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

На правах рукописи

Исламова Диана Рамилевна

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ ЖИРОВОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С РАЗНЫМИ ФЕНОТИПАМИ

3.1.19. Эндокринология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Валеева Фарида Вадутовна

Казань – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 15
1.1 Гетерогенность сахарного диабета 2 типа 15
1.2 Патофизиологические механизмы гетерогенности сахарного диабета 2 типа 18
1.3 Фенотипы сахарного диабета 2 типа 26
1.3.1 Методы фенотипирования пациентов с сахарным диабетом 2 типа 26
1.3.2 Характеристика фенотипов сахарного диабета 2 типа 28
1.4 Роль системного воспаления в фенотипической гетерогенности сахарного диабета 2 типа 39
1.5 Роль генетических факторов в гетерогенности сахарного диабета 2 типа 42
1.5.1 Полиморфизм rs77464186 гена *ARAP1* 43
1.5.2 Полиморфизм rs5215 гена *KCNJ11* 44
1.5.3 Полиморфизм rs13266634 гена *SLC30A8* 44
1.5.4 Полиморфизм rs10406431 гена *EML2* 45
1.5.5 Полиморфизм rs1558902 гена *FTO* 45
1.5.6 Полиморфизм rs1260326 гена *GCKR* 46
1.5.7 Полиморфизм rs2203452 гена *IRS1* 47
1.5.8 Полиморфизм rs6567160 гена *MC4R* 48
1.6 Генетические маркеры различных фенотипов сахарного диабета 2 типа 49
1.7 Роль фенотипической гетерогенности сахарного диабета 2 типа в прогнозировании гликемического контроля 50
1.8 Заключение 51
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 53
2.1 Объект исследования 53
2.2 Общая характеристика группы исследования 53
2.3 Дизайн исследования 57
2.4 Методы исследования 60
2.4.1 Клиническое обследование 60
2.4.2 Лабораторное исследование 62
2.4.3 Исследование полиморфных маркеров генов-кандидатов 64
2.4.4 Инструментальные исследования 66
2.4.5 Статистическая обработка данных 67
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 69
3.1 Клиническая характеристика пациентов с впервые выявленным СД 2 типа 69
3.1.1 Возрастные аспекты пациентов с впервые выявленным СД 2 типа 69
3.1.2 Гендерные аспекты пациентов с впервые выявленным СД 2 типа 73

Заключение к подглаве 3.1 74

3.2 Клинические и метаболические особенности фенотипов впервые выявленного СД 2 типа 74

3.2.1 Фенотипы впервые выявленного СД 2 типа, выделенные на основе алгоритмического подхода 76

3.2.2 Фенотипы впервые выявленного СД 2 типа, выделенные на основе кластерного анализа 83

3.2.3 Воспроизводимость фенотипической стратификации пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, получавших и не получавших метформин .. 90

Заключение к подглаве 3.2 100

3.3 Клиническая характеристика пациентов с впервые выявленным СД 2 типа и коморбидной патологией 101

3.3.1 Клиническая характеристика пациентов с впервые выявленным СД 2 типа с наличием и отсутствием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний 101

3.3.2 Клиническая характеристика пациентов с впервые выявленным СД 2 типа с наличием и отсутствием хронической болезни почек 104

3.3.3 Анализ частоты коморбидной патологии в различных фенотипических группах пациентов с впервые выявленным СД 2 типа 108

Заключение к подглаве 3.3 111

3.4 Изучение генетических полиморфизмов у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа с различными фенотипами 111

Заключение к подглаве 3.4 117

3.5 Особенности системного воспаления у пациентов с различными фенотипами впервые выявленного СД 2 типа 118

3.5.1 Исследование уровня вчСРБ у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа в зависимости от возраста и пола 120

3.5.2 Исследование уровня вчСРБ у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа с различными фенотипами 122

Заключение к подглаве 3.5 123

3.6 Особенности достижения гликемического контроля у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа 124

3.6.1 Оценка достижения целевого уровня HbA1c у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа 125

..... 125

3.6.2 Оценка достижения целевого уровня HbA1c у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа с позиции гендерных различий 129

3.6.3 Оценка достижения целевого уровня HbA1c у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа с различными фенотипами 130

Заключение к подглаве 3.6 133

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ 136
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 151
ВЫВОДЫ 154
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 155
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ 156
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 157
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 159

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) является одной из наиболее значимых глобальных медико-социальных проблем вследствие неуклонного роста распространенности заболевания, высокой частоты хронических сосудистых осложнений и существенного экономического бремени для системы здравоохранения [9, 89]. Несмотря на единые диагностические критерии, используемые для постановки диагноза, СД 2 представляет собой клинически неоднородное заболевание, в основе которого лежат сочетания различных патогенетических механизмов. Уже на этапе манифестации СД 2 пациенты существенно различаются по выраженности метаболических расстройств, риску развития осложнений, скорости их прогрессирования и ответу на проводимую терапию. В связи с чем представляется актуальным изучение фенотипов СД 2 на основе различных клинических показателей и биомаркеров [110, 118].

Накоплено значительное количество научных работ, посвященных изучению гетерогенности СД 2, однако единые подходы к фенотипированию пациентов до настоящего времени не разработаны. Во многом это обусловлено сложностью патогенеза заболевания, использованием различных наборов клинических и лабораторных параметров, применением разных методов выделения фенотипов, а также неоднородностью исследуемых популяций [118]. Большинство исследований выполнено за рубежом, тогда как в Российской Федерации работы, посвященные комплексному изучению фенотипов СД 2, остаются немногочисленными.

СД 2 представляет собой многофакторное заболевание, развитие которого определяется сочетанным влиянием генетической предрасположенности, факторов внешней среды и образа жизни. Наследственная составляющая играет существенную роль в этиологии СД 2, при этом наследуемость заболевания, по имеющимся оценкам, может достигать 70%. Проведение полногеномных

ассоциативных исследований (GWAS) существенно расширило представления о генетической архитектуре заболевания и позволило выявить более 500 локусов, связанных с СД 2 и его фенотипическими характеристиками [75, 82]. В связи с этим особую актуальность приобретают исследования, направленные не только на изучение ассоциаций генетических маркеров с риском развития СД 2, но и на оценку их вклада в формирование различных клинико-патогенетических вариантов заболевания [75, 143]. Интеграция клинических и молекулярно-генетических данных позволит расширить понимание механизмов, лежащих в основе гетерогенности СД 2, и создаст основу для совершенствования подходов к фенотипированию пациентов, индивидуальному прогнозированию риска развития осложнений и персонализации лечения.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на значительный прогресс в изучении гетерогенности СД 2, унифицированные методы фенотипирования пациентов в настоящее время отсутствуют. Существующие модели основаны на различных подходах и критериях выделения фенотипов, при этом данные об их воспроизводимости в популяциях разного этнического состава остаются ограниченными. Вариабельность распространенности и клинико-метаболических характеристик отдельных фенотипов обусловливает необходимость их дальнейшего изучения, в том числе в российской популяции.

Современные исследования подтверждают значимую роль генетических факторов в этиологии СД 2. Вместе с тем, основное внимание уделяется оценке ассоциаций генетических вариантов с риском развития СД 2, при этом их связь с отдельными фенотипами заболевания изучена недостаточно. В Российской Федерации комплексные исследования, объединяющие фенотипирование и молекулярно-генетический анализ у пациентов с впервые выявленным СД 2, ограничены. Это определяет актуальность изучения патофизиологически обоснованных фенотипов СД 2, роли генетических факторов в их формировании и

разработки методов персонализированного прогнозирования клинического течения заболевания.

Цель исследования

Изучение клинико-генетических особенностей пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа для фенотипирования и оптимизации лечебной тактики.

Задачи исследования

1. Проанализировать клинические и метаболические особенности различных фенотипов впервые выявленного сахарного диабета 2 типа.
2. Изучить ассоциации полиморфизмов генов *ARAP1, KCNJ11, SLC30A8, EML2, FTO, GCKR, IRS1, MC4R* с фенотипами впервые выявленного сахарного диабета 2 типа.
3. Исследовать особенности системного воспаления у пациентов с различными фенотипами впервые выявленного сахарного диабета 2 типа по уровню высокочувствительного С-реактивного белка.
4. Оценить влияние клинико-метаболических показателей и фенотипической принадлежности пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа на вероятность достижения целевого уровня гликированного гемоглобина через 6 месяцев.
5. Разработать алгоритм фенотипирования пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа для выбора оптимальной терапии.

Научная новизна исследования

Впервые на основании двух независимых методов – алгоритмического подхода и кластерного анализа – выделены 3 фенотипа впервые выявленного СД 2 типа: инсулинорезистентный, инсулиндефицитный и умеренный метаболический.

Впервые представлена комплексная клинико-генетическая характеристика пациентов с разными фенотипами впервые выявленного СД 2.

Впервые на российской популяции пациентов с впервые выявленным СД 2 проведен анализ ассоциаций генов-кандидатов жирового и углеводного обменов с различными клинико-патогенетическими вариантами заболевания.

Показано, что генотип CC полиморфного локуса rs1260326 гена *GCKR* ассоциирован с инсулинорезистентным фенотипом, а аллель A полиморфизма rs77464186 гена *ARAP1* – с инсулиндефицитным фенотипом СД 2.

Продемонстрировано, что инсулинорезистентный фенотип СД 2 характеризуется более высоким уровнем высокочувствительного С-реактивного белка по сравнению с другими фенотипами.

Впервые проведена комплексная оценка прогностической значимости возраста на момент диагностики СД 2, окружности талии, индексов HOMA-IR и HOMA-%β в отношении достижения целевого уровня HbA1c через 6 месяцев и разработан способ прогнозирования вероятности достижения гликемического контроля.

Показано, что инсулиндефицитный и инсулинорезистентный фенотипы впервые выявленного СД 2 ассоциированы с повышенной вероятностью недостижения целевого уровня HbA1c через 6 месяцев от момента постановки диагноза.

На основе полученных результатов разработан алгоритм фенотипирования пациентов с впервые выявленным СД 2 для персонализированного выбора лечебной тактики.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы состоит в расширении представлений о клинической и генетической гетерогенности СД 2. Установленные ассоциации полиморфных локусов генов с различными фенотипами позволяют уточнить механизмы, лежащие в основе межиндивидуальных различий в клиническом течении СД 2, и создают научную основу для дальнейшего развития персонализированных подходов к прогнозированию и лечению заболевания.

Практическая значимость исследования заключается в разработке алгоритма фенотипирования пациентов с впервые выявленным СД 2, позволяющего на основании доступных клинико-лабораторных показателей оценивать индивидуальный прогноз и обосновывать персонализированный подход к лечебной тактике. Простота используемых критериев обеспечивает возможность применения предложенного подхода в реальной клинической практике. Разработанная прогностическая модель может использоваться для раннего выявления пациентов с неблагоприятным прогнозом течения СД 2 и своевременной оптимизации стратегии лечения.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования явились современные представления о клинической и патогенетической гетерогенности СД 2, роли генетических факторов в развитии заболевания и концепция персонализированного подхода к его прогнозированию и лечению. Работа выполнена с использованием клинических, лабораторных, молекулярно-генетических и статистических методов исследования.

Для достижения поставленной цели проведено комплексное обследование пациентов с впервые выявленным СД 2, включавшее оценку клинико-анамнестических, антропометрических, лабораторных и молекулярно-генетических показателей, а также анализ состава тела. Для оценки взаимосвязей

между изучаемыми признаками, фенотипирования пациентов и разработки прогностической модели использовался программный пакет IBM SPSS Statistics версии 27.0 (IBM Corp., США), программа StatTech v. 4.12.2 (разработчик – ООО «Статтех», Россия) и среда для статистических вычислений R 4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Положения, выносимые на защиту

1. Полиморфизмы генов, связанные с инсулинорезистентностью и дисфункцией β-клеток поджелудочной железы, ассоциированы с выделенными фенотипами впервые выявленного сахарного диабета 2 типа.

2. Инсулинорезистентный фенотип впервые выявленного сахарного диабета 2 типа характеризуется более высоким уровнем высокочувствительного С-реактивного белка по сравнению с другими фенотипами, что отражает выраженное хроническое низкоинтенсивное воспаление.

3. Инсулиндефицитный и инсулинорезистентный фенотипы впервые выявленного сахарного диабета 2 типа ассоциированы с повышенной вероятностью недостижения целевого уровня гликированного гемоглобина через 6 месяцев.

Апробация и степень достоверности диссертационной работы

Результаты диссертационной работы были представлены на VI Межрегиональной научно-практической конференции «Вограликовские чтения. Один пациент – командное решение» (Нижний Новгород, 2022 г.), XVIII Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2023 г.), Республиканской эндокринологической научно-практической конференции «Современная диагностика и лечение эндокринных заболеваний» (Казань, 2023 г.), XI, XII, XIII Международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2024, 2025,

2026 гг.), V (XXX) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2024 г.), XVI-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в 21 веке» (Казань, 2024 г.), X (XXXI) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия» (Москва, 2025 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровое долголетие и персонализированная медицина» (Казань, 2025 г.), Республиканской эндокринологической научно-практической конференции «Эндокринология: от теории к клинической практике» (Казань, 2025 г.), Республиканской эндокринологической научно-практической конференции «Мультидисциплинарность в эндокринологии: наука, клиника, перспективы» (Казань, 2026 г.), X Межрегиональной научно-практической конференции «Сахарный диабет и другие аспекты современной эндокринологии» (Нижний Новгород, 2026 г.).

Актуальность полученных результатов была отмечена в виде гранта на проведение научно-исследовательских работ и защиты научно-квалификационных работ в рамках гранта Международного научного совета Казанского ГМУ (2024 г.), победы в конкурсе на соискание стипендии для аспирантов им. А. А. Мирославского.

Результаты работы отмечены Диплом II степени на IX Межрегиональной научно-практической конференции «Сахарный диабет и другие аспекты современной эндокринологии» (Нижний Новгород, 2025 гг.), дипломом II и III степени на XI, XII, XIII Международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2024, 2025, 2026 гг.).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании научно-проблемной комиссии «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации 16 июня 2026 г., протокол заседания № 7.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в лечебно-диагностический процесс ГАУЗ «Городская поликлиника №18» г. Казани. Основные положения выполненного диссертационного исследования используются в учебном процессе студентов 5 и 6 курсов лечебного факультета, обучающихся на кафедре эндокринологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора в выполнение исследования

Автором самостоятельно проведен анализ и систематизация данных отечественной и зарубежной научной литературы по теме исследования, на основании которых сформирована концепция работы, определены цель и задачи, обоснованы методологические подходы и разработан дизайн исследования. Автор лично осуществлял набор пациентов, проведение клинического обследования, подготовку биологического материала, выполнение молекулярно-генетических исследований и последующую статистическую обработку полученных данных. Интерпретация результатов, подготовка научных публикаций по теме исследования осуществлены при непосредственном участии автора.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа выполнена в соответствии с инициативным планом НИР ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (регистрационный номер 1220900500024-1).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.19 – Эндокринология, а именно пункту 3: выявление молекулярно-генетических маркеров предрасположенности, разработка методов прогнозирования и ранней диагностики эндокринных заболеваний, обоснование персонализированного подхода в терапии.

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационной работы опубликовано 13 печатных работ, в том числе 5 в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, из них 2 – в журналах, индексируемых в Scopus. Получены 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных (№ 2024622297, № 2026621734).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на русском языке на 174 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главу, посвященную результатам собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа содержит 38 таблиц и иллюстрирована 17 рисунками. Библиографический список включает 150 источников, в том числе 23 отечественных и 127 зарубежных.

Благодарности

Диссертант выражает искреннюю благодарность научному руководителю д.м.н., проф. Валеевой Ф.В. за профессиональную поддержку, конструктивные

рекомендации и неоценимую помощь на всех этапах подготовки диссертационной работы, коллективу кафедры эндокринологии Казанского ГМУ, коллективу Центральной научно-исследовательской лаборатории Казанского ГМУ в лице зав. лабораторией д.м.н., профессора Семиной И.И., д.м.н. Ахметова И.И., с.н.с. отдела молекулярной генетики, к.б.н. Егоровой Э.С., с.н.с. отдела биохимических исследований, д.б.н. Валеевой И.Х., коллективу кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России в лице зав. кафедрой, д.м.н., профессора Мустафина И.Г., к.м.н., доцента Набиуллиной Р.М., ассистента Мухаметзяновой З.Р., ассистента Стариковой В.Д. за содействие в организации и проведении исследования, выполнение лабораторного этапа работы и консультативную помощь по вопросам молекулярно-генетических и гормональных исследований.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Гетерогенность сахарного диабета 2 типа

В настоящее время сахарный диабет 2 типа (СД 2) является одной из наиболее значимых глобальных проблем XXI века. За последние 20 лет численность больных сахарным диабетом (СД) в мире увеличилась в 3 раза. По данным Международной диабетической федерации (IDF, Diabetes Atlas, 11-е издание, 2025 г.), в 2024 году общее количество случаев диабета достигло 588,7 млн человек, что отражает сохраняющиеся высокие темпы роста распространенности данного заболевания [89].

В Российской Федерации, аналогично общемировым тенденциям, наблюдается устойчивый рост числа пациентов с СД. Согласно данным ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», по состоянию на 1 января 2025 года в Российской Федерации зарегистрировано 5 463 982 человек с СД, при этом в общей структуре случаев преобладает СД 2 типа (92,4%) [1]. Вместе с тем, результаты крупномасштабного эпидемиологического исследования NATION указывают на значительную долю невыявленных случаев СД 2, которая достигает 54% [8]. С учетом этого фактическое число пациентов с СД может составлять не менее 11-12 млн человек, что соответствует примерно 7% населения страны [1].

СД 2 представляет собой полигенное многофакторное заболевание, развитие которого обусловлено сложным взаимодействием генетических и средовых факторов. В настоящее время диагноз СД 2 устанавливается при исключении других форм диабета. Диагностика основывается на подтверждении стойкой гипергликемии и оценке совокупности характерных признаков, включая повышенный индекс массы тела (ИМТ), наличие семейного анамнеза СД 2, компонентов метаболического синдрома, а также отсутствие маркеров аутоиммунного поражения β-клеток поджелудочной железы. При исключении клинико-лабораторных данных, типичных для сахарного диабета 1 типа (СД 1), других специфических форм диабета и гестационного диабета, состояние пациента

классифицируется как СД 2 [1, 116]. Однако такой подход не отражает сложную и многокомпонентную природу патогенетических механизмов, лежащих в основе СД 2, и не учитывает выраженную клиническую гетерогенность заболевания. Это, в свою очередь, ограничивает возможности точного прогнозирования течения болезни и снижает эффективность стандартных терапевтических стратегий [93]. Существующие клинические рекомендации ориентированы на коррекцию метаболических нарушений уже после их развития и не позволяют прогнозировать необходимость интенсификации терапии [110]. Вместе с тем, своевременная оптимизация лечения играет ключевую роль в профилактике осложнений, поскольку ткани-мишени сохраняют «метаболическую память» о периодах неудовлетворительного гликемического контроля [40, 120]. В связи с чем особую актуальность приобретает необходимость фенотипирования пациентов с СД 2 для прогнозирования течения заболевания и выбора персонализированной лечебной тактики [118].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что уже на ранних стадиях СД 2 пациенты характеризуются различными траекториями прогрессирования заболевания. В исследовании German Diabetes Study (GDS), включавшем пациентов с впервые выявленным СД 1 и 2 типов в течение первых 12 месяцев после установления диагноза, проводилось углубленное клинико-метаболическое фенотипирование с повторными обследованиями каждые 5 лет на протяжении 20-летнего периода наблюдения и ежегодными телефонными контактами между визитами [48]. Последующий анализ когорты продемонстрировал, что уже на ранних этапах СД пациенты существенно различались по степени инсулинорезистентности, функциональному состоянию β-клеток и риску развития осложнений. У части пациентов преобладали выраженная инсулинорезистентность, висцеральное и эктопическое накопление жира и неблагоприятный кардиометаболический профиль, тогда как у другой группы доминировало снижение секреторной функции β-клеток при менее выраженной инсулинорезистентности, более высокий уровень гликемии и быстрое ухудшение показателей углеводного обмена. Кроме того, были выявлены различия в скорости

формирования и риске развития осложнений, включая хроническую болезнь почек (ХБП), дистальную сенсомоторную полинейропатию, кардиоваскулярную автономную нейропатию, а также метаболически-ассоциированную жировую болезнь печени (МАЖБП) [125].

Согласно результатам исследования Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS), включавшем пациентов с впервые выявленным СД 2 в течение первых 6 месяцев после установления диагноза, у значительной части обследованных уже на раннем этапе заболевания выявлялись диабет-ассоциированные осложнения. Распространенность как минимум одного осложнения, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), нефропатию, дистальную симметричную полинейропатию, кардиоваскулярную автономную нейропатию и ретинопатию, составила 49,2%, при этом инсулинорезистентность рассматривалась авторами как потенциальный независимый фактор развития макрососудистой патологии [44].

В исследовании Höskuldsdóttir G. и соавт. у пациентов с впервые выявленным СД 2 продемонстрировано постепенное увеличение кумулятивной частоты ССЗ, сердечной недостаточности и ХБП в ходе длительного наблюдения, при этом вероятность развития осложнений существенно варьировала в зависимости от исходных характеристик пациентов, включая возраст, пол, курение, уровень физической активности и наличие альбуминурии. Примечательно, что исходный уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) не показал линейной связи с риском развития осложнений, что указывает на влияние не только выраженности гипергликемии, но и других факторов на последующее течение заболевания [127].

Совокупность этих данных подтверждает, что пациенты с СД 2 уже на ранних этапах заболевания представляют собой клинически неоднородную группу, различающуюся по характеру метаболических нарушений, риску развития осложнений и траекториям их прогрессирования.

1.2 Патофизиологические механизмы гетерогенности сахарного диабета 2 типа

В настоящее время гетерогенность СД 2 рассматривается как следствие различий в ключевых патогенетических звеньях, генетической предрасположенности и влиянии средовых факторов.

В таблице 1 отражены наиболее значимые патофизиологические механизмы, определяющие вариабельность клинических проявлений СД 2.

Таблица 1 – Патофизиологические механизмы СД 2

Патофизиологический механизм	Основной патофизиологический признак	Характеристика
Дисфункция β-клеток поджелудочной железы	Топография островковых клеток	Снижение секреции инсулина и чувствительности к глюкозе периферических β-клеток вследствие преобладания гетеротипических межклеточных контактов по сравнению с центральными β-клетками.
	Происхождение β-клеток	Формирование гетерогенности β-клеток в процессе неогенеза, репликации, дедифференцировки, что связано с продолжительностью жизни β-клеток и их возраст-ассоциированным функциональным истощением
	Степень зрелости β-клеток	Фенотипическая и функциональная гетерогенность, включая вариабельность глюкозо-стимулированной секреции инсулина, вследствие различий в стадиях созревания β-клеток

Продолжение Таблицы 1

Патофизиологический механизм	Основной патофизиологический признак	Характеристика
	Васкуляризация	Влияние на перфузию и модуляция секреции инсулина в ответ на глюкозу вследствие различий в кровоснабжении островков
	Активность ионных каналов островковых клеток	Взаимосвязь различий в активности АТФ-зависимых K+-каналов с вариабельностью утилизации глюкозы и её окисления
	Пластичность β-клеток	Влияние ремоделирования внеклеточного матрикса и его неоднородного распределения на пластичность β-клеток и их чувствительность к глюкозе
	Нарушение секреции инсулина	Дефекты секреции и действия инсулина как ключевые механизмы формирования гетерогенности СД
	Недостаточность β-клеток	Связь потери массы β-клеток с усилением апоптоза, снижением пролиферации и ROS-опосредованным повреждением
Инсулинорезистентность	Нарушение захвата глюкозы мышечной тканью	Нарушение количественных и временных характеристик захвата глюкозы скелетными мышцами вследствие инсулинорезистентности
	Нарушение инсулин-опосредованной передачи сигнала	Снижение активности PI3K, AKT, IR и GLUT4 вследствие изменений экспрессии компонентов сигнального каскада
	Нарушение транслокации GLUT4	Подавление транслокации GLUT4 ROS, образующимися при окислении жирных кислот

Продолжение Таблицы 1

Патофизиологический механизм	Основной патофизиологический признак	Характеристика
	Нарушение гомеостаза глюкозы	Снижение чувствительности печени, жировой ткани и мышц к инсулину вследствие потери контроля гомеостаза глюкозы
	Митохондриальная дисфункция	Избыточное образование ROS и снижение β-окисления
	Снижение синтеза гликогена	Снижение синтеза гликогена вследствие уменьшения захвата глюкозы мышечной тканью
	Увеличение глюконеогенеза	Повышение уровня глюкозы крови вследствие активации глюконеогенеза в печени
	Эктопическое накопление жира	Накопление липидов в печени, мышцах и миокарде и повышение риска кардиометаболических осложнений
	Гиперинсулинемия	Прямое следствие инсулинорезистентности
Ожирение	Распределение жировой ткани	Связь распределения жировой ткани с выраженностью метаболических нарушений, полом и этнической принадлежностью
	Дисфункция жировой ткани	Гипертрофия и гиперплазия адипоцитов, сопровождающиеся секрецией провоспалительных цитокинов
	Ремоделирование жировой ткани	Регуляция дифференцировки и пролиферации адипоцитов изменениями стромально-сосудистых клеток

Продолжение Таблицы 1

Патофизиологический механизм	Основной патофизиологический признак	Характеристика
	Адипозопатия	Накопление висцерального жира и эндокринно-иммунная дисрегуляция вследствие анатомических и функциональных изменений жировой ткани
Старение	Оксидативный стресс	Прогрессирование СД 2 и его осложнений в результате усиления оксидативного стресса
	Раннее сосудистое старение	Связь развития диабетических осложнений с сосудистым ремоделированием
	Укорочение теломер	Ассоциация с сосудистой дисфункцией и осложнениями СД 2
	Клеточное старение	Участие SASP-факторов в патогенезе СД 2 и поздних осложнений
	Мультиморбидность	Сочетание нескольких хронических заболеваний и ухудшение течения диабета
	Полипрагмазия	Связь использования множества препаратов с осложнениями и снижением качества жизни
Субклиническое воспаление	Мета-воспаление	Развитие воспалительных изменений вследствие активации NF-kB, JNK и mTOR-сигналинга
	Возраст-ассоциированное воспаление	Связь повышенной продукции TNF-α, IL-1α, IL-6 и СРБ с тяжёлыми осложнениями СД 2
	Усиление генерации ROS	Активация провоспалительных сигнальных путей вследствие избыточного образования свободных радикалов
Метаболическая дисрегуляция	Нарушение метаболической гибкости	Потеря способности переключаться между окислением липидов и углеводов

Продолжение Таблицы 1

Патофизиологический механизм	Основной патофизиологический признак	Характеристика
	Дислипидемия	Снижение ХС ЛВП и повышение триглицеридов, свободных жирных кислот и холестерина
	Гипергликемия	Ключевой фактор инициации и прогрессирования диабета
	Глюкотоксичность	Ухудшение секреции инсулина и усиление инсулинорезистентности вследствие хронической гипергликемии
	Липотоксичность	Нарушение метаболизма глюкозы в результате накопления жира
Протромботическое состояние	Эндотелиальная дисфункция	Ускорение атерогенеза
	Гиперреактивность тромбоцитов	Усиление агрегации тромбоцитов вследствие гипергликемии и инсулинорезистентности
	Нарушение коагуляции	Формирование гиперкоагуляционного состояния
	Гипофибринолиз	Формирование устойчивых к лизису тромбов
	Атеросклероз	Формирование атеросклеротических поражений сосудистой стенки
Артериальная гипертензия	Артериальная жесткость	Сосудистые осложнения вследствие повышенной жёсткости сосудистой стенки
	Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)	Развитие артериальной гипертензии в результате хронической активации РААС

Адаптировано из [114].

Дисфункция β-клеток поджелудочной железы рассматривается как один из ключевых патофизиологических механизмов инициации и прогрессирования СД 2. Нарушение секреции инсулина связано со снижением массы и функциональной активности β-клеток, их истощением, повреждением и нарушением целостности

островкового аппарата на фоне гипергликемии, дислипидемии, глюко- и липотоксичности [79, 113, 150]. При этом глюкотоксичность способствует не только ухудшению функции β-клеток, но и развитию периферической инсулинорезистентности, формируя «порочный круг», поддерживающий прогрессирование метаболических нарушений [109, 115, 131]. Показано, что дисфункция β-клеток вносит значительный вклад в гетерогенность СД 2. При этом различия между субпопуляциями β-клеток связаны с особенностями их топографии, происхождения, степени зрелости, пластичности, васкуляризации, активности ионных каналов, стабильности цитоскелета, что определяет вариабельность глюкозо-стимулированной секреции инсулина [81, 107].

Наряду с нарушением функции β-клеток, инсулинорезистентность так же способствует формированию метаболической гетерогенности СД 2, оказывая влияние на процессы глюконеогенеза, липолиза и накопления эктопического жира. Существенную роль играют нарушения инсулинового сигнального пути, митохондриальная дисфункция, хроническое воспаление и дисфункция жировой ткани, сопровождающиеся секрецией провоспалительных цитокинов и ROS [39, 42, 57]. При этом выраженность инсулинорезистентности печени, скелетных мышц и жировой ткани у пациентов может значительно варьировать, определяя разнообразие клинико-метаболических проявлений СД 2 [56, 102, 144].

Важную роль играют особенности распределения жировой ткани, процессы ремоделирования, включающие гипертрофию и гиперплазию адипоцитов, а также изменения внеклеточного матрикса, васкуляризации и клеточного состава [29, 74]. Дисфункция адипоцитов, висцеральное и эктопическое (внутрипеченочное, внутримышечное и интрапанкреатическое) отложение жира способствуют усиленной секреции провоспалительных цитокинов и свободных жирных кислот, что определяет прогрессирование инсулинорезистентности, снижение функциональной активности β-клеток и дальнейшее ухудшение метаболического профиля [29].

Артериальная гипертензия (АГ) имеет тесную патофизиологическую связь с СД 2, является одним из наиболее частых сопутствующих состояний и

ассоциируется со значительным повышением риска ХБП, ретинопатии, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [35, 61, 87]. В развитии АГ при СД 2 важную роль играют висцеральное ожирение, повышение артериальной жесткости, активация симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). При этом гипергликемия и адипозопатия способствуют хронической гиперактивации РААС, нарушению водно-солевого гомеостаза и повышению периферического сосудистого сопротивления [35, 61, 87, 116, 123].

Возраст-ассоциированные изменения организма оказывают существенное влияние на патогенез и клиническое течение СД 2. В свою очередь ожирение, дисрегуляция жировой ткани и персистирующая гипергликемия активируют ускоренное биологическое старение клеток [91, 94]. Первичные механизмы старения вызывают прямое повреждение молекулярных структур и клеточных органелл, обеспечивающих поддержание нормальных физиологических функций. Наиболее важное значение придается оксидативному стрессу, митохондриальной дисфункции, повреждению ДНК, укорочению теломер и дисрегуляции аутофагии [26, 31, 60, 136]. Метаболические нарушения, возникающие на стадии предиабета, формируют патогенетический круг, приводящий к накоплению сенесцентных (утратившим способность к делению, но метаболически активных) клеток в различных органах [91]. Сенесцентные клетки секретируют комплекс биологически активных факторов (SASP), способствующих нарушению функции β-клеток, инсулинорезистентности и адипозопатии, что в совокупности приводит к прогрессированию сосудистого старения и развитию осложнений [26, 83, 91, 136, 144]. Кроме того, мультиморбидность, полипрагмазия и особенности состава тела, включая увеличение висцерального жира и снижение мышечной массы, тесно связаны с неблагоприятным течением СД 2 и развитием сердечно-сосудистой патологии [60, 83, 117, 144].

Хроническое низкоинтенсивное субклиническое воспаление, или «метавоспаление», является одним из ключевых патогенетических звеньев метаболического синдрома и СД 2 [29, 42, 91]. Оно развивается на фоне

избыточного поступления питательных веществ, сопровождается перестройкой воспалительного микроокружения на клеточном, тканевом, органном уровнях и тесно связано с развитием микро- и макрососудистых осложнений [31, 102, 116]. Метавоспаление способствует формированию инсулинорезистентности и нарушению секреции инсулина, а также оказывает повреждающее воздействие на печень, поджелудочную железу, жировую ткань, сосуды, сердце, головной мозг и скелетные мышцы [42, 43, 53, 60, 132]. Важную роль в реализации этих процессов играют клетки врожденного иммунитета, прежде всего тканевые и рекрутированные макрофаги [42, 53, 116]. У пациентов старшего возраста дополнительное значение имеет «воспалительное старение» (inflammaging), связанное с накоплением сенесцентных клеток и ассоциированное со старческой астенией, когнитивными нарушениями, функциональной зависимостью, депрессией и преждевременной смертностью [31, 43, 60, 91, 144]. Сочетанное влияние метавоспаления и воспалительного старения во многом определяет вариабельность патофизиологических звеньев и клинических проявлений СД 2 [42, 60].

Метаболическая дисрегуляция имеет важное значение в переходе от предиабета к СД 2. Ее формирование обусловлено сложным взаимодействием малоподвижного образа жизни, нарушения функции жировой ткани и изменений тканевой пластичности [29, 42, 129]. Одним из ключевых компонентов этого процесса является нарушение метаболической гибкости – способности эффективно переключаться между окислением углеводов и липидов в зависимости от энергетических потребностей организма [129]. Утрата метаболической гибкости связана с уменьшением транспорта глюкозы, усилением липолиза, митохондриальной дисфункцией, повышением продукции глюкозы печенью и снижением антиоксидантной защиты. В совокупности эти процессы в значительной степени опосредуют различия в клиническом течении СД 2 и риске развития микро- и макрососудистых осложнений [29, 73, 129, 135, 139].

Протромботическое состояние при СД 2 является важнейшим механизмом развития сердечно-сосудистых осложнений, на долю которых приходится более

75% летальных исходов у пациентов с СД 2 [33, 42, 96]. Его формирование связано с эндотелиальной дисфункцией, активацией коагуляционного каскада, гипофибринолизом и повышенной реактивностью тромбоцитов, что способствует прогрессированию атеросклеротического процесса [33, 64, 88, 116]. При СД 2 наблюдается повышение уровня прокоагулянтных факторов, включая фибриноген, тромбин и тканевой фактор, а также увеличение концентрации ингибиторов фибринолиза, прежде всего PAI-1 и TAFI, что приводит к смещению гемостаза в сторону гиперкоагуляции. Одновременно хроническая гипергликемия, гиперинсулинемия и гипертриглицеридемия усиливают адгезию и агрегацию тромбоцитов, способствуют гипофибринолизу и повреждению органов-мишеней [33, 64, 88, 130]. Существенное значение имеют хроническое воспаление и оксидативный стресс, которые способствуют сосудистому ремоделированию, формированию нестабильных атеросклеротических бляшек и прогрессированию сосудистых осложнений. Указанные механизмы определяют вариабельность сердечно-сосудистого риска и клинических исходов у пациентов с СД 2 [66, 96, 116, 134].

Таким образом, СД 2 представляет собой неоднородное заболевание с различными патофизиологическими механизмами. Понимание многообразия патогенетических звеньев СД 2 послужило основой для формирования концепции фенотипической гетерогенности и изучения подходов к стратификации пациентов с СД 2 для совершенствования персонализированной диагностики, прогнозирования клинического течения и терапии этого сложного мультифакторного заболевания.

1.3 Фенотипы сахарного диабета 2 типа

1.3.1 Методы фенотипирования пациентов с сахарным диабетом 2 типа

В настоящее время выделяют различные методы фенотипической стратификации пациентов с СД 2, начиная от оценки стандартных клинико-

лабораторных параметров, заканчивая использованием сложных статистических алгоритмов и машинного обучения. В зависимости от методологического подхода существующие способы фенотипирования условно можно разделить на три группы: методы, основанные на анализе данных (data-driven), патофизиологически ориентированные подходы и упрощенные клинические классификации.

Data-driven подходы используют математические алгоритмы для автоматического выявления скрытой структуры данных без опоры на заранее установленные критерии распределения пациентов по группам. Наиболее распространенным методом является кластерный анализ, который позволяет формировать подгруппы пациентов на основании сходства по ряду признаков. Помимо кластерного анализа применяются методы латентного классового анализа (latent class analysis), предполагающие вероятностную оценку принадлежности к скрытым группам, а также различные алгоритмы машинного обучения. Такие подходы позволяют выявлять ранее неочевидные паттерны, отражающие неоднородность исследуемой выборки пациентов [19, 47, 118].

Вторую группу составляют патофизиологически ориентированные методы, основанные на количественной оценке ключевых механизмов развития СД 2. Наиболее часто для этой цели используются показатели инсулинорезистентности и функционального состояния β-клеток поджелудочной железы, рассчитываемые с помощью математических моделей HOMA. Такой подход позволяет классифицировать пациентов в зависимости от преобладающего патогенетического звена – выраженной инсулинорезистентности, дисфункции β-клеток или умеренного сочетания обоих нарушений. В отличие от других методов, патофизиологически ориентированные модели характеризуются высокой биологической обоснованностью, поскольку непосредственно отражают фундаментальные механизмы формирования СД 2 [114, 115, 118].

Третью группу представляют упрощенные клинические классификации, предполагающие использование ограниченного набора рутинно доступных показателей, таких как возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), гликированный гемоглобин (HbA1c) и другие стандартные клинико-лабораторные параметры.

Данный подход не требует сложных вычислений и специализированных методов обследования, что определяет возможность его применения в клинической практике [19, 118].

1.3.2 Характеристика фенотипов сахарного диабета 2 типа

Ключевым этапом в развитии современных представлений о фенотипической гетерогенности СД 2 стала работа Ahlqvist и соавт., опубликованная в 2018 году [110]. Данное исследование послужило отправной точкой для формирования новой концепции стратификации пациентов с СД 2 и последующего изучения подходов к выделению клинико-патофизиологических подтипов заболевания [22, 110].

В исследовании Ahlqvist и соавт. были проанализированы данные 8980 пациентов с впервые диагностированным СД, включенных в шведскую проспективную когорту All New Diabetics in Scania (ANDIS). Для фенотипирования пациентов авторы использовали метод кластерного анализа на основе шести переменных: возраста на момент постановки диагноза, ИМТ, уровня HbA1c, наличия антител к глутаматдекарбоксилазе (GADA), а также расчетных показателей HOMA2-IR и HOMA2-B. В результате проведенного кластерного анализа были выделены пять клинически и патофизиологически различных подтипов диабета, обозначенные как тяжелый аутоиммунный диабет (SAID) (6,4%), тяжелый инсулиндефицитный диабет (SIDD) (17,5%), тяжелый инсулинорезистентный диабет (SIRD) (15,3%), легкий диабет, связанный с ожирением (MOD) (21,6%) и легкий диабет, связанный с возрастом (MARD) (39,1%). Подтип SAID объединяет пациентов, которые в соответствии с традиционной классификацией были бы отнесены к сахарному диабету 1 типа (СД1) и латентному аутоимунному диабету взрослых (LADA). В свою очередь, подтипы SIDD, SIRD, MOD и MARD представляют собой клинико-патофизиологические варианты СД 2.

Пациенты аутоиммунного фенотипа СД (SAID) характеризовались наличием антител к глутаматдекарбоксилазе (GADA), относительно молодым возрастом на

момент диагностики заболевания, низким ИМТ, выраженным снижением функциональной активности β-клеток поджелудочной железы, высоким уровнем HbA1c, ранней потребностью в инсулинотерапии и высокой частотой кетоацидоза.

По клиническим характеристикам пациенты подгруппы SIDD во многом были похожи с SAID, включая молодой возраст манифестации СД, относительно невысокий ИМТ, выраженное снижение секреторной функции β-клеток и высокие значения HbA1c. Характерной особенностью данного фенотипа являлось отсутствие антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GADA), что отличало его от аутоиммунного диабета. У пациентов с SIDD отмечались более частые эпизоды кетоацидоза и наиболее высокий риск развития диабетической ретинопатии.

Фенотип SIRD отличался преобладанием выраженной инсулинорезистентности, что проявлялось наиболее высокими значениями индекса HOMA2-IR в сочетании с сохранной или повышенной функциональной активностью β-клеток. Пациенты этой группы имели высокий ИМТ, умеренные значения HbA1c и наиболее высокий риск ХБП.

Для пациентов подтипа MOD были характерны относительно молодой возраст на момент диагностики СД 2, высокий ИМТ и отсутствие выраженной инсулинорезистентности по сравнению с кластером SIRD. Уровень HbA1c и показатели функции β-клеток имели промежуточные значения. Несмотря на наличие ожирения, данный подтип отличался относительно более благоприятным клиническим течением и меньшей частотой осложнений по сравнению с тяжелыми вариантами диабета (SIDD и SIRD).

Подтип MARD являлся наиболее распространенным и включал пациентов с более старшим возрастом на момент постановки диагноза СД 2, умеренными метаболическими нарушениями и относительно невысоким ИМТ. У пациентов данной группы отмечались наиболее низкие значения HbA1c, менее выраженные нарушения секреции инсулина и чувствительности к нему по сравнению с другими подтипами. Этот кластер ассоциировался с наиболее благоприятным течением СД 2 и относительно низким риском развития диабетических осложнений [110].

В последующем результаты, полученные Ahlqvist и соавт., были воспроизведены в ряде независимых исследований, выполненных в различных этнических популяциях пациентов с СД.

