет	$6,78 \pm 6,09$	$5,49 \pm 5,23$	$9,36 \pm 6,84$	<0,001
HbA1c, %	$8,49 \pm 2,01$	$7,72 \pm 2,22$	$8,74 \pm 2,11$	0,036
САД, мм рт ст	$148,11 \pm 21,44$	$149,58 \pm 21,28$	$149,25 \pm 21,73$	0,344
ДАД, мм рт ст	$90,11 \pm 11,92$	$91,48 \pm 12,18$	$89,66 \pm 12,13$	0,024
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	$75,18 \pm 16,71$	$74,16 \pm 17,11$	$75,24 \pm 16,62$	0,487
МАУ, мг/л	11,60 [5,0; 20,50]	13,10 [5,2; 20,38]	10,75 [4,6; 18,4]	0,438

* – при нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), при ассиметричном распределении в виде медианы Me (Q1; Q3); использован непараметрический метод Kruskal–Wallis; уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Было установлено, что достоверно раньше диабетические осложнения развивались в кластере 2 (с повышенной функцией β -клеток) по сравнению с кластером 1 и 3: нейропатия через $5,52 \pm 5,08$ лет против $6,48 \pm 5,91$ лет и $9,48 \pm 6,97$ лет соответственно ($p < 0,001$); нефропатия через $5,84 \pm 5,81$ лет против $6,9 \pm 6,31$ лет и $9,52 \pm 7,04$ лет соответственно ($p < 0,001$); ретинопатия через $5,38 \pm 4,80$ лет против $6,33 \pm 5,88$ лет и $9,25 \pm 6,76$ лет соответственно ($p < 0,001$) (Таблица 4).

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.

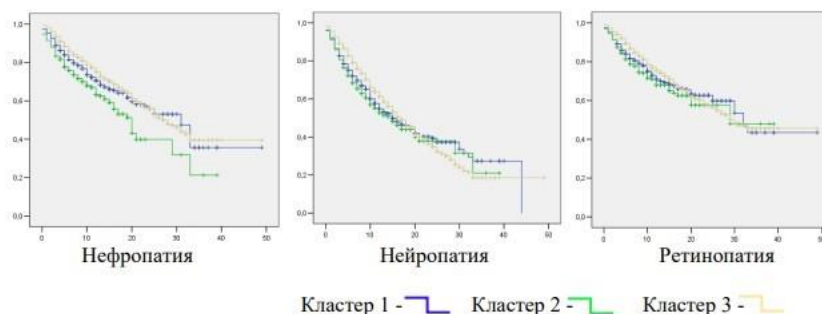
Достоверных различий частоты макрососудистых осложнений между кластерами не отмечено. Частота ИБС в кластере 1 регистрировалась в 19,1 %, в кластере 2 – 17,6 %, в кластере 3 – 19,5 % ($p = 0,680$), инфаркт миокарда в кластере 1 был у 7,0 %, в кластере 2 у 8,3 % и у 7,2 % в кластере 3 ($p = 0,645$), цереброваскулярные заболевания 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 % ($p = 0,188$).

Таблица 4 – Частота осложнений и время до развития осложнения у больных сахарным диабетом 2–го типа выделенных кластеров сахарного диабета 2–го типа

Параметр	кластер 1	кластер 2	кластер 3	P
	n = 1003	n = 432	n = 1370	
Нейропатия, n (%)	467 (34,4)	196 (14,4)	695 (51,2)	0,052
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

* – при нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD); для непараметрических данных использован χ^2 ; для параметрических данных использован непараметрический метод Kruskal–Wallis; уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Время развития диабетической нефропатии, нейропатии и ретинопатии методом Каплана–Майера также было подтверждено, что в кластере 2 по сравнению с кластером 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 3).



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

Выделение кластеров сахарного диабета 2–го типа у пациентов, не получающих инсулинотерапию на основе пяти переменных: HbA1c, возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, НОМА–IR, НОМА–В в Новосибирской области

По результатам кластерного анализа K–средних у 2131 больного СД2 на основе 5 переменных – HbA1c, возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, НОМА–IR, НОМА–В у пациентов, не получающих инсулинотерапию 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 – 1658 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 5).

Таблица 5 – Характеристика больных сахарным диабетом 2-го типа, не получающих инсулинотерапию 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)	$\chi^2 = 5,678$ < 0,001*
Женщины, n (%)	317 (78,9)	14 (77,8)	1 308 (78,9)	
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*
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*
pСКФ, 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]	1790,0 [1110,0; 1886,80]	592,50 [416,00; 856,00]	<0,001*
HbA1c, %	$8,51 \pm 2,02$	$7,63 \pm 2,23$	$8,69 \pm 2,15$	0,034*

* – при нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), при асимметричном распределении медианы Me (Q1; Q3); использован непараметрический метод Kruskal–Wallis; уровень статистической значимости $p < 0,05$.

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 pСКФ ($70,14 \pm 13,68$) мл/мин/1,73 м². Достоверных различий по показателям липидов и уровню трансаминаз не выявлено (Таблица 5).