Одной из первых работ, подтвердивших воспроизводимость кластеров Ahlqvist и соавт., стал анализ данных проспективной когорты German Diabetes Study (GDS). В исследование были включены 1105 пациентов с недавно диагностированным СД и длительностью заболевания менее 12 месяцев. Участникам проводилось комплексное обследование, включавшее оценку чувствительности к инсулину методом гиперинсулинемического эугликемического клэмпа, определение содержания липидов в печени с использованием магнитно-резонансной спектроскопии, оценку выраженности фиброза печени с помощью неинвазивных расчетных индексов, а также стандартизированные тесты для выявления периферической и автономной нейропатии. Для фенотипирования использовали возраст на момент установления диагноза СД, ИМТ, уровень HbA1c, статус антител GADA, а также расчетные индексы HOMA2-B и HOMA2-IR. В результате были выделены пять фенотипических групп: тяжелый аутоиммунный диабет (SAID) – 22%, тяжелый инсулиндефицитный диабет (SIDD) – 3%, тяжелый инсулинорезистентный диабет (SIRD) – 11%, легкий диабет, ассоциированный с ожирением (MOD) – 29% и легкий возраст-ассоциированный диабет (MARD) – 35%. Пятилетнее проспективное наблюдение выявило существенные межкластерные различия в особенностях течения СД и риске развития осложнений: тяжелый инсулиндефицитный диабет характеризовался более высокой частотой диабетической нейропатии, тогда как тяжелый инсулинорезистентный диабет ассоциировался с наиболее выраженной инсулинорезистентностью, повышенным содержанием жира в печени и наиболее высокой распространенностью диабетической нефропатии. Эти результаты продемонстрировали воспроизводимость кластерной классификации СД в независимой европейской популяции [125].

В дальнейшем выделенные подтипы СД (SAID, SIDD, SIRD, MOD и MARD) были также подтверждены в других популяциях, включая китайскую, американскую [111], японскую [68], популяцию выходцев из стран Ближнего Востока, проживающих в Швеции [30], а также в крупных международных клинических исследованиях DEVOTE, LEADER, SUSTAIN-6 [145] и ORIGIN [146].

Следует отметить, что в ряде исследований при проведении кластерного анализа наряду со стандартными переменными (возраст на момент диагностики, ИМТ, HbA1c, индексы HOMA) использовался расширенный набор клинико-лабораторных параметров, включавший липидный профиль, функцию почек, уровень артериального давления (АД) и различные антропометрические показатели (окружность талии (ОТ), соотношение окружности талии/обхват бедер (ОТ/ОБ).

Так, в исследовании Taurbekova и соавт. изучали данные 558 пациентов с СД, для выделения фенотипов использовали кластерный анализ на основе набора рутинно доступных клинико-лабораторных показателей, включавших возраст на момент диагностики СД, ИМТ, уровень глюкозы, HbA1c, систолическое и диастолическое АД, показатели липидного профиля (общий холестерин и холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), а также расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ). В результате кластерного анализа было выделено пять подгрупп пациентов с СД, некоторые из которых имели сходство с классическими кластерами (SIDD, SIRD, MOD и MARD), описанными Ahlqvist и соавт. Исследование продемонстрировало, что использование расширенного набора простых и рутинно доступных переменных также позволяет выделять группы пациентов, существенно различающиеся по метаболическому профилю [47].

Несмотря на то, что кластеры СД, предложенные Ahlqvist и соавт., продемонстрировали высокую воспроизводимость в различных популяциях, в ряде опубликованных работ были выявлены этнические особенности фенотипической структуры СД 2. В исследовании Anjana и соавт., выполненном на азиатско-

индийской популяции и включавшем 19084 пациента с СД 2, для кластерного анализа использовали расширенный набор переменных: возраст на момент диагностики, ИМТ, ОТ, уровень HbA1c, показатели липидного обмена (ХС ЛВП и триглицериды) и концентрацию С-пептида. В результате наряду с подтипами, сходными с классическими SIDD и MARD, были выделены два дополнительных фенотипа: инсулинорезистентный диабет, связанный с ожирением (Insulin-Resistant Obese Diabetes (IROD)) и комбинированный инсулинорезистентно-инсулиндефицитный диабет (Combined Insulin-Resistant and Deficient Diabetes (CIRDD)). Подтип IROD характеризовался выраженным ожирением и инсулинорезистентностью, относительно сохранной функцией β-клеток и более благоприятным метаболическим профилем по сравнению с SIDD и CIRDD; вместе с тем данный фенотип был связан с повышенным риском поражения почек. CIRDD сочетал признаки инсулинорезистентности и дисфункции β-клеток, ассоциировался с наиболее высоким риском нефропатии и повышенным риском развития ретинопатии. Для данного фенотипа были характерны неудовлетворительный гликемический контроль и более длительное время до достижения целевого уровня HbA1c [112]. Полученные данные свидетельствуют о том, что этнические особенности могут обуславливать существование различных патофизиологически обоснованных фенотипов СД 2.

Систематический обзор, посвященный анализу этнических различий в структуре кластеров СД, продемонстрировал, что распространенность подтипов и их клинико-патофизиологические характеристики существенно различаются между азиатскими и неазиатскими популяциями. Так, в азиатских когортах отмечаются более молодой возраст на момент диагностики СД, низкий ИМТ и выраженная дисфункция β-клеток, что сопровождается относительно высокой распространенностью инсулиндефицитных фенотипов, прежде всего SIDD [147]. Напротив, для неазиатских популяций характерна большая представленность подтипов, ассоциированных с инсулинорезистентностью [47, 93, 147]. Выявленные различия могут быть обусловлены особенностями генетической предрасположенности, состава тела, распределения жировой ткани, образа жизни и

выраженностью так называемого феномена «худой снаружи-толстый внутри» (thin-fat phenotype), свойственного представителям азиатских популяций [119, 147]. Этот феномен определяется сочетанием относительно невысокого ИМТ с избыточным накоплением висцеральной жировой ткани, что способствует более раннему развитию инсулинорезистентности, секреторной дисфункции β-клеток и СД 2 [112]. Полученные данные свидетельствуют о том, что этнические особенности оказывают существенное влияние на клинико-патофизиологическую структуру СД 2 и должны учитываться при разработке и интерпретации моделей фенотипической стратификации пациентов.

Несмотря на широкое применение кластерного анализа для фенотипической стратификации пациентов с СД 2, данный подход имеет ряд ограничений. Прежде всего результаты кластеризации зависят от выбора используемого алгоритма и набора включенных в анализ переменных. Это может приводить к различиям в структуре выделяемых подтипов даже при анализе сходных по характеристикам выборок. Кроме того, принадлежность пациента к определенному кластеру не является строго фиксированной и может изменяться по мере прогрессирования заболевания и под влиянием терапии. Использование многомерных статистических методов требует специализированного программного обеспечения и не всегда может быть легко интегрировано в клиническую практику [118].

С учетом многообразия патогенетических механизмов СД 2, ключевыми звеньями, определяющими развитие и прогрессирование заболевания, остаются инсулинорезистентность и дисфункция β-клеток поджелудочной железы [115]. Опираясь на представления о ведущей роли указанных патофизиологических путей, ряд исследователей предлагают упрощенные алгоритмы стратификации, построенные на оценке инсулинорезистентности и функционального состояния β-клеток поджелудочной железы [50, 115]. Наиболее широко для этой цели используются расчетные показатели HOMA-IR и HOMA-%β или их модифицированные варианты [86, 122, 149].

В исследовании Stidsen и соавт., выполненном в рамках датской национальной когорты DD2 (Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes),

для фенотипической стратификации пациентов с СД 2 применялись показатели HOMA2-%S и HOMA2-%B, рассчитываемые по усовершенствованной модели HOMA2 с учетом уровня глюкозы и С-пептида [115, 149]. В качестве пороговых значений использовали медианы показателей HOMA2-%S и HOMA2-%B, определенные в контрольной группе лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. Значения HOMA2-%S выше медианы интерпретировались как сохраненная чувствительность к инсулину, а ниже медианы – как наличие инсулинорезистентности. Аналогично значения HOMA2-%B выше медианы свидетельствовали о сохранной функциональной активности β-клеток, тогда как показатели ниже медианы указывали на ее снижение. На основании сочетания значений этих двух параметров пациенты были распределены на три фенотипа СД 2. К инсулиндефицитному фенотипу относили пациентов с сохранной чувствительностью к инсулину и сниженной функцией β-клеток, к гиперинсулинемическому фенотипу – пациентов с инсулинорезистентностью и сохранной или повышенной секреторной функцией β-клеток. Пациенты, у которых одновременно выявлялись инсулинорезистентность и снижение функциональной активности β-клеток, были отнесены к классическому фенотипу СД 2. Классический фенотип встречался наиболее часто (63,1%), гиперинсулинемический – у 27,2%, а инсулиндефицитный – у 9,7% обследованных. Инсулиндефицитный фенотип характеризовался меньшей ОТ (медиана 92 см) и более низким ИМТ (25,6 кг/м²), тогда как гиперинсулинемический фенотип отличался наиболее выраженным абдоминальным ожирением (ОТ 112 см, ИМТ 33,0 кг/м²) и более высокой распространенностью ССЗ (25,5% против 20,5% в классическом фенотипе). У пациентов классического фенотипа было сочетание инсулинорезистентности и сниженной функции β-клеток, при этом отмечались наиболее высокие показатели гликемии, что, по мнению авторов, отражало суммарное влияние двух ведущих патогенетических механизмов СД 2. Авторы показали, что сочетанная оценка показателей HOMA2-%S и HOMA2-%B позволяет выделять патофизиологически обоснованные и клинически значимые подтипы СД 2 без применения сложных статистических методов [115].

В другом исследовании, проведенном на индийской популяции, было проведено прямое сравнение двух подходов к стратификации пациентов с СД 2: кластерного анализа и патофизиологического фенотипирования на основе показателей HOMA. Исследование имело ретроспективный характер и включало 281 пациента с недавно диагностированным СД 2 (длительность заболевания менее 2 лет), участвовавших в годичной онлайн-программе интенсивной модификации образа жизни. Для фенотипической стратификации рассчитывали показатели HOMA2-%S и HOMA2-%B по уровню глюкозы и С-пептида натощак. В качестве пороговых значений использовали медианы, полученные в индийской популяции лиц без СД: HOMA2-%S – 53,9 и HOMA2-%B – 50. На основании сочетания показателей чувствительности к инсулину и функциональной активности β-клеток были выделены четыре фенотипических варианта СД 2. Гиперинсулинемический фенотип характеризовался сниженной инсулиночувствительностью при высокой функциональной активности β-клеток, инсулиндефицитный – высокой чувствительностью к инсулину в сочетании со сниженной функцией β-клеток, классический – одновременным снижением обоих показателей. Отдельную группу составил обозначенный авторами «начальный» фенотип, для которого были характерны высокая чувствительность к инсулину и высокая функциональная активность β-клеток [50].

Для кластерного анализа авторы использовали метод k-средних с включением пяти переменных, применявшихся в оригинальной работе Ahlqvist и соавт.: возраста на момент диагностики СД 2, ИМТ, уровня HbA1c, показателей HOMA2-IR и HOMA2-%B. Оптимальное число кластеров определяли с использованием метода силуэта. По результатам анализа было идентифицировано 3 кластера СД 2, соответствующие по характеристикам ранее названным фенотипам SIDD, SIRD и MOD. При дополнительной попытке воспроизведения оригинальной шведской классификации с принудительным заданием четырех кластеров были идентифицированы SIDD, SIRD и MOD, однако вместо кластера MARD был выделен дополнительный подтип, сочетающий инсулинорезистентность и дисфункцию β-клеток (combined insulin-resistant and

deficient diabetes (CIRDD)), ранее описанный в индийской популяции. Однако авторы отмечали, что при статистически оптимальной кластеризации этот подтип не формировал самостоятельную устойчивую группу и объединялся с кластерами MOD и SIRD. Таким образом, трехкластерная модель рассматривалась как наиболее статистически обоснованная и предпочтительная для анализа данной выборки.

При сравнении патофизиологического фенотипирования на основе показателей HOMA с кластерным анализом было показано, что выделенные фенотипы в значительной степени соответствовали классическим подтипам СД 2. Так, 92,1% пациентов кластера SIRD относились к гиперинсулинемическому фенотипу, тогда как большинство пациентов кластера SIDD соответствовали инсулиндефицитному и классическому фенотипам. Почти половина пациентов кластера MOD (45,9%) была отнесена к «начальному фенотипу», характеризующемуся наименее выраженными метаболическими нарушениями. При этом наиболее высокая частота ремиссии СД 2 через 1 год интенсивного вмешательства наблюдалась у пациентов с «начальным фенотипом» и у пациентов кластера MOD, тогда как у лиц с выраженной дисфункцией β-клеток или инсулинорезистентностью частота ремиссии была ниже. Авторы показали, что оба подхода отражают одни и те же фундаментальные патофизиологические механизмы, определяющие гетерогенность пациентов с СД 2, и позволяют выделять клинически значимые подгруппы. Однако несмотря на то, что фенотипирование на основе индексов HOMA продемонстрировало хорошее соответствие кластерной классификации, представляя доступный инструмент для клинической практики, кластерный анализ показал некоторые преимущества:

1. Кластеризация учитывала не только степень инсулинорезистентности и функцию β-клеток, но и возраст на момент диагностики СД 2, выраженность гипергликемии и степень ожирения, что обеспечивало более комплексную характеристику клинико-метаболического профиля пациентов.

2. Кластерный анализ позволил отнести пациентов с так называемым «начальным фенотипом» к клинически интерпретируемому кластеру MOD. При

этом фенотипирование на основе показателей HOMA выделяло этих пациентов в отдельную категорию, не имеющую прямого аналога в классической кластерной классификации. По мнению авторов, кластеризация лучше отражала место этой группы в общей структуре подтипов СД 2 и обеспечивала более клинически обоснованную классификацию [50].

Идея о том, что клинико-патофизиологическая неоднородность СД 2 может быть сведена к трем основным вариантам, отражающим преобладание инсулинорезистентности, нарушения функциональной активности β-клеток или их сочетания, получила дальнейшее концептуальное развитие в статье Jagannathan и соавт., опубликованной в журнале Lancet Diabetes&Endocrinology в 2025 году. Авторы отмечают, что, несмотря на убедительную воспроизводимость кластерной классификации Ahlqvist и соавт. в многочисленных независимых когортах, большинство выделяемых подтипов фактически представляют различные комбинации двух ключевых патофизиологических процессов – инсулинорезистентности и дисфункции β-клеток поджелудочной железы. На основании этого была предложена упрощенная и клинически применимая классификация, включающая три основных подтипа: тип 2A (инсулинорезистентный), тип 2B (инсулиндефицитный) и тип 2AB (смешанный вариант с умеренно выраженными признаками обоих механизмов). Согласно данной концепции, кластер SIRD соответствует подтипу 2A, SIDD – типу 2B, MOD – типу 2AB [93]. Таким образом, классические кластеры классификации Ahlqvist и соавт. могут быть интерпретированы в рамках трех фундаментальных патофизиологических вариантов СД 2, что отражает оптимальный баланс между клинической обоснованностью и возможностью применения в рутинной практике.

Стоит отметить, что исследования, посвященные фенотипической стратификации СД 2 в Российской Федерации, до настоящего времени представлены ограниченным числом работ. Большинство исследований в данном направлении выполнены группой авторов И.А. Бондарь и О.Ю. Шабельниковой, изучавшей подтипы СД 2 преимущественно в региональной популяции Новосибирской области. Одной из первых отечественных работ стала их статья

«Кластеры сахарного диабета 2 типа в Новосибирской области», опубликованная в журнале «Сахарный диабет» в 2023 году. В исследование были включены 2805 пациентов с СД 2 в возрасте 44-70 лет и средней длительностью заболевания 7,84±6,53 года. Фенотипическая стратификация проводилась с применением кластерного анализа методом k-средних на основании пяти параметров: уровня HbA1c, возраста при установлении диагноза, ИМТ, концентрации С-пептида и пола. По результатам анализа были сформированы три группы пациентов: с сохранной (35,7%), повышенной (15,4%) и сниженной (48,8%) функцией β-клеток. Выделенные кластеры характеризовались различиями в клинических особенностях и применяемой сахароснижающей терапии. Наибольшая частота микрососудистых осложнений отмечалась в кластере со сниженной функцией β-клеток, однако различия не достигали статистической значимости. В то же время для пациентов с повышенной функцией β-клеток было характерно более раннее развитие диабетической ретинопатии, нефропатии и полинейропатии [4]. При анализе когорты пациентов с СД 2, не получавших инсулинотерапию, были воспроизведены три кластера, различавшиеся по клиническим характеристикам и профилю осложнений [5]. В одном из исследований авторы применили патофизиологический подход, предусматривающий распределение пациентов на три фенотипа (инсулинопенический, классический и инсулинорезистентный) на основании уровня С-пептида и индекса HOMA-IR. Выделенные группы различались по частоте отдельных микрососудистых осложнений: при инсулинопеническом фенотипе чаще регистрировалась полинейропатия, тогда как при инсулинорезистентном – нефропатия [3].

Вместе с тем, исследования, посвященные изучению фенотипов впервые выявленного СД 2 в Российской Федерации не представлены.

1.4 Роль системного воспаления в фенотипической гетерогенности сахарного диабета 2 типа

В настоящее время хроническое низкоинтенсивное воспаление рассматривается как важное патогенетическое звено СД 2. Одним из ключевых факторов, поддерживающих данный процесс, является избыточное накопление висцеральной жировой ткани, сопровождающееся ее инфильтрацией макрофагами и другими иммунными клетками. В результате усиливается продукция провоспалительных цитокинов и адипокинов, включая интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1. Под действием указанных медиаторов активируются внутриклеточные сигнальные пути JNK и NF-κB, что нарушает пострецепторную передачу сигнала от рецептора инсулина и приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину [140]. В условиях инсулинорезистентности уменьшается утилизация глюкозы в скелетных мышцах и жировой ткани, а также усиливается продукция глюкозы печенью, что способствует развитию гипергликемии. На ранних этапах заболевания β-клетки поджелудочной железы компенсаторно увеличивают секрецию инсулина. Однако длительное воздействие гипергликемии, повышенных концентраций свободных жирных кислот и воспалительных цитокинов приводит к активации макрофагов в островках Лангерганса и усилению продукции интерлейкина-1β. Это сопровождается развитием оксидативного стресса, апоптозом β-клеток и постепенным снижением их секреторной функции, формируя порочный круг [116, 140].

С-реактивный белок (СРБ) представляет собой один из наиболее изученных и широко используемых биомаркеров системного воспаления. Он относится к белкам острой фазы врожденного иммунитета и синтезируется преимущественно гепатоцитами под воздействием провоспалительных цитокинов, главным образом интерлейкина-6. В физиологических условиях концентрация СРБ в крови минимальна, однако при активации воспалительного процесса его синтез быстро возрастает, а уровень в плазме отражает интенсивность воспалительной реакции.

Особый интерес представляет высокочувствительный метод определения СРБ (вчСРБ), который позволяет количественно оценивать очень низкие концентрации, характерные для хронического низкоинтенсивного воспаления. Благодаря высокой аналитической чувствительности, стабильности показателя и отсутствию выраженных суточных колебаний, вчСРБ рассматривается как надежный и доступный интегральный маркер субклинического воспаления [128].

Установлено, что умеренное повышение уровня СРБ тесно связано с ожирением, инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом и СД 2. В метаанализе, включавшем 22 проспективные когорты и более 40 тысяч участников, показано, что повышение концентрации СРБ ассоциировано с достоверным увеличением риска развития СД 2 [92].

Клиническое значение вчСРБ выходит за рамки оценки воспаления. Многочисленные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что повышение его уровня независимо связано с риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), включая инфаркт миокарда, инсульт и сердечно-сосудистую смертность. Это объясняется тем, что хроническое воспаление играет центральную роль на всех этапах атерогенеза – от эндотелиальной дисфункции и накопления липидов в сосудистой стенке до дестабилизации атеросклеротической бляшки и тромбообразования [128]. При этом установлено, что концентрация вчСРБ менее 1 мг/л соответствует низкому уровню сердечно-сосудистого риска, значения от 1 до 3 мг/л – умеренному риску, а уровень более 3 мг/л рассматривается как маркер высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [101].

У пациентов с СД 2 определение вчСРБ имеет особое значение, поскольку позволяет оценить выраженность хронического субклинического воспаления, тесно связанного с висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью и повышенным сердечно-сосудистым риском [84, 128, 140].

В исследовании Jeong и соавт. была проведена оценка взаимосвязи инсулинорезистентности и уровня вчСРБ с метаболическими нарушениями у пациентов с СД 2. В анализ были включены 3758 пациентов с СД 2, наблюдавшихся

в Республике Корея в период с 2012 по 2021 гг. Авторы оценивали широкий спектр клинико-лабораторных показателей, включая антропометрические параметры, толщину висцерального жира, показатели углеводного и липидного обмена, HOMA-IR, HOMA-β, уровень вчСРБ, альбуминурию и толщину комплекса интима–медиа сонных артерий. Пациенты были разделены на тертили по уровню вчСРБ: 0,00-0,49 мг/л, 0,50-1,21 мг/л и ≥1,22 мг/л. По мере увеличения концентрации вчСРБ отмечалось последовательное возрастание частоты МАЖБП, метаболического синдрома и альбуминурии, при этом результаты логистического регрессионного анализа подтвердили, что высокий уровень вчСРБ ассоциирован с более высокими шансами наличия указанных метаболических нарушений. Авторы показали, что выраженная инсулинорезистентность и повышение уровня вчСРБ связаны с более неблагоприятными клинико-метаболическими характеристиками, а совместная оценка этих показателей может быть полезной для выявления пациентов с высоким кардиометаболическим риском [37].

В последние годы появились исследования, в которых уровни маркеров воспаления анализировались в контексте фенотипической гетерогенности СД 2. В работе Herder и соавт., выполненной в рамках Немецкого исследования сахарного диабета (German Diabetes Study), сравнивался профиль различных воспалительных биомаркеров между подтипами диабета по классификации Ahlqvist и соавт. В анализ были включены 414 пациентов с недавно диагностированным диабетом, у которых определяли 74 показателя воспаления. Были выявлены статистически значимые различия по 23 биомаркерам между выделенными подгруппами. Наиболее высокие уровни воспалительных биомаркеров отмечались у пациентов с тяжелым инсулинорезистентным диабетом (SIRD), тогда как наиболее низкие – при тяжелом инсулиндефицитном диабете (SIDD). После корректировки на возраст, ИМТ и другие параметры кластеризации независимые различия сохранялись для интерлейкина-6, EN-RAGE и каспазы-8 [62]. Результаты данного исследования продемонстрировали важную роль воспалительных механизмов в формировании гетерогенности СД 2.

1.5 Роль генетических факторов в гетерогенности сахарного диабета 2 типа

СД 2 представляет собой мультифакторное заболевание, развивающееся в результате сложного взаимодействия генетических факторов и факторов внешней среды, включая особенности питания, уровень физической активности и другие компоненты образа жизни. В настоящее время накоплены убедительные данные, свидетельствующие о существенном вкладе генетической предрасположенности в развитие заболевания, который, по отдельным оценкам, может достигать 70% [82].

Одним из важнейших результатов молекулярной генетики стало выявление и изучение однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) – наиболее распространенного типа генетической изменчивости человека, на долю которого приходится около 90% всех изменений. ОНП представляют собой варианты последовательности ДНК, возникающие вследствие замены одного нуклеотида в определенной позиции генома. Будучи эволюционно стабильными и наследуемыми, ОНП могут изменять структуру и функцию кодируемых белков, влиять на уровень экспрессии генов и, как следствие, определять межиндивидуальные различия в фенотипе и предрасположенности к заболеваниям, включая СД 2 [16, 38].

Значительный прогресс в изучении генетической структуры СД 2 был достигнут благодаря внедрению полногеномных ассоциативных исследований (genome-wide association studies – GWAS) [41]. Метод GWAS основан на одновременном анализе большого числа генетических вариантов по всему геному с использованием высокопроизводительных молекулярно-генетических технологий [99]. Полногеномные ассоциативные исследования выявили более 500 локусов генетического риска, по-разному связанных с клиническими характеристиками СД 2. Такое разнообразие ассоциаций отражает сложную и многофакторную генетическую архитектуру заболевания. В связи с этим особую актуальность приобретают исследования, направленные не только на выявление ассоциаций полиморфизмов генов с риском развития СД 2, но и на изучение их

связи с отдельными фенотипами. Такой подход позволяет уточнить молекулярные механизмы формирования различных клинических вариантов СД 2 и создает научную основу для разработки методов персонализированного прогнозирования, профилактики и лечения [6, 63, 75, 105].

Ключевые биологические процессы, определяющие развитие СД 2, включают дисфункцию β-клеток и инсулинорезистентность, в связи с чем наибольший интерес направлен на изучение полиморфизмов генов, ассоциированных именно с этими ведущими патогенетическими механизмами.

Ниже представлена характеристика генов, наиболее устойчиво ассоциированных с СД 2 по данным полногеномных исследований [75, 85].

1.5.1 Полиморфизм rs77464186 гена *ARAP1*

Ген ArfGAP-белка с доменом RhoGAP, анкириновыми повторами и PH-доменом 1 (*ARAP1)* расположен в составе локуса ARAP1/STARD10 на хромосоме 11q13.4 и кодирует одноименный белок, который участвует в регуляции внутриклеточного транспорта и организации актинового цитоскелета – процессах, необходимых для перемещения и экзоцитоза инсулиновых гранул. Однако современные данные свидетельствуют о том, что функциональный эффект данного локуса реализуется преимущественно через соседний ген *STARD10*, кодирующий липид-транспортный белок, играющий важную роль в созревании секреторных гранул, процессинге проинсулина и глюкозо-стимулированной секреции инсулина [25, 59].

Полиморфизм rs77464186 представляет собой регуляторный вариант, влияющий на экспрессию генов локуса ARAP1/STARD10 в β-клетках поджелудочной железы. Изменение активности данного локуса сопровождается нарушением созревания инсулиновых гранул и снижением эффективности секреции инсулина, что способствует формированию дисфункции β-клеток и развитию СД 2 [100].

1.5.2 Полиморфизм rs5215 гена *KCNJ11*

Ген *KCNJ11*, расположенный в области 11p15.1, кодирует белок Kir6.2 – субъединицу АТФ-чувствительного калиевого канала β-клеток поджелудочной железы. Функционируя в составе комплекса с регуляторной субъединицей SUR1, Kir6.2 участвует в сопряжении энергетического состояния клетки с процессом секреции инсулина. При повышении концентрации глюкозы увеличивается уровень АТФ, что приводит к закрытию АТФ-зависимого калиевого канала, деполяризации мембраны β-клетки, открытию потенциалзависимых кальциевых каналов и последующему высвобождению инсулина.

Полиморфизм rs5215 представляет собой несинонимичный вариант в гене *KCNJ11*, который приводит к замене валина на изолейцин в положении 337 белка Kir6.2 (Val337Ile, V337I). Данный вариант может изменять функциональные свойства АТФ-зависимого калиевого канала и снижать чувствительность β-клеток к колебаниям внутриклеточного уровня АТФ, способствуя нарушению глюкозо-стимулированной секреции инсулина и развитию гипергликемии [97, 126].

1.5.3 Полиморфизм rs13266634 гена *SLC30A8*

Ген *SLC30A8*, локализованный в области 8q24.11, кодирует белок ZnT8 – специализированный мембранный транспортер цинка, преимущественно экспрессируемый в β-клетках поджелудочной железы. Перенос ионов цинка в секреторные гранулы, осуществляемый ZnT8, имеет важное значение для правильной упаковки инсулина, формирования его гексамерных комплексов, кристаллизации и последующего хранения. ZnT8 также вовлечен в процессы созревания секреторных гранул, конверсии проинсулина в инсулин и регуляции глюкозо-стимулированной секреции инсулина [52, 58].

Одним из наиболее изученных полиморфизмов данного гена является rs13266634, представляющий собой миссенс-вариант, обусловленный заменой цитозина на тимин (C>T). Функциональное значение этого варианта гена связано с

изменением активности ZnT8 и транспорта ионов цинка в секреторные гранулы β-клеток поджелудочной железы. Носительство аллеля C ассоциируется со снижением раннего инсулинового ответа на нагрузку глюкозой, менее эффективной конверсией проинсулина в инсулин, повышением уровня проинсулина и ухудшением секреторной функции β-клеток [11, 36, 38, 58, 103].

1.5.4 Полиморфизм rs10406431 гена *EML2*

Ген *EML2* расположен на длинном плече 19-й хромосомы в области 19q13.32 и кодирует микротрубочко-ассоциированный белок семейства EML (echinoderm microtubule-associated protein-like). Основная функция этого белка связана с поддержанием структуры и динамики микротрубочкового цитоскелета, играющего важную роль в клеточном делении и нормальном функционировании клетки [65].

Полиморфизм rs10406431 гена *EML2* является одним из генетических вариантов, представляющих значительный интерес. В крупных полногеномных ассоциативных исследованиях была установлена достоверная связь данного полиморфизма с повышенным риском развития СД 2 [75, 105]. В последующих исследованиях, посвященных патофизиологической кластеризации генетических вариантов СД 2 на основании их ассоциаций с метаболическими признаками, rs10406431 был отнесен к группе генетических детерминант, преимущественно связанных с печеночным метаболизмом и липидным обменом [75]. Однако конкретные молекулярные механизмы, посредством которых rs10406431 влияет на метаболические процессы и риск развития СД 2, в настоящее время остаются недостаточно изученными.

1.5.5 Полиморфизм rs1558902 гена *FTO*

Ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением (*FTO)*, расположен в области 16q12.2 длинного плеча 16-й хромосомы, кодирует одноименный белок, участвующий в регуляции экспрессии генов на посттранскрипционном уровне. Его

функциональная роль связана с контролем энергетического обмена, пищевого поведения, процессов адипогенеза и поддержанием метаболического гомеостаза.

Наибольшее количество данных накоплено в отношении однонуклеотидного полиморфизма rs1558902 гена *FTO*. Он не изменяет аминокислотную последовательность белка, но находится в тесном сцеплении с функциональными вариантами, влияющими на активность регуляторных элементов ДНК и экспрессию *FTO*, а также функционально связанных генов, в том числе *IRX3* и *IRX5*, участвующих в дифференцировке адипоцитов и регуляции энергетического обмена [71, 72]. Экспериментальные исследования показали, что неблагоприятные варианты данного локуса способствуют смещению дифференцировки адипоцитов в сторону белой жировой ткани, характеризующейся более выраженным накоплением липидов и снижением митохондриального термогенеза [72].

Носительство аллеля A полиморфизма rs1558902 ассоциируется с повышенным аппетитом, накоплением жировой ткани и увеличением ИМТ, что может способствовать развитию инсулинорезистентности и СД 2 [34, 71, 75, 76].

1.5.6 Полиморфизм rs1260326 гена *GCKR*

Ген регуляторного белка глюкокиназы GKRP (glucokinase regulatory protein) (*GCKR)* локализован в области 2p23.3 короткого плеча 2-й хромосомы. Кодируемый им белок участвует в регуляции активности глюкокиназы – ключевого фермента печени, обеспечивающего фосфорилирование глюкозы и ее дальнейшее использование в процессах гликолиза, синтеза гликогена и липогенеза. При низкой концентрации глюкозы GKRP связывает глюкокиназу и удерживает ее в неактивном состоянии, преимущественно в ядре гепатоцита; при повышении уровня глюкозы после приема пищи глюкокиназа высвобождается, перемещается в цитоплазму и активирует утилизацию глюкозы печенью [32].

Широко изученным функциональным вариантом гена *GCKR* является полиморфизм rs1260326, который приводит к замене пролина на лейцин в положении 446 регуляторного белка глюкокиназы (Pro446Leu, P446L). Аллель C

полиморфизма rs1260326 соответствует исходному варианту белка GKRP, содержащему пролин в положении 446 (Pro446), который более эффективно связывает глюкокиназу и удерживает ее в неактивном состоянии в ядре гепатоцитов. Это ограничивает высвобождение глюкокиназы в цитоплазму, снижает ее активность и уменьшает фосфорилирование глюкозы. В результате ослабляется печеночный захват и утилизация глюкозы, замедляются процессы гликолиза и синтеза гликогена, что способствует развитию гипергликемии. Полиморфизм rs1260326 рассматривается как один из генетических маркеров нарушений углеводного обмена [38, 54, 108, 133]. По данным полногеномных ассоциативных и популяционных исследований, аллель C rs1260326 ассоциирован с более высоким уровнем глюкозы натощак и повышенным риском развития СД 2 [108, 133].

1.5.7 Полиморфизм rs2203452 гена *IRS1*

Ген *IRS1*, расположенный в области 2q36.3 длинного плеча 2-й хромосомы, кодирует белок IRS-1, который обеспечивает передачу сигнала от рецептора инсулина к основным метаболическим сигнальным каскадам, прежде всего PI3K/Akt. Активация IRS-1 необходима для транспорта глюкозы в клетки, синтеза гликогена, регуляции липидного обмена и подавления глюконеогенеза в печени [77, 141].

В числе генетических вариантов локуса *IRS1*, изучаемых в контексте СД 2, рассматривается полиморфизм rs2203452. Вариабельность данного локуса может сопровождаться снижением эффективности передачи инсулинового сигнала через IRS-1, уменьшением утилизации глюкозы в скелетных мышцах и жировой ткани и развитием компенсаторной гиперинсулинемии. Ассоциации локуса *IRS1* с инсулинорезистентностью, особенностями распределения жировой ткани и риском развития СД 2 неоднократно подтверждались в генетических исследованиях [70, 75, 77, 78].

1.5.8 Полиморфизм rs6567160 гена *MC4R*

Ген рецептора меланокортина 4 типа (*MC4R)* локализован на длинном плече 18-й хромосомы в области 18q21.32. Данный рецептор играет центральную роль в регуляции энергетического гомеостаза, контролируя чувство насыщения, аппетит и расход энергии. Активация MC4R α-меланоцитстимулирующим гормоном приводит к снижению потребления пищи и увеличению энергетических затрат [69, 137].

Нарушение функции MC4R является одним из наиболее хорошо изученных молекулярных механизмов развития ожирения. Редкие инактивирующие мутации данного гена рассматриваются как наиболее частая моногенная причина ожирения у человека [69], а распространенные генетические варианты в области *MC4R* ассоциированы с увеличением ИМТ и повышенным риском избыточного накопления жировой ткани [49].

Среди генетических вариантов локуса *MC4R*, связанных с регуляцией массы тела, особый интерес представляет полиморфизм rs6567160. Показано, что носительство аллеля С данного полиморфизма ассоциируется с увеличением ИМТ. Для генетических вариантов указанного локуса предполагается влияние на функциональную активность MC4R, играющего ключевую роль в регуляции аппетита и энергетического гомеостаза. Нарушение функционирования системы MC4R может сопровождаться ослаблением сигнала насыщения, увеличением потребления пищи и снижением энергетических затрат. Совокупность этих изменений способствует формированию хронического положительного энергетического баланса и постепенному накоплению жировой ткани, что, в свою очередь, может создавать предпосылки для развития инсулинорезистентности и СД 2 [49, 56, 69, 75, 76].

1.6 Генетические маркеры различных фенотипов сахарного диабета 2 типа

Учитывая выраженную гетерогенность клинического течения СД 2, в последние годы исследовательский фокус смещается от изучения генетических факторов, связанных исключительно с риском возникновения заболевания, к анализу их роли в формировании отдельных фенотипических и патофизиологических вариантов СД 2.

Одной из ключевых работ в этом направлении стало исследование Udler и соавт., где был предложен принципиально новый подход к изучению генетических основ гетерогенности СД 2. Авторы проанализировали 94 генетических локуса, ассоциированных с СД 2, и 47 метаболических признаков, используя метод мягкой кластеризации (Bayesian nonnegative matrix factorization), который позволяет одному и тому же генетическому варианту участвовать одновременно в нескольких патофизиологических механизмах. В результате были выделены пять устойчивых генетических кластеров, отражающих различные механизмы развития заболевания: два кластера, связанные с нарушением функции β-клеток, куда в том числе входили локусы *MTNR1B, TCF7L2, SLC30A8, ARAP1*, и три кластера, характеризующие различные варианты инсулинорезистентности – обусловленные ожирением (*FTO, MC4R, NRXN3*), нарушением распределения жировой ткани по типу липодистрофии (*PPARG, IRS1, KLF14*) и изменениями печеночного / липидного обмена (*GCKR, PNPLA3, TM6SF2*).

Для оценки клинической значимости выявленных кластеров авторы рассчитали кластер-специфические генетические шкалы риска и протестировали их в четырех независимых когортах, включавших 17365 пациентов с СД 2. Было показано, что примерно у 30% пациентов высокий генетический риск соответствовал преимущественно одному из выделенных кластеров, а отдельные генетические профили ассоциировались с ожидаемыми фенотипическими особенностями, включая выраженность ожирения, снижение секреции инсулина, изменения липидного профиля и различия в риске сердечно-сосудистых

осложнений. Было показано, что генетические варианты, ассоциированные с СД 2, могут быть сгруппированы в биологически обоснованные патофизиологические механизмы, отражающие различные подтипы заболевания [143].

Аналогичный подход был использован Mahajan и соавт., которые на основе сводных статистических данных полногеномных исследований провели кластерный анализ 94 генетических вариантов, ассоциированных с СД 2, для выявления характерных взаимосвязей с различными метаболическими признаками. В результате были выделены три основных патофизиологических категории. Первая группа включала 9 генетических вариантов, тесно связанных с повышением ИМТ и дислипидемией. Вторая объединяла 39 вариантов, ассоциированных преимущественно с нарушением секреции инсулина, тогда как третья группа включала 23 варианта, связанные с нарушением действия инсулина [121].

Тем не менее, несмотря на значительный прогресс в изучении генетических детерминант фенотипической гетерогенности СД 2, данные о роли отдельных полиморфизмов генов в формировании различных вариантов заболевания остаются немногочисленными. Большинство работ выполнено в зарубежных популяциях, тогда как известно, что характер генетических ассоциаций может существенно различаться в зависимости от этнической принадлежности, что требует проведения исследований на различных этнических группах с СД 2.

В Российской Федерации исследования, посвященные изучению связи полиморфизмов генов с различными фенотипами СД 2, ограничены. Большинство отечественных работ посвящено анализу ассоциаций отдельных генетических вариантов с риском развития заболевания, осложнениями или ответом на терапию.

1.7 Роль фенотипической гетерогенности сахарного диабета 2 типа в прогнозировании гликемического контроля

На сегодняшний день установлено, что раннее достижение целевых показателей углеводного обмена имеет принципиальное значение, поскольку гипергликемия уже на начальных этапах СД 2 способствует формированию микро-

и макрососудистых осложнений. В исследовании UKPDS у пациентов с впервые выявленным СД 2 интенсивный контроль гликемии снижал риск микрососудистых осложнений, а при последующем 10-летнем наблюдении этот эффект сохранялся; кроме того, было выявлено снижение риска инфаркта миокарда и общей смертности [24].

Несмотря на наличие широкого спектра сахароснижающих препаратов, около 50% пациентов не достигают целевых значений HbA1c [9, 27, 28]. Это свидетельствует о том, что эффективность лечения определяется не только выбором и интенсивностью сахароснижающей терапии, но и в значительной степени зависит от исходных патофизиологических особенностей СД 2. В ряде исследований было показано, что достижение терапевтических целей существенно зависит от фенотипического варианта СД 2, в частности, худшие показатели гликемического контроля чаще наблюдались у пациентов с инсулиндефицитным фенотипом, а в отдельных работах – и при инсулинорезистентном фенотипе [50, 90]. В связи с этим особую актуальность приобретает разработка универсальных и клинически доступных методов, позволяющих уже на ранних этапах СД 2 прогнозировать вероятность достижения целевых показателей гликемии. Важно, чтобы такие методы основывались на параметрах, отражающих ключевые патогенетические механизмы заболевания – степень инсулинорезистентности, функциональное состояние β-клеток поджелудочной железы, выраженность ожирения и других метаболических нарушений, лежащих в основе формирования различных фенотипических вариантов СД 2.

1.8 Заключение

Сахарный диабет 2 типа представляет собой клинически и патогенетически гетерогенное заболевание, в основе которого лежат различные сочетания ведущих механизмов – инсулинорезистентности и дисфункции β-клеток поджелудочной железы. Преобладание тех или иных патофизиологических процессов определяет формирование фенотипических вариантов, отличающихся специфическим

клинико-метаболическим профилем, риском развития осложнений и возможностью достижения гликемического контроля. В последние годы предложены различные подходы к фенотипической стратификации пациентов, основанные как на сложных алгоритмах, так и на использовании доступных клинико-метаболических показателей. Однако единые критерии выделения фенотипических вариантов СД 2 до настоящего времени не разработаны, а воспроизводимость существующих классификаций в различных популяциях остается предметом активного изучения, что требует дальнейших исследований в этом направлении.

Существенный вклад в понимание механизмов гетерогенности СД 2 вносят генетические исследования. Установлено, что полиморфные варианты генов не только определяют предрасположенность к развитию СД 2, но и могут быть связаны с конкретными патофизиологическими подтипами заболевания. Вместе с тем роль отдельных генетических полиморфизмов в формировании фенотипов СД 2 остается недостаточно изученной и может зависеть от особенностей исследуемой популяции, при этом в Российской Федерации подобные исследования ограничены. Это определяет актуальность поиска и изучения молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с различными фенотипами диабета, для более глубокого понимания механизмов его гетерогенности и разработки персонализированных подходов к прогнозированию течения СД 2.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект исследования

Объектом исследования были пациенты с сахарным диабетом 2 типа. Работа выполнена в ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России на кафедре эндокринологии. Исследование проводилось на базе ГАУЗ «Городская поликлиника № 18» г. Казани (главный врач – Мансурова Р. Г.) в период с 2023 по 2025 гг. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 10 от 21 ноября 2023 г.) и проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей». Все обследованные подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

2.2 Общая характеристика группы исследования

Формирование выборки осуществлялось среди пациентов, обратившихся за специализированной медицинской помощью в эндокринологический кабинет ГАУЗ «Городская поликлиника №18» в связи впервые или ранее установленным диагнозом СД 2. Все пациенты на момент включения в исследование имели установленный диагноз СД 2 в соответствии с диагностическими критериями СД: уровень глюкозы венозной плазмы натощак ≥7,0 ммоль/л, установленный дважды, либо уровень глюкозы венозной плазмы ≥11,1 ммоль/л, определенный при случайном измерении, в сочетании с клиническими симптомами гипергликемии, либо уровень глюкозы венозной плазмы натощак ≥7,0 ммоль/л и значение HbA1c≥6,5 % [1]. Верификация 2 типа сахарного диабета проводилась с учетом клинических особенностей течения заболевания, данных семейного и индивидуального анамнеза, показателей гликемии, HbA1c на момент диагностики

заболевания, а также уровней инсулина и С-пептида, определенных на раннем этапе СД 2.

Формирование исследуемой группы осуществлялось на основании соответствия пациентов установленным критериям включения и отсутствии критериев исключения.

Критерии включения:

- диагностированный впервые СД 2 типа;
- длительность СД 2 типа не более 6 месяцев от момента постановки диагноза;
- отсутствие приема сахароснижающих препаратов или прием только метформина на момент включения в исследование;
- возраст участников на момент включения в исследование ≥18 лет;
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- нарушение толерантности к глюкозе и нарушенная гликемия натощак;
- СД 1 типа и другие специфические типы СД, а также наличие клинических признаков, свидетельствующих в пользу иной (не связанной с СД 2 типа) этиологии заболевания, включая аутоиммунные и моногенные формы;
- прием других сахароснижающих препаратов, кроме метформина;
- инсулинотерапия на момент включения в исследование;
- тяжелые формы печеночной и почечной недостаточности;
- инфаркт миокарда, коронарное вмешательство, инсульт, перенесенные в течение 3-х месяцев, предшествующих включению в исследование;
- любые острые воспалительные заболевания;
- алкогольная, наркотическая зависимость;
- наличие психических заболеваний;
- беременность и лактация у женщин;
- прием препаратов, оказывающих влияние на углеводный обмен;
- отказ пациента от участия в исследовании.

В исследование было включено 211 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, из них 79 (37,4%) мужчин и 132 (62,6%) женщины. Медиана возраста – 60,0 [51,00; 68,00] лет. Исследуемая когорта была этнически однородной: все пациенты относились к европеоидной расе, являлись представителями российской популяции и проживали на территории г. Казань (по данным индивидуального опроса).

Длительность СД 2 типа составила 2,0 [0,0; 3,0] месяца. Распределение пациентов по длительности заболевания представлена на рисунке 1.

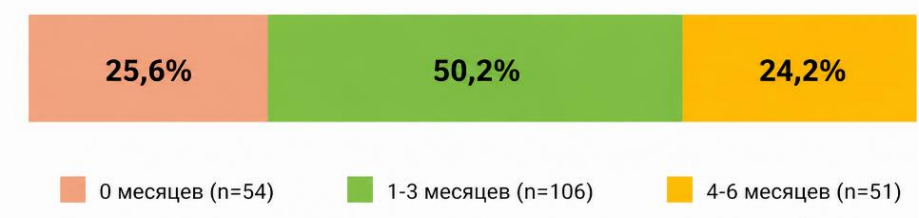


Рисунок 1 – Распределение пациентов с СД 2 типа по длительности заболевания

В исследуемой выборке преобладали лица с избыточной массой тела (31,8%) и ожирением 1 степени (33,6%). Более чем у половины пациентов выявлялась отягощенная наследственность по СД 2 типа (54%). Отмечалась высокая распространенность коморбидной патологии, включая АГ (87,2%), дислипидемию (91,5%) и ХБП (32,7%), а также значимая доля АССЗ (28%) (таблица 2). В структуре ХБП наибольшая доля пациентов приходилась на стадию С3а (44,9%) и С2 (39,1%) (n=27), по уровню альбуминурии наиболее распространенной являлась категория А2 (63,8%) (рисунок 2).

Таблица 2 – Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов с СД 2 типа

Параметр	Значение (n=211)
Нормальная масса тела, n (%)	22 (10,4%)
Избыток массы тела, n (%)	67 (31,8%)
Ожирение 1 степени, n (%)	71 (33,6%)
Ожирение 2 степени, n (%)	37 (17,5%)
Ожирение 3 степени, n (%)	14 (6,6%)
ХБП, n (%)	69 (32,7%)
Артериальная гипертензия, n (%)	184 (87,2%)
ИБС, n (%)	46 (21,8%)
ИМ в анамнезе, n (%)	21 (10,0%)

Продолжение Таблицы 2

Параметр	Значение (n=211)
ОНМК в анамнезе, n (%)	20 (9,5%)
ХСН, n (%)	59 (28,0%)
Дислипидемия, n (%)	193 (91,5%)
Отягощенная наследственность по СД 2 типа, n (%)	114 (54,0%)
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	98 (46,4%)
Табакокурение, n (%)	32 (15,2%)
Злоупотребление алкоголем, n (%)	22 (10,4%)

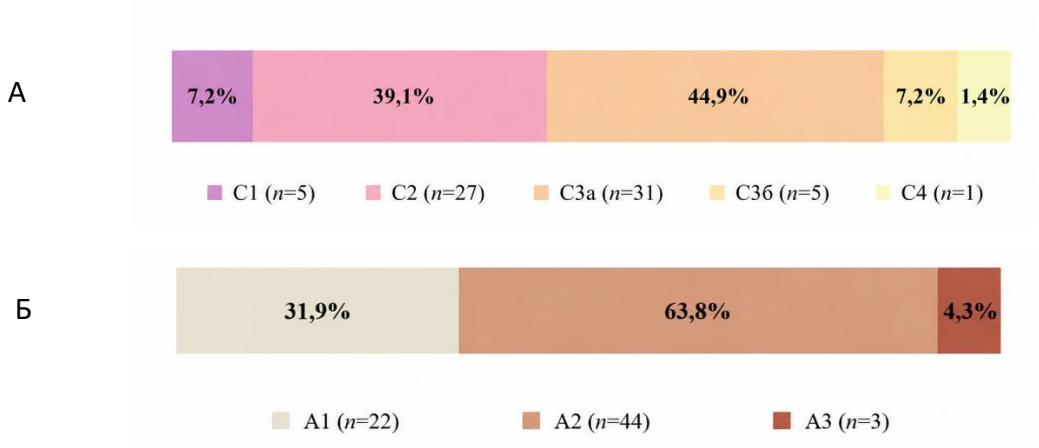


Рисунок 2 – Структура пациентов с СД 2 типа и ХБП. А. По стадии. Б. По уровню альбуминурии

Лабораторные показатели пациентов с СД 2 типа характеризовались умеренными нарушениями углеводного обмена, атерогенным липидным профилем и снижением функции почек (таблица 3).

Таблица 3 – Лабораторные параметры включенных в исследование пациентов с СД 2 типа

Показатель	Значение (n=211)
Лептин, нг/мл, Me [25;75%]	14,03 [6,48;20,40]
Адипонектин, мкг/мл, Me [25;75%]	4,71 [2,83;8,69]
Глюкоза, ммоль/л, Me [25;75%]	7,96 [7,31;8,90]
HbA1c, %, Me [25;75%]	7,00 [6,60;7,60]
Инсулин, мкЕд/мл, Me [25;75%]	13,20 [8,65;19,55]
С-пептид, пмоль/л, Me [25;75%]	820,83 [533,33;1666,65]
HOMA-IR, Me [25;75%]	4,13 [2,77;6,58]
HOMA-%β, Me [25;75%]	82,49 [39,44;131,37]
HOMA-IR (CP), Me [25;75%]	2,47 [1,24;4,57]
HOMA-islet (CP-DM), Me [25;75%]	61,07 [36,03;118,16]
вчСРБ, мг/л, Me [25;75%]	2,82 [0,95;5,01]
АЛТ, Ед/л, Me [25;75%]	23,40 [17,55;40,05]

Продолжение Таблицы 3

Показатель	Значение (n=211)
АСТ, Ед/л, Me [25;75%]	20,70 [17,40;30,00]
Общий билирубин, мкмоль/л, Me [25;75%]	10,30 [7,80;15,15]
Мочевая кислота, мкмоль/л, M±SD	406,40±105,83
Креатинин, мкмоль/л, Me [25;75%]	88,00 [78,50;100,00]
СКФ, мл/мин/1,73м^2, M±SD	72,82±18,59
Общий холестерин, ммоль/л, M±SD	5,54±1,36
ХС ЛНП, ммоль/л, Me [25;75%]	3,03 [2,60;3,74]
ХС ЛВП, ммоль/л, M±SD	1,50±0,43
Триглицериды, ммоль/л, Me [25;75%]	1,70 [1,13;2,20]

На момент включения в исследование 142 пациента получали метформин (67,3%), у 69 (32,7%) обследованных сахароснижающая терапия еще не была инициирована. Медиана продолжительности приема метформина – 4,0 [0,0;8,0] недели.

В структуре сопутствующей терапии преобладали блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) (37,4%), антагонисты кальция (32,7%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) (29,9%) и бета-адреноблокаторы (29,9%). Диуретики получали 19,9% пациентов, значительно реже применялся спиронолактон (3,3%). Гиполипидемическая терапия была представлена преимущественно статинами (34,1%), эзетимиб принимали 3,3% пациентов, фенофибрат – 1,4%.

2.3 Дизайн исследования

В соответствии с поставленной целью и задачами было проведено одноцентровое наблюдательное проспективное исследование (рисунок 3). Формирование выборки осуществлялось методом последовательного включения пациентов в соответствии с критериями включения и исключения.

Этап 1. Всем пациентам исследуемой когорты проводилось общее клиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза (длительность СД, прием сахароснижающих препаратов, данные о наследственной отягощенности по СД и ССЗ, перенесенных и сопутствующих заболеваниях, лекарственной терапии),

физикальное исследование, лабораторное обследование, молекулярно-генетическое исследование, биоимпедансный анализ состава тела.

На основании анализа амбулаторных медицинских карт дополнительно были получены сведения о перенесенных и сопутствующих заболеваниях, их давности. У пациентов с ранее установленным СД извлекались данные о показателях гликемии, HbA1c, параметрах липидного спектра (общий холестерин, ХС ЛНП, ХС ЛВП, триглицериды), СКФ, АЛТ, АСТ, общего билирубина и мочевой кислоты на момент диагностики заболевания.

Этап 2.

Фенотипирование пациентов с СД 2 типа на основании заданных критериев (по HOMA-IR, HOMA-%β, HbA1c) и методом кластерного анализа.

Этап 3.

Через 6 месяцев от момента постановки диагноза СД 2 типа осуществлялась оценка достижения целевого уровня HbA1c.



Рисунок 3 – Дизайн исследования

2.4 Методы исследования

2.4.1 Клиническое обследование

Общее клиническое исследование включало сбор жалоб, анамнеза и объективный осмотр.

При сборе анамнеза учитывались такие характеристики, как длительность СД 2 типа, сахароснижающая терапия, наследственная предрасположенность к развитию СД, сердечно-сосудистых патологий, перенесенные и сопутствующие заболевания, применяемые лекарственные препараты.

Объективное обследование проводилось с применением стандартных физикальных методов исследования по органам и системам, включая осмотр, пальпацию, перкуссию и аускультацию.

Измерение артериального давления осуществлялось на аппарате Omron M2 Basic (производитель OMRON Healthcare Co. Ltd., Китай/Япония) в соответствии с Клиническими рекомендациями [2].

К антропометрическим исследованиям относились: измерение роста стоя на стандартном медицинском ростомере с точностью до 0,5 см, определение массы тела на электронных стационарных весах напольного типа «ВМЭН-150-50 / 100-Д2-А» (Россия) с точностью до 50 грамм, измерение окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) сантиметровой лентой. Окружность талии определяли на середине расстояния между нижним краем реберной дуги и гребнем подвздошной кости по среднеподмышечной линии, окружность бедер – на уровне подвздошного гребня. На основе полученных значений производили расчет соотношения окружности талии и бедер (ОТ/ОБ), индекса массы тела по формуле ИМТ (кг/м²) = масса (кг)/рост² (м²).

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (1998), значения ИМТ в диапазоне 18,5-24,9 кг/м² расценивались как норма, при показателях 25,0-29,9 кг/м² диагностировалась избыточная масса тела, при 30,0-

34,9 кг/м² – ожирение I степени, при 35,0-39,9 кг/м² – ожирение II степени, при значениях 40,0 кг/м² и выше – ожирение III степени [15].

Абдоминальное ожирение оценивалось по окружности талии ≥94 см у мужчин и ≥80 см у женщин и/или отношению окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) ≥0,9 у мужчин и ≥0,85 у женщин [138, 148].

Артериальная гипертензия регистрировалась при наличии документально подтвержденного диагноза и/или при постоянном приеме антигипертензивных лекарственных средств. В остальных случаях при выявлении в ходе физикального обследования уровня артериального давления ≥140/90 мм. рт. ст. состояние квалифицировали как повышение артериального давления при отсутствии ранее установленного диагноза. Таким пациентам рекомендовали дальнейшее наблюдение и дополнительное обследование для уточнения диагноза [2].

Диагноз «дислипидемия» устанавливался на основании показателей липидного спектра крови с учетом пороговых значений, рекомендованных действующими Клиническими рекомендациями, а также при наличии факта получения гиполипидемической терапии [17].

Верификация ХБП, ИБС, цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) проводилась на основании данных анамнеза, медицинской документации и результатов выполненных исследований в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Хроническая болезнь почек устанавливалась в соответствии с клиническими рекомендациями «Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению» и диагностировалась при наличии признаков поражения почек, персистирующих более 3 месяцев (альбуминурия ≥30 мг/сут или повышение отношения альбумин/креатинин ≥30 мг/г, стойкие изменения мочевого осадка, нарушения электролитного обмена, изменения почек по данным лучевых методов исследования), и/или снижении СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPI [98], менее 60 мл/мин/1,73 м² и/или наличии необратимых структурных или морфологических изменений почечной

ткани [18]. Наличие ИБС, ХСН, ЦВЗ устанавливалось на основании анамнеза, осмотра и медицинской документации, в которой были зафиксированы соответствующие диагнозы, согласно диагностическим критериям [13, 14, 21].

2.4.2 Лабораторное исследование

Венозную кровь для лабораторных исследований забирали из кубитальной вены в утренние часы натощак после 8-14-часового периода голодания. Для гематологического анализа и генетических исследований использовалась цельная кровь с антикоагулянтом ЭДТА. Для выполнения биохимических и гормональных исследований с целью получения сыворотки образцы крови центрифугировали при скорости 1500 об/мин в течение 15 минут при комнатной температуре.

Исследование биохимических показателей крови и мочи, гликированного гемоглобина проводилось по стандартным методикам в клинико-диагностической лаборатории в ГАУЗ «Городская поликлиника №18».

Биохимические показатели крови исследовались с использованием автоматического биохимического анализатора Erba XL-640 (Erba Mannheim GmbH, Германия). В сыворотке крови определялись концентрации глюкозы, общего холестерина, ХС ЛНП, ХС ЛВП, триглицеридов, креатинина, мочевой кислоты, общего билирубина, АЛТ, АСТ.

Гликированный гемоглобин определяли иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Erba XL-640 (Erba Mannheim GmbH, Германия).

Верификация и стадирование ХБП проводились в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012г.), СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI [51, 67], классификацию ХБП осуществляли на основании маркеров повреждения почек и степени снижения СКФ: С1 – СКФ >90 мл/мин/1,73 м^2; С2 – СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м^2; С3А – СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м^2, С3Б – СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м^2, С4 – СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м^2, С5 – <15 мл/мин/1,73 м^2 [12, 95].

Оценка содержания альбумина и креатинина в первой утренней порции мочи проводилась на анализаторе Dirui H-100 с использованием метода сухой химии с фотометрической регистрацией с последующим расчетом соотношения альбумин/креатинин мочи (мг/ммоль). Интерпретацию результатов осуществляли на основании уровня альбуминурии: норма или незначительно повышена (А1 – <3 мг/ммоль), умеренно повышена (А2 – 3-30 мг/ммоль) и значительно повышена (А3 – >30 мг/ммоль) [98].

Содержание инсулина, С-пептида, лептина, адипонектина, вчСРБ в сыворотке крови оценивалось методом твердофазного иммуноферментного анализа на автоматическом фотометре (BioTek ELx800, США). Для определения инсулина, С-пептида, вчСРБ использовались наборы компании «ВЕКТОР-БЕСТ», для исследования лептина, адипонектина – наборы компании DRG.

Оценка инсулинорезистентности и функциональной активности β-клеток поджелудочной железы проводилась с использованием методов математического моделирования.

Индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR) вычислялся по формуле [86]:

$$\frac{\text{Глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{Инсулин натощак (мкЕд/мл)}}{22{,}5}$$

Оценка базальной секреции инсулина проводилась на основе гомеостатической модели, отражающей функциональную активность β-клеток поджелудочной железы (индекс HOMA-%β).

Индекс HOMA-%β рассчитывали в процентном выражении по формуле [86]:

$$\frac{20 \text{ х инсулин натощак (мкЕд/мл)}}{\text{Глюкоза натощак} - 3{,}5 \text{ (ммоль/л)}}$$

Кроме индексов, рассчитанных на основании уровня инсулина, дополнительно рассчитывали показатели с использованием концентрации С-пептида натощак.

Инсулинорезистентность оценивали с помощью индекса HOMA-IR (CP) по формуле [122]:

$$1{,}5 + \frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л) x С−пептид натощак (пмоль/л)}}{2800}$$

Функциональную активность β-клеток поджелудочной железы оценивали с использованием показателя HOMA-islet (CP-DM) по формуле [122]:

$$\frac{0{,}27 \text{ x С} - \text{пептид натощак (пмоль/л)}}{(\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} - 3{,}5)}$$

2.4.3 Исследование полиморфных маркеров генов-кандидатов

Молекулярно-генетическое исследование выполнялось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (заведующий – доктор медицинских наук, профессор И.И. Семина).

Исследованные полиморфные локусы представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика исследованных полиморфных локусов

Полиморфизм		Ген	Локализация
rs77464186	g.72749353A>C	*ARAP1*	11q13.4
rs5215	g.17387083C>T	*KCNJ11*	11p15.1
rs13266634	g.117172544C>T	*SLC30A8*	8q24.11
rs10406431	g.45653761A>G	*EML2*	19q13.32
rs1558902	g.53769662T>A	*FTO*	16q12.2
rs1260326	g.27508073T>C	*GCKR*	2p23.3
rs2203452	g.226230042A>G	*IRS1*	2q36.3
rs6567160	g.60161902T>C	*MC4R*	18q21.32

Выделение ДНК

В качестве биологического материала для выделения ДНК использовали венозную кровь, которую забирали натощак в объёме 10 мл в одноразовые вакуумные пластиковые пробирки Vacuette, содержащие ЭДТА. Образец дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) выделяли из лимфоцитов периферической крови с применением сорбентного метода в соответствии с

протоколом, рекомендованным производителем набора «ДНК-Сорб-В» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Оценку концентрации и степени очистки выделенной ДНК осуществляли спектрофотометрическим методом на анализаторе NanoDrop 1200 (Thermo Scientific, США). Образцы выделенной ДНК хранили при температуре -20 °С.

Полимеразная цепная реакция

Генотипирование исследуемых однонуклеотидных полиморфизмов осуществляли методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени с использованием TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным последовательностям ДНК. Реакции ПЦР проводили на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США).

Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов *ARAP1, KCNJ11, SLC30A8, EML2, FTO, GCKR, IRS1, MC4R* выполняли с использованием наборов реагентов «СибДНК» (Россия) в соответствии с инструкциями производителей (таблица 5, таблица 6).

Таблица 5 – Компоненты реакционной смеси для генов *ARAP1, KCNJ11, SLC30A8, EML2, FTO, GCKR, IRS1, MC4R*

№	Наименование	Объем на реакцию, мкл
1	Смесь А	8,0
2	Смесь В	10,0
3	Исследуемый образец (10-150 нг ДНК/мкл)	2,0
Суммарный объем		20,0

Таблица 6 – Условия амплификации для генов *ARAP1, KCNJ11, SLC30A8, EML2, FTO, GCKR, IRS1, MC4R*

Ген	Первая денатурация	52 цикла
ARAP1 rs77464186	96°С – 3 минуты	96°С – 8 секунд 60°С – 40 секунд*
KCNJ11 rs5215		96°С – 8 секунд 60°С – 40 секунд*

Продолжение Таблицы 6

Ген	Первая денатурация	52 цикла
SLC30A8 rs13266634		96°C – 8 секунд 60°C – 40 секунд*
EML2 rs10406431		96°C – 8 секунд 60°C – 40 секунд*
FTO rs1558902		96°C – 8 секунд 60°C – 40 секунд*
GCKR rs1260326		96°C – 8 секунд 60°C – 40 секунд*
IRS1 rs2203452		96°C – 8 секунд 60°C – 40 секунд*
MC4R rs6567160		96°C – 8 секунд 58°C – 40 секунд*
*Измерение флуоресцентного сигнала (канал FAM, канал HEX)		

Последующий анализ данных выполняли с применением программного обеспечения «Bio-Rad» в соответствии с инструкцией производителя. По результатам амплификации формировались амплификационные кривые, анализ которых позволял идентифицировать соответствующие варианты генотипов.

2.4.4 Инструментальные исследования

Исследование состава тела у пациентов проводили методом биоимпедансного анализа с применением прибора «АВС-02 Медасс» (Россия) и специализированного программного обеспечения. Измерения выполняли по стандартной методике с использованием одноразовых биоадгезивных электродов. В ходе исследования через тело обследуемого пропускали низкоинтенсивный переменный электрический ток на частотах 5 и 50 кГц с последующей регистрацией электрического импеданса. На основании полученных данных автоматически рассчитывались показатели состава тела, включая жировую массу (кг), долю жировой массы (%), индекс жировой массы (кг/м²), тощую массу (кг), индекс тощей массы (кг/м²), активную клеточную массу (кг), долю активной клеточной массы (%), индекс активной клеточной массы (кг/м²), скелетно-мышечную массу (кг), долю скелетно-мышечной массы (%), индекс скелетно-мышечной массы (кг/м²), внеклеточную жидкость (кг), фазовый угол.

2.4.5 Статистическая обработка данных

Для хранения и обсчета результатов исследования была создана база данных в виде электронных таблиц Microsoft Office Excel 2021. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics версии 27.0 (IBM Corp., США), программы StatTech v. 4.12.2 (разработчик – ООО «Статтех», Россия), среды для статистических вычислений R 4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественным показателям при нормальном распределении и равенстве дисперсий проводилось с использованием t-критерия Стьюдента. Для сравнения трех и более групп по количественным показателям применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях). При отклонении распределения от нормального сравнение двух групп по количественному показателю при условии равенства дисперсий выполнялось с использованием U-критерия Манна–Уитни, при отсутствии равенства дисперсий – W-критерия Бруннера–Мюнцеля. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при $n>10$), точного критерия Фишера (при $n<10$). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Холма.

Корреляции и ее сила проверялись непараметрическим методом Спирмена (r_s).

Для оценки соответствия эмпирических частот генотипов теоретическому равновесию Харди-Вайнберга использовался тест χ^2.

Для кластеризации наблюдений использовался алгоритм k-медоидов (k=3) (Zadegan et. al. (2013)), количественные кластеризующие переменные при этом подвергались стандартизации, в качестве метрики близости наблюдений использовалось Манхэттенское расстояние. Для восполнения пропущенных значений при проведении кластеризации использовался алгоритм k ближайших соседей (kNN, k=5).

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клиническая характеристика пациентов с впервые выявленным СД 2 типа

Возраст и пол являются важными биологическими факторами, оказывающими влияние на клинические проявления, метаболический профиль и характер течения СД 2. Учитывая их потенциальный вклад в формирование фенотипической неоднородности заболевания, на первом этапе исследования был проведен анализ возрастных и гендерных характеристик обследованной когорты пациентов.

3.1.1 Возрастные аспекты пациентов с впервые выявленным СД 2 типа

Анализ распределения всей когорты пациентов по возрастным категориям показал, что преобладающую долю обследованных составили лица пожилого (44%) и среднего (35%) возраста. Значительно реже встречались пациенты молодого (12%) и старческого возраста (9%) (Рисунок 4).

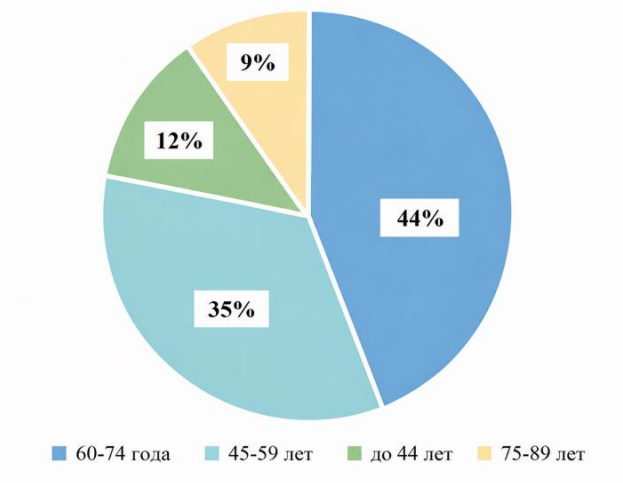


Рисунок 4 – Возрастная характеристика исследуемой выборки пациентов с впервые выявленным СД 2 типа

Изучение половозрастной структуры обследованных пациентов показало, что в наиболее молодой возрастной категории отмечалось преобладание мужчин, тогда как с увеличением возраста наблюдалось последовательное возрастание доли женщин, достигающее максимальных значений в группе лиц старческого возраста (p<0,001) (Рисунок 5).

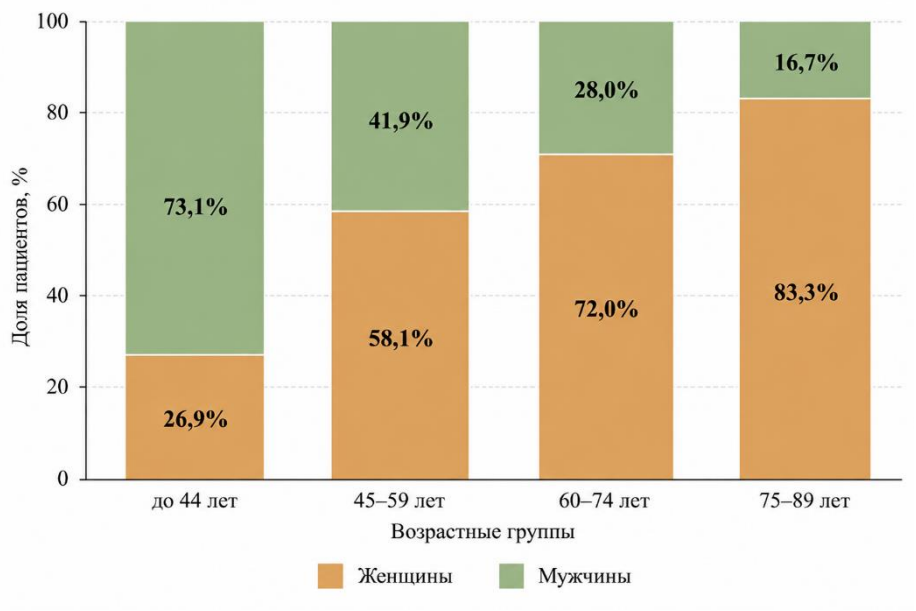


Рисунок 5 – Распределение пациентов с впервые выявленным СД 2 типа по полу в различных возрастных категориях

С увеличением возраста отмечалось возрастание частоты артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек (p<0,001) (Рисунок 6).

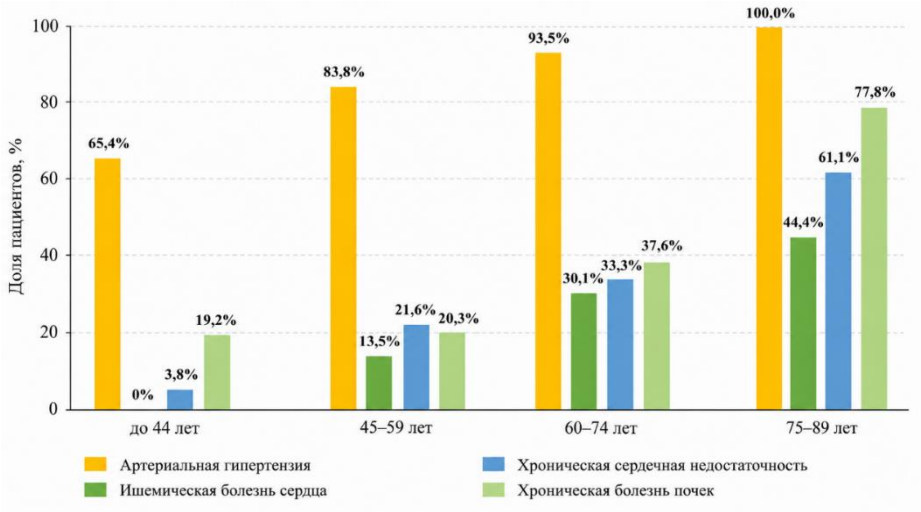


Рисунок 6 – Частота коморбидных патологий в различных возрастных категориях пациентов с впервые выявленным СД 2 типа

По мере увеличения возраста уменьшалась доля курящих (38,5%, 21,6%, 6,5%, 0%, p<0,001) и злоупотребляющих алкоголем (23,1%, 14,9%, 5,4%, 0%, p=0,014).

Антропометрические характеристики пациентов с впервые выявленным СД 2 типа в различных возрастных группах представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Антропометрические показатели в различных возрастных категориях пациентов с впервые выявленным СД 2 типа

Показатель	До 44 лет n=26	45-59 лет n=74	60-74 лет n=93	75-89 лет n=18	p
Рост, см, Me [25;75%]	174,50 [164,25;180,7]	165,50 [158,00;172,75]	161,50 [157,00;170,00]	158,50 [153,25;163,00]	**<0,001**
Вес, кг, Me [25;75%]	96,00 [79,50;114,50]	86,50 [73,25;100,00]	80,00 [71,00;94,25]	72,50 [68,50;79,25]	**<0,001**
ИМТ, кг/м², M±SD	32,46±6,82	32,29±4,69	30,81±4,70	29,17±3,96	**0,026**
Окружность талии, см, M±SD	108,23±18,86	109,04±12,08	105,80±12,57	101,94±12,32	0,161
Обхват бедер, см, M±SD	111,00±13,15	113,46±10,55	109,35±10,48	104,00±9,44	**0,010**
ОТ/ОБ, Me [25;75%]	0,97 [0,91;1,04]	0,97 [0,92;1,00]	0,96 [0,92;1,02]	0,96 [0,93;1,04]	0,851

С увеличением возраста наблюдалось последовательное уменьшение антропометрических показателей: роста (r_s=-0,343, p<0,001), веса (r_s=-0,350, p<0,001), ИМТ (r_s=-0,198, p=0,004), окружности талии (r_s=-0,160, p=0,022), окружности бедер (r_s=-0,210, p=0,004).

Наряду с антропометрическими характеристиками, были выявлены возрастные различия в показателях композиционного состава по данным биоимпедансного анализа (таблица 8).

Таблица 8 – Параметры композиционного состава тела в различных возрастных категориях пациентов с впервые выявленным СД 2 типа

Показатель	До 44 лет n=26	45-59 лет n=74	60-74 лет n=93	75-89 лет n=18	p
Доля жировой массы, %, M±SD	34,07±7,77	37,42±7,80	37,16±7,38	32,53±9,53	**0,046**
Тощая масса, кг, Me [25;75%]	66,15 [50,92;70,35]	51,10 [45,70;61,90]	48,90 [45,30;56,20]	45,80 [42,17;53,30]	**<0,001**
Доля активной клеточной массы, %, Me [25;75%]	58,65 [57,12;60,83]	56,10 [53,80;57,90]	52,60 [50,00;54,70]	48,20 [45,88;53,05]	**<0,001**
Доля скелетно-мышечной массы, %, Me [25;75%]	48,20 [45,35;49,88]	42,50 [40,30;46,90]	40,80 [37,90;44,20]	38,80 [34,48;42,30]	**<0,001**
Внеклеточная жидкость, кг, Me [25;75%]	19,05 [15,85;20,30]	16,10 [14,00;18,90]	14,80 [13,70;17,10]	13,75 [12,50;15,75]	**<0,001**

С увеличением возраста снижались показатели жировой массы (r_s=-0,189, p=0,009), тощей массы (r_s=-0,335, p<0,001), индекса тощей массы (r_s=-0,220, p=0,002), активной клеточной массы (r_s=-0,483, p<0,001), доли активной клеточной массы (r_s=-0,634, p<0,001), индекса активной клеточной массы (r_s=-0,478, p<0,001), скелетно-мышечной массы (r_s=-0,421, p<0,001), доли скелетно-мышечной массы (r_s=-0,514, p<0,001), индекса скелетно-мышечной массы (r_s=-0,421, p<0,001), основного обмена (r_s=-0,484, p<0,001), фазового угла (r_s=-0,659, p<0,001).

Увеличение возраста сопровождалось снижением уровня глюкозы (r_s=-0,338, p<0,001), HbA1c (r_s=-0,333, p<0,001), С-пептида (r_s=-0,162, p=0,019), индекса HOMA-IR (r_s=-0,146, p=0,036), HOMA-IR (СР) (r_s=-0,218, p=0,002), АЛТ (r_s=-0,405, p<0,001), АСТ (r_s=-0,234, p<0,001), скорости клубочковой фильтрации (r_s=-0,654, p<0,001), повышением уровня адипонектина (r_s=0,265, p=0,039),

ХС ЛВП (r_s=0,352, p<0,001), креатинина (r_s=0,261, p<0,001), мочевины (r_s=0,381, p<0,001).

3.1.2 Гендерные аспекты пациентов с впервые выявленным СД 2 типа

Сравнение клинико-лабораторных показателей у пациентов мужского и женского пола показало более молодой возраст на момент диагностики СД 2 типа у мужчин по сравнению с женщинами (56,00 [46,00; 63,00] и 63,00 [55,75; 69,00] лет, p<0,001), при этом лица мужского пола характеризовались более выраженными антропометрическими признаками абдоминального ожирения, включая увеличение окружности талии (113,53±12,86 и 103,08±12,21 см, p<0,001) и соотношения ОТ/ОБ (1,01 [0,97;1,06] и 0,94 [0,90;0,97], p<0,001).

Показатели, характеризующие безжировой компонент состава тела, включая долю активной клеточной массы (56,72±4,31 и 52,77±4,99%, p<0,001) и скелетно-мышечной массы (47,40 [45,80; 48,80] и 40,00 [37,45; 42,15] %, p<0,001), у мужчин были выше, чем у женщин. У женщин отмечалась более высокая доля жировой массы тела (39,50 [36,30; 43,45] и 32,10 [27,50; 37,80] %, p<0,001).

Оценка распространенности коморбидной патологии и поведенческих факторов показала, что среди мужчин достоверно чаще встречались табакокурение (35,4% и 3,0%, p<0,001) и злоупотребление алкоголем (25,3% и 1,5%, p<0,001), при этом у женщин чаще регистрировалась хроническая болезнь почек (37,9% и 24,1%, p=0,038).

Лабораторные показатели у мужчин на момент диагностики СД 2 типа демонстрировали более высокие значения гликемии (8,38 [7,61; 9,75] и 7,62 [7,21; 8,56] ммоль/л, p<0,001), HbA1c (7,30 [6,80; 8,20] и 6,80 [6,50; 7,30] %, p<0,001), HOMA IR (СР) (3,04 [1,50; 5,41] и 2,06 [1,08; 4,28], p=0,036), АЛТ (30,70 [21,00; 46,00] и 21,65 [16,70; 36,92] Ед/л, p<0,001), мочевой кислоты (439,58±104,92 и 387,87±102,15 мкмоль/л, p=0,001), креатинина (97,00 [86,00; 106,00] и 84,00 [74,25; 93,00] мкмоль/л, p<0,001), более низкие показатели адипонектина (3,39 [1,64; 4,67]

и 7,46 [3,73; 9,72] мкг/мл, p<0,001), тогда как у женщин отмечались более высокие уровни лептина (17,92 [10,68; 22,78] и 6,49 [3,60; 14,59] нг/мл, p<0,001), общего холестерина (5,76 [4,96; 6,53] и 5,14 [4,52; 5,86] ммоль/л, p=0,003), ХС ЛНП (3,18 [2,68; 3,85] и 2,88 [2,48; 3,35] ммоль/л, p=0,017), ХС ЛВП (1,59±0,44 и 1,29±0,35 ммоль/л, p<0,001), более низкие значения СКФ (68,24±16,98 и 80,65±18,72 мл/мин/1,73 кг/м^2, p<0,001).

Заключение к подглаве 3.1

Проведенный анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов с впервые выявленным СД 2 типа продемонстрировал выраженную гетерогенность, обусловленную влиянием возрастных, гендерных факторов и наличием коморбидной патологии. Установлено, что в структуре обследованных преобладали пациенты среднего и пожилого возраста, при этом с увеличением возраста отмечалось нарастание частоты сердечно-сосудистой патологии, ХБП и закономерные изменения композиционного состава тела, включающие снижение мышечного компонента, активной клеточной массы и фазового угла.

Выявлены гендерные различия: у мужчин отмечались более высокие параметры безжировой массы тела, при этом СД 2 типа диагностировался в более молодом возрасте, сопровождался менее благоприятными показателями углеводного и пуринового обмена, печеночных трансаминаз, уровня адипонектина, высокой частотой табакокурения и злоупотребления алкоголем, тогда как у женщин отмечалось преобладание жирового компонента в составе тела и более высокая частота ХБП.

3.2 Клинические и метаболические особенности фенотипов впервые выявленного СД 2 типа

В настоящее время для фенотипирования пациентов с СД 2 типа применяют два ключевых подхода: использование простых алгоритмов на основе клинико-

лабораторных показателей и методы анализа многомерных данных, включая кластерный анализ и технологии машинного обучения. Первый подход предполагает выделение подгрупп с учетом заданных пороговых значений отдельных или нескольких биомаркеров, тогда как второй обеспечивает формирование фенотипических групп при интегральной оценке клинических и метаболических характеристик.

Согласно данным современной литературы, большинство выделяемых подтипов СД 2 могут отражать различные сочетания двух ключевых патофизиологических процессов – инсулинорезистентности и дисфункции β-клеток поджелудочной железы, в связи с чем нами была предпринята попытка выделить три основных клинико-патогенетических варианта заболевания.

В нашем исследовании для выделения фенотипов впервые выявленного СД 2 на первом этапе использовался алгоритм, основанный на показателях HOMA-IR, HOMA-%β и уровня HbA1c, отражающих ведущие патогенетические механизмы заболевания (инсулинорезистентность и дисфункцию β-клеток) и степень метаболической декомпенсации. Для простоты описания этот способ далее назван нами алгоритмическим. На втором этапе выполнен кластерный анализ с целью оценки устойчивости предложенной стратификации по фенотипам и проверки соответствия выделенных групп естественной структуре выборки.

Учитывая, что у части пациентов оценка индексов инсулинорезистентности и функциональной активности β-клеток проводилась на фоне приема метформина, для исключения возможного влияния терапии на изучаемые показатели был выполнен дополнительный анализ.

При сравнении пациентов, не принимавших и принимавших метформин, статистически значимые различия выявлены только для индексов, рассчитанных по С-пептиду: HOMA-IR (CP) (3,40 [2,20;4,60] против 1,81 [1,02; 4,47], $p<0,001$) и HOMA-islet (CP-DM) (71,56 [45,72;157,91] против 55,38 [35,96;101,81], $p=0,029$). Вместе с тем, корреляционный анализ не установил статистически значимой взаимосвязи между длительностью приема метформина и индексами HOMA-IR ($r_s=-0,028$; $p=0,686$), HOMA-%β ($r_s=-0,005$; $p=0,938$), HOMA-IR (CP) ($r_s=-0,114$;

p=0,104) и HOMA-islet (CP-DM) (r_s=-0,082; p=0,244). Дополнительно влияние приема метформина и длительности его применения на индексы HOMA-IR, HOMA-%β, HOMA-IR (CP) и HOMA-islet (CP-DM) оценивалось с использованием однофакторных и многофакторных регрессионных моделей с поправкой на ключевые клинико-метаболические параметры (возраст, ИМТ, уровень HbA1c). Проведенный анализ не выявил независимой ассоциации между приемом метформина, длительностью его применения и показателями HOMA-IR, HOMA-%β, HOMA-IR (CP) и HOMA-islet (CP-DM), что, по-видимому, связано с относительно коротким периодом терапии у части пациентов и ранним этапом наблюдения после установления диагноза СД 2. Это определило возможность использования данных индексов для дальнейшей стратификации по фенотипам.