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 компенсации углеводного обмена, 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 $4,00 \pm 3,6$ лет, по сравнению с кластером 1 – $5,43 \pm 5,10$ лет и кластером 2 – $6,45 \pm 5,50$ лет (Таблица 6).

При анализе времени развития диабетической ретинопатии методом Каплана–Майера также было подтверждено, что при кластере 3 диабетическая ретинопатия развивается быстрее по сравнению с кластером 1 и 2 ($\chi^2 = 6,833$, $p = 0,033$).

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 (ОР = 0,690, (0,544–0,875), $p = 0,002$) и диабетической нефропатии (ОР = 0,723, (0,565–0,926), $p = 0,010$) был ниже у женщин по сравнению с мужчинами.

Таблица 6 – Частота осложнений и время до развития осложнения у больных сахарным диабетом 2-го 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
Время до развития нейропатии, лет	5,0 [2,0; 10,0]	4,0 [2,0; 8,0]	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	5,0 [3,0; 10,0]	4,0 [2,0; 8,0]	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	5,0 [2,0; 10,0]	4,0 [2,0; 8,0]	8,0 [4,0; 13,0]	< 0,001

* – 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.

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

Частота генотипов ВНП гена *TCF7L2* (rs7903146) была определена у 888 пациентов с СД2 и 404 человек контрольной группы. Логистический регрессионный анализ выявил ассоциацию ВНП гена *TCF7L2* (rs7903146) с СД2 у обследованных больных (ОШ = 1,46 (1,19–1,80), $p < 0,00001$). Выявленная ассоциация ВНП гена *TCF7L2* (rs7903146) с СД2 наследовалась согласно доминантной модели

наследования признака при всех клинических фенотипах и имела различную степень ассоциации с СД2: 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, $p = 0,015$). Аллель риска Т чаще встречалась при классическом фенотипе (33 %) по сравнению с инсулинопеническим (27 %) и инсулинорезистентным (23 %) фенотипами ($\chi^2 = 12,145$, $p = 0,016$).

Логистический регрессионный анализ не выявил ассоциации ВНП генов *PPARG* (rs1801282), *ABCC8* (rs757110) и *KCNJ11* (rs5219) с СД2 в Новосибирской области в общей группе больных СД2 и при различных фенотипах СД2 (Таблица 7).

Таблица 7 – Отношение шансов вариантов нуклеотидной последовательности генов *PPARG* (rs1801282), *ABCC8* (rs757110) и *KCNJ11* (rs5219) при различных клинических фенотипах сахарного диабета 2 типа

Генотип	Количество		ОШ (95 % ДИ), p
	СД2	контроль	
Все больные СД2			
<i>PPARG</i> (rs1801282)	1251	556	1,18 (0,98–1,43), $p = 0,082$
<i>ABCC8</i> (rs757110)	1157	414	0,91, (0,73–1,15), $p = 0,450$
<i>KCNJ11</i> (rs5219)	1001	414	1,12, (0,81–1,30), $p = 0,810$
Инсулинопенический фенотип СД2			
<i>PPARG</i> (rs1801282)	142	556	1,18, (0,97–1,44), $p = 0,100$
<i>ABCC8</i> (rs757110)	135	414	0,93 (0,63–1,40), $p = 0,740$
<i>KCNJ11</i> (rs5219)	113	414	1,03 (0,67–1,58), $p = 0,88$
Классический фенотип СД2			
<i>PPARG</i> (rs1801282)	955	556	1,21 (0,96–1,52), $p = 0,100$
<i>ABCC8</i> (rs757110)	873	414	0,90 (0,71–1,15), $p = 0,400$
<i>KCNJ11</i> (rs5219)	768	414	1,03 (0,80–1,31), $p = 0,83$
Инсулинорезистентный фенотип СД2			
<i>PPARG</i> (rs1801282)	154	556	1,26 (0,84–1,87), $p = 0,260$
<i>ABCC8</i> (rs757110)	149	414	0,98 (0,67–1,45), $p = 0,93$
<i>KCNJ11</i> (rs5219)	120	414	1,04 (0,69–1,58), $p = 0,840$

* - ОШ – отношение шансов; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал, p – уровень статистической значимости.

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

Наличие генотипа Т/Т ВНП 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 ВВП генотипа *TCF7L2* (rs7903146), установлено, что генотип С/С, протективный в отношении 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 ($p = 0,030$)). При классическом и инсулинорезистентном фенотипах достоверные различия между генотипами были выявлены только по уровню ХС ЛВП, при генотипе Т/Т ($1,30 \pm 0,55$) ммоль/л при классическом и ($2,02 \pm 0,72$) ммоль/л при инсулинорезистентном фенотипе), по сравнению с генотипом С/С ($1,16 \pm 0,31$) ммоль/л и ($1,18 \pm 0,30$) ммоль/л соответственно) и С/Т ($1,17 \pm 0,32$) ммоль/л и ($1,21 \pm 0,36$) ммоль/л, $p = 0,003$ и $p < 0,001$ соответственно).