3.2.1 Фенотипы впервые выявленного СД 2 типа, выделенные на основе алгоритмического подхода

В связи с отсутствием общепринятых пороговых значений показателей HOMA-IR, HOMA-%β и HbA1c для выделения фенотипических групп применялись перцентильные пороговые значения, рассчитанные в исследуемой выборке.

На рисунке 7 представлен алгоритм выделения фенотипов СД 2 типа, использованный в настоящем исследовании.

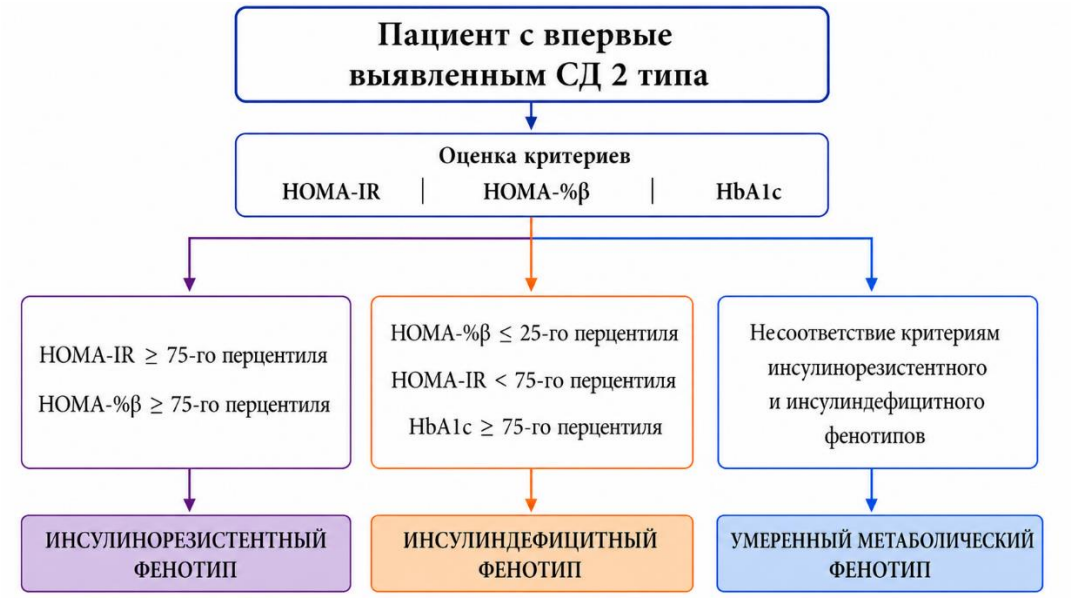


Рисунок 7 – Алгоритм выделения фенотипов СД 2 типа на основе показателей HOMA-IR, HOMA-%β и HbA1c

По результатам фенотипирования 211 пациентов с впервые выявленным СД 2 типа к умеренному метаболическому фенотипу были отнесены 156 (73,9%) пациентов, к инсулинорезистентному – 31 (14,7%), к инсулиндефицитному – 24 (11,4%) (Рисунок 8).

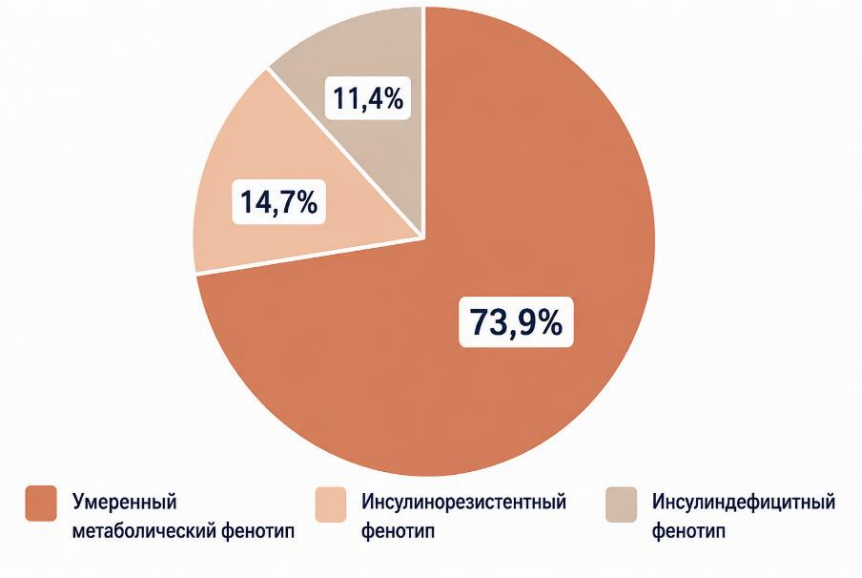


Рисунок 8 – Структура фенотипов впервые выявленного СД 2 типа, выделенных на основе алгоритмического подхода

Пациенты инсулинорезистентного фенотипа характеризовались наиболее высокими значениями антропометрических показателей, включая ИМТ, окружность талии, обхват бедер, неблагоприятным составом тела с наибольшим

содержанием жировой массы и внеклеточной жидкости по сравнению с пациентами с другими фенотипами СД 2 типа (таблица 9).

Таблица 9 – Клиническая характеристика пациентов с различными фенотипами СД 2 типа

Показатель	Инсулинорезистентный фенотип (1) (n=31)	Инсулиндефицитный фенотип (2) (n=24)	Умеренный метаболический фенотип (3) (n=156)	p
Пол женский, n (%)	18 (58,1%)	10 (41,7%)	104 (66,7%)	0,053
мужской, n (%)	13 (41,9%)	14 (58,3%)	52 (33,3%)	
Возраст на момент диагностики СД 2 типа, лет, Me [25;75%]	57,00 [50,00;64,50]	53,00 [43,50;64,25]	61,00 [54,00;69,00]	**0,002 p_{2-3} =0,009**
ИМТ, кг/м^2, M±SD	34,87±5,00	31,00±4,66	30,76±4,81	**<0,001 p_{1-2} =0,010 p_{1-3} <0,001**
Окружность талии, см, M±SD	114,83±12,88	106,96±11,82	105,34±13,26	**0,002 p_{1-3} =0,001**
Обхват бедер, см, M±SD	118,27±12,20	110,18±8,83	109,22±10,66	**<0,001 p_{1-2} =0,026 p_{1-3} <0,001**
ОТ/ОБ, Me [25;75%]	0,97 [0,92;1,03]	0,96 [0,94;1,03]	0,96 [0,91;1,01]	0,500
Доля жировой массы, %, Me [25;75%]	41,90 [38,45;44,35]	32,95 [29,90;38,40]	37,40 [31,15;40,65]	**<0,001 p_{1-2} =0,001 p_{1-3} =0,002**
Доля скелетно-мышечной массы, %, M±SD	42,98±3,54	44,61±4,63	41,63±6,14	0,055

Продолжение Таблицы 9

Показатель	Инсулинорезистентный фенотип (1) (n=31)	Инсулиндефицитный фенотип (2) (n=24)	Умеренный метаболический фенотип (3) (n=156)	**p**
Индекс жировой массы, кг/м^2, Me [25;75%]	14,70 [12,70;17,00]	10,25 [8,53;12,68]	11,30 [9,15;13,65]	**<0,001 $p_{1–2}$ <0,001 $p_{1–3}$ <0,001**
Индекс тощей массы, кг/м^2, Me [25;75%]	20,30 [19,35;22,15]	20,10 [19,02;22,00]	19,00 [17,75;20,90]	**0,025**
Индекс активной клеточной массы, кг/м^2, Me [25;75%]	11,20 [9,75;12,65]	11,20 [9,68;13,05]	10,10 [9,10;11,50]	**0,029**
Индекс скелетно-мышечной массы, кг/м^2, Me [25;75%]	8,60 [7,95;9,85]	8,55 [8,12;10,78]	7,80 [6,80;9,60]	**0,007 $p_{1–3}$ =0,048 $p_{2–3}$ =0,033**
Внеклеточная жидкость, кг, Me [25;75%]	17,30 [15,40;19,30]	15,95 [15,22;17,75]	15,10 [13,35;17,50]	**0,004 $p_{1–3}$ =0,005**
Отягощенная по СД2 наследственность, n (%)	20 (64,5%)	12 (50,0%)	82 (52,6%)	0,435
Отягощенная по ССЗ наследственность, n (%)	13 (41,9%)	8 (33,3%)	77 (49,4%)	0,295
Табакокурение, n (%)	5 (16,1%)	7 (29,2%)	20 (12,8%)	0,114
Злоупотребление алкоголем, n (%)	4 (12,9%)	5 (20,8%)	13 (8,3%)	0,156

При анализе лабораторных показателей пациенты инсулинорезистентного фенотипа отличались выраженными метаболическими нарушениями, включая наибольшие значения лептина, триглицеридов и мочевой кислоты, при

относительно благоприятных показателях гликемии и HbA1c на момент диагностики СД 2 типа по сравнению с пациентами инсулиндефицитного и умеренного метаболического фенотипов (таблица 10).

Таблица 10 – Лабораторные параметры пациентов с различными фенотипами СД 2 типа

Показатель	Инсулинорезистентный фенотип (1) (n=31)	Инсулиндефицитный фенотип (2) (n=24)	Умеренный метаболический фенотип (3) (n=156)	p
Лептин, нг/мл, Me [25;75%]	21,69 [14,01;23,41]	5,77 [3,77;9,14]	14,32 [7,21;19,56]	**<0,001** p_{1-2} **<0,001** p_{1-3} **=0,019** p_{2-3} **=0,019**
Адипонектин, мкг/мл, Me [25;75%]	2,78 [2,41;3,49]	4,35 [3,28;7,39]	5,72 [3,01;9,47]	0,121
Глюкоза, ммоль/л, Me [25;75%]	7,66 [7,30;9,03]	10,61 [9,48;11,95]	7,84 [7,27;8,46]	**<0,001** p_{1-2} **<0,001** p_{2-3} **<0,001**
HbA1c, %, Me [25;75%]	6,70 [6,50;7,20]	8,75 [8,20;10,55]	6,90 [6,50;7,35]	**<0,001** p_{1-2} **<0,001** p_{2-3} **<0,001**
Инсулин, мкЕд/мл, Me [25;75%]	35,70 [28,06;40,05]	7,37 [5,05;10,25]	12,62 [8,67;16,49]	**<0,001** p_{1-2} **<0,001** p_{1-3} **<0,001** p_{2-3} **<0,001**
С-пептид, пмоль/л, Me [25;75%]	2199,98 [1168,99;2999,97]	599,99 [483,33;1216,65]	710,00 [511,50;1516,65]	**<0,001** p_{1-2} **<0,001** p_{1-3} **<0,001**

Продолжение Таблицы 10

Показатель	Инсулинорезистентный фенотип (1) (n=31)	Инсулиндефицитный фенотип (2) (n=24)	Умеренный метаболический фенотип (3) (n=156)	**p**
HOMA-IR, Me [25;75%]	10,37 [7,95;13,24]	3,99 [2,36;5,71]	3,68 [2,61;5,29]	**<0,001** **p_{1-2} <0,001** **p_{1-3} <0,001**
HOMA-%β, Me [25;75%]	191,66 [152,38;282,78]	21,41 [14,26;27,50]	80,47 [45,82;113,35]	**<0,001** **p_{1-2} <0,001** **p_{1-3} <0,001** **p_{2-3} <0,001**
HOMA-IR (CP), Me [25;75%]	5,50 [3,34;7,83]	3,04 [1,61;5,07]	1,81 [1,03;3,98]	**<0,001** **p_{1-2} =0,034** **p_{1-3} <0,001**
HOMA-islet (CP-DM), Me [25;75%]	160,21 [88,83;273,22]	20,52 [12,82;38,07]	60,10 [39,53;107,32]	**<0,001** **p_{1-2} <0,001** **p_{1-3} <0,001** **p_{2-3} <0,001**
АЛТ, Ед/л, Me [25;75%]	29,70 [20,75;63,80]	28,90 [16,70;53,20]	22,45 [17,75;37,00]	0,219
АСТ, Ед/л, Me [25;75%]	22,20 [16,65;43,90]	18,55 [17,08;29,50]	20,75 [17,80;27,62]	0,680
Общий билирубин, мкмоль/л, Me [25;75%]	12,00 [9,25;17,70]	10,35 [6,95;14,93]	10,10 [7,58;14,88]	0,212
Мочевая кислота, мкмоль\л, M±SD	460,73±77,64	359,32±94,88	403,68±108,24	**0,003** **p_{1-2} =0,002** **p_{1-3} =0,028**
Креатинин, мкмоль/л, Me [25;75%]	89,00 [82,00;101,00]	82,00 [77,50;106,75]	88,00 [79,00;98,00]	0,759

Продолжение Таблицы 10

Показатель	Инсулинорезистентный фенотип (1) (n=31)	Инсулиндефицитный фенотип (2) (n=24)	Умеренный метаболический фенотип (3) (n=156)	p
СКФ, мл/мин/ 1,73м^2, Me [25;75%]	70,05 [61,40;83,28]	77,80 [68,40;98,90]	69,90 [59,62;82,00]	0,107
Общий холестерин, ммоль/л, M±SD	5,51±1,42	5,62±1,48	5,53±1,34	0,950
ХС ЛНП, ммоль/л, Me [25;75%]	3,05 [2,69;3,85]	3,01 [2,67;3,92]	3,03 [2,60;3,63]	0,916
ХС ЛВП, ммоль/л, M±SD	1,38±0,33	1,35±0,42	1,54±0,45	0,108
Триглицериды, ммоль/л, Me [25;75%]	2,21 [1,65;3,05]	2,00 [1,29;2,63]	1,52 [1,04;1,97]	**<0,001 $p_{1–3}$ =0,001**

Пациенты инсулиндефицитного фенотипа характеризовались более молодым возрастом на момент диагностики СД 2 типа и более благоприятным составом тела с меньшей долей жировой массы по сравнению с пациентами с другими фенотипами (таблица 9). Среди лабораторных показателей обращали внимание наиболее низкие значения С-пептида, индекса HOMA-islet (CP-DM) и наиболее высокие показатели гликемии на момент диагностики СД 2 типа, что указывает на значительное снижение секреторной функции β-клеток (таблица 10).

Пациенты с умеренным метаболическим фенотипом отличались наиболее старшим возрастом на момент диагностики СД 2 типа, более низкими значениями антропометрических показателей (ИМТ, окружность талии, обхват бедер) и безжирового компонента тела (активной клеточной и скелетно-мышечной массы) (таблица 9). По результатам анализа лабораторных данных у пациентов с умеренным метаболическим фенотипом выявлены более низкие значения индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (CP), триглицеридов при промежуточных

значениях остальных метаболических параметров (HOMA-islet (CP-DM), глюкозы, мочевой кислоты, лептина) по сравнению с другими фенотипами (таблица 10).

Анализ сахароснижающей и сопутствующей терапии у пациентов с различными фенотипами СД 2 типа не выявил статистически значимых различий в частоте применения основных групп препаратов (таблица 11).

Таблица 11 – Сахароснижающая и сопутствующая терапия пациентов с различными фенотипами СД 2 типа

Группа препаратов	Инсулинорезистентный фенотип (n=31)	Инсулиндефицитный фенотип (n=24)	Умеренный метаболический фенотип (n=156)	p
Метформин, n (%)	21 (67,7%)	16 (66,7%)	105 (67,3%)	0,996
Статины, n (%)	13 (41,9%)	4 (16,7%)	55 (35,3%)	0,123
ИАПФ, n (%)	11 (35,5%)	7 (29,2%)	45 (28,8%)	0,759
БРА, n (%)	15 (48,4%)	5 (20,8%)	59 (37,8%)	0,110
Антагонисты кальция, n (%)	12 (38,7%)	6 (25,0%)	51 (32,7%)	0,561
Диуретики, n (%)	8 (25,8%)	4 (16,7%)	30 (19,2%)	0,644
Бета-адреноблокаторы, n (%)	7 (22,6%)	7 (29,2%)	49 (31,4%)	0,616
Спиронолактон, n (%)	1 (3,2%)	0 (0%)	6 (3,8%)	0,619

3.2.2 Фенотипы впервые выявленного СД 2 типа, выделенные на основе кластерного анализа

С целью дополнительной верификации фенотипов СД 2 типа был проведен кластерный анализ. Для кластеризации наблюдений использовался алгоритм k-медоидов (k=3) (Zadegan et. al. (2013)), количественные кластеризующие переменные при этом подвергались стандартизации, в качестве метрики близости наблюдений использовалось Манхэттенское расстояние. Для восполнения

пропущенных значений при проведении кластеризации использовался алгоритм k ближайших соседей (kNN, k=5).

Применение данного метода позволило оценить устойчивость фенотипической стратификации, а также определить, формируются ли сходные группы пациентов при использовании альтернативного подхода к фенотипированию.

Для проведения кластерного анализа в качестве переменных были отобраны клинико-лабораторные показатели, потенциально отражающие ключевые различия между фенотипическими группами: демографические и антропометрические характеристики (возраст на момент диагностики СД 2 типа, индекс массы тела, окружность талии, соотношение окружности талии к окружности бедер), показатели углеводного обмена (глюкоза, HbA1c, инсулин, С-пептид, индексы HOMA-IR и HOMA-%β, а также их варианты, рассчитанные с использованием С-пептида), параметры функции почек (креатинин, СКФ), липидного профиля (общий холестерин, ХС ЛНП, ХС ЛВП, триглицериды), а также наличие ССЗ (ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН) и ХБП.

Кластер 1 был представлен 57 пациентами (27%) и по клинико-лабораторным характеристикам позволял отнести его к инсулиндефицитному фенотипу, кластер 2 состоял из 54 пациентов (25,6%) и соответствовал инсулинорезистентному фенотипу, кластер 3, являясь наиболее многочисленным, включал 100 пациентов (47,4%) и был сопоставим с умеренным метаболическим фенотипом (Рисунок 9).



Рисунок 9 – Структура выделенных кластеров впервые выявленного СД 2 типа

Пациенты кластера 1 характеризовались более молодым возрастом на момент диагностики СД 2 типа, более благоприятным составом тела с меньшей долей жировой массы и более высокими значениями безжирового компонента тела. В то же время чаще выявлялась отягощенная наследственность по СД 2 типа и более высокая распространенность курения по сравнению с кластерами 2 и 3 (таблица 12).

Таблица 12 – Клиническая характеристика пациентов выделенных кластеров СД 2 типа

Показатель	Кластер 1 (n=57)	Кластер 2 (n=54)	Кластер 3 (n=100)	p
Пол женский, n (%)	25 (43,9%)	21 (38,9%)	86 (86,0%)	**<0,001** p_{1-3}**<0,001** p_{2-3}**<0,001**
мужской, n (%)	32 (56,1%)	33 (61,1%)	14 (14,0%)	
Возраст на момент диагностики СД 2 типа, лет, M±SD	51,72±11,58	54,54±12,62	65,68±8,52	**<0,001** p_{1-3}**<0,001** p_{2-3}**<0,001**
ИМТ, кг/м^2, M±SD	29,65±4,07	35,80±4,60	29,99±4,27	**<0,001** p_{1-2}**<0,001** p_{2-3}**<0,001**
Окружность талии, см, M±SD	103,11±13,17	119,91±10,18	101,95±10,06	**<0,001** p_{1-2}**<0,001** p_{2-3}**<0,001**

Продолжение Таблицы 12

Показатель	Кластер 1 (n=57)	Кластер 2 (n=54)	Кластер 3 (n=100)	**p**
Обхват бедер, см, Me [25;75%]	105,00 [101,00;113,00]	118,00 [112,50;127,00]	107,00 [102,00;115,00]	**<0,001** **p_{1-2}<0,001** **p_{2-3}<0,001**
ОТ/ОБ, Me [25;75%]	0,97 [0,92;1,01]	1,02 [0,97;1,04]	0,93 [0,90;0,97]	**<0,001** **p_{1-2}=0,017** **p_{1-3}=0,019** **p_{2-3}<0,001**
Доля жировой массы, %, Me [25;75%]	32,70 [27,90;37,80]	39,75 [33,15;44,05]	38,40 [33,90;42,30]	**<0,001** **p_{1-2}<0,001** **p_{1-3}<0,001**
Доля скелетно-мышечной массы, %, Me [25;75%]	46,30 [41,80;48,90]	45,20 [42,30;47,42]	39,90 [37,00;41,85]	**<0,001** **p_{1-3}<0,001** **p_{2-3}<0,001**
Индекс жировой массы, кг/м^2, Me [25;75%]	9,70 [7,70;11,60]	14,25 [10,85;16,75]	11,90 [9,45;13,85]	**<0,001** **p_{1-2}<0,001** **p_{1-3}=0,003** **p_{2-3}=0,003**
Индекс тощей массы, кг/м^2, Me [25;75%]	19,70 [18,30;21,60]	21,70 [19,82;23,60]	18,40 [17,45;19,65]	**<0,001** **p_{1-2}=0,003** **p_{1-3}=0,003** **p_{2-3}<0,001**
Индекс активной клеточной массы, кг/м^2, Me [25;75%]	11,30 [9,80;12,60]	11,55 [10,47;13,62]	9,50 [8,70;10,50]	**<0,001** **p_{1-3}<0,001** **p_{2-3}<0,001**
Индекс скелетно-мышечной массы, кг/м^2, M±SD	9,02±1,83	9,70±1,85	7,30±1,33	**<0,001** **p_{1-3}<0,001** **p_{2-3}<0,001**
Внеклеточная жидкость, кг, M±SD	16,47±2,98	18,92±3,17	14,36±2,01	**<0,001** **p_{1-2}<0,001** **p_{1-3}<0,001** **p_{2-3}<0,001**
Отягощенная по СД 2 типа наследственность, n (%)	39 (68,4%)	25 (46,3%)	50 (50,0%)	**0,035**
Отягощенная по ССЗ наследственность, n (%)	29 (50,9%)	23 (42,6%)	46 (46,0%)	0,677
Табакокурение, n (%)	17 (29,8%)	14 (25,9%)	1 (1,0%)	**<0,001** **p_{1-3}<0,001** **p_{2-3}<0,001**

Продолжение Таблицы 12

Показатель	Кластер 1 (n=57)	Кластер 2 (n=54)	Кластер 3 (n=100)	**p**
Злоупотребление алкоголем, n (%)	8 (14,0%)	13 (24,1%)	1 (1,0%)	**<0,001** **p_{1-3}=0,002** **p_{2-3}<0,001**

Лабораторный профиль пациентов кластера 1 отличался наименьшими значениями индексов секреторной функции β-клеток, инсулинорезистентности, инсулина, С-пептида, лептина, наиболее высокими показателями гликемии и HbA1c на момент диагностики заболевания, относительно благоприятным липидным профилем и более высокими значениями скорости клубочковой фильтрации по сравнению с другими кластерами (таблица 13).

Кластер 2 характеризовался преобладанием лиц мужского пола, меньшей распространенностью отягощенной наследственности по СД 2 типа, наибольшей частотой злоупотребления алкоголем, а также высокими значениями антропометрических показателей, характеризующих ожирение, общим увеличением как жирового, так и безжирового компонентов тела по сравнению с кластерами 1 и 3 (таблица 12). Среди лабораторных показателей у пациентов кластера 2 регистрировались признаки выраженной инсулинорезистентности и гиперфункции β-клеток с наибольшими значениями лептина, инсулина, С-пептида и индексов HOMA, а также неблагоприятный метаболический профиль с повышенными уровнями печеночных ферментов, общего билирубина при более низких значениях адипонектина и ХС ЛВП по сравнению с другими кластерами (таблица 13).

В кластере 3 была отмечена наибольшая распространенность лиц женского пола, наименьшая частота курения и злоупотребления алкоголем, а также более старший возраст на момент диагностики СД 2 типа. Данная группа отличалась менее выраженным абдоминальным ожирением, снижением показателей безжирового компонента тела (скелетно-мышечной и активной клеточной массы, внеклеточной жидкости), фазового угла по сравнению с пациентами кластеров 1 и

2 (таблица 12). По данным лабораторных показателей у пациентов кластера 3 регистрировался относительно благоприятный профиль углеводного обмена с более низкими значениями глюкозы и HbA1c, а также показателей инсулинорезистентности и печеночных ферментов, при этом отмечалось снижение функции почек по сравнению с другими кластерами (таблица 13).

Таблица 13 – Лабораторные параметры пациентов выделенных кластеров СД 2 типа

Показатель	Кластер 1 (n=57)	Кластер 2 (n=54)	Кластер 3 (n=100)	p
Лептин, нг/мл, Me [25;75%]	7,23 [3,58;15,21]	16,02 [8,57;22,45]	15,19 [9,14;20,53]	**0,002** **p_{1-2}=0,003** **p_{1-3}=0,008**
Адипонектин, мкг/мл, Me [25;75%]	4,16 [2,31;5,90]	3,71 [2,78;6,86]	7,93 [7,30;9,66]	**0,014** **p_{1-3}=0,013**
Глюкоза, ммоль/л, Me [25;75%]	8,40 [7,64;9,93]	8,18 [7,42;9,84]	7,51 [7,10;8,37]	**<0,001** **p_{1-3}<0,001** **p_{2-3}=0,002**
HbA1c, %, Me [25;75%]	7,40 [7,00;7,90]	7,10 [6,60;8,20]	6,70 [6,43;7,20]	**<0,001** **p_{1-2}=0,039** **p_{1-3}<0,001** **p_{2-3}<0,001**
Инсулин, мкЕд/мл, Me [25;75%]	8,26 [5,70;11,40]	21,59 [14,60;35,67]	13,32 [9,95;16,70]	**<0,001** **p_{1-2}<0,001** **p_{1-3}<0,001** **p_{2-3}<0,001**
С-пептид, пмоль/л, Me [25;75%]	599,99 [433,33; 833,33]	1966,65 [1266,65; 2699,97]	712,50 [496,00; 1291,65]	**<0,001** **p_{1-2}<0,001** **p_{2-3}<0,001**
HOMA-IR, Me [25;75%]	2,75 [1,97;3,99]	8,26 [5,68;11,60]	3,78 [2,82;5,38]	**<0,001** **p_{1-2}<0,001** **p_{1-3}=0,005** **p_{2-3}<0,001**
HOMA-%β, Me [25;75%]	40,42 [19,82;80,78]	100,73 [48,09;150,85]	93,20 [61,77;138,87]	**<0,001** **p_{1-2}<0,001** **p_{1-3}<0,001**
HOMA-IR (СР), Me [25;75%]	1,81 [1,01;3,29]	5,66 [4,21;8,34]	1,72 [1,03;3,20]	**<0,001** **p_{1-2}<0,001** **p_{2-3}<0,001**

Продолжение Таблицы 13

Показатель	Кластер 1 (n=57)	Кластер 2 (n=54)	Кластер 3 (n=100)	**p**
HOMA-islet (CP-DM), Me [25;75%]	39,54 [21,57;76,43]	97,38 [56,48;201,54]	63,86 [42,16;114,32]	**<0,001** **p_{1-2}<0,001** **p_{1-3}=0,005** **p_{2-3}=0,019**
АЛТ, Ед/л, Me [25;75%]	25,15 [18,12; 45,02]	35,15 [20,73; 67,50]	20,70 [16,95; 28,40]	**<0,001** **p_{2-3}<0,001**
АСТ, Ед/л, Me [25;75%]	22,05 [18,82; 29,95]	24,10 [16,55; 40,35]	20,40 [16,95; 23,25]	0,104
Общий билирубин, мкмоль/л, Me [25;75%]	10,40 [7,30; 14,90]	13,10 [8,95; 17,40]	9,40 [7,65; 12,40]	**0,040** **p_{2-3}=0,035**
Мочевая кислота, мкмоль\л, M±SD	380,11±98,91	424,06±112,10	410,11±104,55	0,122
Креатинин, мкмоль/л, Me [25;75%]	85,00 [74,00; 96,75]	88,00 [74,00; 100,00]	89,50 [82,00; 101,00]	0,063
СКФ, мл/мин/1,73м^2, M±SD	84,83±16,04	81,56±18,96	62,26±12,78	**<0,001** **p_{1-3}<0,001** **p_{2-3}<0,001**
Общий холестерин, ммоль/л, Me [25;75%]	5,12 [4,50; 5,71]	5,10 [4,04; 6,05]	5,88 [5,21; 6,81]	**<0,001** **p_{1-3}<0,001** **p_{2-3}=0,001**
ХС ЛНП, ммоль/л, Me [25;75%]	2,91 [2,45; 3,31]	2,79 [2,41; 3,37]	3,26 [2,81; 3,85]	**<0,001** **p_{1-3}=0,008** **p_{2-3}=0,004**
ХС ЛВП, ммоль/л, Me [25;75%]	1,33 [1,23; 1,46]	1,18 [1,04; 1,45]	1,69 [1,38; 1,94]	**<0,001** **p_{1-3}<0,001** **p_{2-3}<0,001**
Триглицериды, ммоль/л, Me [25;75%]	1,40 [0,94; 2,01]	1,87 [1,24; 2,65]	1,72 [1,16; 2,07]	0,051

Кластерный анализ позволил воспроизвести клинически сопоставимые фенотипы впервые выявленного СД 2 типа, ранее выделенные на основе алгоритмического подхода.

Анализ сахароснижающей и сопутствующей терапии пациентов в выделенных кластерах выявил наибольшую частоту применения БРА (48,0% против 17,9% и 38,9%, p<0,001), антагонистов кальция (40,8% против 16,1% и

35,2%, p=0,006) и бета-адреноблокаторов (37,8% против 16,1% и 31,5%, p=0,018) в кластере 3 по сравнению с кластерами 1 и 2, что, вероятно, связано с более высокой распространенностью сердечно-сосудистой и почечной патологии в данной группе (таблица 14).

Таблица 14 – Сахароснижающая и сопутствующая терапия пациентов выделенных кластеров СД 2 типа

Группа препаратов	Кластер 1 (n=57)	Кластер 2 (n=54)	Кластер 3 (n=100)	p
Метформин, n (%)	39 (68,4%)	34 (63,0%)	69 (69,0%)	0,731
Статины, n (%)	16 (28,1%)	15 (27,8%)	41 (41,0%)	0,135
ИАПФ, n (%)	16 (28,1%)	18 (33,3%)	29 (29,0%)	0,805
БРА, n (%)	11 (19,3%)	21 (38,9%)	47 (47,0%)	**0,003**
Антагонисты кальция, n (%)	9 (15,8%)	19 (35,2%)	41 (41,0%)	**0,005**
Диуретики, n (%)	10 (17,5%)	12 (22,2%)	20 (20,0%)	0,826
Бета-адреноблокаторы, n (%)	9 (15,8%)	17 (31,5%)	37 (37,0%)	**0,019**
Спиронолактон, n (%)	0 (0%)	4 (7,4%)	3 (3,0%)	0,091

3.2.3 Воспроизводимость фенотипической стратификации пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, получавших и не получавших метформин

С целью оценки возможного влияния сахароснижающей терапии на результаты фенотипической стратификации был проведен дополнительный анализ с раздельным выделением фенотипов у пациентов, получавших метформин, и у пациентов, не получавших сахароснижающую терапию на момент включения в исследование. Установлено, что в обеих подгруппах воспроизводились три основных клинико-патогенетических варианта СД 2 типа – инсулинорезистентный, инсулиндефицитный и умеренный метаболический, при этом сохранялись структура и характерные для каждого фенотипа клинико-метаболические особенности (рисунок 10, таблица 15, таблица 16, таблица 17, таблица 18).

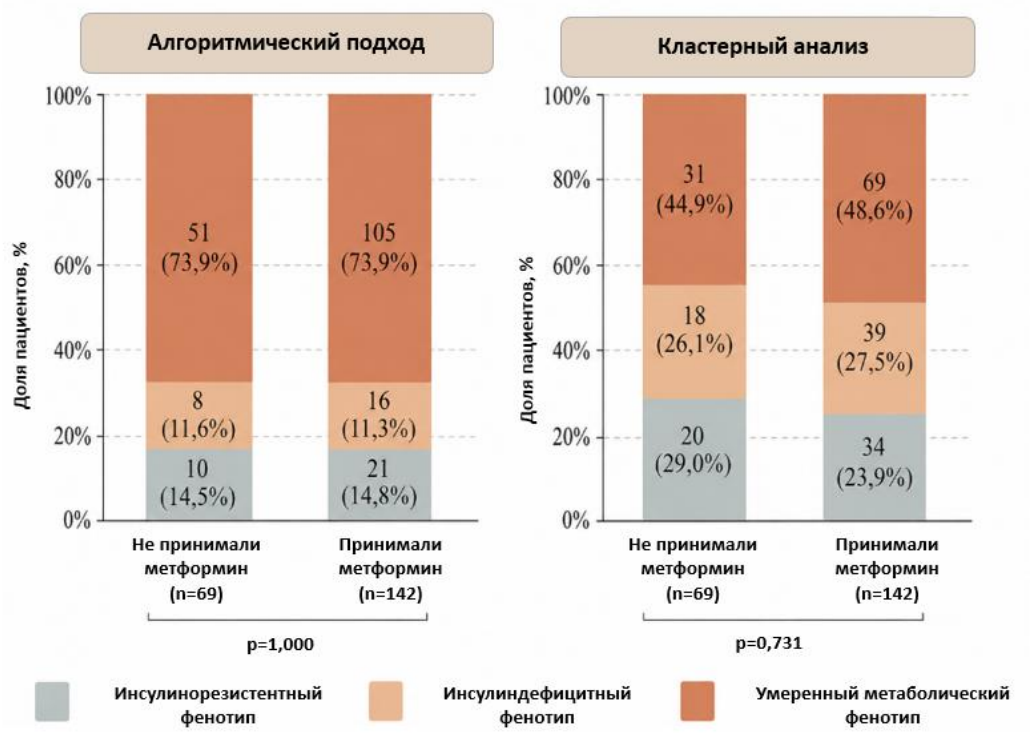


Рисунок 10 – Структура фенотипов, выделенных с помощью алгоритмического и кластерного подходов, в группах пациентов с СД 2, получавших и не получавших метформин

Таблица 15 – Ключевые характеристики фенотипов, выделенных с помощью алгоритмического подхода, в группе пациентов с СД 2 типа, не получавших метформин

Показатель	Инсулинорезистентный фенотип (1) n=10	Инсулиндефицитный фенотип (2) n=8	Умеренный метаболический фенотип (3) n=51	p
Пол женский, n (%)	5 (50,0%)	2 (25,0%)	34 (66,7%)	0,067
мужской, n (%)	5 (50,0%)	6 (75,0%)	17 (33,3%)	
Возраст на момент диагностики СД2, лет, M±SD	59,30±10,73	50,88±14,81	60,47±12,68	0,146
ИМТ, кг/м^2, M±SD	35,46±4,45	30,59±4,21	30,46±5,18	**0,018 p_{1-3} =0,014**
Окружность талии, см, M±SD	117,10±13,36	107,88±9,63	104,48±13,97	**0,031 p_{1-3} =0,024**

Продолжение Таблицы 15

Показатель	Инсулинорезистентный фенотип (1) n=10	Инсулиндефицитный фенотип (2) n=8	Умеренный метаболический фенотип (3) n=51	p
Доля жировой массы, %, Me [25;75%]	41,85 [35,07;45,30]	30,55 [29,38;32,20]	37,80 [31,12;40,58]	**0,012** **p_{1-2} =0,009**
Доля скелетно-мышечной массы, %, Me [25;75%]	42,25 [40,83;44,23]	47,35 [44,40;48,82]	41,65 [39,33;46,17]	0,157
Доля активной клеточной массы, %, M±SD	55,84±3,95	56,50±3,94	54,61±5,25	0,523
Лептин, нг/мл, M±SD	20,14±10,02	6,46±4,75	16,36±8,94	**0,006** **p_{1-2} =0,007** **p_{2-3} =0,015**
Адипонек тин, мкг/мл, Me [25;75%]	4,48 [2,38;6,58]	3,52 [3,18;6,09]	7,43 [4,24;9,33]	0,386
Глюкоза, ммоль/л, Me [25;75%]	7,56 [7,33;7,88]	10,81 [10,28;13,52]	7,88 [7,12;8,82]	**<0,001** **p_{1-2} <0,001** **p_{2-3} <0,001**
HbA1c, %, Me [25;75%]	6,65 [6,53;6,92]	10,60 [8,57;11,12]	6,85 [6,50;7,30]	**<0,001** **p_{1-2} <0,001** **p_{2-3} <0,001**
Инсулин, мкЕд/мл, M±SD	45,90±23,34	7,35±3,52	13,56±6,91	**<0,001** **p_{1-2} =0,001** **p_{1-3} =0,004** **p_{2-3} =0,003**
С-пептид, пмоль/л, Me [25;75%]	2313,31 [1542,16;2924,97]	599,99 [549,99;766,66]	1266,65 [699,99;1766,65]	**0,001** **p_{1-2} =0,001** **p_{1-3} =0,006**

Продолжение Таблицы 15

Показатель	Инсулинорезистентный фенотип (1) n=10	Инсулиндефицитный фенотип (2) n=8	Умеренный метаболический фенотип (3) n=51	p
HOMA-IR, Me [25;75%]	12,22 [9,85;22,62]	3,48 [2,55;5,3]	3,91 [2,49;5,56]	**<0,001** **p_{1-2} <0,001** **p_{1-3} <0,001**
HOMA-%β, M±SD	226,26±120,80	18,89±11,56	79,56±50,23	**<0,001** **p_{1-2} =0,001** **p_{1-3} =0,010** **p_{2-3} <0,001**
HOMA-IR (CP), Me [25;75%]	6,31 [4,88;7,99]	2,79 [2,28;4,16]	3,30 [1,77;4,24]	**0,004** **p_{1-2} =0,033** **p_{1-3} =0,003**
HOMA-islet (CP-DM), Me [25;75%]	153,57 [117,50;224,86]	19,81 [15,92;31,11]	71,56 [52,71;152,98]	**<0,001** **p_{1-2} <0,001** **p_{2-3} <0,001**

Таблица 16 – Ключевые характеристики фенотипов, выделенных с помощью алгоритмического подхода, в группе пациентов с СД 2 типа, получавших метформин

Показатель	Инсулинорезистентный фенотип (1) n=21	Инсулиндефицитный фенотип (2) n=16	Умеренный метаболический фенотип (3) n=105	p
Пол женский, n (%)	13 (61,9%)	8 (50,0%)	70 (66,7%)	0,422
мужской, n (%)	8 (38,1%)	8 (50,0%)	35 (33,3%)	
Возраст на момент диагностики СД2, лет, Me [25;75%]	54,00 [49,00;64,00]	53,00 [43,50;64,25]	63,00 [56,00;69,00]	**0,003** **p_{1-3} =0,019** **p_{2-3} =0,030**

Продолжение Таблицы 16

Показатель	Инсулинорезистентный фенотип (1) n=21	Инсулиндефицитный фенотип (2) n=16	Умеренный метаболический фенотип (3) n=105	p
ИМТ, кг/м^2, M±SD	34,58±5,33	31,20±4,98	30,92±4,62	**0,007 p_{1-3} =0,005**
Окружность талии, см, M±SD	113,70±12,82	106,47±13,13	105,71±12,89	**0,043 p_{1-3} =0,033**
Доля жировой массы, %, Me [25;75%]	41,90 [40,60;43,80]	35,75 [31,15;40,30]	37,30 [31,20;41,20]	**0,022 p_{1-3} =0,022**
Доля скелетно-мышечной массы, %, M±SD	43,05±3,45	43,81±4,94	41,66±5,64	0,217
Доля активной клеточной массы, %, M±SD	54,25±4,37	55,04±4,38	53,53±5,43	0,559
Лептин, нг/мл, Me [25;75%]	21,69 [14,40;24,93]	5,77 [4,17;12,95]	10,16 [5,70;16,15]	**0,018 p_{1-2} =0,029 p_{1-3} =0,029**
Адипонектин мкг/мл, Me [25;75%]	2,78 [2,62;3,05]	4,64 [4,06;7,37]	4,68 [2,78;9,62]	0,324
Глюкоза, ммоль/л, Me [25;75%]	7,89 [7,28;9,55]	10,53 [9,07;11,60]	7,83 [7,31;8,36]	**<0,001 p_{1-2} =0,002 p_{2-3} <0,001**
HbA1c, %, Me [25;75%]	6,90 [6,55;7,30]	8,45 [8,17;9,35]	6,90 [6,55;7,40]	**<0,001 p_{1-2} <0,001 p_{2-3} <0,001**

Продолжение Таблицы 16

Показатель	Инсулинорезистентный фенотип (1) n=21	Инсулиндефицитный фенотип (2) n=16	Умеренный метаболический фенотип (3) n=105	p
Инсулин, мкЕд/мл, Me [25;75%]	32,40 [26,59;37,70]	7,37 [5,67;10,17]	12,55 [8,80;15,90]	**<0,001** **p_{1-2} <0,001** **p_{1-3} <0,001** **p_{2-3} =0,002**
С-пептид, пмоль/л, Me [25;75%]	2199,98 [984,00;3033,30]	683,33 [332,25;1245,82]	595,50 [430,50;1058,32]	**<0,001** **p_{1-2} =0,003** **p_{1-3} <0,001**
HOMA-IR, Me [25;75%]	9,74 [7,52;11,77]	4,25 [2,13;6,06]	3,64 [2,76;5,16]	**<0,001** **p_{1-2} <0,001** **p_{1-3} <0,001**
HOMA-%β, Me [25;75%]	191,66 [152,00;286,83]	22,03 [15,13;27,96]	84,97 [49,17;117,15]	**<0,001** **p_{1-2} <0,001** **p_{1-3} <0,001** **p_{2-3} <0,001**
HOMA-IR (CP), Me [25;75%]	4,96 [2,96;6,02]	3,22 [1,22;7,35]	1,49 [0,93;2,92]	**<0,001** **p_{1-3} <0,001**
HOMA-islet (CP-DM), Me [25;75%]	161,90 [82,79;300,00]	22,20 [12,82;38,07]	53,55 [37,92;87,80]	**<0,001** **p_{1-2} <0,001** **$p_{1–3}$ <0,001** **p_{2-3} <0,001**

Таблица 17 – Ключевые характеристики фенотипов, выделенных с помощью кластерного анализа, в группе пациентов с СД 2 типа, не получавших метформин

Показатель	Инсулинорезистентный фенотип (1) n=20	Инсулиндефицитный фенотип (2) n=18	Умеренный метаболический фенотип (3) n=31	p
Пол женский, n (%)	6 (30,0%)	8 (44,4%)	27 (87,1%)	**<0,001 p_{2-3} =0,003 p_{1-3} <0,001**
мужской, n (%)	14 (70,0%)	10 (55,6%)	4 (12,9%)	
Возраст на момент диагностики СД2, лет, M±SD	56,15±12,61	51,56±12,34	65,58±10,24	**<0,001 $p_{2–3}$ <0,001 $p_{1–3}$ =0,016**
ИМТ, кг/м^2, M±SD	36,31±4,45	29,83±3,65	28,70±4,10	**<0,001 $p_{1–2}$ <0,001 $p_{1–3}$ <0,001**
Окружность талии, см, M±SD	121,55±10,87	103,56±11,35	98,77±8,80	**<0,001 $p_{1–2}$ <0,001 $p_{1–3}$ <0,001**
Доля жировой массы, %, Me [25;75%]	38,20 [31,70;43,52]	33,50 [28,10;38,00]	37,80 [31,75;40,45]	0,089
Доля скелетно-мышечной массы, %, Me [25;75%]	45,15 [42,30;47,55]	45,80 [40,70;49,90]	40,50 [38,65;41,70]	**<0,001 p_{2-3} =0,004 p_{1-3} =0,004**
Доля активной клеточной массы, %, Me [25;75%]	56,05 [52,38;59,00]	58,40 [54,80;60,90]	53,50 [49,65;55,95]	**0,042 p_{2-3} =0,037**
Лептин, нг/мл, M±SD	18,43±10,83	11,40±9,21	15,43±7,11	0,111
Адипонектин мкг/мл, Me [25;75%]	3,62 [1,40;7,17]	3,84 [2,68;5,45]	8,31 [7,48;10,10]	**0,014 p_{2-3} =0,018**
Глюкоза, ммоль/л, Me [25;75%]	8,34 [7,45;9,36]	8,50 [7,56;10,28]	7,36 [7,05;8,46]	**0,007 $p_{2–3}$ =0,010**

Продолжение Таблицы 17

Показатель	Инсулинорезистентный фенотип (1) n=20	Инсулиндефицитный фенотип (2) n=18	Умеренный метаболический фенотип (3) n=31	p
HbA1c, %, Me [25;75%]	7,20 [6,55;7,85]	7,45 [6,88;8,32]	6,60 [6,40;7,00]	**0,001** **p_{2-3} <0,001**
Инсулин, мкЕд/мл, Me [25;75%]	21,19 [14,70; 36,20]	8,45 [5,48; 10,62]	13,20 [8,80; 17,05]	**<0,001** **p_{1-2} <0,001** **p_{1-3} =0,004**
С-пептид, пмоль/л, Me [25;75%]	1866,65 [1392,16;2649,97]	649,99 [599,99;1291,65]	1166,65 [623,00;1666,65]	**<0,001** **p_{1-2} <0,001** **p_{1-3} =0,001**
HOMA-IR, Me [25;75%]	8,94 [5,51;16,00]	2,73 [2,44;4,31]	3,61 [2,27;4,87]	**<0,001** **p_{1-2} <0,001** **p_{1-3} <0,001**
HOMA-%β, Me [25;75%]	91,14 [46,44;156,92]	42,13 [18,09;56,52]	81,49 [44,11;145,80]	**0,005** **p_{1-2} =0,007** **p_{2-3} =0,013**
HOMA-IR (CP), Me [25;75%]	5,79 [4,19;8,64]	2,52 [1,84;3,91]	2,87 [1,68;3,93]	**<0,001** **p_{1-2} <0,001** **p_{1-3} <0,001**
HOMA-islet (CP-DM), Me [25;75%]	101,85 [59,13;193,42]	44,90 [21,19;97,23]	84,61 [55,28;154,59]	**0,021** **p_{1-2} =0,025**

Таблица 18 – Ключевые характеристики фенотипов, выделенных с помощью кластерного анализа, в группе пациентов с СД 2 типа, получавших метформин

Показатель	Инсулинорезистентный фенотип (1) n=34	Инсулиндефицитный фенотип (2) n=39	Умеренный метаболический фенотип (3) n=69	p
Пол женский, n (%)	15 (44,1%)	17 (43,6%)	59 (85,5%)	**<0,001** **$p_{2–3}$ <0,001** **$p_{1–3}$ <0,001**
мужской, n (%)	19 (55,9%)	22 (56,4%)	10 (14,5%)	

Продолжение Таблицы 18

Показатель	Инсулинорезистентный фенотип (1) n=34	Инсулиндефицитный фенотип (2) n=39	Умеренный метаболический фенотип (3) n=69	p
Возраст на момент диагностики СД2, лет, Me [25;75%]	56,50 [49,25;61,75]	53,00 [44,50;59,50]	67,00 [61,00;70,00]	**<0,001 p_{2-3} <0,001 p_{1-3} <0,001**
ИМТ, кг/м^2, M±SD	35,51±4,73	29,62±4,26	30,58±4,24	**<0,001 p_{1-2} <0,001 p_{1-3} <0,001**
Окружность талии, см, M±SD	118,91±9,77	102,85±13,91	103,39±10,33	**<0,001 p_{1-2} <0,001 p_{1-3} <0,001**
Доля жировой массы, %, Me [25;75%]	40,30 [33,35;44,05]	32,65 [27,57;37,17]	38,40 [35,38;42,97]	**<0,001 p_{1-2} <0,001 p_{2-3} <0,001**
Доля скелетно-мышечной массы, %, Me [25;75%]	45,20 [42,35;47,17]	46,60 [44,18;48,55]	39,20 [36,72;42,02]	**<0,001 p_{2-3} <0,001 p_{1-3} <0,001**
Доля активной клеточной массы, %, M±SD	54,69±4,28	56,90±3,60	51,52±5,32	**<0,001 p_{2-3} <0,001 $p_{1–3}$ =0,010**
Лептин, нг/мл, Me [25;75%]	14,35 [8,91;21,79]	7,17 [3,38;10,99]	14,62 [8,89;20,65]	**0,013 p_{1-2} =0,021 p_{2-3} =0,033**
Адипонектин мкг/мл, Me [25;75%]	3,71 [3,62;5,72]	4,55 [2,31;7,37]	6,00 [2,72;9,63]	0,633
Глюкоза, ммоль/л, Me [25;75%]	8,13 [7,42;10,56]	8,40 [7,83;9,69]	7,55 [7,19;8,14]	**<0,001 p_{2-3} <0,001 p_{1-3} =0,016**

Продолжение Таблицы 18

Показатель	Инсулинорезистентный фенотип (1) n=34	Инсулиндефицитный фенотип (2) n=39	Умеренный метаболический фенотип (3) n=69	p
HbA1c, %, Me [25;75%]	7,10 [6,70;8,35]	7,40 [7,00;7,90]	6,70 [6,50;7,20]	**<0,001** **p_{2-3} <0,001** **p_{1-3} =0,006**
Инсулин, мкЕд/мл, Me [25;75%]	22,05 [13,70;35,67]	7,70 [6,06;11,75]	13,33 [10,30;16,31]	**<0,001** **p_{1-2} <0,001** **p_{2-3} <0,001** **p_{1-3} <0,001**
С-пептид, пмоль/л, Me [25;75%]	2199,98 [1199,99;2699,97]	566,66 [367,50;749,99]	633,33 [458,00;933,32]	**<0,001** **p_{1-2} <0,001** **p_{1-3} <0,001**
HOMA-IR, Me [25;75%]	7,86 [6,08;11,38]	2,77 [1,92;3,96]	3,98 [2,91;5,47]	**<0,001** **p_{1-2} <0,001** **p_{2-3} =0,004** **p_{1-3} <0,001**
HOMA-%β, Me [25;75%]	111,74 [49,44;148,57]	40,35 [23,39;85,27]	96,56 [66,98;135,72]	**<0,001** **p_{1-2} <0,001** **p_{2-3} <0,001**
HOMA-IR (CP), Me [25;75%]	5,59 [4,34;8,25]	1,57 [0,93;2,90]	1,37 [0,96;2,40]	**<0,001** **p_{1-2} <0,001** **p_{1-3} <0,001**
HOMA-islet (CP-DM), Me [25;75%]	97,38 [43,92;211,39]	39,54 [22,68;70,67]	55,56 [40,52;98,46]	**<0,001** **$p_{1–2}$ <0,001**

Полученные результаты свидетельствуют о том, что оба подхода к фенотипированию пациентов отражают устойчивые клинические и патофизиологические различия между фенотипами независимо от факта приема метформина на раннем этапе развития СД 2.

Заключение к подглаве 3.2

В результате фенотипирования пациентов с впервые выявленным СД 2 на основе относительных пороговых значений показателей углеводного обмена, инсулинорезистентности и функциональной активности β-клеток (HOMA-IR, HOMA-%β и HbA1c) были выделены три фенотипа: умеренный метаболический, инсулинорезистентный и инсулиндефицитный. При этом каждый из фенотипов характеризовался специфическим сочетанием клинических и лабораторных параметров, отражающих преобладание различных патофизиологических механизмов (инсулинорезистентности или дисфункции β-клеток) или преимущественно возраст-ассоциированных изменений при отсутствии выраженных метаболических нарушений.

Проведенный кластерный анализ позволил так же выделить три группы пациентов, сопоставимые по своим клиническим характеристикам с фенотипами СД 2 типа, ранее определенными алгоритмическим методом.

Определение трех фенотипов СД 2 типа подтверждалось как в группе пациентов, не получавших сахароснижающую терапию, так и в группе, получавшей метформин, при этом сохранялись структура и характерные для каждого фенотипа клинико-метаболические особенности.

Сходство результатов, полученных с использованием различных методологических подходов, свидетельствует об устойчивости выделенных фенотипов, а также подтверждает их клиническую и патофизиологическую обоснованность.

3.3 Клиническая характеристика пациентов с впервые выявленным СД 2 типа и коморбидной патологией

3.3.1 Клиническая характеристика пациентов с впервые выявленным СД 2 типа с наличием и отсутствием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний

У пациентов с впервые выявленным СД 2 типа нередко уже на момент постановки диагноза выявляются сопутствующие АССЗ (ИБС (инфаркт миокарда, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения), что отражает длительное бессимптомное течение нарушений углеводного обмена и раннее формирование сосудистых осложнений. Поскольку сочетание СД 2 типа и АССЗ определяет более неблагоприятный прогноз, данная группа пациентов представляет особый клинический интерес и требует уточнения клинико-метаболических характеристик.

Пациенты с СД 2 типа и АССЗ в сравнении с лицами с СД 2 типа без АССЗ характеризовались более старшим возрастом на момент верификации заболевания и более высокой распространенностью коморбидной патологии, включая АГ, ХСН и ХБП (таблица 19).

Таблица 19 – Клиническая характеристика пациентов с впервые выявленным СД 2 типа с наличием и отсутствием АССЗ

Показатель	СД 2 типа и АССЗ (n=59)	СД 2 типа без АССЗ (n=152)	p
Возраст на момент диагностики СД 2 типа, лет, Me [25;75%]	67,0 [59,50;71,0]	58,0 [48,00;64,25]	**<0,001**
Пол: - мужской, n (%) - женский, n (%)	 20 (33,9%) 39 (66,1%)	 59 (38,8%) 93 (61,2%)	0,508
Артериальная гипертензия, n (%)	58 (98,3%)	126 (82,9%)	**0,001**
ХСН, n (%)	46 (78,0%)	13 (8,6%)	**<0,001**
ХБП, n (%)	34 (57,6%)	35 (23,0%)	**<0,001**
Дислипидемия, n (%)	56 (94,9%)	137 (90,1%)	0,410
Отягощенная по СД 2 типа наследственность, n (%)	29 (49,2%)	85 (55,9%)	0,376

Продолжение Таблицы 19

Показатель	СД 2 типа и АССЗ (n=59)	СД 2 типа без АССЗ (n=152)	p
Отягощенная по ССЗ наследственность, n (%)	31 (52,5%)	67 (44,1%)	0,269
Табакокурение, n (%)	9 (15,3%)	23 (15,1%)	1,000
Злоупотребление алкоголем, n (%)	3 (5,1%)	19 (12,5%)	0,137

Анализ антропометрических показателей статистически значимых различий между группами не показал. Оценка композиционного состава тела установила, что пациенты с СД 2 типа и АССЗ характеризовались более низкими значениями показателей активной клеточной массы и фазового угла по сравнению с пациентами с СД 2 типа без АССЗ (таблица 20).

Таблица 20 – Антропометрические показатели и композиционный состав тела пациентов с впервые выявленным СД 2 типа с наличием и отсутствием АССЗ

Показатель	СД 2 типа и АССЗ (n=59)	СД 2 типа без АССЗ (n=152)	p
ИМТ, кг/м², M±SD	30,71±4,92	31,66±5,04	0,215
Окружность талии, см, M±SD	108,02±13,48	106,48±13,40	0,463
Обхват бедер, см, M±SD	110,40±12,24	110,66±10,67	0,886
ОТ/ОБ, Me [25;75%]	0,98 [0,93;1,02]	0,96 [0,91;1,01]	0,116
Доля активной клеточной массы, %, Me [25;75%]	51,60 [48,92;55,17]	55,50 [52,52;58,40]	**<0,001**
Индекс активной клеточной массы, кг/м², Me [25;75%]	9,80 [8,93;10,93]	10,75 [9,53;12,30]	**0,004**
Доля скелетно-мышечной массы, %, M±SD	41,15±5,19	42,54±5,91	0,143
Индекс скелетно-мышечной массы, кг/м², M±SD	8,02±1,91	8,54±1,91	0,101
Доля жировой массы, %, Me [25;75%]	38,00 [29,43;43,52]	37,40 [31,32;41,27]	0,741
Индекс жировой массы, кг/м², Me [25;75%]	12,10 [9,00;14,57]	11,35 [9,40;13,90]	0,616
Фазовый угол, M±SD	5,59±0,85	6,34±0,96	**<0,001**

Анализ лабораторных результатов показал, что пациенты с СД 2 типа и АССЗ на момент диагностики СД 2 типа характеризовались более низкими показателями гликемии, HbA1c, печеночных ферментов, СКФ. Кроме того, в данной группе отмечались более низкие значения параметров липидного профиля, что, вероятно,

связано с более высокой частотой приема статинов по сравнению с лицами с СД 2 типа без АССЗ (таблица 21).

Таблица 21 – Лабораторные показатели пациентов с впервые выявленным СД 2 типа с наличием и отсутствием АССЗ

Показатель	СД 2 типа и АССЗ (n=59)	СД 2 типа без АССЗ (n=152)	p
Глюкоза, ммоль/л, Me [25;75%]	7,56 [7,12;8,16]	8,13 [7,40;9,51]	**<0,001**
HbA1c, %, Me [25;75%]	6,70 [6,50;7,35]	7,10 [6,60;7,80]	**0,024**
Инсулин, мкЕд/мл, Me [25;75%]	13,04 [9,20;16,25]	13,23 [8,55;20,36]	0,667
С-пептид, пмоль/л, Me [25;75%]	699,99 [500,00;1566,65]	877,00 [536,66;1699,98]	0,222
HOMA-IR, Me [25;75%]	3,99 [2,68;5,43]	4,25 [2,87;7,24]	0,132
HOMA-%β, Me [25;75%]	87,45 [45,42;127,07]	75,74 [34,42;132,15]	0,370
HOMA-IR (CP), Me [25;75%]	1,81 [1,03;3,90]	2,83 [1,37;4,68]	0,055
HOMA-islet (CP-DM), Me [25;75%]	65,13 [39,14;118,16]	60,10 [35,74;118,11]	0,742
АЛТ, Ед/л, Me [25;75%]	19,80 [16,45;27,15]	26,65 [18,40;45,92]	**<0,001**
АСТ, Ед/л, Me [25;75%]	19,60 [15,85;22,60]	21,55 [17,90;32,00]	**0,003**
Мочевая кислота, мкмоль/л, M±SD	417,32±106,53	401,61±105,57	0,352
вчСРБ, мг/л, Me [25;75%]	2,60 [0,70;4,62]	2,86 [1,02;6,00]	0,379
Креатинин, мкмоль/л, Me [25;75%]	92,00 [83,00;101,50]	85,50 [76,00;99,25]	**0,020**
СКФ, мл/мин/1,73м^2, M±SD	65,39±16,81	75,97±18,46	**<0,001**
Общий холестерин, ммоль/л, M±SD	5,03±1,43	5,75±1,27	**<0,001**
ХС ЛНП, ммоль/л, Me [25;75%]	2,89 [2,45;3,23]	3,12 [2,68;3,85]	**0,004**
ХС ЛВП, ммоль/л, Me [25;75%]	1,48 [1,24;1,72]	1,42 [1,24;1,78]	0,745
Триглицериды, ммоль/л, Me [25;75%]	1,32 [1,06;1,90]	1,75 [1,21;2,33]	**0,038**
Лептин, нг/мл, Me [25;75%]	17,19 [7,03;21,84]	11,23 [6,58;18,57]	0,246
Адипонектин, мкг/мл, Me [25;75%]	5,72 [3,71;9,66]	4,67 [2,68;8,16]	0,543

В группе пациентов с СД 2 типа и АССЗ наблюдался больший охват терапией статинами, бета-адреноблокаторами, ИАПФ и АМКР (таблица 22).

Таблица 22 – Сахароснижающая и сопутствующая терапия пациентов с впервые выявленным СД 2 типа с наличием и отсутствием АССЗ

Группа препаратов	СД 2 типа и АССЗ (n=59)	СД 2 типа без АССЗ (n=152)	p
Метформин, n (%)	40 (67,8%)	102 (67,1%)	0,923

Продолжение Таблицы 22

Группа препаратов	СД 2 типа и АССЗ (n=59)	СД 2 типа без АССЗ (n=152)	**p**
Статины, n (%)	37 (62,7%)	35 (23,0%)	**<0,001**
ИАПФ, n (%)	24 (40,7%)	39 (25,7%)	**0,032**
БРА, n (%)	23 (39,0%)	56 (36,8%)	0,773
Антагонисты кальция, n (%)	24 (40,7%)	45 (29,6%)	0,124
Диуретики, n (%)	14 (23,7%)	28 (18,4%)	0,386
Бета-адреноблокаторы, n (%)	36 (61,0%)	27 (17,8%)	**<0,001**
АМКР, n (%)	5 (8,5%)	2 (1,3%)	**0,019**

3.3.2 Клиническая характеристика пациентов с впервые выявленным СД 2 типа с наличием и отсутствием хронической болезни почек

Учитывая высокую распространенность ХБП при СД 2 типа, а также ее ассоциацию с ухудшением прогноза и повышением риска сердечно-сосудистых событий, нам представилось целесообразным провести сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов с СД 2 типа в зависимости от наличия ХБП.

Пациенты с СД 2 типа в сочетании с ХБП по сравнению с лицами с СД 2 типа без ХБП характеризовались более старшим возрастом на момент диагностики СД 2, большей долей лиц женского пола, а также более выраженной коморбидной нагрузкой с высокой частотой АГ, ИБС, инфаркта миокарда, ЦВЗ и ХСН (таблица 23).

Таблица 23 – Клиническая характеристика пациентов с впервые выявленным СД 2 типа с наличием и отсутствием ХБП

Показатель	СД 2 типа и ХБП (n=69)	СД 2 типа без ХБП (n=142)	p
Возраст на момент диагностики СД 2 типа, лет, Me [25;75%]	67,0 [59,0;73,0]	57,5 [50,0;64,0]	**<0,001**
Пол: - мужчины, n (%) - женщины, n (%)	 19 (27,5%) 50 (72,5%)	 60 (42,3%) 82 (57,7%)	**0,038**
Артериальная гипертензия, n (%)	68 (98,6%)	116 (81,7%)	**<0,001**
ИБС, n (%)	28 (40,6%)	18 (12,7%)	**<0,001**

Продолжение Таблицы 23

Показатель	СД 2 типа и ХБП (n=69)	СД 2 типа без ХБП (n=142)	**p**
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	13 (18,8%)	8 (5,6%)	**0,006**
Инсульт в анамнезе, n (%)	12 (17,4%)	8 (5,6%)	**0,011**
ХСН, n (%)	35 (50,7%)	24 (16,9%)	**<0,001**
Дислипидемия, n (%)	63 (91,3%)	130 (91,5%)	1,000
Табакокурение, n (%)	6 (8,7%)	26 (18,3%)	0,068
Злоупотребление алкоголем, n (%)	1 (1,4%)	21 (14,8%)	**0,002**
Отягощенная по СД 2 типа наследственность, n (%)	35 (50,7%)	79 (55,6%)	0,502
Отягощенная по ССЗ наследственность, n (%)	33 (47,8%)	65 (45,8%)	0,779

У пациентов с СД 2 типа и ХБП отмечались более низкие параметры безжирового компонента тела, включая активную клеточную и скелетно-мышечную массу, что сопровождалось уменьшением фазового угла (таблица 24).

Таблица 24 – Антропометрические показатели и композиционный состав тела пациентов с впервые выявленным СД 2 типа с наличием и отсутствием ХБП

Показатель	СД 2 типа и ХБП (n=69)	СД 2 типа без ХБП (n=142)	p
ИМТ, кг/м², M±SD	30,85±4,91	31,66±5,04	0,269
Окружность талии, см, M±SD	106,70±12,37	106,96±13,87	0,894
Обхват бедер, см, M±SD	109,55±11,31	111,09±10,98	0,377
ОТ/ОБ, Me [25;75%]	0,97 [0,93;1,03]	0,96 [0,91;1,01]	0,153
Доля активной клеточной массы, %, M±SD	52,01±6,00	55,26±4,29	**<0,001**
Индекс активной клеточной массы, кг/м², Me [25;75%]	9,80 [8,60;11,12]	10,70 [9,70;12,30]	**0,001**
Доля скелетно-мышечной массы, %, M±SD	40,82±5,37	42,80±5,83	**0,027**
Индекс скелетно-мышечной массы, кг/м², M±SD	7,97±1,96	8,60±1,88	**0,035**
Доля жировой массы, %, M±SD	36,52±8,11	36,39±7,81	0,917
Индекс жировой массы, кг/м², Me [25;75%]	12,05 [9,20;14,10]	11,35 [9,28;14,00]	0,567
Фазовый угол, M±SD	5,66±1,01	6,37±0,90	**<0,001**

У пациентов с СД 2 типа и ХБП на момент верификации диабета отмечались более низкие показатели HbA1c и печеночных ферментов, более высокие уровни адипонектина и мочевой кислоты (таблица 25).

Таблица 25 – Лабораторные показатели пациентов с впервые выявленным СД 2 типа с наличием и отсутствием ХБП

Показатель	СД 2 типа и ХБП (n=69)	СД 2 типа без ХБП (n=142)	p
Глюкоза, ммоль/л, Me [25;75%]	7,82 [7,28;8,47]	8,05 [7,32;9,19]	0,146
HbA1c, %, Me [25;75%]	6,70 [6,50;7,30]	7,10 [6,70;7,80]	**0,004**
Инсулин, мкЕд/мл, Me [25;75%]	13,04 [9,30;17,80]	13,29 [8,45;20,64]	0,631
С-пептид, пмоль/л, Me [25;75%]	715,00 [432,00;1799,98]	833,33 [540,00;1566,65]	0,573
HOMA-IR, Me [25;75%]	3,98 [2,75;5,80]	4,20 [2,84;7,48]	0,141
HOMA-%β, Me [25;75%]	87,70 [46,22;122,40]	75,74 [34,89;133,00]	0,406
HOMA-IR (CP), Me [25;75%]	1,99 [0,88;4,21]	2,71 [1,43;4,59]	0,191
HOMA-islet (CP-normal), Me [25;75%]	68,28 [35,94;146,94]	59,64 [36,12;105,43]	0,527
АЛТ, Ед/л, Me [25;75%]	19,90 [16,60;33,50]	25,50 [18,57;44,08]	**0,009**
АСТ, Ед/л, Me [25;75%]	20,20 [15,90;23,60]	21,80 [18,02;31,60]	**0,020**
Мочевая кислота, мкмоль/л, Me [25;75%]	447,50 [389,75;481,50]	390,00 [315,00;462,00]	**0,005**
вчСРБ, мг/л, Me [25;75%]	3,26 [1,21;6,30]	2,60 [0,85;5,26]	0,337
Креатинин, мкмоль/л, Me [25;75%]	94,00 [86,00;109,00]	85,00 [75,00;95,75]	**<0,001**
СКФ, мл/мин/1,73м^2, Me [25;75%]	59,30 [49,60;69,10]	76,10 [67,00;86,90]	**<0,001**
Общий холестерин, ммоль/л, M±SD	5,47±1,50	5,58±1,28	0,607
ХС ЛНП, ммоль/л, Me [25;75%]	3,01 [2,57;3,48]	3,09 [2,62;3,81]	0,240
ХС ЛВП, ммоль/л, Me [25;75%]	1,58 [1,25;1,86]	1,39 [1,23;1,71]	0,055
Триглицериды, ммоль/л, Me [25;75%]	1,72 [1,18;2,03]	1,66 [1,12;2,30]	0,950
Лептин, нг/мл, Me [25;75%]	15,19 [9,14;20,35]	11,32 [6,42;20,10]	0,394

Продолжение Таблицы 25

Показатель	СД 2 типа и ХБП (n=69)	СД 2 типа без ХБП (n=142)	**p**
Адипонектин, мкг/мл, Me [25;75%]	13,04 [10,26;19,06]	4,60 [2,75;7,97]	**0,027**

Оценка сахароснижающей и сопутствующей терапии установила больший охват терапией статинами, БРА, антагонистами кальция и бета-адреноблокаторами у пациентов с СД 2 типа и ХБП (таблица 26).

Таблица 26 – Сахароснижающая и сопутствующая терапия пациентов с СД 2 типа с наличием и отсутствием ХБП

Препарат	СД 2 типа и ХБП (n=69)	СД 2 типа без ХБП (n=142)	p
Метформин, n (%)	49 (71,0%)	93 (65,5%)	0,423
Статины, n (%)	31 (44,9%)	41 (28,9%)	**0,021**
ИАПФ, n (%)	23 (33,3%)	40 (28,2%)	0,442
БРА, n (%)	37 (53,6%)	42 (29,6%)	**<0,001**
Антагонисты кальция, n (%)	37 (53,6%)	32 (22,5%)	**<0,001**
Диуретики, n (%)	11 (15,9%)	31 (21,8%)	0,315
Бета-адреноблокаторы, n (%)	27 (39,1%)	36 (25,4%)	**0,040**
Спиронолактон, n (%)	3 (4,3%)	4 (2,8%)	0,685

Проведенный корреляционный анализ в группе пациентов с СД 2 типа и ХБП выявил связь СКФ с возрастом (r_s=-0,629, p<0,001), уровнем мочевой кислоты (r_s=-0,334, p=0,005). Установлена зависимость СКФ с параметрами антропометрии и композиционного состава тела: обхватом бедер (r_s=0,293, p=0,023), жировой массой (r_s=0,260, p=0,045), тощей массой (r_s=0,336, p=0,009), активной клеточной массой (r_s=0,356, p=0,005), долей активной клеточной массы (r_s=0,258, p=0,047), индексом активной клеточной массы (r_s=0,346, p=0,007), скелетно-мышечной массой (r_s=0,349, p=0,006), долей скелетно-мышечной массой (r_s=0,375, p=0,003), индексом скелетно-мышечной массы (r_s=0,383, p=0,003), а также фазовым углом (r_s=0,333, p=0,011).

3.3.3 Анализ частоты коморбидной патологии в различных фенотипических группах пациентов с впервые выявленным СД 2 типа

Учитывая, что ведущие патофизиологические механизмы, лежащие в основе формирования различных фенотипов СД 2, могут оказывать неодинаковое влияние на развитие сердечно-сосудистых и почечных осложнений, был проведен сравнительный анализ частоты наиболее распространенной коморбидной патологии между выделенными клинико-патогенетическими вариантами заболевания. Такой подход позволял оценить клиническую значимость фенотипической стратификации и определить, ассоциируются ли отдельные фенотипы с различиями в кардиоренальном профиле уже на ранних этапах СД 2 (таблица 27, таблица 28).

Таблица 27 – Частота коморбидной патологии в фенотипических группах впервые выявленного СД 2 типа, выделенных с помощью алгоритмического подхода

Показатель	Инсулинорезистентный фенотип (n=31)	Инсулиндефицитный фенотип (n=24)	Умеренный метаболический фенотип (n=156)	p
Артериальная гипертензия, n (%)	30 (96,8%)	20 (83,3%)	134 (85,9%)	0,212
Дислипидемия, n (%)	30 (96,8%)	22 (91,7%)	141 (90,4%)	0,508
ХБП, n (%)	6 (19,4%)	6 (25,0%)	57 (36,5%)	0,122
АССЗ, n (%)	7 (22,6%)	5 (20,8%)	47 (30,1%)	0,493
ХСН, n (%)	8 (25,8%)	4 (16,7%)	47 (30,1%)	0,376

Таблица 28 – Частота коморбидной патологии в фенотипических группах впервые выявленного СД 2 типа, выделенных с помощью кластерного анализа

Показатель	Инсулинорезистентный фенотип (n=54)	Инсулиндефицитный фенотип (n=57)	Умеренный метаболический фенотип (n=100)	p
Артериальная гипертензия, n (%)	48 (88,9%)	43 (75,4%)	93 (93,0%)	**0,006**
Дислипидемия, n (%)	48 (88,9%)	51 (89,5%)	94 (94,0%)	0,456

Продолжение Таблицы 28

Показатель	Инсулинорезистентный фенотип (n=54)	Инсулиндефицитный фенотип (n=57)	Умеренный метаболический фенотип (n=100)	p
ХБП, n (%)	12 (22,2%)	7 (12,3%)	50 (50,0%)	**<0,001**
АССЗ, n (%)	13 (24,1%)	11 (19,3%)	35 (35,0%)	0,083
ХСН, n (%)	13 (24,1%)	10 (17,5%)	36 (36,0%)	**0,035**

В целом, как при алгоритмическом подходе, так и при кластерном анализе, наиболее высокая частота коморбидной патологии, включая АССЗ и ХБП, отмечалась у пациентов с умеренным метаболическим фенотипом. Данный фенотип, по сравнению с другими подтипами СД 2, характеризовался преобладанием лиц более старшего возраста, что, вероятно, могло в значительной степени определять более высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП. В связи с этим для минимизации влияния возраста на выявленные различия был проведен дополнительный анализ, включавший пациентов только молодого и среднего возраста (таблица 29, таблица 30).

Таблица 29 – Частота коморбидной патологии в фенотипических группах впервые выявленного СД 2 типа, выделенных с помощью алгоритмического подхода, среди лиц молодого и среднего возраста

Показатель	Инсулинорезистентный фенотип (n=19)	Инсулиндефицитный фенотип (n=17)	Умеренный метаболический фенотип (n=64)	p
Артериальная гипертензия, n (%)	18 (94,7%)	13 (76,5%)	48 (75,0%)	0,172
Дислипидемия, n (%)	18 (94,7%)	15 (88,2%)	59 (92,2%)	0,770
ХБП, n (%)	3 (15,8%)	2 (11,8%)	15 (23,4%)	0,496
АССЗ, n (%)	4 (21,1%)	0 (0%)	11 (17,2%)	0,151
ХСН, n (%)	4 (21,1%)	0 (0%)	13 (20,3%)	0,122

Таблица 30 – Частота коморбидной патологии в фенотипических группах впервые выявленного СД 2 типа, выделенных с помощью кластерного анализа, среди лиц молодого и среднего возраста

Показатель	Инсулинорезистентный фенотип (1) (n=33)	Инсулиндефицитный фенотип (2) (n=44)	Умеренный метаболический фенотип (3) (n=23)	p
Артериальная гипертензия, n (%)	28 (84,8%)	32 (72,7%)	19 (82,6%)	0,386
Дислипидемия, n (%)	30 (90,9%)	39 (88,6%)	23 (100,0%)	0,255
ХБП, n (%)	8 (24,2%)	4 (9,1%)	8 (34,8%)	**0,034 p_{2-3} =0,028**
АССЗ, n (%)	7 (21,2%)	6 (13,6%)	2 (8,7%)	0,411
ХСН, n (%)	5 (15,2%)	6 (13,6%)	6 (26,1%)	0,411

При дифференцированном анализе в группах пациентов молодого и среднего возраста, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, наибольшая частота АГ, АССЗ отмечалась у пациентов с инсулинорезистентным фенотипом. Это согласуется с современными представлениями о том, что сочетание абдоминального ожирения, резистентности к инсулину, дислипидемии и хронического субклинического воспаления, характерное для данного фенотипа, формирует наиболее неблагоприятный атерогенный кардиометаболический профиль и способствует быстрому прогрессированию атеросклеротического процесса.

Сохранение наиболее высокой частоты ХБП у пациентов с умеренным метаболическим фенотипом позволяет предположить, что выявленная закономерность не может быть объяснена исключительно возрастом. Вероятно, в данной группе пациентов дополнительное значение имеют и другие факторы, способствующие снижению функции почек.

Заключение к подглаве 3.3

Анализ пациентов с СД 2 типа и сопутствующими АССЗ показал, что данная группа по сравнению с пациентами без АССЗ характеризовалась более старшим возрастом на момент диагностики СД 2 типа, высокой распространенностью артериальной гипертензии, ХСН и ХБП, более низкими показателями активной клеточной массы и фазового угла, а также меньшими значениями гликемии, HbA1c и СКФ на момент диагностики диабета.

Пациенты с СД 2 типа и ХБП отличались более старшим возрастом с преобладанием лиц женского пола, высокой частотой сердечно-сосудистой коморбидной патологии, более низкими показателями активной клеточной и скелетно-мышечной массы, а также фазового угла. При этом в данной группе были меньшие значения HbA1c на момент диагностики диабета и более высокие уровни мочевой кислоты по сравнению с пациентами с СД 2 типа без ХБП.

Наибольшая частота коморбидной патологии, включая АССЗ и ХБП, отмечалась у пациентов с умеренным метаболическим фенотипом. Вместе с тем, дифференцированный анализ среди лиц молодого и среднего возраста показал наиболее высокую распространенность АССЗ – ведущей причины смертности при СД 2 – у пациентов с инсулинорезистентным фенотипом, что согласуется с метаболическими особенностями данного подтипа СД 2. Более высокая частота ХБП как в общей выборке, так и среди лиц молодого и среднего возраста, статистически значимо сохранялась у пациентов с умеренным метаболическим фенотипом, что позволяет предположить вклад не только возраста, но и других факторов, способствующих снижению функции почек, в данной группе больных.

3.4 Изучение генетических полиморфизмов у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа с различными фенотипами

Накапливается все больше сведений о генетической детерминированности фенотипов СД 2 типа, при этом большинство исследований выполнено за рубежом,

тогда как в российской популяции подобные публикации остаются ограниченными. С целью изучения ассоциаций генетических факторов с различными клиническими вариантами заболевания, проведен анализ однонуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития СД 2 типа, в различных фенотипических группах пациентов.

Распределение частот генотипов большинства исследуемых полиморфизмов генов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, за исключением распределения генотипов *IRS1* rs2203452 (p=0,03), что, вероятно, связано с особенностями исследуемой выборки, включающей исключительно пациентов с СД 2 типа. Распределение частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов генов, а также результаты проверки их соответствия равновесию Харди-Вайнберга представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов генов у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа

Генетический полиморфизм	n	Генотипы n (%)			Частота рискового аллеля (%)	X^2	P_{H-W}
ARAP1 rs77464186	161	CC	CA	AA	A	3,22	0,07
		12 (7,5%)	48 (29,8%)	101 (62,7%)	77,6%		
KCNJ11 rs5215	125	TT	TC	CC	C	2,71	0,09
		45 (36,0%)	67 (53,6%)	13 (10,4%)	37,2%		
SLC30A8 rs13266634	152	TT	TC	CC	C	3,34	0,07
		10 (6,6%)	75 (49,3%)	67 (44,1%)	68,8%		
EML2 rs10406431	137	GG	GA	AA	A	2,53	0,11
		18 (13,1%)	75 (54,7%)	44 (32,1%)	59,5%		
FTO rs1558902	119	TT	TA	AA	A	0,34	0,56
		36 (30,3%)	56 (47,1%)	27 (22,7%)	46,2%		
GCKR rs1260326	145	TT	TC	CC	C	0,13	0,72
		18 (12,4%)	69 (47,6%)	58 (40,0%)	63,8%		
IRS1 rs2203452	108	AA	AG	GG	G	4,49	**0,03**
		9 (8,3%)	60 (55,6%)	39 (36,1%)	63,9%		

Продолжение Таблицы 31

Генетический полиморфизм	n	Генотипы n (%)			Частота рискового аллеля (%)	X^2	P_{H-W}
MC4R rs6567160	126	TT	TC	CC	C	1,86	0,17
		68 (54,0%)	53 (42,1%)	5 (4,0%)	25,0%		

Далее выполнен сравнительный анализ распределения генотипов исследуемых полиморфизмов генов среди фенотипов СД 2, сформированных с использованием двух подходов – алгоритмическим методом и кластерным анализом.

Анализ в фенотипических группах, выделенных алгоритмическим методом, выявил статистически значимые различия в частотах генотипов и аллелей для полиморфизмов rs77464186 гена *ARAP1* и rs1260326 гена *GCKR*. В рецессивной модели наследования носительство генотипа АА полиморфизма rs77464186 гена *ARAP1* чаще встречалось у пациентов с инсулиндефицитным фенотипом СД 2 по сравнению с инсулинорезистентным (87,5% против 61,3%, p=0,037) и умеренным метаболическим (87,5% против 57,5%, p=0,005**)** фенотипами. В доминантной модели наследования пациенты с инсулинорезистентным фенотипом характеризовались более высокой частотой носительства аллеля С полиморфизма rs1260326 гена *GCKR* по сравнению с пациентами с инсулиндефицитным (96,6% против 64,3%, p=0,010**)** фенотипом (таблица 32).