При анализе клинических и лабораторных параметров с генотипом ВВП гена *PPARG* (rs1801282) было установлено при инсулинопеническом фенотипе протективный в отношении риска СД2 генотип G/G ВВП гена *PPARG* (rs1801282) у женщин не зарегистрирован, а у мужчин встречался только в 2 (5%) случаях ($\chi^2 = 7,431$, $p = 0,024$). При классическом фенотипе при генотипе G/G ВВП гена *PPARG* (rs1801282) статистически значимо было выше САД ($159,8 \pm 21,1$) 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 ДАД ($95,2 \pm 7,6$) мм рт. ст., ($92,3 \pm 11,4$) мм рт. ст. (С/G) и ($90,7 \pm 11,7$) мм рт. ст. (С/С), $p = 0,038$), 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 С/G) и ($5,70 \pm 1,32$) ммоль/л (генотип С/С) ($p = 0,004$); триглицериды $1,72$ [1,50; 2,80] ммоль/л (генотип G/G), $1,74$ [1,46; 2,53] ммоль/л (генотип С/G) и $1,70$ [1,22; 2,40] ммоль/л (генотип С/С) ($p = 0,037$) и ХС ЛНП ($3,59 \pm 1,39$) ммоль/л (генотип G/G), ($3,26 \pm 0,94$) ммоль/л (генотип С/G), ($3,17 \pm 0,84$) ммоль/л (генотип С/С) ($p = 0,030$). В группе инсулинорезистентного фенотипа, протективный в отношении риска диабета генотип G/G ВВП гена *PPARG* (rs1801282) был ассоциирован с достоверно более низким уровнем HbA1c ($6,70 \pm 0,35$ по сравнению с генотипами С/G и С/С ($8,06 \pm 1,61$) % и ($8,51 \pm 1,82$) % соответственно, $p = 0,044$), 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, $p = 0,043$).

Анализ клинических и лабораторных параметров в зависимости от генотипа ВВП гена *KCNJ11* (rs5219) показал, что при генотипе Т/Т, ассоциированном с СД2, при инсулинопеническом фенотипе достоверно выше был уровень триглицеридов $2,41$ [1,40; 3,78] ммоль/л, генотипе С/С ($1,98$ [1,65; 2,82] ммоль/л) и генотипе С/Т ($1,58$ [1,07; 2,09] ммоль/л) ($p = 0,005$). При классическом фенотипе выявлены более низкие значения HbA1c при генотипе Т/Т ВВП гена *KCNJ11* (rs5219) ($8,37 \pm 2,11$) % по сравнению с генотипом С/Т ($8,88 \pm 2,11$) и генотипом С/С ($9,00 \pm 2,07$) ($p = 0,012$),

зарегистрирована значимо высокая частота ИБС (30 %) у носителей генотипа Т/Т по сравнению с генотипами С/Т (20 %) и С/С (18 %) ($\chi^2 = 6,902$, $p = 0,032$). При инсулинорезистентном фенотипе установлены статистически значимые различия по уровню ДАД при наличии генотипа С/С ВПП 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.) ($p = 0,018$) и частоты нефропатии при генотипе С/С 40,4 %, генотипе С/Т – 18,5 %, и генотипе Т/Т – 42,1 % ($\chi^2 = 7,000$, $p = 0,030$).

Достоверных различий клинических и лабораторных параметров при инсулинопеническом и инсулинорезистентном фенотипах при различных генотипах ВПП гена *ABCC8* (rs757110) не установлено. В группе классического фенотипа выявлены статистически значимые различия между генотипами ВПП гена *ABCC8* (rs757110) и уровнем холестерина общего при генотипе Т/Т ($5,92 \pm 2,20$) ммоль/л), генотипе G/G ($6,06 \pm 1,49$) ммоль/л) и генотипе G/T ($5,68 \pm 1,27$) ммоль/л) ($p = 0,029$).

Выявление основных факторов риска отдаленных фатальных исходов у больных сахарным диабетом 2-го 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.

Таблица 8 – Частота фатальных событий, длительности заболевания и продолжительности жизни больных сахарным диабетом 2-го 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

* – данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), критерий ANOVA; для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона.

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 8).

Анализ основных причин смерти установил, что ведущей причиной смерти больных СД2, независимо от клинического фенотипа были ССЗ (n=378) 63,8 %. 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.

При изучении взаимосвязи 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 ($59,94 \pm 6,13$ лет и $58,37 \pm 6,90$ лет соответственно, $p < 0,001$), имели большую длительность СД2 ($9,69 \pm 6,94$ лет и $7,44 \pm 6,33$ лет соответственно, $p < 0,001$), высокий уровень глюкозы натощак ($9,57 \pm 3,46$ ммоль/л и $8,53 \pm 2,82$ ммоль/л соответственно, $p < 0,001$) и HbA1c ($9,72 \pm 2,29$ % и $8,78 \pm 2,10$ % соответственно, $p < 0,001$), САД ($151,54 \pm 22,32$ мм рт ст и $148,41 \pm 21,14$ мм рт ст соответственно, $p = 0,002$), низкий уровень С-пептида ($480,00 [285,00; 818,50]$ пмоль/л и $552,50 [337,75; 869,00]$ пмоль/л соответственно, $p < 0,001$) и высокий уровень креатинина ($84,52 \pm 17,94$ мкмоль/л и $80,23 \pm 15,35$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,001$).