Таблица 32 – Распределение генотипов пациентов с впервые выявленным СД 2 типа в фенотипических группах, выделенных алгоритмическим методом

Генетический полиморфизм	Генотип	Инсулинорезистентный фенотип (1) n=31	Инсулиндефицитный фенотип (2) n=24	Умеренный метаболический фенотип (3) n=156	p
ARAP1 rs77464186	CC	2/31 (6,5%)	0/24 (0%)	10/106 (9,4%)	0,091
	CA	10/31 (32,3%)	3/24 (12,5%)	35/106 (33,0%)	
	AA	19/31 (61,3%)	21/24 (87,5%)	61/106 (57,5%)	
	CC	2/31 (6,5%)	0/24 (0%)	10/106 (9,4%)	0,326
	AA, CA	29/31 (93,5)	24/24 (100,0%)	96/106 (90,6%)	

Продолжение Таблицы 32

Генетический полиморфизм	Генотип	Инсулинорезистентный фенотип (1) n=31	Инсулин дефицитный фенотип (2) n=24	Умеренный метаболический фенотип (3) n=156	p
	AA	19/31 (61,3%)	21/24 (87,5%)	61/106 (57,5%)	**0,018** p_{1-2}=**0,037** p_{1-3}=0,710 p_{2-3}=**0,005**
	CC, CA	12/31 (38,7%)	3/24 (12,5%)	45/106 (42,5%)	
KCNJ11 rs5215	TT	11/22 (50,0%)	7/18 (38,9%)	26/84 (31,0%)	0,204
	TC	11/22 (50,0%)	8/18 (44,4%)	48/84 (57,1%)	
	CC	0/22 (0,0%)	3/18 (16,7%)	10/84 (11,9%)	
	TT	11/22 (50,0%)	7/18 (38,9%)	26/84 (31,0%)	0,229
	CC, TC	11/22 (50,0%)	11/18 (61,1%)	58/84 (69,0%)	
	CC	0/22 (0%)	3/18 (16,7%)	10/84 (11,9%)	0,139
	TT, TC	22/22 (100,0%)	15/18 (83,3%)	74/84 (88,1%)	
SLC30A8 rs13266634	TT	1/27 (3,7%)	1/19 (5,3%)	8/105 (7,6%)	0,969
	TC	13/27 (48,1%)	9/19 (47,4%)	53/105 (50,5%)	
	CC	13/27 (48,1%)	9/19 (47,4%)	44/105 (41,9%)	
	TT	1/27 (3,7%)	1/19 (5,3%)	8/105 (7,6%)	0,879
	CC, TC	26/27 (96,3%)	18/19 (94,7%)	97/105 (92,4%)	
	CC	13/27 (48,1%)	9/19 (47,4%)	44/105 (41,9%)	0,817
	TT, TC	14/27 (51,9%)	10/19 (52,6%)	61/105 (58,1%)	
EML2 rs10406431	GG	2/21 (9,5%)	2/19 (10,5%)	14/96 (14,6%)	0,687
	GA	14/21 (66,7%)	12/19 (63,2%)	48/96 (50,0%)	
	AA	5/21 (23,8%)	5/19 (26,3%)	34/96 (35,4%)	
	GG	2/21 (9,5%)	2/19 (10,5%)	14/96 (14,6%)	0,925
	AA, GA	19/21 (90,5%)	17/19 (89,5%)	82/96 (85,4%)	
	AA	5/21 (23,8%)	5/19 (26,3%)	34/96 (35,4%)	0,554
	GG, GA	16/21 (76,2%)	14/19 (73,7%)	62/96 (64,6%)	
FTO rs1558902	TT	7/22 (31,8%)	8/17 (47,1%)	21/79 (26,6%)	0,623
	TA	10/22 (45,5%)	6/17 (35,3%)	39/79 (49,4%)	
	AA	5/22 (22,7%)	3/17 (17,6%)	19/79 (24,1%)	
	TT	7/22 (31,8%)	8/17 (47,1%)	21/79 (26,6%)	0,246
	AA, TA	15/22 (68,2%)	9/17 (52,9%)	58/79 (73,4%)	
	AA	5/19 (22,7%)	3/17 (17,6%)	19/79 (24,1%)	0,946
	TT, TA	17/19 (77,3%)	14/17 (82,4%)	60/79 (75,9%)	
GCKR rs1260326	TT	1/29 (3,4%)	5/14 (35,7%)	12/102 (11,8%)	0,078
	TC	15/29 (51,7%)	6/14 (42,9%)	48/102 (47,0%)	
	CC	13/29 (44,9%)	3/14 (21,4%)	42/102 (41,2%)	
	TT	1/29 (3,4%)	5/14 (35,7%)	12/102 (11,8%)	**0,013** p_{1-2}=**0,010** p_{1-3}=0,296 p_{2-3}=**0,032**
	CC, TC	28/29 (96,6%)	9/14 (64,3%)	90/102 (88,2%)	
	CC	13/29 (44,8%)	3/14 (21,4%)	42/102 (41,2%)	0,342
	TT, TC	16/29 (55,2%)	11/14 (78,6%)	60/102 (58,8%)	
IRS1 rs2203452	AA	2/20 (10,0%)	2/18 (11,1%)	5/70 (7,1%)	0,533
	AG	11/20 (55,0%)	7/18 (38,9%)	42/70 (60,0%)	
	GG	7/20 (35,0%)	9/18 (50,0%)	23/70 (32,9%)	

Продолжение Таблицы 32

Генетический полиморфизм	Генотип	Инсулинорезистентный фенотип (1) n=31	Инсулин дефицитный фенотип (2) n=24	Умеренный метаболический фенотип (3) n=156	p
	AA	2/20 (10,0%)	2/18 (11,1%)	5/70 (7,1%)	0,672
	GG, AG	18/20 (90,0%)	16/18 (88,9%)	65/70 (92,9%)	
	GG	7/20 (35,0%)	9/18 (50,0%)	23/70 (32,9%)	0,432
	AA, AG	13/20 (65,0%)	9/18 (50,0%)	47/70 (67,1%)	
MC4R rs6567160	TT	14/23 (60,9%)	8/17(47,1%)	45/85 (52,9%)	0,818
	TC	8/23 (34,8%)	9/17 (52,9%)	36/85 (42,4%)	
	CC	1/23 (4,3%)	0/17 (0%)	4/85 (4,7%)	
	TT	14/23 (60,9%)	8/17 (47,1%)	45/85 (52,9%)	0,706
	CC, TC	9/23 (39,1%)	9/17 (52,9%)	40/85 (47,1%)	
	CC	1/23 (4,3%)	0/17 (0%)	4/85 (4,8%)	1,000
	TT, TC	22/23 (95,7%)	17/17 (100,0%)	81/85 (95,2%)	

Оценка распределения частот генотипов в фенотипических группах, выделенных методом кластерного анализа, показала, что пациенты кластера 1 (инсулиндефицитного фенотипа) чаще являлись носителями рискового аллеля А полиморфизма rs77464186 гена *ARAP1* по сравнению с пациентами кластера 2 (инсулинорезистентного фенотипа) (100% против 90,9%, p=0,045**)** и кластера 3 (умеренного метаболического фенотипа) (100% против 88,1%, p=0,010**)**. В то же время у пациентов кластера 2 (инсулинорезистентного фенотипа) чаще встречался генотип CC варианта rs1260326 гена *GCKR* по сравнению с пациентами кластера 1 (инсулиндефицитного фенотипа) (55,6% против 19,2%, p=0,003) (таблица 33).

Таблица 33 – Распределение генотипов пациентов с впервые выявленным СД 2 типа в фенотипических группах, выделенных на основе кластерного анализа

Генетический полиморфизм	Генотип	Кластер 1 (инсулин дефицитный фенотип) n=57	Кластер 2 (инсулинорезистентный фенотип) n=54	Кластер 3 (умеренный метаболический фенотип) n=100	p
ARAP1 rs77464186	CC	0/50 (0,0%)	4/44 (9,1%)	8/67 (11,9%)	0,111
	CA	15/50 (30,0%)	13/44 (29,5%)	20/67 (29,9%)	
	AA	35/50 (70,0%)	27/44 (61,4%)	39/67 (58,2%)	
	CC	0/50 (0,0%)	4/44 (9,1%)	8/67 (11,9%)	**0,021** p_{1-2}=**0,045** p_{1-3}=**0,010** p_{2-3}=0,761
	AA, CA	50/50 (100,0%)	40/44 (90,9%)	59/67 (88,1%)	

Продолжение Таблицы 33

Генетический полиморфизм	Генотип	Кластер 1 (инсулин дефицитный фенотип) n=57	Кластер 2 (инсулино резистентный фенотип) n=54	Кластер 3 (умеренный метаболи ческий фенотип) n=100	p
	AA	35/50 (70,0%)	27/44 (61,4%)	39/67 (58,2%)	0,417
	CC, CA	15/50 (30,0%)	17/44 (38,6%)	28/67 (41,8%)	
KCNJ11 rs5215	TT	9/33 (27,3%)	16/46 (34,8%)	20/46 (43,5%)	0,397
	TC	18/33 (54,5%)	26/46 (56,5%)	23/46 (50,0%)	
	CC	6/33 (18,2%)	4/46 (8,7%)	3/46 (6,5%)	
	TT	9/33 (27,3%)	16/46 (34,8%)	20/46 (43,5%)	0,334
	CC, TC	24/33 (72,7%)	30/46 (65,2%)	26/46 (56,5%)	
	CC	6/33 (18,2%)	4/46 (8,7%)	3/46 (6,5%)	0,297
	TT, TC	27/33 (81,8%)	42/46 (91,3%)	43/46 (93,5%)	
SLC30A8 rs13266634	TT	0/34 (0%)	5/51 (9,8%)	5/67 (7,5%)	0,427
	TC	17/34 (50,0%)	26/51 (51,0%)	32/67 (47,8%)	
	CC	17/34 (50,0%)	20/51 (39,2%)	30/67 (44,8%)	
	TT	0/34 (0%)	5/51 (9,8%)	5/67 (7,5%)	0,159
	CC, TC	34/34 (100,0%)	46/51 (90,2%)	62/67 (92,5%)	
	CC	17/34 (50,0%)	20/51 (39,2%)	30/67 (44,8%)	0,611
	TT, TC	17/34 (50,0%)	31/51 (60,8%)	37/67 (55,2%)	
EML2 rs10406431	GG	5/35 (14,3%)	6/46 (13,0%)	7/56 (12,5%)	0,470
	GA	21/35 (60,0%)	28/46 (60,9%)	26/56 (46,4%)	
	AA	9/35 (25,7%)	12/46 (26,1%)	23/56 (41,1%)	
	GG	5/35 (14,3%)	6/46 (13,0%)	7/56 (12,5%)	1,000
	AA, GA	30/35 (85,7%)	40/46 (87,0%)	49/56 (87,5%)	
	AA	9/35 (25,7%)	12/46 (26,1%)	23/56 (41,1%)	0,175
	GG, GA	26/35 (74,3%)	34/46 (73,9%)	33/56 (58,9%)	
FTO rs1558902	TT	10/34 (29,4%)	13/43 (30,2%)	13/42 (31,0%)	0,966
	TA	17/34 (50,0%)	21/43 (48,8%)	18/42 (42,9%)	
	AA	7/34 (20,6%)	9/43 (20,9%)	11/42 (26,2%)	
	TT	10/34 (29,4%)	13/43 (30,2%)	13/42 (31,0%)	0,989
	AA, TA	24/34 (70,6%)	30/43 (69,8%)	29/42 (69,0%)	
	AA	7/34 (20,6%)	9/43 (20,9%)	11/42 (26,2%)	0,797
	TT, TA	27/34 (79,4%)	34/43 (79,1%)	31/42 (73,8%)	
GCKR rs1260326	TT	5/26 (19,2%)	2/45 (4,4%)	11/74 (14,9%)	**0,022** $p_{1\text{-}2}$=**0,004** $p_{1\text{-}3}$=0,203 $p_{2\text{-}3}$=0,093
	TC	16/26 (61,5%)	18/45 (40,0%)	35/74 (47,3%)	
	CC	5/26 (19,2%)	25/45 (55,6%)	28/74 (37,8%)	
	TT	5/26 (19,2%)	2/45 (4,4%)	11/74 (14,9%)	0,111
	CC, TC	21/26 (80,8%)	43/45 (95,6%)	63/74 (85,1%)	
	CC	5/26 (19,2%)	25/45 (55,6%)	28/74 (37,8%)	**0,009** $p_{1\text{-}2}$=**0,003** $p_{1\text{-}3}$=0,095 $p_{2\text{-}3}$=0,086
	TT, TC	21/26 (80,8%)	20/45 (44,4%)	46/74 (62,2%)	

Продолжение Таблицы 33

Генетический полиморфизм	Генотип	Кластер 1 (инсулин дефицитный фенотип) n=57	Кластер 2 (инсулино резистентный фенотип) n=54	Кластер 3 (умеренный метаболи ческий фенотип) n=100	p
IRS1 rs2203452	AA	2/27 (7,4%)	3/40 (7,5%)	4/41 (9,8%)	0,787
	AG	13/27 (48,1%)	22/40 (55,0%)	25/41 (61,0%)	
	GG	12/27 (44,4%)	15/40 (37,5%)	12/41 (29,3%)	
	AA	2/27 (7,4%)	3/40 (7,5%)	4/41 (9,8%)	1,000
	GG, AG	25/27 (92,6%)	37/40 (92,5%)	37/41 (90,2%)	
	GG	12/27 (44,4%)	15/40 (37,5%)	12/41 (29,3%)	0,447
	AA, AG	15/27 (55,6%)	25/40 (62,5%)	29/41 (70,7%)	
MC4R rs6567160	TT	16/31 (51,6%)	27/48 (56,2%)	25/47 (53,2%)	0,861
	TC	14/31 (45,2%)	18/48 (37,5%)	21/47 (44,7%)	
	CC	1/31 (3,2%)	3/48 (6,2%)	1/47 (2,1%)	
	TT	16/31(51,6%)	27/48 (56,2%)	25/47 (53,2%)	0,913
	CC, TC	15/31 (48,4%)	21/48 (43,8%)	22/47 (46,8%)	
	CC	1/31 (3,2%)	3/48 (6,2%)	1/47 (2,2%)	0,845
	TT, TC	30/31 (96,8%)	45/48 (93,8%)	46/47 (97,8%)	

Заключение к подглаве 3.4

При оценке распределения частот генотипов изучаемых полиморфизмов генов в фенотипических группах пациентов с СД 2 типа, сформированных разными методами, получены сопоставимые результаты. Среди подгрупп, выделенных алгоритмическим методом, выявлена большая частота встречаемости генотипа АА полиморфизма rs77464186 гена *ARAP1* у пациентов с инсулиндефицитным фенотипом СД 2, аллеля С rs1260326 гена *GCKR* у пациентов с инсулинорезистентным фенотипом СД 2.

Анализ вариантов СД 2 типа, идентифицированных методом кластерного анализа, позволил установить ассоциацию аллеля А полиморфизма rs77464186 гена *ARAP1* с инсулиндефицитным фенотипом СД 2, генотипа СС варианта rs1260326 гена *GCKR* с инсулинорезистентным фенотипом СД 2. Полученные результаты подтверждают устойчивость выявленных генетических ассоциаций при использовании различных подходов к фенотипированию пациентов.

3.5 Особенности системного воспаления у пациентов с различными фенотипами впервые выявленного СД 2 типа

Хроническое низкоинтенсивное системное воспаление рассматривается как один из ключевых патофизиологических механизмов развития инсулинорезистентности, прогрессирования СД 2 и может вносить вклад в формирование фенотипической гетерогенности заболевания. Одним из наиболее изученных маркеров системного воспаления является высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), повышение которого ассоциировано с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом. В связи с этим представлялось целесообразным проанализировать клинико-метаболические особенности пациентов с впервые выявленным СД 2 в зависимости от уровня вчСРБ и сравнить его значения при различных фенотипах заболевания.

Для этого мы распределили пациентов на группы в соответствии с общепринятой градацией уровня вчСРБ (низкий (<1 мг/л), средний (1-3 мг/л) и высокий (>3 мг/л)), отражающей различные категории относительного сердечно-сосудистого риска [101], и проанализировали клинико-метаболические особенности выделенных групп.

Исследование продемонстрировало, что медиана вчСРБ у пациентов с впервые выявленным СД 2 составила 2,82 [0,95; 5,01] мг/л, что соответствует промежуточному диапазону согласно градации уровня вчСРБ (1-3 мг/л). Вместе с тем, наибольшая доля обследованных пациентов (46,7%) приходилась на группу с высоким значением вчСРБ (>3 мг/л) (рисунок 11).

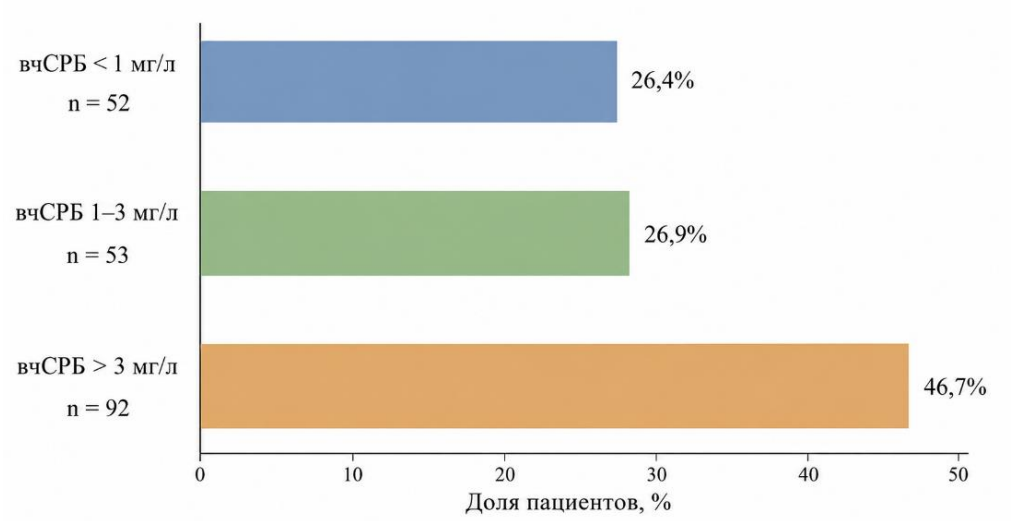


Рисунок 11 – Распределение пациентов с СД 2 типа в зависимости от уровня вчСРБ

Клинико-метаболические характеристики пациентов с СД 2 типа по уровню вчСРБ показали неоднородность. У пациентов с уровнем вчСРБ >3 мг/л отмечались более высокие значения ИМТ (33,16±4,85 против 30,31±4,48 и 29,22±4,32 кг/м², p<0,001), окружности талии (109,46±13,16 против 105,11±12,69 и 103,18±13,88 см, p=0,018), обхвата бедер (112,00 [105,00; 120,00] против 109,00 [102,00; 116,00] и 107,50 [99,25; 114,50] см, p=0,004), жировой массы (33,85 [27,98; 41,90] против 29,45 [24,25; 34,55] и 26,60 [20,15; 33,77] кг, p<0,001), доли жировой массы (40,10 [36,17; 43,67] против 36,50 [30,12; 40,30] и 32,70 [26,93; 38,10] %, p<0,001) и индекса жировой массы (13,25 [11,28; 15,83] против 10,90 [8,45; 12,75] и 10,10 [7,33; 11,38] кг/м², p<0,001) по сравнению с пациентами со средним (1-3 мг/л) и низким (<1 мг/л) уровнем вчСРБ.

Проведенный анализ лабораторных показателей выявил более высокие значения лептина (16,28 [9,61; 21,09] против 11,14 [6,95; 18,84] и 7,17 [3,06; 17,48] нг/мл, p=0,010), мочевой кислоты (426,98±110,97 против 389,28±93,89 и 375,59±110,54 мкмоль/л, p=0,021), инсулина (15,33 [9,70; 23,75] против 11,75 [8,60; 16,84] и 11,79 [7,17; 15,95] мкЕд/мл, p=0,008), С-пептида (1166,65 [544,00; 1916,65] против 780,00 [421,00; 1449,00] и 616,66 [446,75; 1046,99] пмоль/л, p=0,006), индексов HOMA-IR (4,85 [3,12; 8,07] против 3,65 [2,63; 5,58] и 3,64 [2,27; 5,38], p=0,008), HOMA-IR (CP) (3,33 [1,36; 5,27] против 1,99 [0,90; 4,02] и 1,78 [0,94; 3,18], p=0,006), HOMA-islet (CP-DM) (69,43 [43,10; 136,76] против 58,22 [35,42; 109,56] и

45,52 [32,88; 78,96], p=0,028) у пациентов с СД 2 типа с уровнем вчСРБ >3 мг/л по сравнению с лицами с уровнем вчСРБ 1-3 мг/л и <1 мг/л.

Проведенный корреляционный анализ установил связь вчСРБ с ИМТ (r_s=0,397, p<0,001), окружностью талии (r_s=0,246, p<0,001), обхватом бедер (r_s=0,307, p<0,001), жировой массой (r_s=0,423, p<0,001), долей жировой массы (r_s=0,401, p<0,001), индексом жировой массы (r_s=0,458, p<0,001). Выявлена корреляционная зависимость концентрации вчСРБ с рядом лабораторных параметров: с лептином (r_s=0,332, p<0,001), инсулином (r_s=0,254, p<0,001), С-пептидом (r_s=0,235, p<0,001), индексами HOMA-IR (r_s=0,256, p<0,001), HOMA-%β (r_s=0,149, p=0,039), HOMA-IR (CP) (r_s=0,239, p<0,001), HOMA-islet (CP-DM) (r_s=0,175, p=0,015), уровнем АЛТ (r_s=0,149, p=0,038) и мочевой кислоты (r_s=0,218, p=0,004).

3.5.1 Исследование уровня вчСРБ у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа в зависимости от возраста и пола

Наибольшие значения вчСРБ отмечались у лиц старческого возраста (3,19 [1,29; 4,98] мг/л), наименьшие – у пациентов молодого возраста (2,35 [0,89; 6,06] мг/л), однако различия не были статистически значимыми (p=0,984). У женщин уровень вчСРБ был выше по сравнению с мужчинами (3,02 [1,20; 5,09] против 1,86 [0,74; 4,97] мг/л, p=0,190).

С учетом известных гендерных различий в распределении жировой ткани, гормональном профиле и особенностях системного воспаления, на следующем этапе был проведен стратифицированный анализ клинико-метаболических показателей в зависимости от уровня вчСРБ отдельно у мужчин и женщин.

У мужчин повышение уровня вчСРБ ассоциировалось преимущественно с показателями жирового компонента, инсулинорезистентности, липидного обмена и функционального состояния печени. В группе лиц с уровнем вчСРБ >3 мг/л отмечались более высокие значения ИМТ (34,88±5,58 против 31,08±4,63 и 29,86±4,24 кг/м², p=0,001), окружности талии (119,39±12,01 против 111,89±12,04 и

108,09±12,85 см, p=0,006), обхвата бедер (115,50 [111,00; 122,50] против 111,50 [102,25; 116,75] и 107,00 [99,00; 112,25] см, p=0,006), жировой массы (39,71±12,46 против 30,64±9,74 и 26,60±10,33 кг, p<0,001), доли жировой массы (36,33±6,41 против 31,23±4,97 и 27,99±6,46 %, p<0,001) и индекса жировой массы (13,11±4,01 против 9,89±2,78 и 8,58±3,09 кг/м², p<0,001), а также более высокие уровни лептина (10,46 [6,87; 16,99] против 5,64 [4,80; 8,48] и 3,52 [2,59; 5,69] нг/мл, p=0,012), С-пептида (1799,98 [766,66; 2566,64] против 740,00 [560,17; 1445,08] и 640,16 [446,75; 1062,49] пмоль/л, p=0,009), индекса HOMA-IR (CP) (4,30 [2,04; 7,75] против 2,47 [1,36; 4,22] и 1,93 [1,00; 3,50], p=0,022), HOMA-islet (CP-DM) (118,00 [70,67; 169,71] против 55,31 [21,16; 103,09] и 39,54 [33,01; 64,99], p=0,004) и АЛТ (34,65 [29,52; 73,50] против 26,40 [21,00; 40,95] и 28,00 [17,30; 34,50], p=0,050) по сравнению с мужчинами с уровнем вчСРБ 1-3 мг/л и <1 мг/л.

У мужчин с СД 2 типа наиболее выраженные корреляции вчСРБ отмечены с ИМТ (r_s=0,453, p<0,001), окружностью талии (r_s=0,402, p<0,001), обхватом бедер (r_s=0,434, p<0,001), жировой массой (r_s=0,547, p<0,001), долей жировой массы (r_s=0,531, p<0,001), индексом жировой массы (r_s=0,548, p<0,001), уровнем лептина (r_s=0,508, p<0,001), С-пептида (r_s=0,369, p=0,002), индексами HOMA-IR (CP) (r_s=0,338, p=0,004) и HOMA-islet (CP-DM) (r_s=0,368, p=0,002), концентрацией АЛТ (r_s=0,358, p=0,002) и ХС ЛВП (r_s=-0,341, p=0,034).

У женщин высокий уровень вчСРБ был связан с показателями жировой массы, инсулинорезистентности, пуринового обмена и функции почек. В группе лиц с уровнем вчСРБ >3 мг/л отмечались более высокие значения ИМТ (32,36±4,30 против 29,92±4,42 и 28,67±4,39 кг/м², p<0,001), жировой массы (32,50 [26,95; 39,80] против 29,50 [23,85; 34,25] и 26,00 [22,57; 33,77] кг, p=0,007), доли жировой массы (40,70 [37,75; 45,20] против 38,30 [33,23; 40,98] и 37,75 [32,23; 41,58] %, p=0,011) и индекса жировой массы (13,30 [11,65; 15,95] против 11,25 [9,30; 13,53] и 10,65 [9,25; 13,62] кг/м², p=0,001), а также более высокие значения инсулина (15,37 [9,95; 21,79] против 11,20 [8,75; 15,24] и 9,73 [5,78; 14,88] мкЕд/мл, p=0,007), HOMA-IR (4,74 [3,01; 7,44] против 3,29 [2,71; 4,37] и 3,12 [1,86; 4,23], p=0,002), мочевой кислоты (409,12±103,94 против 386,87±89,68 и 327,56±98,08 мкмоль/л, p=0,004) при более

низких показателях СКФ на момент диагностики СД 2 типа (65,40±16,40 против 74,80±18,43 и 68,04±15,82 мл/мин/1,73 м², p=0,040) по сравнению с женщинами со средним (1-3 мг/л) и низким (<1 мг/л) уровнем вчСРБ.

По результатам корреляционного анализа у женщин с СД 2 типа выявлена слабая связь вчСРБ с окружностью талии (r_s=0,252, p=0,005), обхватом бедер (r_s=0,285, p=0,002), уровнем лептина (r_s=0,255, p=0,045), индексом HOMA-IR (CP) (r_s=0,198, p=0,028) и мочевой кислотой (r_s=0,262, p=0,005). Наиболее выраженные корреляции вчСРБ были установлены с ИМТ (r_s=0,389, p<0,001), жировой массой (r_s=0,377, p<0,001), долей жировой массы (r_s=0,348, p<0,001), индексом жировой массы (r_s=0,391, p<0,001) и индексом HOMA-IR (r_s=0,355, p<0,001).

3.5.2 Исследование уровня вчСРБ у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа с различными фенотипами

Уровень вчСРБ в группах лиц с СД 2 типа, выделенных на основании алгоритмического подхода, был наиболее высоким у пациентов с инсулинорезистентным фенотипом (4,09 [1,77; 5,93] мг/л) по сравнению с инсулиндефицитным (1,84 [1,12; 5,00] мг/л) и умеренным метаболическим (2,66 [0,82; 4,93] мг/л) фенотипами (p=0,068).

Анализ уровня вчСРБ в фенотипических группах, полученных кластерным методом, показал сопоставимый результат: наибольшие значения отмечались в кластере 2 (инсулинорезистентном фенотипе) (4,76 [1,86; 7,30] мг/л), наименьшие – в кластере 1 (инсулиндефицитном фенотипе) (1,55 [0,61; 3,46] мг/л), кластер 3 (умеренный метаболический фенотип) занимал промежуточное положение (2,78 [0,96; 4,58] мг/л), при этом различия достигали уровня статистической значимости (p<0,001) (рисунок 12).

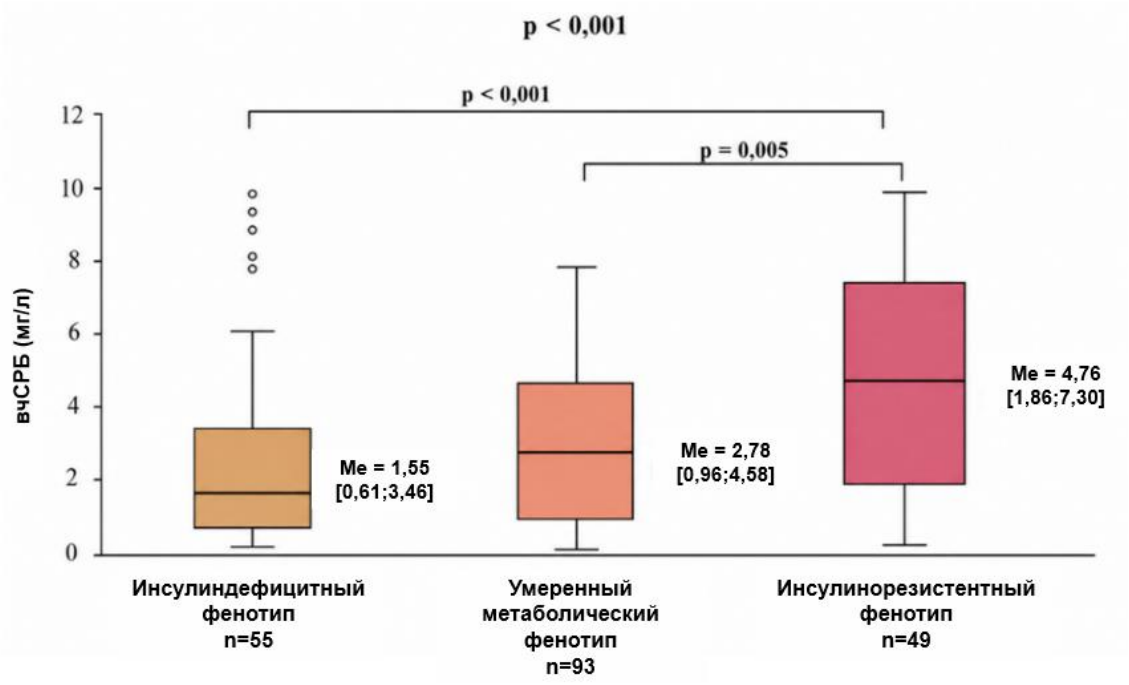


Рисунок 12 – Уровень вчСРБ у пациентов с различными фенотипами СД 2 типа

Заключение к подглаве 3.5

Высокий уровень вчСРБ продемонстрирован более чем у 45% пациентов с впервые выявленным СД 2 типа. Повышение концентрации вчСРБ связано с неблагоприятным клинико-метаболическим профилем, характеризующимся увеличением жировой массы, клиническими и лабораторными признаками инсулинорезистентности и гиперурикемией. Вместе с тем, выявлены гендерные особенности: у мужчин повышение вчСРБ преимущественно ассоциировано с параметрами жирового компонента, инсулинорезистентности, липидного профиля, функционального состояния печени (ИМТ, окружность талии, обхват бедер, жировая масса, доля жировой массы, индекс жировой массы, уровни лептина, С-пептида, индексы HOMA-IR (CP) и HOMA-islet (CP-DM), значения ХС ЛВП и АЛТ), тогда как у женщин наряду с показателями жировой массы и инсулинорезистентности отмечались ассоциации с уровнем мочевой кислоты. При анализе фенотипов, выделенных на основании алгоритмического метода, отмечалась тенденция к более высокому уровню вчСРБ у пациентов с

инсулинорезистентным фенотипом. Кластерный подход позволил выявить статистически значимые различия: наиболее высокие уровни вчСРБ регистрировались у пациентов с инсулинорезистентным фенотипом, наиболее низкие – в группе лиц с инсулиндефицитным фенотипом СД 2 типа.

3.6 Особенности достижения гликемического контроля у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа

Через 6 месяцев от момента постановки диагноза СД 2 типа проведена оценка достижения целевого уровня HbA1c по данным медицинской документации или контрольного визита. Из 211 пациентов, включенных в исследование, в анализ вошли 136 пациентов, у которых были доступны результаты определения HbA1c. В качестве конечной точки исследования рассматривали достижение целевого уровня HbA1c менее 7% (в соответствии с действующими клиническими рекомендациями).

Для изучения влияния клинико-метаболических показателей на вероятность достижения целевого уровня HbA1c через 6 месяцев анализировались исходные клинико-лабораторные параметры, полученные на момент постановки диагноза СД 2 типа, за исключением индексов HOMA-IR, HOMA-%β, HOMA-IR (CP), HOMA-islet (CP-DM), уровней вчСРБ, лептина и адипонектина, которые определялись на момент включения в исследование. Учитывая, что часть пациентов на момент обследования уже получала терапию метформином (медиана продолжительности приема 4,0 [0,0; 8,0] недели), для оценки возможного влияния факта приема и продолжительности терапии метформином на показатели HOMA-IR, HOMA-%β, HOMA-IR (CP), HOMA-islet (CP-DM), уровни вчСРБ, лептина и адипонектина выполнен регрессионный анализ. Независимой ассоциации между приемом метформина, продолжительностью терапии и указанными показателями выявлено не было, что позволило рассматривать полученные значения как близкие к исходным характеристикам раннего периода СД 2 типа.

Доля пациентов, получавших метформин на момент включения в исследование, статистически значимо не различалась между группами пациентов, достигших и не достигших целевого уровня HbA1c через 6 месяцев (p=0,484).

По данным амбулаторной медицинской документации всем пациентам после установления диагноза СД 2 типа лечащими врачами была назначена терапия метформином, однако в течение 6 месяцев у 15,4% пациентов (n=21) была проведена интенсификация лечения с добавлением второго препарата (препараты сульфонилмочевины, иДПП-4 или ингибиторы НГЛТ-2). Сравнительный анализ показал, что интенсификация терапии чаще проводилась у пациентов, достигших целевого уровня HbA1c, по сравнению с группой, не достигшей целевых значений (18,7% и 3,4% соответственно, p=0,046). С учетом выявленных данных, этот фактор принимался во внимание при проведении дальнейшего анализа.

3.6.1 Оценка достижения целевого уровня HbA1c у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа

Несмотря на высокую частоту достижения целевого уровня HbA1c, значимая доля пациентов (21,3%) сохраняла недостаточный гликемический контроль (рисунок 13).

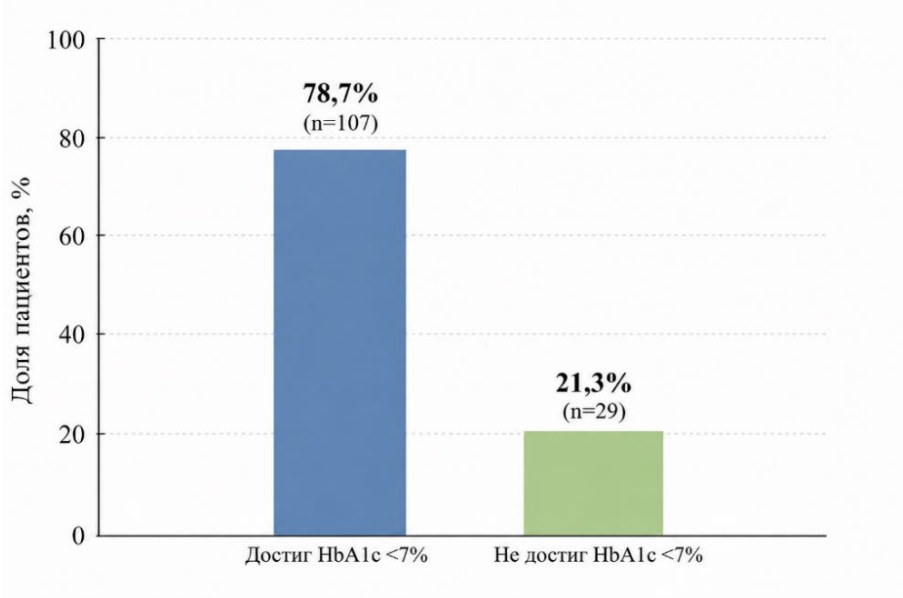


Рисунок 13 – Частота достижения и недостижения целевого уровня HbA1c у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа через 6 месяцев

Сравнение клинико-метаболических параметров показало, что пациенты, не достигшие целевого уровня HbA1c, характеризовались более молодым возрастом на момент верификации СД 2, выраженными признаками ожирения и неблагоприятным составом тела, а также большей частотой злоупотребления алкоголем по сравнению с пациентами, достигшими гликемического контроля через 6 месяцев от момента диагностики СД 2 типа (таблица 34).

Таблица 34 – Клиническая характеристика пациентов с впервые выявленным СД 2 типа в группах, достигших и не достигших целевого уровня HbA1c через 6 месяцев

Показатель	Достигли целевого уровня HbA1c (n=107)	Не достигли целевого уровня HbA1c (n=29)	p
Пол женский, n (%)	72 (67,3%)	19 (65,5%)	1,000
мужской, n (%)	35 (32,7%)	10 (34,5%)	
Возраст на момент диагностики СД 2 типа, лет, M±SD	63,30±9,97	53,83±13,51	< **0,001**
ИМТ, кг/м^2, M±SD	30,87±4,39	34,89±5,24	< **0,001**
Окружность талии, см, M±SD	105,80±11,97	116,70±15,16	< **0,001**
Обхват бедер, см, M±SD	108,79±10,27	119,00±12,06	< **0,001**
ОТ/ОБ, Me [25;75%]	0,97 [0,92;1,03]	0,97 [0,94;1,03]	0,997
Доля жировой массы, %, Me [25;75%]	37,40 [29,70;42,50]	41,10 [37,83;46,32]	**0,001**
Доля скелетно-мышечной массы, %, Me [25;75%]	42,10 [37,80;46,40]	41,55 [39,85;45,08]	0,863
Индекс жировой массы, кг/м^2, Me [25;75%]	11,70 [8,80;14,00]	14,65 [12,12;17,60]	< **0,001**
Индекс тощей массы, кг/м^2, Me [25;75%]	19,50 [18,00;20,90]	20,20 [18,65;21,30]	0,180
Индекс активной клеточной массы, кг/м^2, Me [25;75%]	10,10 [9,10;11,50]	10,75 [10,12;11,75]	0,085
Индекс скелетно-мышечной массы, кг/м^2, Me [25;75%]	8,10 [6,80;9,60]	8,15 [7,80;8,72]	0,266

Продолжение Таблицы 34

Показатель	Достигли целевого уровня HbA1c (n=107)	Не достигли целевого уровня HbA1c (n=29)	p
Внеклеточная жидкость, кг, Me [25;75%]	15,60 [13,70;17,80]	16,15 [15,07;18,02]	0,093
ХБП, n (%)	50 (46,7%)	10 (34,5%)	0,239
Артериальная гипертензия, n (%)	100 (93,5%)	26 (89,7%)	0,444
АССЗ, n (%)	40 (37,4%)	7 (24,1%)	0,183
ХСН, n (%)	42 (39,3%)	7 (24,1%)	0,133
Дислипидемия, n (%)	97 (90,7%)	26 (89,7%)	1,000
Табакокурение, n (%)	12 (11,2%)	5 (17,2%)	0,360
Злоупотребление алкоголем, n (%)	5 (4,7%)	5 (17,2%)	**0,036**

Среди лабораторных показателей у пациентов, не достигших целевого уровня HbA1c, отмечались более высокие исходные значения HbA1c, С-пептида, индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR), вчСРБ, СКФ и более низкие уровни HOMA-%β и ХС ЛВП (таблица 35).

Таблица 35 – Лабораторные параметры пациентов с впервые выявленным СД 2 типа в группах, достигших и не достигших целевого уровня HbA1c через 6 месяцев

Показатель	Достигли целевого уровня HbA1c (n=107)	Не достигли целевого уровня HbA1c (n=29)	p
Лептин, нг/мл, M±SD	15,14±9,47	18,78±10,28	0,186
Адипонектин, мкг/мл, Me [25;75%]	4,01 [2,18;8,30]	5,09 [3,52;9,66]	0,501
Глюкоза, ммоль/л, Me [25;75%]	7,87 [7,27;8,79]	8,00 [7,40;10,46]	0,188
HbA1c, %, Me [25;75%]	6,95 [6,50;7,47]	7,60 [7,10;8,50]	**0,001**
Инсулин, мкЕд/мл, Me [25;75%]	14,00 [9,74;19,48]	18,20 [9,70;24,70]	0,318
С-пептид, пмоль\л, Me [25;75%]	646,50 [422,25;1487,24]	1633,32 [715,00;2099,98]	**0,004**
HOMA-IR, Me [25;75%]	4,00 [2,82;6,48]	6,68 [4,13;9,86]	**0,010**
HOMA-%β, Me [25;75%]	97,30 [66,42;140,81]	68,11 [24,52;136,49]	**0,047**

Продолжение Таблицы 35

Показатель	Достигли целевого уровня HbA1c (n=107)	Не достигли целевого уровня HbA1c (n=29)	**p**
HOMA-IR (CP), Me [25;75%]	1,57 [0,90;4,19]	4,59 [2,87;7,50]	**<0,001**
HOMA-islet (CP-DM), Me [25;75%]	62,84 [35,96;124,81]	59,64 [33,26;119,19]	0,881
АЛТ, Ед/л, Me [25;75%]	22,10 [17,55;35,40]	33,50 [16,40;68,00]	0,643
АСТ, Ед/л, Me [25;75%]	20,10 [16,40;23,95]	18,90 [15,90;41,00]	0,968
Общий билирубин, мкмоль/л, Me [25;75%]	10,30 [8,00;15,20]	10,45 [7,92;15,60]	0,875
Мочевая кислота, мкмоль/л, M±SD	429,69±103,72	390,50±105,98	0,099
вчСРБ, мг/л, Me [25;75%]	3,17 [1,05;5,80]	4,92 [1,83;7,62]	**0,044**
Креатинин, мкмоль/л, Me [25;75%]	94,00 [84,00;103,00]	83,50 [75,50;90,50]	**0,007**
СКФ, мл/мин/1,73 м^2, M±SD	65,58±15,38	77,78±20,78	**<0,001**
Общий холестерин, ммоль/л, M±SD	5,47±1,34	5,39±1,41	0,803
ХС ЛНП, ммоль/л, M±SD	3,08±0,84	3,02±0,82	0,748
ХС ЛВП, ммоль/л, M±SD	1,54±0,37	1,34±0,39	**0,036**
Триглицериды, ммоль/л, Me [25;75%]	1,69 [1,10;2,11]	1,82 [1,33;2,09]	0,645

Для определения вероятности достижения целевого уровня HbA1c через 6 месяцев у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа была разработана прогностическая модель ($p < 0,001$), описываемая уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \text{ где}$$

$$z = 3,263 + 0,073 * X_{\text{Возраст на момент диагностики СД 2 типа}} - 0,059 * X_{\text{Окружность талии}}$$

$$- 0,145 * X_{\text{индекс HOMA-IR}} + 0,013 * X_{\text{индекс HOMA-\%β}}$$

При увеличении возраста на момент диагностики СД 2 типа на 1 год шансы достижения целевого уровня HbA1c повышались в 1,08 раза. При увеличении окружности талии на 1 см шансы достижения цели снижались в 0,94 раза. При

увеличении индекса HOMA-IR на 1 единицу шансы достижения целевого уровня HbA1c снижались в 0,87 раза. При увеличении индекса HOMA-%β на 1 единицу шансы достижения цели возрастали в 1,01 раза (рисунок 14). Площадь под ROC-кривой составила 0,841 (95% ДИ: 0,771-0,911; p<0,001). При пороговом значении вероятности P≥80,8%, прогнозировалось достижение целевого уровня HbA1c. Чувствительность модели – 77,1%, специфичность – 81,5%.

Учитывая более высокую частоту интенсификации терапии у пациентов, достигших целевого уровня HbA1c, данный фактор был включен в регрессионный анализ, однако не продемонстрировал статистически значимой ассоциации с достижением целевого показателя HbA1c ни в однофакторной, ни в многофакторной модели.

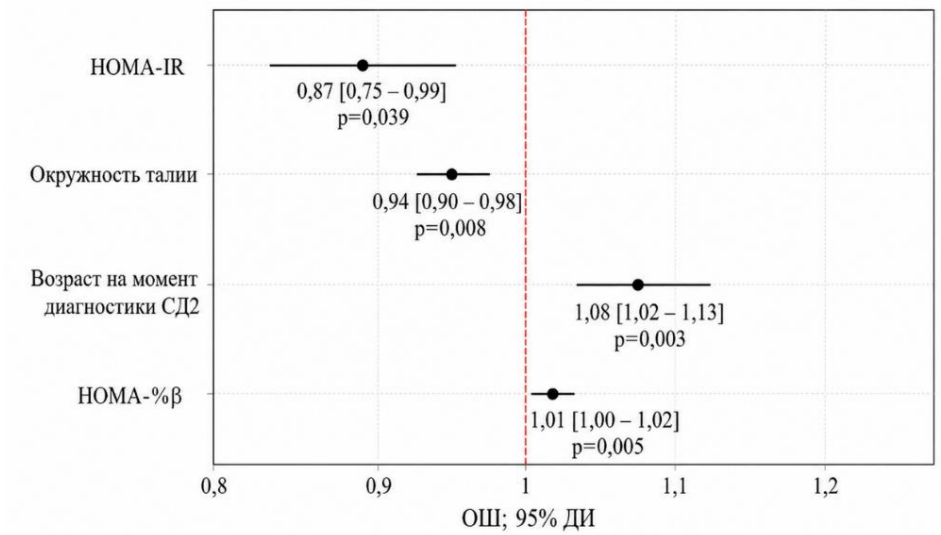


Рисунок 14 – Отношения шансов с 95% ДИ предикторов достижения целевого уровня HbA1c у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа

3.6.2 Оценка достижения целевого уровня HbA1c у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа с позиции гендерных различий

При стратификации по полу статистически значимых различий в частоте достижения целевого уровня HbA1c не выявлено. Вместе с тем, проведенный анализ внутри групп установил некоторые особенности. У женщин недостижение гликемического контроля ассоциировалось с более молодым возрастом на момент

диагностики СД 2 (55,37±10,07 против 65,50±8,97 лет, p<0,001), выраженными показателями ожирения (ИМТ 34,57±4,76 против 30,86±4,36 кг/м², p=0,002), неблагоприятным составом тела (доля жировой массы 42,30 [39,05;46,55] против 40,20 [36,30;43,88]%, p=0,035; индекс жировой массы 14,80 [11,95;18,00] против 12,65 [10,70;14,75] кг/м², p=0,030), а также с более высокими показателями гликемии (глюкоза 8,08 [7,54;10,53] против 7,64 [7,20;8,46] ммоль/л, p=0,042; HbA1c 7,60 [7,10;8,45] против 6,80 [6,50;7,25]%, p<0,001), С-пептида (1533,32 [657,50;1966,65] против 646,00 [423,50;1533,32] пмоль/л, p=0,016), индекса HOMA-%β (64,67 [18,36;113,66] против 98,35 [67,80;139,99], p=0,032), индекса HOMA-IR (СР) (5,11 [2,84;7,01] против 1,57 [0,90;3,99], p<0,001), высоким уровнем вчСРБ (5,46 [4,79;6,66] против 3,18 [1,21;5,51] мг/л, p=0,013) и курением (10,5% против 0%, p=0,042).

У мужчин недостижение целевого уровня HbA1c ассоциировалось преимущественно с более высокими антропометрическими показателями (ИМТ 35,49±6,30 против 30,89±4,50 кг/м², p=0,013; окружность талии 128,33±12,17 против 110,50±11,14 см, p<0,001; обхват бедер 121,00±12,67 против 106,90±9,40 см, p<0,001), преобладанием жирового компонента (доля жировой массы 38,98±4,81 против 30,09±6,09%, p<0,001; индекс жировой массы 14,39±3,46 против 9,49±2,94 кг/м², p<0,001) и выраженной инсулинорезистентностью (HOMA-IR 6,24 [5,33;9,69] против 3,72 [2,54;6,30], p=0,031).

3.6.3 Оценка достижения целевого уровня HbA1c у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа с различными фенотипами

Анализ достижения целевого уровня HbA1c в фенотипических группах СД 2 типа, выделенных на основании алгоритмического подхода, выявил статистически значимые различия (p<0,001): наименьшая частота достижения цели отмечалась у пациентов с инсулиндефицитным фенотипом, тогда как наибольшая – в группе умеренного метаболического фенотипа (рисунок 15).

При сравнении фенотипов, выделенных методом кластерного анализа, установлено, что наименьшая частота достижения целевого уровня HbA1c наблюдалась в инсулинорезистентном кластере, наибольшая – в кластере с умеренными метаболическими нарушениями (p<0,001) (рисунок 16).

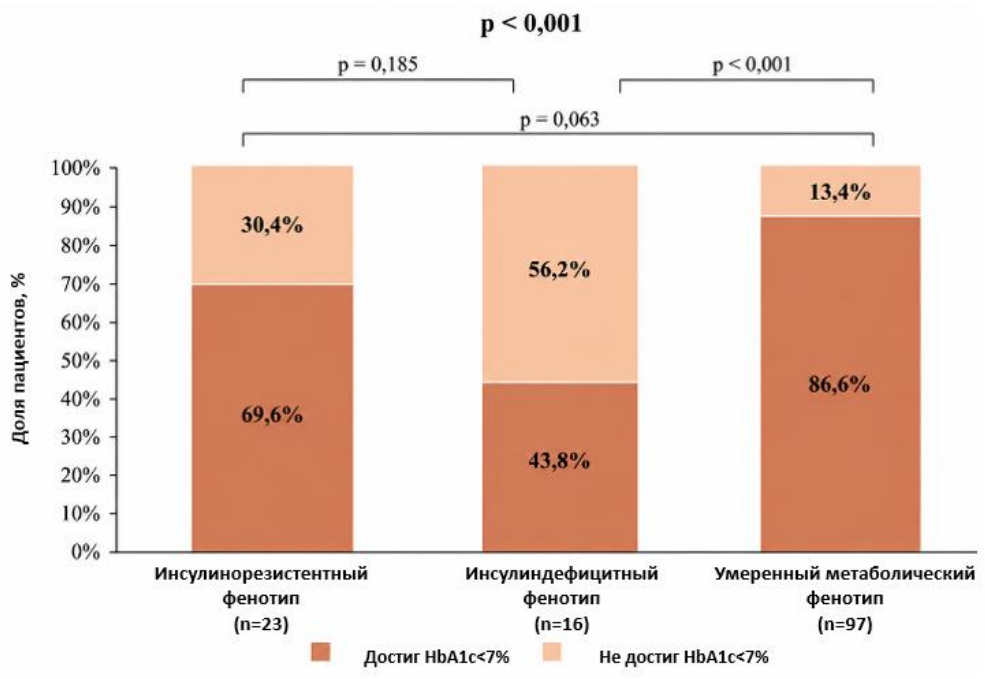


Рисунок 15 – Частота достижения целевого уровня HbA1c в фенотипических группах СД 2 типа, выделенных на основе алгоритмического метода

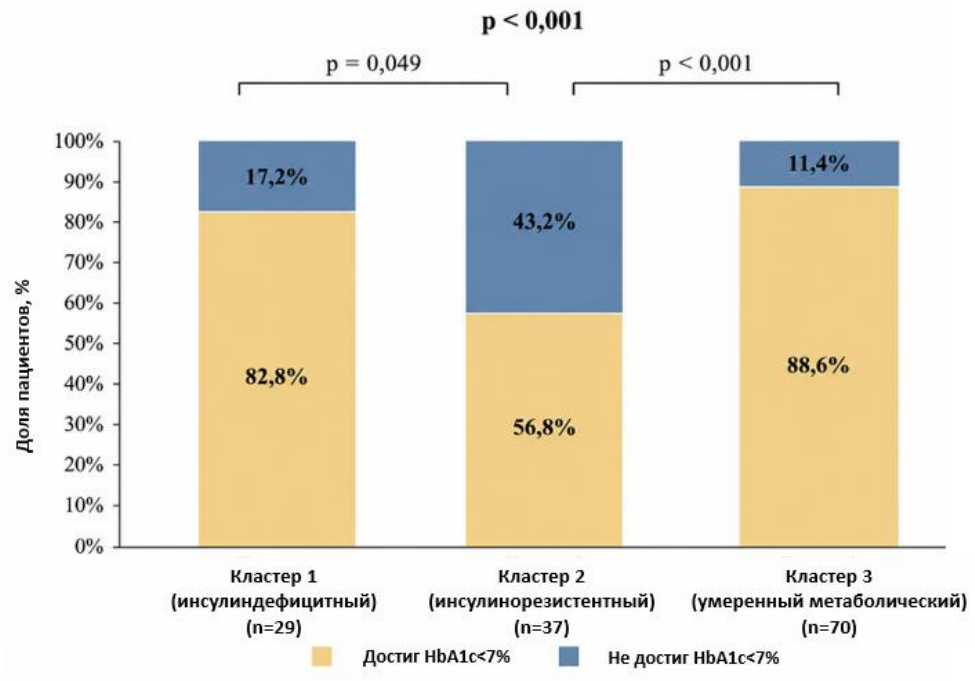


Рисунок 16 – Частота достижения целевого уровня HbA1c в фенотипических группах СД 2 типа, выделенных на основе кластерного анализа

Для оценки особенностей лечебной тактики с учетом фенотипической принадлежности пациентов по данным амбулаторной медицинской документации дополнительно был проведен сравнительный анализ частоты интенсификации и структуры сахароснижающей терапии в течение 6 месяцев после постановки диагноза СД 2 типа. Независимо от использованного метода фенотипирования, наиболее высокая частота интенсификации терапии отмечалась у пациентов с инсулиндефицитным фенотипом. При этом в структуре сахароснижающей терапии данной группы преобладали препараты, усиливающие секрецию инсулина, прежде всего ингибиторы ДПП-4. Однако выявленные различия не достигали уровня статистической значимости (таблица 36, таблица 37).

Таблица 36 – Частота интенсификации и структура сахароснижающей терапии в течение 6 месяцев после постановки диагноза СД 2 типа в фенотипических группах, выделенных с помощью алгоритмического подхода

Фенотип	Частота интенсификации терапии	p	Группы сахароснижающих препаратов			p
			Препараты сульфонилмочевины	иДПП-4	Ингибиторы НГЛТ-2	
Инсулино резистентный (n=23)	4 (17,4%)	0,545	0 (0%)	1 (25,0%)	3 (75,0%)	0,085
Инсулин дефицитный (n=16)	4 (25,0%)		0 (0%)	4(100,0%)	0 (0%)	
Умеренный метаболический (n=97)	13 (13,4%)		4 (30,8%)	7 (53,8%)	2 (15,4%)	

Таблица 37 – Частота интенсификации и структура сахароснижающей терапии в течение 6 месяцев после постановки диагноза СД 2 типа в фенотипических группах, выделенных с помощью кластерного анализа

Фенотип	Частота интенсификации терапии	p	Группы сахароснижающих препаратов			p
			Препараты сульфонилмочевины	иДПП-4	Ингибиторы НГЛТ-2	
Инсулино резистентный (n=37)	5 (13,5%)		2 (40,0%)	1 (20,0%)	2 (40,0%)	

Продолжение Таблицы 37

Фенотип	Частота интенсификации терапии	p	Группы сахароснижающих препаратов			p
			Препараты сульфонилмочевины	иДПП-4	Ингибиторы НГЛТ-2	
Инсулин дефицитный (n=29)	6 (20,7%)	0,674	2 (33,3%)	4 (66,7%)	0 (0%)	0,115
Умеренный метаболический (n=70)	10 (14,3%)		0 (0%)	7 (70,0%)	3 (30,0%)	

Заключение к подглаве 3.6

Каждый пятый пациент с впервые выявленным СД 2 типа не достигал целевого уровня HbA1c через 6 месяцев. Недостижение целевого показателя HbA1c ассоциировалось с более молодым возрастом на момент диагностики диабета, выраженными признаками ожирения, неблагоприятным составом тела, более высокими исходными значениями HbA1c, С-пептида, показателей инсулинорезистентности, вчСРБ, со сниженной секреторной функцией β-клеток и более низкими значениями ХС ЛВП.

Разработанная прогностическая модель показала, что вероятность достижения целевого уровня HbA1c возрастает с увеличением возраста на момент диагностики СД 2 типа и функциональной активности β-клеток (по HOMA-%β) и снижается при увеличении окружности талии и выраженности инсулинорезистентности (по HOMA-IR).

При фенотипировании на основании алгоритмического подхода наименьшая частота достижения цели через 6 месяцев от момента диагностики СД 2 типа отмечалась у пациентов с инсулиндефицитным фенотипом, тогда как при кластерном анализе – в инсулинорезистентном кластере.

У пациентов с инсулиндефицитным фенотипом по сравнению с инсулинорезистентным и умеренным метаболическим фенотипами СД 2 типа отмечалась наиболее высокая частота интенсификации сахароснижающей терапии

в течение 6 месяцев, при этом в структуре назначаемых препаратов преобладали средства, усиливающие секрецию эндогенного инсулина.

Полученные данные подчеркивают, что недостижение целевого уровня HbA1c при СД 2 типа может быть обусловлено как выраженной дисфункцией β-клеток, так и инсулинорезистентностью, что отражает существование различных патофизиологических механизмов, определяющих гликемический контроль на ранних этапах заболевания. На основании результатов проведенного исследования разработан алгоритм фенотипирования пациентов с впервые выявленным СД 2 типа (рисунок 17).

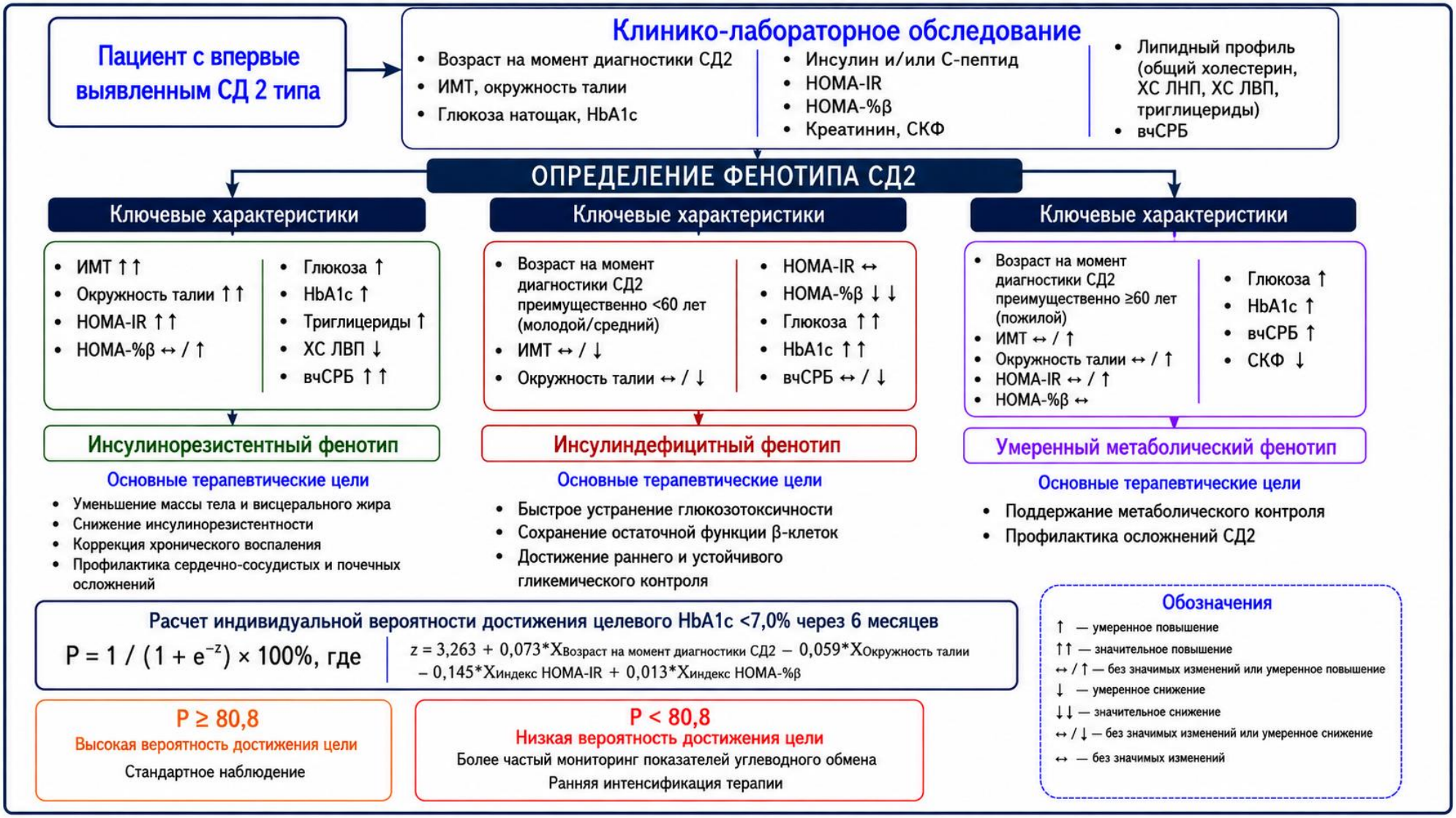


Рисунок 17 – Алгоритм фенотипирования пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа является одной из наиболее распространенных хронических неинфекционных патологий, характеризующейся устойчивым ростом заболеваемости. Несмотря на значительные достижения современной диабетологии, внедрение новых классов сахароснижающих препаратов и совершенствование подходов к ведению пациентов, число людей с СД 2, имеющих микро- и макрососудистые осложнения продолжает неуклонно возрастать.

В клинической практике мы нередко видим, что даже при сопоставимых показателях гликемии и сходных терапевтических подходах у разных пациентов течение СД 2 может существенно варьировать. У части больных заболевание характеризуется быстрым прогрессированием с ранним снижением секреторной функции β-клеток и необходимостью интенсификации терапии, включая назначение инсулина. У других, напротив, удается длительно поддерживать удовлетворительный гликемический контроль и стабильное течение СД 2, в том числе на монотерапии метформином. Кроме того, осложнения, связанные с гипергликемией, также неоднородны. Все это свидетельствует о выраженной гетерогенности СД 2 и подчеркивает необходимость дальнейшего изучения причин и механизмов его развития и оптимизации существующих лечебно-диагностических стратегий. В связи с этим особую актуальность приобретает концепция фенотипической стратификации, позволяющая выделять группы пациентов с наибольшим риском прогрессирования заболевания и неблагоприятным прогнозом.

Важную роль в понимании механизмов клинической гетерогенности СД 2 играют генетические факторы. Полиморфные варианты генов, связанные с ключевыми патофизиологическими звеньями СД 2, могут определять индивидуальные особенности патогенеза заболевания и формирование различных фенотипов. Учитывая выраженные этнические различия в частоте полиморфизмов генов и характере их ассоциаций с клинико-метаболическими характеристиками СД 2, требуется проведение исследований в различных популяциях. Особое

значение имеет фенотипическая стратификация на ранних этапах СД 2, когда закладываются механизмы, определяющие дальнейшее течение заболевания и риск сосудистых осложнений. Это обусловливает необходимость проведения исследований с включением пациентов с впервые выявленным СД 2.

Целью данной научной работы являлось комплексное изучение клинических, метаболических и генетических особенностей фенотипов впервые выявленного сахарного диабета 2 типа для совершенствования методов стратификации пациентов и персонализации лечебной тактики. Это позволяет расширить представления о гетерогенности сахарного диабета 2 типа, взаимосвязи генетических факторов с его отдельными фенотипическими вариантами и создает основу для дальнейшего развития дифференцированных подходов к ведению пациентов на ранних стадиях заболевания.

В соответствии с поставленной целью, исследование было выполнено в несколько этапов. Учитывая предположение о том, что формирование различных фенотипов сахарного диабета 2 типа может определяться сочетанием клинических, антропометрических, метаболических и генетических характеристик, на первом этапе было проведено комплексное обследование пациентов с впервые выявленным СД 2. Протокол исследования предусматривал клиническую оценку, антропометрические измерения, биоимпедансный анализ состава тела, расширенную лабораторную диагностику с определением не только стандартных биохимических показателей, но и гормонально-метаболических маркеров, адипокинов, уровня вчСРБ, а также молекулярно-генетическое исследование.

Анализ возрастных аспектов обследованных пациентов показал, что в исследуемой когорте преобладали лица среднего и пожилого возраста, при этом увеличение возраста сопровождалось нарастанием частоты коморбидной патологии и снижением показателей активной клеточной, скелетно-мышечной массы, что отражало возраст-ассоциированное ремоделирование состава тела и структурно-функциональные изменения органов-мишеней.

Полученные результаты согласуются с многочисленными литературными данными, которые подтверждают, что возраст является одним из ведущих

немодифицируемых факторов риска развития СД 2 и сердечно-сосудистых осложнений [20, 104]. В частности, в крупном эпидемиологическом исследовании NATION у лиц в возрасте ≥45 лет распространенность СД 2 была в 7 раз выше по сравнению с лицами моложе 45 лет без дополнительных факторов риска [20]. Это связано с прогрессирующим снижением чувствительности тканей к инсулину и нарушением функции β-клеток, обусловленными оксидативным стрессом, митохондриальной дисфункцией и хроническим субклиническим воспалением [31, 79, 136].

Установленные гендерные особенности клинико-метаболического профиля пациентов свидетельствовали о том, что механизмы развития и характер манифестации СД 2 у мужчин и женщин могут существенно различаться. Более молодой возраст на момент диагностики СД 2 у мужчин в сочетании с выраженной гипергликемией, инсулинорезистентностью, гиперурикемией, снижением уровня адипонектина указывали на более неблагоприятный метаболический статус. Выявленные различия, вероятно, обусловлены преобладанием висцерального жироотложения, более высокой частотой табакокурения и злоупотребления алкоголем у мужчин. При этом предрасположенность к накоплению висцеральной жировой ткани у представителей мужского пола может быть связана с особенностями гормональной регуляции и ограниченной способностью подкожной жировой ткани к безопасному депонированию липидов [29, 55]. Это способствует их перераспределению в висцеральное депо, обладающее высокой метаболической активностью, и приводит к усиленному липолизу с развитием печеночной и периферической инсулинорезистентности [57].

Следующим этапом исследования явилась идентификация фенотипических вариантов впервые выявленного СД 2. Исходя из современных представлений о том, что ключевыми патогенетическими механизмами СД 2 являются инсулинорезистентность и дисфункция β-клеток поджелудочной железы, а преобладание одного из них может определять формирование отдельного клинического подтипа, было выдвинуто предположение о существовании трех фенотипов заболевания. Первоначально был использован простой алгоритм,

основанный на показателях HOMA-IR, HOMA-%β и HbA1c, отражающих ведущие патофизиологические звенья СД 2 и степень метаболической декомпенсации. При этом, учитывая отсутствие общепринятых пороговых значений перечисленных показателей для фенотипической стратификации пациентов с СД 2, в качестве критериев использовались перцентильные значения, рассчитанные в исследуемой выборке. Такой подход позволил выделить группы с наиболее выраженными показателями инсулинорезистентности, снижения функции β-клеток и гипергликемией, а также адаптировать алгоритм фенотипирования к особенностям исследуемой когорты пациентов с впервые выявленным СД 2.

Для оценки устойчивости предложенной фенотипической стратификации был проведен кластерный анализ. При этом в качестве переменных в нашей работе использовался расширенный набор данных, включавший различные клинические, антропометрические, лабораторные показатели, наличие АССЗ, ХБП, а не только классические параметры, предложенные Ahlqvist и соавт. Такой подход был обусловлен стремлением учесть те характеристики, которые потенциально могут отражать совокупное влияние основных патогенетических механизмов заболевания, их клинические проявления и степень вовлечения органов-мишеней. Это позволило оценить, воспроизводятся ли выделенные группы при использовании альтернативного подхода к фенотипированию и насколько устойчивыми являются выявленные различия между фенотипами.

В результате фенотипической стратификации были идентифицированы три клинико-патогенетически различных варианта СД 2 – инсулинорезистентный (25,6%), инсулиндефицитный (27%) и умеренный метаболический (47,4%). Сопоставление двух подходов к фенотипированию пациентов показало, что как алгоритмический метод, так и кластерный анализ выделяли сходные клинически обоснованные варианты СД 2.

Кластерный анализ позволял выделить группы пациентов на основании сходства совокупности клинико-метаболических характеристик без заранее заданных правил их отнесения к отдельным фенотипам. Алгоритмический подход, основанный на патогенетически обоснованных параметрах, помог описать каждый

фенотип через конкретные формализованные критерии и выделить показатели, отражающие ведущие механизмы СД 2.

Важно отметить, что выделенная фенотипическая структура воспроизводилась как у пациентов, не получавших сахароснижающую терапию на момент обследования, так и у пациентов, принимавших метформин, что подтверждает наличие независимых и устойчивых клинических различий между фенотипами на ранних этапах развития СД 2.

Пациенты инсулинорезистентного фенотипа характеризовались более выраженным ожирением, преобладанием жирового компонента состава тела и признаками метаболической дисрегуляции, включая тяжелую инсулинорезистентность, гиперфункцию β-клеток, повышение печеночных трансаминаз, снижение ХС ЛВП и гипертриглицеридемию; пациенты с инсулиндефицитным фенотипом отличались более молодым возрастом на момент диагностики СД 2, меньшей долей жировой массы, высокой гликемией в дебюте и признаками сниженной секреторной функции β-клеток; для пациентов умеренного метаболического фенотипа были характерны позднее начало заболевания, возраст-ассоциированные изменения состава тела и относительно благоприятный метаболический профиль. По своим характеристикам выделенные варианты СД 2 были сопоставимы с подтипами, описанными в оригинальной работе Ahlqvist и соавт.: инсулинорезистентный фенотип соответствовал кластеру SIRD, инсулиндефицитный – кластеру SIDD, а умеренный метаболический фенотип объединял признаки возраст- и ожирение-ассоциированных подтипов MARD и MOD [110].

Согласно результатам систематического обзора и метаанализа, наиболее распространенными фенотипами СД 2 являются умеренный возраст-ассоциированный (MARD) и умеренный ожирение-ассоциированный (MOD) варианты, на долю которых в совокупности приходится около 50-60% случаев. Инсулиндефицитный фенотип (SIDD) выявляется примерно у 20-30% пациентов, тяжелый инсулинорезистентный фенотип (SIRD) – у 10-20% больных [45]. Полученное в настоящем исследовании распределение фенотипов (27,0% –

инсулиндефицитный, 25,6% – инсулинорезистентный, 47,4% – умеренный метаболический) в целом было сопоставимо с данными мировой литературы.

Анализ клинико-метаболических характеристик выделенных инсулинорезистентного и инсулиндефицитного фенотипов показал, что они четко отражают два ключевых патогенетических звена СД 2 – инсулинорезистентность и дисфункцию β-клеток поджелудочной железы. В отличие от них, умеренный возраст-ассоциированный (MARD) и ожирение-ассоциированный (MOD) подтипы, выделенные в оригинальной работе Ahlqvist и соавт., в большей степени отражают клинико-метаболические особенности, связанные с возрастом дебюта заболевания и степенью ожирения, и не характеризуются столь выраженным преобладанием одного из указанных патофизиологических механизмов. При этом данные подтипы отличаются относительно более благоприятным метаболическим профилем и клиническим течением [45, 110]. Учитывая это, в настоящем исследовании была предпринята попытка выделения трех фенотипов СД 2: инсулинорезистентного, инсулиндефицитного и умеренного метаболического. Концептуальное обоснование такого подхода представлено в работе Jagannathan и соавт., где была также предложена упрощенная классификация СД 2, включающая инсулинорезистентный (тип 2A), инсулиндефицитный (тип 2B) и промежуточный вариант с перекрывающимися признаками (тип 2AB) [93]. По всей видимости, именно такая трехкомпонентная модель наиболее полно отражает фундаментальные патогенетические оси СД 2 и представляет собой клинически применимый подход к фенотипированию пациентов.

Особого внимания заслуживает высокая распространенность атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек уже на момент установления диагноза СД 2 в исследуемой когорте пациентов. Данный факт согласуется с современными представлениями о длительном бессимптомном течении нарушений углеводного обмена, при котором инсулинорезистентность, хроническое субклиническое воспаление, эндотелиальная дисфункция и активация нейрогуморальных механизмов способствуют постепенному формированию кардиоренального континуума еще на

доклинических стадиях заболевания. Кроме того, развитие АССЗ определяется не только степенью гипергликемии. Крупные клинические исследования, включая United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) и Steno-2 Study, показали, что сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД 2 формируется под влиянием множества факторов, включая артериальную гипертензию, дислипидемию и альбуминурию [106, 124, 142]. Существенный вклад также вносят висцеральное ожирение и хроническое воспаление [42, 134]. Именно поэтому выраженность сосудистых осложнений не всегда прямо коррелирует с уровнем гликемии на момент диагностики СД 2. Это подтверждалось и результатами нашего исследования: пациенты с уже сформированными АССЗ и ХБП характеризовались относительно более низкими показателями углеводного обмена (глюкоза, HbA1c, HOMA-IR) на момент диагностики СД 2.

Сравнительный анализ между выделенными подтипами СД 2 показал, что наиболее высокая частота АССЗ и ХБП отмечалась у пациентов с умеренным метаболическим фенотипом, что могло быть обусловлено преобладанием в данной группе лиц более старшего возраста. После исключения из анализа пациентов пожилого и старческого возраста наибольшая распространенность артериальной гипертензии и АССЗ наблюдалась у пациентов с инсулинорезистентным фенотипом. Это согласуется с современными представлениями о значимой роли инсулинорезистентности в развитии и прогрессировании атеросклероза и позволяет предположить, что данный фенотип может быть связан с дополнительным повышением сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2.

В то же время, несмотря на относительно благоприятный метаболический профиль, наиболее высокая частота ХБП сохранялась у пациентов с умеренным метаболическим фенотипом как в общей выборке, так и среди лиц молодого и среднего возраста. Выявленная закономерность указывает на то, что формирование почечной дисфункции в данной группе не может быть объяснено исключительно возрастом и выраженностью текущих метаболических нарушений и, вероятно, связано с влиянием других факторов риска повреждения почек. Тем не менее

подтверждение данного предположения требует проведения крупных проспективных исследований с длительным периодом наблюдения.

На следующем этапе нашего исследования, исходя из гипотезы о том, что формирование определенных патогенетических вариантов СД 2 может быть генетически детерминировано, проведена оценка распределения генотипов и частоты аллелей полиморфизмов генов, участвующих в регуляции углеводного и жирового обменов, у пациентов с различными фенотипами СД 2. В анализ были включены генетические варианты, которые в полногеномных ассоциативных исследованиях на независимых популяционных выборках продемонстрировали устойчивую связь с риском развития СД 2 (таблица 38).

Таблица 38 – Генетические полиморфизмы, проанализированные в настоящем исследовании

Полиморфизм	Ген	Аллель риска
rs77464186 C/A	*ARAP1*	A
rs5215 T/C	*KCNJ11*	C
rs13266634 T/C	*SLC30A8*	C
rs10406431 G/A	*EML2*	A
rs1558902 T/A	*FTO*	A
rs1260326 T/C	*GCKR*	C
rs2203452 A/G	*IRS1*	G
rs6567160 T/C	*MC4R*	C

По результатам проведенного исследования выявлена ассоциация генотипа CC полиморфизма rs1260326 гена *GCKR* с инсулинорезистентным фенотипом, аллеля A варианта rs77464186 гена *ARAP1* – с инсулиндефицитным фенотипом СД 2. Важно отметить, что установленные ассоциации соответствовали известным биологическим функциям данных генов. Ген *GCKR* кодирует регуляторный белок GKRP, который контролирует активность глюкокиназы в гепатоцитах и тем самым участвует в регуляции печеночного метаболизма глюкозы и липидов. Аллель C полиморфизма rs1260326 связан с вариантом белка GKRP, обладающим более выраженной способностью ингибировать глюкокиназу, что может способствовать снижению печеночной утилизации глюкозы и развитию инсулинорезистентности. Это патофизиологически обосновывает выявленную в настоящем исследовании

ассоциацию данного варианта гена с инсулинорезистентным фенотипом СД 2 [32, 54, 108, 133]. В свою очередь, полиморфизм rs77464186 гена *ARAP1* расположен в локусе STARD10-ARAP1, связанном с регуляцией процессов формирования, созревания и секреции инсулиновых гранул в β-клетках поджелудочной железы. Нарушение функции этого локуса сопровождается снижением эффективности глюкозо-стимулированной секреции инсулина и ухудшением функциональной активности β-клеток. Выявленная ассоциация аллеля A rs77464186 с инсулиндефицитным фенотипом СД 2 согласуется с предполагаемым влиянием данного генетического варианта на секреторную функцию β-клеток поджелудочной железы [25, 59, 100].

Полученные данные соответствуют результатам современных генетических исследований, подтверждающих связь отдельных локусов с конкретными патогенетическими механизмами СД 2. В работе Udler и соавт. на основе мягкой кластеризации генетических вариантов, ассоциированных с СД 2, ген *GCKR* был отнесен к кластеру, связанному преимущественно с инсулинорезистентностью и печеночным метаболизмом липидов, тогда как локус STARD10-ARAP1 был включен в группу генетических сигналов, ассоциированных с изменением уровня проинсулина и нарушением функциональной активности β-клеток [143].

Для исследованных в данной работе полиморфных вариантов генов *KCNJ11, SLC30A8, EML2, FTO, IRS1, MC4R* статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей между выделенными фенотипами СД 2 выявлено не было. Однако отсутствие достоверных ассоциаций в настоящем исследовании не исключает участия данных генов в патогенезе заболевания, поскольку их влияние может быть связано преимущественно с общим риском развития СД 2, характеризоваться небольшим размером эффекта и реализовываться в результате сложного взаимодействия с другими генетическими и средовыми факторами.

Изучение генетических полиморфизмов представляло одно из важнейших направлений данного исследования и было направлено на уточнение биологических механизмов, лежащих в основе фенотипической гетерогенности

СД 2. Установленные ассоциации генетических вариантов с отдельными фенотипами соответствовали известным функциям исследованных генов и позволили патофизиологически интерпретировать различия между фенотипическими группами.

На следующем этапе работы проводилась оценка роли хронического субклинического воспаления в формировании фенотипической гетерогенности СД 2. С этой целью у обследованных пациентов был проведен анализ уровня вчСРБ, как одного из наиболее изученных и клинически доступных маркеров системного воспаления. Накопленные данные свидетельствуют о вкладе персистирующего субклинического воспаления в развитие инсулинорезистентности, дисфункции β-клеток, жировой ткани и прогрессирование сосудистых осложнений при СД 2 [102, 134, 140]. Кроме того, в ряде исследований показано, что повышение концентрации вчСРБ связано с увеличением риска развития СД 2 и ССЗ [92, 128].

В настоящем исследовании установлено, что более 45% пациентов с впервые выявленным СД 2 имели повышенный уровень вчСРБ (>3 мг/л), соответствующий высокой категории относительного кардиоваскулярного риска, при этом увеличение концентрации этого показателя ассоциировалось с повышением доли жировой массы тела и клинико-лабораторными признаками выраженной инсулинорезистентности. Кроме того, уровень вчСРБ существенно различался между выделенными подтипами СД 2 и достигал наибольших значений у пациентов с инсулинорезистентным фенотипом, что свидетельствует о более выраженном хроническом субклиническом воспалении при данном патогенетическом варианте заболевания. Полученные результаты согласуются с современными представлениями о том, что избыточное накопление висцерального жира сопровождается ремоделированием жировой ткани, инфильтрацией адипоцитов макрофагами, повышенной продукцией провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF-α) и стимуляцией синтеза С-реактивного белка в печени, что способствует дальнейшему усилению инсулинорезистентности и формированию неблагоприятного кардиометаболического профиля [42, 102]. Эти данные

подчеркивают, что определение уровня вчСРБ в клинической практике может иметь дополнительное значение для выявления пациентов с СД 2 типа с более выраженными метаболическими нарушениями, требующих более пристального динамического наблюдения и контроля факторов сердечно-сосудистого и метаболического риска.

Для реализации следующей задачи исследования, направленной на выявление предикторов достижения целевого уровня HbA1c через 6 месяцев от момента диагностики заболевания, были проанализированы данные 136 пациентов с впервые выявленным СД 2, у которых имелись сведения о динамике HbA1c в указанный период наблюдения.

Результаты отечественных и зарубежных исследований свидетельствуют о том, что значительная часть пациентов с СД 2 не достигает рекомендованных показателей гликемического контроля. Так, по данным национального исследования США, целевой уровень HbA1c<7,0% был установлен лишь у 52,5% пациентов [27]. По данным Федерального регистра сахарного диабета Российской Федерации, доля пациентов с СД 2, достигших HbA1c<7,0%, составляет 52,1% [9]. В одной из работ, где анализировались данные пациентов с впервые диагностированным или ранее не леченным СД 2, было показано, что через 6 месяцев наблюдения целевого уровня HbA1c<7,0% не достигали от 30 до 60% пациентов в зависимости от варианта стартовой сахароснижающей терапии [10]. В исследовании Шороховой П.Б. среди пациентов с впервые выявленным СД 2, которым в качестве начальной сахароснижающей терапии был назначен метформин, через 6 месяцев лечения индивидуальных целей HbA1c достигли 77,9% пациентов, тогда как 22,1% больных сохраняли недостаточный гликемический контроль [23]. В настоящем исследовании через 6 месяцев целевого уровня HbA1c <7,0% не достигли 21,4% пациентов с впервые выявленным СД 2, что согласуется с проанализированной литературой.

Совокупность опубликованных данных указывает на то, что вероятность достижения целевых показателей углеводного обмена определяется не только выбором и интенсивностью сахароснижающей терапии, но и в значительной

степени зависит от исходных клинико-лабораторных и демографических характеристик пациентов. В исследовании Li и соавт., выполненном на основе анализа данных 1387 пациентов с СД 2, установлено, что вероятность неудовлетворительного контроля была выше у пациентов, проживающих в сельской местности, с большей длительностью заболевания, наличием гиперлипидемии, а также более интенсивной сахароснижающей терапией, отражающей исходно более тяжелое течение СД 2 [80]. По данным многоцентрового российского исследования SERENITY, включавшего 5395 пациентов с СД 2, вероятность достижения целевого уровня HbA1c через 12 месяцев была выше у больных с более низким исходным уровнем HbA1c, более низкими значениями глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии, меньшей массой тела, а также у пациентов, прошедших обучение в рамках специализированных образовательных программ по сахарному диабету [7].

Похожие результаты были получены и в настоящем исследовании. Недостижение целевого уровня HbA1c через 6 месяцев ассоциировалось с более молодым возрастом на момент диагностики СД 2, выраженными признаками ожирения, исходно более высокими значениями HbA1c, повышенными показателями инсулинорезистентности, уровня вчСРБ, сниженной функциональной активностью β-клеток поджелудочной железы, а также более низкой концентрацией ХС ЛВП. При сравнительном анализе выделенных фенотипов СД 2 было установлено, что наименьшая частота достижения целевого уровня HbA1c через 6 месяцев наблюдалась у пациентов с инсулиндефицитным фенотипом при алгоритмическом подходе и инсулинорезистентным фенотипом при кластерном анализе. Вместе с тем, независимо от использованного метода фенотипирования, наиболее высокая частота интенсификации сахароснижающей терапии в течение 6 месяцев от момента диагностики заболевания отмечалась у пациентов с инсулиндефицитным фенотипом, при этом чаще применялись препараты, стимулирующие секрецию эндогенного инсулина. Это отражает преобладающий вклад дисфункции β-клеток в формирование данного подтипа и

может косвенно указывать на необходимость более раннего усиления проводимой терапии у пациентов с инсулиндефицитным фенотипом СД 2.