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 ВНП гена *ATM* (rs11212517) – 68,8 % против 59,8 % ($p = 0,021$) (Таблица 9).

Таблица 9 – 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): С/С vs С/Т, Т/Т	n = 550	n = 227	$\chi^2 = 3,167$ 0,075
	257 (46,7) 293 (53,3)	122 (53,7) 105 (46,3)	
Ген <i>ATM</i> (11212517): А/А vs А/С, С/С	n = 520	n = 204	$\chi^2 = 5,362$ 0,021
	162 (31,2) 358 (68,8)	82 (40,2) 122 (59,8)	

Сравнивали группы без фатального события и с фатальным событием, $p < 0,05$. Для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона.

С целью изучения ассоциации ВНП 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). Выявлен статистически значимо ниже уровень ХС ЛВП при генотипе С/С (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 генотипом А/А (Ме 1,28 [1,15; 1,42] ммоль/л, $p = 0,049$). Частота ИБС была достоверно выше при генотипе С/С 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 ВНП гена *ATM* (rs11212617) была 13,4 %, при генотипе А/С – 2 % и при генотипе А/А – 3,9 % ($p = 0,001$).

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 ВНП 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 ВНП 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 ВНП гена *ATM* (11212517): А/А vs А/С, С/С на 50,9 % (ОР = 1,509, (1,121–2,032, $p = 0,007$).

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 ВНП гена *TCF7L2* (rs7903146) (59,3 % против 46,7 %, $p = 0,005$) (Таблица 10).

Таблица 10 – 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): С/С vs С/Т, Т/Т	n = 550	n = 143	$\chi^2 = 7,339$ 0,005
	257 (46,7)	85 (59,4)	
	293 (53,3)	58 (40,6)	
Ген <i>ATM</i> (11212517): А/А vs А/С, С/С	n = 520	n = 131	$\chi^2 = 1,866$ 0,322
	162 (31,2)	49 (37,4)	
	358 (68,8)	82 (62,6)	

*– Сравнивали группы без фатального события и с фатальным событием, $p < 0,05$. Для категориальных данных использован критерий χ^2 Пирсона.

Группа пациентов, где причиной смерти были ССЗ по сравнению с пациентами без фатального события отличалась старшим возрастом ($60,02 \pm 6,17$ лет и $58,37 \pm 6,90$ лет соответственно, $p < 0,001$), большей длительностью СД2 ($10,11 \pm 7,08$ лет и $7,44 \pm 6,33$ лет соответственно, $p < 0,001$) и высокими показателями глюкозы натощак

($9,69 \pm 3,55$ ммоль/л и $8,53 \pm 2,82$ ммоль/л соответственно, $p < 0,001$), более высокими значениями HbA1c ($9,81 \pm 2,30$ % и $8,78 \pm 2,10$ % соответственно, $p < 0,001$), САД ($152,08 \pm 22,08$ мм рт ст и $148,41 \pm 21,14$ мм рт ст соответственно, $p = 0,002$), креатинина ($84,27 \pm 18,25$ мкмоль/л и $80,23 \pm 15,35$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,001$), АСТ ($19,00 [17,00; 26,03]$ ЕД/л и $19,00 [16,70; 24,43]$ ЕД/л соответственно, $p = 0,046$), низким уровнем С-пептида ($480,00 [285,75; 798,50]$ пмоль/л и $552,50 [337,75; 869,00]$ пмоль/л соответственно, $p = 0,001$) и не было установлено взаимосвязи сердечно-сосудистой смерти с уровнем холестерина, ХС ЛНП, ХС ЛВП и триглицеридов.

При развитии смерти от ССЗ наиболее значимыми предикторами были HbA1c: риск фатального исхода увеличивался на каждый 1 % HbA1c на 12,9 % (OR = 1,129, (1,050–1,213), $p = 0,001$), длительность диабета на каждый год заболевания СД2 увеличивала риск смерти на 4,1 % (OR = 1,041, (1,014–1,068), $p = 0,002$), повышение уровня креатинина на каждый 1 мкмоль/л повышало риск смерти на 1,5 % (OR = 1,015, (1,005–1,025, $p = 0,004$), наличие аллеля T и генотипов C/T и T/T ВНП гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск смерти на 71,9 % (OR = 1,719, (1,179–2,506, $p = 0,005$), а наличие аллеля C и генотипов A/C и C/C ВНП гена *ATM* (rs11212517) на 53,9 % (OR = 1,539, (1,058–2,240, $p = 0,024$).

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, $p = 0,001$) и от ССЗ (OR = 1,320, (1,056–1,651, $p = 0,015$) 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.

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

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).

По данным ретроспективного анализа медицинской документации было 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 фенотипом 2,26 % ($\chi^2 = 741,92$, $p < 0,001$) и статистически значимо большие дозы инсулина были при инсулинопеническом фенотипе $35,4 \pm 1,14$ ЕД/сутки, против $11,2 \pm 0,44$ ЕД/сутки при классическом и $4,6 \pm 0,12$ ЕД/сутки при инсулинорезистентном фенотипе ($< 0,001$).

Предикторы эффективности терапии МФ при различных фенотипах изучены у 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 фенотипом 17 (54,8 %), однако уровня статистической значимости эти различия не достигали ($\chi^2 = 7,895$, $p = 0,057$).

Установлено, что в группе инсулинопенического фенотипа пациенты с плохим ответом на МФ имели статистически значимо ранний возраст диагностики диабета по сравнению с пациентами с хорошим ответом на МФ ($44,71 \pm 9,66$ лет против $54,47 \pm 6,67$ лет, $p = 0,001$), по другим параметрам различий не было. При проведении корреляционного анализа в группе инсулинопенического фенотипа выявлена взаимосвязь хорошего ответа на терапию МФ с возрастом ($r = 0,116$, $p = 0,037$), ИМТ ($r = 0,117$, $p = 0,036$), уровнем инсулина ($r = 0,204$, $p = 0,045$), индексом НОМА-IR ($r = 0,220$, $p = 0,031$), уровнем ЛПВП ($r = 0,113$, $p = 0,043$) и обратную взаимосвязь с длительностью диабета ($r = -0,199$, $p = 0,000$). 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 ($3,31 \pm 2,57$ против $2,76 \pm 1,43$, $p = 0,001$). Корреляционный анализ в группе классического фенотипа выявил взаимосвязь хорошего ответа на терапию МФ с возрастом диагностики диабета ($r = 0,203$, $p = 0,000$), ИМТ ($r = 0,044$, $p = 0,041$), и обратную взаимосвязь с длительностью диабета ($r = -0,357$, $p = 0,000$) и 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. По результатам корреляционного анализа в группе инсулинорезистентного фенотипа выявлена взаимосвязь хорошего ответа на терапию МФ с возрастом диагностики диабета ($r = 0,167$, $p = 0,002$), ИМТ ($r = 0,147$, $p = 0,007$) и обратная взаимосвязь с длительностью диабета ($r = -0,322$, $p = 0,000$), отягощенной наследственностью по СД2 ($r = -0,110$, $p = 0,044$), уровнем АЛТ ($r = -0,123$, $p = 0,025$).

Предикторы эффективности терапии СМ при различных фенотипах изучены у 686 больных СД2 на монотерапии СМ. Группа пациентов с хорошим ответом на терапию СМ была представлена 126 (18,4 %). 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 %) ($\chi^2 = 14,381$, $p = 0,026$).

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 взаимосвязан с длительностью диабета ($r = 0,210$, $p = 0,000$). При классическом фенотипе в группе с плохим ответом на терапию СМ пациенты имели достоверно более молодой возраст $59,85 \pm 5,88$ лет по сравнению с группой с хорошим ответом на СМ $61,55 \pm 5,82$ лет ($p = 0,003$), большую длительность СД2 ($12,17 \pm 7,39$ лет против $5,65 \pm 5,16$ лет ($p < 0,001$), ранний возраст диагностики диабета ($47,70 \pm 8,49$ лет против $55,98 \pm 7,35$ лет, $p < 0,001$), высокий уровень инсулина ($10,18 \pm 8,38$ мкМЕ/мл против $7,98 \pm 2,70$ мкМЕ/мл, $p = 0,032$) и более высокий индекс НОМА-IR ($4,16 \pm 4,37$ против $2,80 \pm 1,39$, $p = 0,001$), по другим параметрам группы не различались. Корреляционный анализ выявил ассоциацию хорошего ответа на терапию СМ с 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 ($r = -0,050$, $p = 0,021$). При инсулинорезистентном фенотипе группа с хорошим ответом на терапию СМ достоверно отличалась только более высоким уровнем АЛТ ($31,67 \pm 24,44$ ЕД/л) по сравнению с группой с плохим ответом на СМ ($22,31 \pm 8,47$ ЕД/л) ($p = 0,039$). Корреляционный анализ не выявил ассоциации ответа на терапию СМ с другими клиническими и лабораторными параметрами.

Предикторы эффективности комбинированной терапии МФ и СМ изучены у 1323 пациентов с СД2. 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 ($\chi^2 = 12,912$, $p = 0,044$).