Различия между результатами разных методов фенотипирования могут быть обусловлены особенностями используемых подходов. При выделении фенотипов по заданному алгоритму инсулиндефицитный вариант определялся сочетанием наиболее высоких значений HbA1c и сниженной функциональной активности β-клеток, что отражало выраженную недостаточность секреции инсулина и закономерно ассоциировалось с максимальной частотой недостижения целевого уровня HbA1c. В то же время инсулинорезистентный фенотип формировался на основании повышенных значений HOMA-IR и HOMA-%β, характеризующих выраженное снижение чувствительности тканей к инсулину при сохранной или компенсаторно повышенной секреции инсулина, однако включение в данную группу не предполагало обязательного наличия всех сопутствующих метаболических нарушений, таких как дислипидемия и гиперурикемия, а также повышенной воспалительной активности. При кластерном анализе распределение пациентов осуществлялось с учетом совокупности взаимосвязанных клинико-метаболических признаков, вследствие чего в инсулинорезистентный кластер были объединены больные с наиболее выраженным сочетанием ожирения, нарушения чувствительности тканей к инсулину, повышенного уровня маркеров воспаления и тяжелых метаболических нарушений, что ожидаемо сопровождалось наименьшей вероятностью достижения терапевтической цели. Представленные результаты свидетельствуют о том, что как дисфункция β-клеток, так и инсулинорезистентность, могут выступать самостоятельными патофизиологическими механизмами недостаточного гликемического контроля у пациентов с впервые выявленным СД 2.

В целом выделение фенотипов позволяет систематизировать клиническую и патофизиологическую гетерогенность СД 2, идентифицировать подгруппы пациентов с различными метаболическими, воспалительными и генетическими характеристиками и определить ключевые механизмы, лежащие в основе развития и прогрессирования этой сложной многофакторной патологии. Фенотипическая

стратификация имеет важное практическое значение, поскольку позволяет оценить преобладающие патофизиологические механизмы заболевания у конкретного пациента и с учетом этого выбрать наиболее обоснованную персонализированную стратегию ведения. Вместе с тем, фенотип определяется совокупностью взаимосвязанных признаков, одновременная оценка которых в реальной клинической практике не всегда осуществима, а универсальные критерии отнесения пациента к конкретному фенотипу до настоящего времени не разработаны. Это связано с различиями исследуемых популяций, наборов анализируемых переменных и применяемых методов фенотипирования. В связи с этим для построения прогностических моделей и точной количественной оценки прогноза представляется более целесообразным использовать не сами категориальные фенотипы, а ключевые непрерывные клинико-лабораторные показатели, непосредственно отражающие ведущие патогенетические звенья заболевания и их выраженность при различных подтипах СД 2. Таким образом, фенотипирование может рассматриваться как эффективный инструмент для оценки клинических и патофизиологических особенностей заболевания и обоснования персонализированного выбора терапевтической тактики, тогда как отдельные клинико-лабораторные показатели, характеризующие фенотипы – как наиболее удобная основа для разработки прогностических моделей и более точного количественного прогнозирования клинических исходов.

С учетом выявленных различий между фенотипами СД 2 типа, нами была предпринята попытка разработки модели, позволяющей оценивать вероятность достижения целевого уровня HbA1c через 6 месяцев на основании доступных клинических и лабораторных показателей. В модель были включены параметры, отражающие ключевые патофизиологические механизмы заболевания и наиболее четко различавшие выделенные фенотипические группы: возраст на момент диагностики СД 2, окружность талии, как показатель выраженности абдоминального ожирения, а также индексы, характеризующие степень инсулинорезистентности и функциональную активность β-клеток поджелудочной железы. Разработанный метод отличается простотой и доступностью для

применения в амбулаторно-поликлиническом звене, что позволит выявить пациентов, нуждающихся в более интенсивном наблюдении и ранней коррекции сахароснижающей терапии.

На основании результатов, полученных в настоящем исследовании, нами разработан и предложен алгоритм фенотипирования пациентов с впервые выявленным СД 2, который может рассматриваться как удобный клинический инструмент для оценки ведущих механизмов заболевания, обоснования персонализированного выбора лечебной тактики и определения индивидуального прогноза. Выявление групп пациентов с наибольшим риском прогрессирования СД 2 позволит разработать целевые стратегии, что в перспективе может существенно повлиять на эффективность профилактики, лечения этого сложного мультифакторного заболевания и минимизировать риск сердечно-сосудистых и метаболических осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день накоплены убедительные данные, свидетельствующие о выраженной фенотипической гетерогенности СД 2. Уже на ранних этапах заболевания пациенты различаются по метаболическому, генетическому профилю и риску развития осложнений, что определило цель настоящего исследования – изучить клинико-генетические особенности пациентов с впервые выявленным СД 2 типа для фенотипирования и оптимизации лечебной тактики.

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению подтипов СД 2, унифицированные подходы к фенотипированию пациентов до настоящего времени не разработаны, а выделяемые фенотипы могут иметь популяционно-специфические особенности. В поиске биологических механизмов, лежащих в основе гетерогенности заболевания, все большее внимание уделяется изучению генетических факторов, определяющих различия в клиническом течении и патофизиологических характеристиках отдельных фенотипов. Вместе с тем в Российской Федерации подобные исследования остаются ограниченными, а непосредственная экстраполяция результатов, полученных в других этнических и популяционных группах, не всегда является корректной.

Применение двух взаимодополняющих подходов фенотипической стратификации (алгоритмического метода и кластерного анализа) позволило идентифицировать три клинико-патофизиологически обоснованных варианта СД 2: инсулинорезистентный, инсулиндефицитный и умеренный метаболический фенотипы. Проведенное молекулярно-генетическое исследование позволило установить ассоциации отдельных полиморфных локусов с выделенными фенотипами, что соответствовало известным биологическим функциям генов, участвующих в регуляции секреции инсулина и чувствительности тканей к инсулину – ключевых звеньев патогенеза СД 2.

Одной из задач настоящего исследования являлась оценка роли хронического низкоинтенсивного воспаления в формировании клинико-патогенетических

вариантов СД 2. Уровень вчСРБ как интегрального показателя субклинического воспаления был наиболее высоким у пациентов с инсулинорезистентным фенотипом, что отражало более выраженный провоспалительный фон и его тесную связь с абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью и метаболическими нарушениями. Полученные данные свидетельствуют о значении хронического воспаления в формировании гетерогенности СД 2 типа. В клинической практике уровень вчСРБ может служить дополнительным маркером неблагоприятного клинико-лабораторного профиля и способствовать выделению пациентов, нуждающихся в более тщательном мониторинге кардиометаболических показателей и факторов сердечно-сосудистого риска.

Предполагая, что различные фенотипы СД 2 типа могут характеризоваться неодинаковыми траекториями прогрессирования заболевания, в проспективной части исследования была проведена оценка достижения целевого уровня HbA1c через 6 месяцев от момента постановки диагноза. Как инсулинорезистентный, так и инсулиндефицитный фенотипы характеризовались высокой частотой недостижения целевого гликемического контроля, что указывает на значимость двух ключевых патофизиологических механизмов в формировании ответа на проводимую терапию. Для более точной количественной оценки индивидуального прогноза на основе параметров, отражающих различия между выделенными фенотипами, была разработана прогностическая модель для выявления пациентов, требующих более пристального динамического наблюдения и ранней интенсификации сахароснижающей терапии. С учетом совокупности полученных результатов предложен алгоритм фенотипирования пациентов с впервые выявленным СД 2, который может использоваться как клинический инструмент для выбора оптимальной стратегии ведения и прогнозирования достижения гликемического контроля.

Таким образом, результаты настоящего исследования существенно расширяют современные представления о клинической, патофизиологической и генетической гетерогенности СД 2 и открывают новые возможности для внедрения персонализированного подхода к прогнозированию течения заболевания и

индивидуализации терапии. Практическая реализация разработанного алгоритма создает основу для оценки ключевых патофизиологических механизмов и своевременного принятия терапевтических решений с учетом индивидуальных особенностей пациента, что в перспективе будет способствовать снижению риска сосудистых осложнений и уменьшению медико-социального и экономического бремени сахарного диабета 2 типа.

ВЫВОДЫ

1. С помощью алгоритмического и кластерного подходов идентифицированы сопоставимые по клинико-метаболическим характеристикам три фенотипа впервые выявленного сахарного диабета 2 типа: инсулинорезистентный (25,6%) – с выраженным преобладанием жирового компонента состава тела и тяжелыми метаболическими нарушениями; инсулиндефицитный (27%) – с более молодым возрастом на момент постановки диагноза, меньшей долей жировой массы, высокой гликемией в дебюте и снижением секреторной функции β-клеток; умеренный метаболический (47,4%) – с поздним началом заболевания, возраст-ассоциированными изменениями состава тела и относительно благоприятным метаболическим профилем.

2. Полиморфизм rs1260326 гена *GCKR* (генотип CC) ассоциирован с инсулинорезистентным фенотипом впервые выявленного сахарного диабета 2 типа, полиморфный маркер rs77464186 гена *ARAP1* (аллель A) – с инсулиндефицитным фенотипом.

3. Инсулинорезистентный фенотип впервые выявленного сахарного диабета 2 типа характеризуется высоким уровнем вчСРБ, отражающим выраженное системное воспаление у данной группы пациентов.

4. Вероятность достижения целевого уровня гликированного гемоглобина через 6 месяцев у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа возрастает с увеличением возраста на момент диагностики заболевания и функциональной активности β-клеток (по HOMA-%β), снижается при увеличении окружности талии и выраженности инсулинорезистентности (по HOMA-IR).

5. Инсулиндефицитный и инсулинорезистентный фенотипы впервые выявленного сахарного диабета 2 типа ассоциированы с повышенной вероятностью недостижения целевого уровня гликированного гемоглобина через 6 месяцев.

6. Разработан алгоритм фенотипирования пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа для персонализированного выбора лечебной тактики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с впервые выявленным СД 2 целесообразно проведение расширенного клинико-лабораторного обследования с оценкой возраста на момент диагностики заболевания, индекса массы тела, окружности талии, уровня глюкозы натощак, HbA1c, инсулина и/или С-пептида с расчетом индексов HOMA-IR и HOMA-%β, липидного профиля (общего холестерина, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, триглицеридов), уровня вчСРБ для фенотипирования и выбора персонализированного подхода к лечению на основе разработанного алгоритма.

2. Для количественной оценки индивидуальной вероятности достижения целевого уровня HbA1c через 6 месяцев от момента диагностики СД 2 может быть использована предложенная прогностическая модель.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие исследования целесообразно направить на расширение спектра изучаемых генетических маркеров, включая формирование полигенных шкал риска, а также интеграцию клинических, биохимических и молекулярно-генетических данных для совершенствования методов индивидуального прогнозирования течения СД 2.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИМТ – индекс массы тела

МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

НГЛТ-2 – натрий-глюкозный котранспортер 2 типа

ОНП – однонуклеотидный полиморфизм

ОТ – окружность талии

ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания

HbA1c – гликированный гемоглобин

HOMA-%β – индекс функциональной активности β-клеток, рассчитанный по модели Homeostasis Model Assessment

HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности, рассчитанный по модели Homeostasis Model Assessment

HOMA-IR (CP) – индекс инсулинорезистентности, рассчитанный по модели Homeostasis Model Assessment с использованием С-пептида

HOMA-islet (CP-DM) – индекс функциональной активности β-клеток, рассчитанный по модели Homeostasis Model Assessment с использованием С-пептида

HOMA2-%B – функциональная активность β-клеток поджелудочной железы, рассчитанная по модели Homeostasis Model Assessment 2

HOMA2-IR – индекс инсулинорезистентности, рассчитанный по модели Homeostasis Model Assessment 2

HOMA2-%S – индекс чувствительности к инсулину, рассчитанный по модели Homeostasis Model Assessment 2

MARD – умеренный возраст-ассоциированный сахарный диабет (mild age-related diabetes)

MOD – умеренный ожирение-ассоциированный сахарный диабет (mild obesity-related diabetes)

PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (plasminogen activator inhibitor-1)

ROS – активные формы кислорода (reactive oxygen species)

SAID – тяжелый аутоиммунный сахарный диабет (severe autoimmune diabetes)

SIDD – тяжелый инсулиндефицитный сахарный диабет (severe insulin-deficient diabetes)

SIRD – тяжелый инсулинорезистентный сахарный диабет (severe insulin-resistant diabetes)

TAFI – ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. – 12-й выпуск. – М.; 2025.

2. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 9. – С. 230-329.

3. Бондарь, И. А. Анализ факторов риска и частоты осложнений при различных клинических фенотипах сахарного диабета 2 типа в Новосибирской области / И. А. Бондарь, О. Ю. Шабельникова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 13, № 3. – С. 5-13.

4. Бондарь, И. А. Кластеры сахарного диабета 2 типа в Новосибирской области / И. А. Бондарь, О. Ю. Шабельникова // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 3. – С. 243-251.

5. Бондарь, И. А. Особенности клинического течения и частоты осложнений в кластерах сахарного диабета 2 типа у пациентов, не получающих инсулинотерапию / И. А. Бондарь, О. Ю. Шабельникова // Проблемы эндокринологии. – 2023. – Т. 69, № 5. – С. 84-92.

6. Генетические аспекты сахарного диабета 2 типа / Т. А. Киселева, Ф. В. Валеева, Д. Р. Исламова, М. С. Медведева // Практическая медицина. – 2023. – Т. 21, № 3. – С. 14-18.

7. Глинкина, И. В. Прогностические факторы достижения целевых значений гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших инсулин гларгин (результаты исследования реальной клинической практики SERENITY) / И. В. Глинкина // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2018. – Т. 14, № 5-6. – С. 44-55.

8. Дедов, И. И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104-112.

9. Дедов, И. И. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 204-221.

10. Демидов, Н. А. Результаты клинического исследования эффективности и безопасности фиксированной комбинации вилдаглиптин+метформин в реальной клинической практике в России (исследование МАСТЕР) / Н. А. Демидов, М. Б. Анциферов, А. В. Зилов // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 6. – С. 514-522.

11. Исламова, Д. Р. Вклад полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* в формирование клинико-метаболических особенностей у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа / Д. Р. Исламова, Ф. В. Валеева, Т. А. Киселева // Эффективная фармакотерапия. – 2026. – Т. 22, № 12. – С. 6–13.

12. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек» / Ассоциация нефрологов России. – 2021. – 233 с. – URL: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf (дата обращения: 03.06.2026)

13. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака – 2024. Утверждены Минздравом РФ. 20.11.2024. – URL: https://rehabrus.ru/Docs/2024/klinic-rec-ishem-2024.pdf (дата обращения: 03.06.2026).

14. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность – 2020. Утверждены Минздравом РФ. 11.08.2020. – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN-unlocked.pdf (дата обращения: 03.06.2026).

15. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. А. Мельниченко [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 5-99.

16. Мохосоев, И. М. Генетический полиморфизм и предрасположенность к многофакторным заболеваниям / И. М. Мохосоев, А. А. Терентьев // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 12. – С. 87.

17. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 / М.В. Ежов, В.В. Кухарчук, И.В. Сергиенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. − 2023. − Т. 28, № 5. − С. 250-297.

18. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А. В. Смирнов, Е. М. Шилов, В. А. Добронравов [и др.] // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 89-115.

19. Новые подходы к стратификации пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Т. А. Киселева, Ф. В. Валеева, Д. Р. Исламова, И. Х. Валеева // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, № 5. – С. 84-92.

20. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с различными сочетаниями факторов риска сахарного диабета 2 типа в когорте пациентов исследования NATION / Е. А. Шестакова, Е. Ю. Лунина, Г. Р. Галстян [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 4-11.

21. Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 201-250.

22. Современные представления о фенотипах сахарного диабета 2-го типа / Т. А. Киселева, Ф. В. Валеева, Д. Р. Исламова, Р. М. Набиуллина // Медицинский совет. – 2025. – Т. 19, № 16. –С. 169-176.

23. Шорохова, П. Б. Влияние полиморфизмов генов KCNJ11, ABCC8 и TCF7L2 на фармакодинамику различных пероральных сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2 типа : дис. … канд. мед. наук : 14.01.02 / Шорохова Полина Борисовна. – Санкт-Петербург, 2019. – 193 с.

24. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes / R. R. Holman, S. K. Paul, M. A. Bethel [et al.] // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 359, № 15. – P. 1577-1589.

25. A common functional regulatory variant at a type 2 diabetes locus upregulates ARAP1 expression in the pancreatic beta cell / J. R. Kulzer, M. L. Stitzel, M. A. Morken [et al.] // Am J Hum Genet. – 2014. – Vol. 94, № 2. – P. 186-197.

26. Accelerated Early Vascular Aging Among Adolescents With Obesity and/or Type 2 Diabetes Mellitus / J. R. Ryder, E. Northrop, K. D. Rudser [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2020. – Vol. 9, № 10. – P. 014891.

27. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010 / M. K. Ali, K. M. Bullard, J. B. Saaddine [et al.] // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 368, № 17. – P. 1613-1624.

28. Achieving HbA1c targets in clinical trials and in the real world: a systematic review and meta-analysis / E. Mannucci, M. Monami, I. Dicembrini [et al.] // J Endocrinol Invest. – 2014. – Vol. 37, № 5. – P. 477-495.

29. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications / M. Longo, F. Zatterale, J. Naderi [et al.] // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20, № 9. – P. 2358.

30. Adult-onset diabetes in Middle Eastern immigrants to Sweden: Novel subgroups and diabetic complications-The All New Diabetes in Scania cohort diabetic complications and ethnicity / L. Bennet, C. Nilsson, D. Mansour-Aly [et al.] // Diabetes Metab Res Rev. – 2021. – Vol. 37, № 6. – P. e3419.

31. Age-related inflammation and insulin resistance: a review of their intricate interdependency / M. H. Park, D. H. Kim, E. K. Lee [et al.] // Arch Pharm Res. – 2014. – Vol. 37, № 12. – P. 1507-1514.

32. Agius, L. Glucokinase and molecular aspects of liver glycogen metabolism / L. Agius // Biochem J. – 2008. – Vol. 414, № 1. – P. 1-18.

33. Altalhi, R. PAI-1 in Diabetes: Pathophysiology and Role as a Therapeutic Target / R. Altalhi, N. Pechlivani, R. A. Ajjan // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22, № 6. – P. 3170.

34. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index / E. K. Speliotes, C. J. Willer, S. I. Berndt [et al.] // Nat Genet. – 2010. – Vol. 42, № 11. – P. 937-948.

35. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease / V. Ormazabal, S. Nair, O. Elfeky [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 122.

36. Association of SLC30A8 gene polymorphism with type 2 diabetes, evidence from 46 studies: a meta-analysis / M. Fan, W. Li, L. Wang [et al.] // Endocrine. – 2016. – Vol. 53, № 2. – P. 381-394.

37. Associations of Insulin Resistance and High-Sensitivity C-Reactive Protein with Metabolic Abnormalities in Korean Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Preliminary Study / Y. Jeong, B. J. Lee, W. Hur [et al.] // Metabolites. – 2024. – Vol. 14, № 7. – P. 371.

38. Billings, L. K. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? / L. K. Billings, J. C. Florez // Ann N Y Acad Sci. – 2010. – Vol. 1212. – P. 59-77.

39. Bodis, K. Energy metabolism of white adipose tissue and insulin resistance in humans / K. Bodis, M. Roden // Eur J Clin Invest. – 2018. – Vol. 48, № 11. – P. e13017.

40. Brownlee, M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism / M. Brownlee // Diabetes. – 2005. – Vol. 54, № 6. – P. 1615-1625.

41. Brunetti, A. Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus / A. Brunetti, E. Chiefari, D. Foti // World J Diabetes. – 2014. – Vol. 5, № 2. – P. 128-140.

42. Chait, A. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease / A. Chait, L. J. den Hartigh // Front Cardiovasc Med. – 2020. – Vol. 7. – P. 22.

43. Chia, C. W. Age-Related Changes in Glucose Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk / C. W. Chia, J. M. Egan, L. Ferrucci // Circ Res. – 2018. – Vol. 123, № 7. – P. 886-904.

44. Chronic complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: prevalence and related metabolic and clinical features: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 9 / E. Bonora, M. Trombetta, M. Dauriz [et al.] // BMJ Open Diabetes Res Care. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. e001549.

45. Clinical and laboratory characteristics of novel diabetes subgroups: A systematic review and meta-analysis / N. Ao, J. Li, Q. Wang [et al.] // Sci Rep. – 2025. – Vol. 15, № 1. – P. 38585.

46. Clinical Phenotypes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Characteristics, Cardiovascular Outcomes and Treatment Strategies / P. Gouda, S. Zheng, T. Peters [et al.] // Curr Heart Fail Rep. – 2021. – Vol. 18, № 5. – P. 253-263.

47. Cluster Analysis in Diabetes Research: A Systematic Review Enhanced by a Cross-Sectional Study / B. Taurbekova, R. Sarsenov, M. M. Yaqoob [et al.] // J Clin Med. – 2025. – Vol. 14, № 10. – P. 3588.

48. Cohort profile: the German Diabetes Study (GDS) / J. Szendroedi, A. Saxena, K. S. Weber [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2016. – Vol. 15. – P. 59

49. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity / R. J. Loos, C. M. Lindgren, S. Li [et al.] // Nat Genet. – 2008. – Vol. 40, № 6. – P. 768-775.

50. Comparison of clustering and phenotyping approaches for subclassification of type 2 diabetes and its association with remission in Indian population / P. Tripathi, A. Vyawahare, N. Kadam [et al.] // Sci Rep. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 20260.

51. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate / K. Matsushita, B. K. Mahmoodi, M. Woodward [et al.] // JAMA. – 2012. – Vol. 307, № 18. – P. 1941–1951.

52. Consistent association of type 2 diabetes risk variants found in europeans in diverse racial and ethnic groups / K. M. Waters, D. O. Stram, M. T. Hassanein [et al.] // PLoS Genet. – 2010. – Vol. 6, № 8. – P. e1001078.

53. Contreras-Zentella, M. L. Possible Gender Influence in the Mechanisms Underlying the Oxidative Stress, Inflammatory Response, and the Metabolic Alterations in Patients with Obesity and/or Type 2 Diabetes / M. L. Contreras-Zentella, R. Hernández-Muñoz // Antioxidants (Basel). – 2021. – Vol. 10, № 11. – P. 1729.

54. Contribution of Type 2 Diabetes Susceptible Gene GCKR Polymorphisms Rs780094 and Rs1260326 to Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis / Y. Zhang, K. Wang, C. Ji [et al.] // Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. – 2026. – Vol. 26. – P. e18715303313654.

55. Costa, D. N. Sex differences in the metabolism of glucose and fatty acids by adipose tissue and skeletal muscle in humans / D. N. Costa, S. Santosa, M. D. Jensen // Physiol Rev. – 2025. – Vol. 105, № 3. – P. 897-934.

56. Czech, M. P. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes / M. P. Czech // Nat Med. – 2017. – Vol. 23, № 7. – P. 804-814.

57. Czech, M. P. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes / M. P. Czech // Mol Metab. – 2020. – Vol. 34. – P. 27-42.

58. Davidson, H. W. Zinc transporter 8 (ZnT8) and β cell function / H. W. Davidson, J. M. Wenzlau, R. M. O'Brien // Trends Endocrinol Metab. – 2014. – Vol. 25, № 8. – P. 415-424.

59. Decreased STARD10 Expression Is Associated with Defective Insulin Secretion in Humans and Mice / G. R. Carrat, M. Hu, M. S. Nguyen-Tu [et al.] // Am J Hum Genet. – 2017. – Vol. 100, № 2. – P. 238-256.

60. Diabetes and Aging: From Treatment Goals to Pharmacologic Therapy / M. Longo, G. Bellastella, M. I. Maiorino [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2019. – Vol. 10. – P. 45.

61. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association / I. H. de Boer, S. Bangalore, A. Benetos [et al.] // Diabetes Care. – 2017. – Vol. 40, № 9. – P. 1273-1284.

62. Differences in Biomarkers of Inflammation Between Novel Subgroups of Recent-Onset Diabetes / C. Herder, H. Maalmi, K. Strassburger [et al.] // Diabetes. – 2021. – Vol. 70, № 5. – P. 1198-1208.

63. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis / M. Vujkovic, J. M. Keaton, J. A. Lynch [et al.] // Nat Genet. – 2020. – Vol. 52, № 7. – P. 680-691.

64. Effects of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Coagulation and Hemostasis / X. Li, N. C. Weber, D. M. Cohn [et al.] // J Clin Med. – 2021. – Vol. 10, № 11. – P. 2419.

65. EML2-S constitutes a new class of proteins that recognizes and regulates the dynamics of tyrosinated microtubules / T. Hotta, T. S. McAlear, Y. Yue [et al.] // Curr Biol. – 2022. – Vol. 32, № 18. – P. 3898-3910.e14.

66. Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus / R. Dhananjayan, K. S. Koundinya, T. Malati [et al.] // Indian J Clin Biochem. – 2016. – Vol. 31, № 4. – P. 372-379.

67. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C / L. A. Inker, C. H. Schmid, H. Tighiouart [et al.] // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 367, № 1. – P. 20-29.

68. Factors Associated with Risk of Diabetic Complications in Novel Cluster-Based Diabetes Subgroups: A Japanese Retrospective Cohort Study / H. Tanabe, H. Saito, A. Kudo [et al.] // J Clin Med. – 2020. – Vol. 9, № 7. – P. 2083.

69. Farooqi, I. S. Monogenic obesity in humans / I. S. Farooqi, S. O'Rahilly // Annu Rev Med. – 2005. – Vol. 56. – P. 443-458.

70. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps / A. Mahajan, D. Taliun, M. Thurner [et al.] // Nat Genet. – 2018. – Vol. 50, № 11. – P. 1505-1513.

71. FTO: a critical role in obesity and obesity-related diseases / D. Yin, Y. Li, X. Liao [et al.] // Br J Nutr. – 2023. – Vol. 130, № 10. – P. 1657-1664.

72. FTO Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans / M. Claussnitzer, S. N. Dankel, K. H. Kim [et al.] // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 373, № 10. – P. 895-907.

73. Galgani, J. E. Metabolic flexibility and insulin resistance / J. E. Galgani, C. Moro, E. Ravussin // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 2008. – Vol. 295, № 5. – P. 1009-1017.

74. Garg, A. Adipose tissue dysfunction in obesity and lipodystrophy / A. Garg // Clin Cornerstone. – 2006. – Vol. 8, Suppl. 4 – P. S7-S13.

75. Genetic drivers of heterogeneity in type 2 diabetes pathophysiology / K. Suzuki, K. Hatzikotoulas, L. Southam [et al.] // Nature. – 2024. – Vol. 627, № 8003. – P. 347-357.

76. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology / A. E. Locke, B. Kahali, S. I. Berndt [et al.] // Nature. – 2015. – Vol. 518, № 7538. – P. 197-206.

77. Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia / J. Rung, S. Cauchi, A. Albrechtsen [et al.] // Nat Genet. – 2009. – Vol. 41, № 10. – P. 1110-1115.

78. Genetic variation near IRS1 associates with reduced adiposity and an impaired metabolic profile / T. O. Kilpeläinen, M. C. Zillikens, A. Stančákova [et al.] // Nat Genet. – 2011. – Vol. 43, № 8. – P. 753-760.

79. Gerber, P. A. The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus / P. A. Gerber, G. A. Rutter // Antioxid Redox Signal. – 2017. – Vol. 26, № 10. – P. 501-518.

80. Glycaemic control in type 2 diabetes patients and its predictors: a retrospective database study at a tertiary care diabetes centre in Ningbo, China / J. Li, K. Chattopadhyay, M. Xu [et al.] // BMJ Open. – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. e019697.

81. Gutierrez, G. D. Heterogeneity of the Pancreatic Beta Cell / G. D. Gutierrez, J. Gromada, L. Sussel // Front Genet. – 2017. – Vol. 8. – P. 22.

82. Heritability and familiality of type 2 diabetes and related quantitative traits in the Botnia Study / P. Almgren, M. Lehtovirta, B. Isomaa [et al.] // Diabetologia. – 2011. – Vol. 54, №11. – P. 2811-2819.

83. Heterogeneity of Metabolic Defects in Type 2 Diabetes and Its Relation to Reactive Oxygen Species and Alterations in Beta-Cell Mass / A. Elksnis, M. Martinell, O. Eriksson [et al.] // Front Physiol. – 2019. – Vol. 10. – P. 107.

84. High-sensitivity C-reactive protein, low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes in the EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care) trial / Y. C. Hwang, D. A. Morrow, C. P. Cannon [et al.] // Diabetes Obes Metab. – 2018. – Vol. 20, № 3. – P. 654-659.

85. High-throughput genetic clustering of type 2 diabetes loci reveals heterogeneous mechanistic pathways of metabolic disease / H. Kim, K. E. Westerman, K. Smith [et al.] // Diabetologia. – 2023. – Vol. 66, № 3. – P. 495-507.

86. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski [et al.] // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28, № 7. – P. 412-419.

87. Hypertension / S. Oparil, M. C. Acelajado, G. L. Bakris [et al.] // Nat Rev Dis Primers. – 2018. – Vol. 4. – P. 18014.

88. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk / K. Kearney, D. Tomlinson, K. Smith [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 34.

89. IDF Diabetes Atlas / International Diabetes Federation. – Brussels, 2025. – 11th ed.

90. Importance of targeting post-prandial hyperglycaemia to achieve HbA1c goals in insulin glargine-treated subphenotypes of type 2 diabetes / W. Landgraf, D. R. Owens, B. M. Frier, G. B. Bolli // Diabetes Obes Metab. – 2026. – Vol. 28, № 1. – P. 574–583.

91. "Inflammaging" as a Druggable Target: A Senescence-Associated Secretory Phenotype-Centered View of Type 2 Diabetes / F. Prattichizzo, V. De Nigris, L. La Sala [et al.] // Oxid Med Cell Longev. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1810327.

92. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / X. Wang, W. Bao, J. Liu [et al.] // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36, № 1. – P. 166-175.

93. Jagannathan, R. Type 2 diabetes subtypes classification: a global reckoning with heterogeneity / R. Jagannathan, L. R. Staimez, K. M. V. Narayan // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2025. – Vol. 13, № 11. – P. 903-905.

94. Janssen, J. A. M. J. L. Hyperinsulinemia and Its Pivotal Role in Aging, Obesity, Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Cancer / J. A. M. J. L. Janssen // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22, № 15. – P. 7797.

95. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative / A. S. Levey,

C. Josef, K. Bolton [et al.] // Am J Kidney Dis. – 2002. – Vol. 39, Suppl. 2. – P. 1-266.

96. Kaur, R. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies / R. Kaur, M. Kaur, J. Singh // Cardiovasc Diabetol. – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 121.

97. KCNJ11: Genetic Polymorphisms and Risk of Diabetes Mellitus / P. Haghvirdizadeh, Z. Mohamed, N. A. Abdullah [et al.] // J Diabetes Res. – 2015. – Vol. 2015. – P. 908152.

98. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease / A. Levin, P. Stevens, J. Coresh [et al.] // Kidney Int Suppl. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 1-150.

99. Li, M. Evaluation of coverage variation of SNP chips for genome-wide association studies / M. Li, C. Li, W. Guan // Eur J Hum Genet. – 2008. – Vol. 16, № 5. – P. 635-643.

100. Loci for insulin processing and secretion provide insight into type 2 diabetes risk / K. A. Broadaway, X. Yin, A. Williamson [et al.] // Am J Hum Genet. – 2023. – Vol. 110, № 2. – P. 284-299.

101. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association / T. A. Pearson, G. A. Mensah, R. W. Alexander [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107, № 3. – P. 499-511.

102. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance / L. Chen, R. Chen, H. Wang, F. Liang // Int J Endocrinol. – 2015. – Vol. 2015. – P. 508409.

103. Meta-analysis and functional effects of the SLC30A8 rs13266634 polymorphism on isolated human pancreatic islets / S. Cauchi, S. Del Guerra, H. Choquet [et al.] // Mol Genet Metab. – 2010. – Vol. 100, № 1. – P. 77-82.

104. Modifiable and Non-Modifiable Risk Factors and Vascular Damage Progression in Type 2 Diabetes: A Primary Care Analysis / C. Fabris, E. Rizzo, S. Bertolissi [et al.] // J Clin Med. – 2025. – Vol. 14, № 9. – P. 3155.

105. Multi-ancestry genetic study of type 2 diabetes highlights the power of diverse populations for discovery and translation / A. Mahajan, C. N. Spracklen, W. Zhang [et al.] // Nat Genet. – 2022. – Vol. 54, № 5. – P. 560-572.

106. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes / P. Gaede, P. Vedel, N. Larsen [et al.] // N Engl J Med. – 2003. – Vol. 348, № 5. – P. 383-393.

107. Nasteska, D. The role of beta cell heterogeneity in islet function and insulin release / D. Nasteska, J. D. Hodson // J Mol Endocrinol. – 2018. – Vol. 61, № 1. – R43-R60.

108. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk / J. Dupuis, C. Langenberg, I. Prokopenko [et al.] // Nat Genet. – 2010. – Vol. 42, № 2. – P. 105-116.

109. Notable Underlying Mechanism for Pancreatic β-Cell Dysfunction and Atherosclerosis: Pleiotropic Roles of Incretin and Insulin Signaling / H. Kaneto, A. Obata, T. Kimura [et al.] // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21, № 24. – P. 9444.

110. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables / E. Ahlqvist, P. Storm, A. Käräjämäki [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2018. – Vol. 6, № 5. – P. 361-369.

111. Novel subgroups of patients with adult-onset diabetes in Chinese and US populations / X. Zou, X. Zhou, Z. Zhu, L. Ji // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2019. – Vol. 7, № 1. – P. 9-11.

112. Novel subgroups of type 2 diabetes and their association with microvascular outcomes in an Asian Indian population: a data-driven cluster analysis: the INSPIRED study / R. M. Anjana, V. Baskar, A. T. N. Nair [et al.] // BMJ Open Diabetes Res Care. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. e001506.

113. Pancreatic Beta Cell Identity in Humans and the Role of Type 2 Diabetes / P. Marchetti, M. Bugliani, V. De Tata [et al.] // Front Cell Dev Biol. – 2017. – Vol. 5. – P. 55.

114. Pathophysiological hallmarks in type 2 diabetes heterogeneity (review) / D. Datta, R. Kundu, R. Basu, P. Chakrabarti // Diabetol Int. – 2024. – Vol. 16, № 2. – P. 201-222.

115. Pathophysiology-based phenotyping in type 2 diabetes: A clinical classification tool / J. V. Stidsen, J. E. Henriksen, M. H. Olsen [et al.] // Diabetes Metab Res Rev. – 2018. – Vol. 34, № 5. – P. e3005.

116. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus / U. Galicia-Garcia, A. Benito-Vicente, S. Jebari [et al.] // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21, № 17. – P. 6275.

117. Polypharmacy among patients with diabetes: a cross-sectional retrospective study in a tertiary hospital in Saudi Arabia / M. Alwhaibi, B. Balkhi, T. M. Alhawassi [et al.] // BMJ Open. – 2018. – Vol. 8, № 5. – P. e020852.

118. Precision subclassification of type 2 diabetes: a systematic review / S. Misra, R. Wagner, B. Ozkan [et al.] // Commun Med (Lond). – 2023. – Vol. 3, № 1. – P. 138.

119. Race affects the association of obesity measures with insulin sensitivity / J. Tay, A. M. Goss, W. T. Garvey [et al.] // Am J Clin Nutr. – 2020. – Vol. 111, № 3. – P. 515-525.

120. Reddy, M. A. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory / M. A. Reddy, E. Zhang, R. Natarajan // Diabetologia. – 2015. – Vol. 58, № 3. – P. 443-455.

121. Refining the accuracy of validated target identification through coding variant fine-mapping in type 2 diabetes / A. Mahajan, J. Wessel, S. M. Willems [et al.] // Nat Genet. – 2018. – Vol. 50, № 4. – P. 559-571.

122. Replacement of insulin by fasting C-peptide in modified homeostasis model assessment to evaluate insulin resistance and islet beta cell function / X. Li, Z. G. Zhou, H. Y. Qi [et al.] // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2004. – Vol. 29, № 4. – P. 419-423.

123. Resistant Hypertension, Time-Updated Blood Pressure Values and Renal Outcome in Type 2 Diabetes Mellitus / F. Viazzi, P. Piscitelli, A. Ceriello [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6, № 9. – P. e006745.

124. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23) / R. C. Turner, H. Millns, H. A. Neil [et al.] // BMJ. – 1998. – Vol. 316, № 7134. – P. 823-828.

125. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study / O. P. Zaharia, K. Strassburger, A. Strom [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2019. – Vol. 7, № 9. – P. 684-694.

126. Risk of type 2 diabetes and KCNJ11 gene polymorphisms: a nested case-control study and meta-analysis / M. Moazzam-Jazi, L. Najd-Hassan-Bonab, S. Masjoudi [et al.] // Sci Rep. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 20709.

127. Risk trajectories of complications in over one thousand newly diagnosed individuals with type 2 diabetes / G. Höskuldsdóttir, S. Franzén, K. Eeg-Olofsson, B. Eliasson // Sci Rep. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 11784.

128. Role of High-Sensitivity C-reactive Protein (Hs-CRP) in Non-communicable Diseases: A Review / T. Banait, A. Wanjari, V. Danade [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14, № 10. – P. e30225.

129. Sedentary behavior is a key determinant of metabolic inflexibility / C. A. Rynders, S. Blanc, N. DeJong [et al.] // J Physiol. – 2018. – Vol. 596, № 8. – P. 1319-1330.

130. Sobczak, A. I. S. Coagulatory Defects in Type-1 and Type-2 Diabetes / A. I. S. Sobczak, A. J. Stewart // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20, № 24. – P. 6345.

131. Swisa, A. Metabolic Stress and Compromised Identity of Pancreatic Beta Cells / A. Swisa, B. Glaser, Y. Dor // Front Genet. – 2017. – Vol. 8. – P. 21.

132. Tangvarasittichai, S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus / S. Tangvarasittichai // World J Diabetes. – 2015. – Vol. 6, № 3. – P. 456-480.

133. The common P446L polymorphism in GCKR inversely modulates fasting glucose and triglyceride levels and reduces type 2 diabetes risk in the DESIR prospective general French population / M. Vaxillaire, C. Cavalcanti-Proença, A. Dechaume [et al.] // Diabetes. – 2008. – Vol. 57, № 8. – P. 2253-2257.

134. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation / A. Poznyak, A. V. Grechko, P. Poggio [et al.] // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21, № 5. – P. 1835.

135. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System / G. Daryabor, M. R. Atashzar, D. Kabelitz [et al.] // Front Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 1582.

136. The hallmarks of aging / C. López-Otín, M. A. Blasco, L. Partridge [et al.] // Cell. – 2013. – Vol. 153, № 6. – P. 1194-1217.

137. The human MC4R promoter: characterization and role in obesity / C. Lubrano-Berthelier, M. Cavazos, C. Le Stunff [et al.] // Diabetes. – 2003. – Vol. 52, № 12. – P. 2996-3000.

138. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome / International Diabetes Federation. – Brussels: International Diabetes Federation, 2006. – 24 p. – URL: https://idf.org/media/uploads/2023/05/attachments-30.pdf (дата обращения: 04.06.2026).

139. The role of dietary sugars, overweight, and obesity in type 2 diabetes mellitus: a narrative review / M. Veit, R. van Asten, A. Olie, P. Prinz // Eur J Clin Nutr. – 2022. – Vol. 76, № 11. – P. 1497-1501.

140. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives / S. Tsalamandris, A. S. Antonopoulos, E. Oikonomou [et al.] // Eur Cardiol. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 50-59.

141. The role of insulin receptor substrate-1 gene (IRS1) in type 2 diabetes in Pima Indians / P. Kovacs, R. L. Hanson, Y. H. Lee [et al.] // Diabetes. – 2003. – Vol. 52, № 12. – P. 3005-3009.

142. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 / UK Prospective Diabetes Study Group // BMJ. – 1998. – Vol. 317, № 7160. – P. 703-713.

143. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: A soft clustering analysis / M. S. Udler, J. Kim, M. von Grotthuss [et al.] // PLoS Med. – 2018. – Vol. 15, № 9. – P. e1002654.

144. Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management / S. Bellary, I. Kyrou, J. E. Brown, C. J. Bailey // Nat Rev Endocrinol. – 2021. – Vol. 17, № 9. – P. 534-548.

145. Validation of distinct type 2 diabetes clusters and their association with diabetes complications in the DEVOTE, LEADER and SUSTAIN-6 cardiovascular outcomes trials / A. R. Kahkoska, M. S. Geybels, K. R. Klein [et al.] // Diabetes Obes Metab. – 2020. – Vol. 22, № 9. – P. 1537-1547.

146. Validation of the classification for type 2 diabetes into five subgroups: a report from the ORIGIN trial / M. Pigeyre, S. Hess, M. F. Gomez [et al.] // Diabetologia. – 2022. – Vol. 65, № 1. – P. 206-215.

147. Varghese, J. S. Ethnic differences between Asians and non-Asians in clustering-based phenotype classification of adult-onset diabetes mellitus: A systematic narrative review / J. S. Varghese, K. M. V. Narayan // Prim Care Diabetes. – 2022. – Vol. 16, № 6. – P. 853-856.

148. Waist circumference and waist-hip ratio : report of a WHO expert consultation, Geneva, 8–11 December 2008 / World Health Organization. – Geneva : World Health Organization, 2011. – 39 p. – URL: https://iris.who.int/handle/10665/44583 (дата обращения: 04.06.2026).

149. Wallace, T. M. Use and abuse of HOMA modeling / T. M. Wallace, J. C. Levy, D. R. Matthews // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27, № 6. – P. 1487–1495.

150. Wysham, C. Beta-cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers, and clinical implications / C. Wysham, J. Shubrook // Postgrad Med. – 2020. – Vol. 132, № 8. – P. 676-686.