Установлено, что при инсулинопеническом фенотипе группа с плохим ответом на комбинацию МФ и СМ достоверно отличалась только более молодым возрастом $57,08 \pm 7,06$ лет по сравнению с группой с хорошим ответом $62,00 \pm 6,95$ лет ($p = 0,047$), других различий по клинико-лабораторным параметрам не выявлено. Корреляционный анализ в группе инсулинопенического фенотипа выявил взаимосвязь 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 $9,12 \pm 6,10$ лет по сравнению с группой с хорошим ответом $5,68 \pm 5,22$ лет ($p < 0,001$) и более молодым возрастом диагностики СД2 ($49,37 \pm 7,65$ лет против $54,05 \pm 7,18$ лет, $p < 0,001$). Корреляционный анализ выявил ассоциацию хорошего ответа на комбинированную

терапию МФ и СМ с возрастом диагностики СД2 ($r = 0,119$, $p = 0,000$) и обратную взаимосвязь с длительностью диабета ($r = -0,146$, $p = 0,000$). При инсулинорезистентном фенотипе группа с плохим ответом на комбинированную терапию МФ и СМ достоверно отличалась возрастом на момент обследования $56,72 \pm 6,82$ лет по сравнению с группой с хорошим ответом $60,50 \pm 6,72$ лет ($p = 0,001$) и более молодым возрастом диагностики СД2 ($50,10 \pm 7,51$ лет против $54,35 \pm 7,91$ лет, $p = 0,001$). Корреляционный анализ выявил взаимосвязь хорошего ответа на комбинированную терапию МФ и СМ с возрастом диагностики СД2 ($r = 0,209$, $p = 0,000$) и обратную взаимосвязь с длительностью диабета ($r = -0,200$, $p = 0,000$).

При анализе эффективности сахароснижающей терапии в кластерах СД2, выделенных по данным кластерного анализа К-средних у 2805 больных СД2 на основе переменных – HbA1c, возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, С-пептид, пол, было отмечено, что в кластере с повышенной функцией β -клеток достоверно чаще регистрировался хороший ответ на монотерапию МФ и СМ и на комбинированную терапию МФ и СМ. Частота назначения инсулина была достоверно выше в кластере со сниженной функцией β -клеток – 22,6% и достоверно чаще в кластере со сниженной функцией β -клеток терапией первой линии была инсулинотерапия – 52,8%.

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 изучения ассоциации ВНП 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. Частота аллеля риска Т ВНП гена *TCF7L2* (rs7903146) в группе с плохим ответом на СМ составила 0,31, в группе с хорошим ответом – 0,34 ($\chi^2 = 3,253$, $p = 0,516$).

Таблица 11 – 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)			ОШ (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.

По результатам проведенного логистического регрессионного анализа выявлена ассоциация генотипа С/Т и Т/Т ВНП гена *TCF7L2* (rs7903146) с лучшей эффективностью только при комбинированной терапии МФ и СМ (ОШ = 1,57, (1,08–2,28), $p = 0,018$) (Таблица 11).

С целью изучения ассоциации ВНП 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. Проведенный логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого $HbA1c < 7\%$ при терапии СМ от генотипов ВНП гена *ABCC8* (rs757110) не выявил ассоциации с эффективностью терапии СМ при инсулинопеническом фенотипе СД2 (ОШ = 0,88, (0,29–2,73), $p = 0,83$), классическом фенотипе (ОШ = 1,03, (0,79–1,34), $p = 0,83$) и инсулинорезистентном фенотипе (ОШ = 0,82, (0,46–1,45), $p = 0,48$).

Для изучения ассоциации ВНП 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. Частота аллеля Т ВНП гена *KCNJ11* (rs5219) в группе с плохим ответом на СМ составила 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 ВНП 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), $p = 0,05$) (Таблица 12).

Таблица 12 – 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
	С/С	С/Т	Т/Т		
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 ВНП 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), $p = 0,61$).

Ассоциацию ВНП гена *CYP2C9* (rs1057910 и rs1799853) с ответом на терапию СМ изучили у 1077 больных СД2. Группа с хорошим ответом на терапию СМ состояла из 191 пациента, группа с плохим ответом на СМ 886 больных СД2. 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 ВНП 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 ВНП 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), $p = 0,80$).

Частота аллеля Т ВНП 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 ВНП гена *CYP2C9* (rs1799853) с типом ответа на СМ, как в общей группе пациентов (ОР = 1,38, (0,93–2,04), $p = 0,12$), так и в подгруппах пациентов с монотерапией СМ (ОР = 1,29, (0,67–2,51), $p = 0,46$) и комбинированной терапией МФ и СМ (ОШ = 1,29, (0,85–1,96), $p = 0,23$).

При изучении зависимости достижения целевого $HbA_{1c} < 7\%$ при терапии МФ от генотипов ВНП гена *ATM* (rs11212617) у 795 больных СД2 (группа с хорошим на терапию МФ состояла из 189 пациентов, группа с плохим ответом на МФ из 606 человек) не установлено ассоциации генотипов *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), $p = 0,91$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате выполненного диссертационного исследования пациенты с СД2 в Новосибирской области в возрасте от 44 до 70 лет на основании уровня С-пептида и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR были стратифицированы на три фенотипа СД2. Наиболее распространённым фенотипом СД2 являлся классический фенотип (76,6%), при котором на фоне инсулинорезистентности была сохранная функция β -клеток. Инсулинопенический фенотип СД2 (со сниженной функцией β -клеток и отсутствием

инсулинорезистентности) встречался в 12,0 %. Более неблагоприятный прогноз установлен при инсулинорезистентном фенотипе, который встречался у 11,4 % больных СД2: раннее развитие диабетических микрососудистых осложнений (нефропатии и ретинопатии) и меньшая продолжительность жизни от момента установления диагноза до наступления фатального события.

При использовании кластерного анализа на основе пяти переменных (HbA1c, возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, 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 %). Кластер СД2 с повышенной функцией β -клеток характеризовался ранним развитием диабетических микрососудистых осложнений (нефропатии, нейропатии и ретинопатии) по сравнению с кластерами с сохраненной функцией β -клеток и со сниженной функцией β -клеток. Кластер СД2 со сниженной функцией β -клеток 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.

Выявлена ассоциация ВНП 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 ВНП 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.

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

Установлено, что ответ на терапию препаратами 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 Т/Т ВНП 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 С и генотипа С/С ВНП гена *ATM* (rs11212617) ассоциировано с низкими показателями ХС ЛВП, высокой частотой ИБС, инфаркта миокарда у больных СД2 с целевым уровнем HbA1c, и не выявлено ассоциации ВНП гена *ATM* (rs11212617) с эффективностью терапии МФ.

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 (ОР = 0,956), для нефропатии – низкий уровень С-пептида (ОР = 0,995) и высокий уровень триглицеридов (ОР = 1,182); при инсулинорезистентном фенотипе фактором риска нефропатии был мужской пол (ОР = 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 (ОР = 1,416), высокий индекс массы тела (ОР = 1,017) и уровень триглицеридов, на развитие нефропатии влияли высокий индекс массы тела (ОР = 1,005) и высокий уровень триглицеридов (ОР = 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 (Me 2,05 [0,99; 3,04] ммоль/л) и микроальбуминурией (Me 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 (Me 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 (ОР=1,129) и креатинина (ОР=1,015), длительностью диабета (ОР=1,041); наличие аллеля Т и генотипов С/Т и Т/Т

варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) и аллеля С и генотипов А/С и С/С 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 (ОР = 1,043), HbA1c (ОР = 1,131), уровень креатинина (ОР = 1,013) и наличие генотипов С/Т и Т/Т варианта нуклеотидной последовательности гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск смерти от всех причин на 43,1 %, наличие генотипов А/С и С/С 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 Т/Т 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 СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бондарь И.А. Риски сердечно-сосудистых фатальных исходов при различных клинических фенотипах у больных сахарным диабетом типа 2 в Новосибирской области. /Бондарь И.А., **Шабельникова О.Ю.** // Врач. – 2025. – Т. 36, № 3. С. 66-72.
2. Свидетельство о регистрации базы данных 2024623078. База данных больных сахарных диабетом 2 типа с исследованием метаболических, гормональных, генетических показателей в передвижном лечебно-профилактическом модуле (Диамобиль) ГБУЗ НСО «ГНОКБ» и фатальных исходов по данным «МИАЦ» / Бондарь И.А., **Шабельникова О.Ю.** / Свидетельство о регистрации базы данных 2024623078, 15.07.2024. Заявка № 2024622874 от 04.07.2024.
3. Бондарь И.А. Риски смертельных исходов при различных клинических фенотипах у больных сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области. / Бондарь И.А., **Шабельникова О.Ю.** // Сахарный диабет. – 2024. – Т. 27. № 6. – С. 580-588.
4. Бондарь И. А. Ассоциация структурного варианта гена *TCF7L2* (rs7903146) с сахарным диабетом 2 типа у пациентов с различными клиническими фенотипами в Новосибирской области. / Бондарь И.А., Филипенко М.Л., **Шабельникова О.Ю.** // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2024. – Т. 13. № 4 (49). – С. 17-28.
5. Бондарь И.А. Анализ факторов риска и частоты осложнений при различных клинических фенотипах сахарного диабета 2 типа в Новосибирской области. / Бондарь И.А., **Шабельникова О.Ю.** // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2024. – Т. 13. № 3 (48). – С. 5-13.
6. Бондарь И.А. Взаимосвязь эффективности терапии препаратами сульфонилмочевины со структурными вариантами генов *ABCC8* (rs757110) и *KCNJ11* (rs5219) у больных сахарным диабетом 2 типа при различных клинических фенотипах. / Бондарь И.А., Филипенко М.Л., **Шабельникова О.Ю.** [др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2024. – Т. 44. № 2. – С. 96-105.

7. Бондарь И.А. Особенности клинического течения и частоты осложнений в кластерах сахарного диабета 2 типа у пациентов, не получающих инсулинотерапию. / Бондарь И.А., **Шабельникова О.Ю.** // Проблемы эндокринологии. – 2023. – Т. 69. № 5. – С. 84-92
8. Бондарь И.А. Кластеры сахарного диабета 2 типа в Новосибирской области. / Бондарь И.А., **Шабельникова О.Ю.** // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26. № 3. – С. 243-251.
9. Бондарь И.А. Клинические особенности фенотипических вариантов сахарного диабета 2 типа. / **Шабельникова О.Ю.**, Бондарь И.А. // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – Т. 40. № 1. – С. 96-103
10. Бондарь И.А. Результаты исследования ассоциации полиморфного локуса rs11212617 гена *ATM* с ответом на терапию метформином у больных сахарным диабетом 2 типа. / Бондарь И.А., **Шабельникова О.Ю.**, Соколова Е.А. [др.] // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63. № 1. – С. 9-16.
11. Бондарь И.А. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете 2 типа: частота, причины развития, особенности сахароснижающей терапии. / Бондарь И.А., Зенкова Е.В., Краснопевцева И.П., **Шабельникова О.Ю.** // Сибирский научный медицинский журнал. – 2017. – Т. 37. № 1. – С. 81-87.
12. Бондарь И.А. Фенотипические и генетические особенности больных сахарным диабетом 2 типа с различным ответом на терапию метформином в Новосибирской области. / Бондарь И.А., **Шабельникова О.Ю.**, Соколова Е.А., Пьянкова О.В., Филипенко М.Л. // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. № 2. – С. 125-131.
13. Бондарь И.А. Отсутствие ассоциации полиморфных локусов rs5219 гена *KCNJ11* и rs757110 гена *ABCC8* с долгосрочным ответом на терапию препаратами сульфонилмочевины в Новосибирской области. / Бондарь И.А., Филипенко М.Л., **Шабельникова О.Ю.** [др.] // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. № 1. – С. 42-47.
14. Sokolova E.A. Replication of *KCNJ11* (p.e23k) and *ABCC8* (p.s1369a) association in russian diabetes mellitus 2 type cohort and meta-analysis. / Sokolova E.A., Ryankova O.V., Filipenko M.L., Bondar I.A., **Shabelnikova O.Y.** // PLoS ONE. – 2015. – Т. 10. № 5. - С. e0124662. DOI:10.1371/journal.pone.0124662
15. Лабецкий Я.К. Результаты скрининга периферической полинейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа по итогам работы Диамобиля в Новосибирской области. / Лабецкий Я.К., Доронин Б.М., Бондарь И.А., **Шабельникова О.Ю.** // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 34. № 6. – С. 102-105.
16. Бондарь И.А. Ассоциация полиморфного маркера rs1801282 гена *PPARG* pro12ala с сахарным диабетом 2-го типа в Новосибирской области и других популяциях. / Бондарь И.А., Филипенко М.Л., **Шабельникова О.Ю.**, Соколова Е.А. // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 29. № 2. – С. 75-78.
17. Бондарь И.А. Генетические основы сахарного диабета 2 типа. / Бондарь И.А., **Шабельникова О.Ю.** // Сахарный диабет. – 2013. – №4. – С.11-16.
18. Бондарь И.А. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена *TCF7L2* и rs1801282 гена *PPARG* (Pro12ala) с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской

области. / Бондарь И.А., Филипенко М.Л., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А. // Сахарный диабет. – 2013. – № 4. – С. 17-22.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	–	артериальная гипертензия	
АЛТ	–	Аланинаминотрансфераза	
АСТ	–	Аспартатаминотрансфераза	
ВНТ	–	Вариант нуклеотидной последовательности	
ген <i>CYP2C9</i>	–	кодирует фермент цитохром P450	
ген <i>ABCC8</i>	–	кодирует рецептор сульфонилмочевины	
ген <i>ATM</i>	–	атаксии-телеангиэктазии,	кодирует
		аденомонофосфопротеинкиназу	
ген <i>KCNJ11</i>	–	кодирует белок Kir6.2, одну из двух субъединиц 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	
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца	
ИМТ	–	индекс массы тела	
ХС ЛВП	–	холестерин липопротеидов высокой плотности	
ХС ЛНП	–	холестерин липопротеидов низкой плотности	
МАУ	–	микроальбуминурия	
МИАЦ	–	медицинский информационно-аналитический центр	
МФ	–	метформин	
ОНМК	–	острое нарушение мозгового кровообращения	
ОР	–	отношение рисков	
ОШ	–	отношение шансов	
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция	
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	
ХБП	–	хроническая болезнь почек	
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность	
ЦВБ	–	цереброваскулярные заболевания	
СКD–EPI	–	chronic kidney disease epidemiology collaboration	
GAD	–	антитела к глютаматдекарбоксилазе	
HbA1c	–	гликированный гемоглобин	
НОМА-IR	–	индекс инсулинорезистентности	
НОМА-B	–	индекс функции β-клеток	

Автор выражает благодарности:

Ирине Аркадьевне Бондарь – научному консультанту, д.м.н., профессору, заведующей кафедрой эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

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.б.н., заведующему лабораторией фармакогеномики, главному научному сотруднику Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук» за помощь в проведении молекулярно-генетических исследований и совместной работе в рамках гранта РФФИ.