

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Олеся Юрьевна ШАБЕЛЬНИКОВА¹, Ирина Аркадьевна БОНДАРЬ²

¹ Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630067 г. Новосибирск, Красный просп., 57

Цель исследования – изучить клинические особенности фенотипических вариантов сахарного диабета 2 типа (СД2) для персонализации сахароснижающей терапии. **Материал и методы.** Проведено одномоментное поперечное обследование 2085 пациентов с СД2 (637 мужчин, 1148 женщин), средний возраст 58,7±6,9 года, длительность СД2 7,8 ± 6,5 года. Все больные прошли клиническое и лабораторное обследование, исследованы уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в плазме крови, глюкозы, креатинина, холестерина общего, триглицеридов, липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности, мочевой кислоты, АсАТ, АлАТ, инсулина, С-пептида, микроальбуминурия, рассчитан индекс НОМА-IR. В зависимости от содержания С-пептида и индекса НОМА-IR пациенты были распределены на 3 группы: группа инсулинопенического фенотипа ($n = 250$, 12 %), группа классического фенотипа ($n = 1605$, 77 %) и группа гиперинсулинемического фенотипа ($n = 230$, 11 %). **Результаты.** Пациенты с гиперинсулинемическим фенотипом отличались от пациентов с классическим и инсулинопеническим фенотипом более поздним возрастом дебюта сахарного диабета (52,3 ± 8,1 года), высоким индексом массы тела (ИМТ; 37,2 ± 7,4 кг/м²), уровнем ЛПНП (3,38 ± 1,08 ммоль/л) и креатинина крови и частотой хронической болезни почек (39,1 %), независимо от длительности диабета. Пациенты с инсулинопеническим фенотипом имели статистически значимо более раннее начало диабета (48,3 ± 7,9 года), меньший ИМТ (31,1 ± 6,3 кг/м²), достоверно большее содержание в крови глюкозы и HbA1c, частоту диабетической полинейропатии. При впервые выявленном СД2 пациенты с классическим фенотипом имели чаще ИБС (20,8 %) по сравнению с другими фенотипами. Пациенты с инсулинопеническим фенотипом, получавшие таблетированные сахароснижающие препараты, и пациенты с гиперинсулинемическим фенотипом на инсулинотерапии не достигали целевого уровня HbA1c менее 7 %. **Заключение.** При выборе сахароснижающей терапии при впервые выявленном СД2 нужно учитывать не только содержание в крови глюкозы и HbA1c, возраст, наличие осложнений, но и фенотипический вариант СД2 с обязательным исследованием уровня С-пептида, инсулина и расчетом индекса инсулинрезистентности НОМА-IR.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, фенотип, инсулинрезистентность, персонализированная терапия, хроническая болезнь почек.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта (двойственности) интересов при написании данной статьи.

Автор для переписки: Шабельникова О.Ю., e-mail: shabelnikova@oblmed.nsk.ru

Для цитирования: Шабельникова О.Ю., Бондарь И.А. Клинические особенности фенотипических вариантов сахарного диабета 2 типа. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (1): 96–103. doi 10.15372/SSMJ20200113

Поступила в редакцию 14.10.2019

После доработки 11.12.2019

CLINICAL FEATURES OF TYPE 2 DIABETES DIFFERENT PHENOTYPES

Olesya Yurievna SHABELNIKOVA¹, Irina Arkadieva BONDAR²

¹ State Novosibirsk Regional Clinical Hospital
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

Objective of the study was to investigate clinical features of phenotypic variants of type 2 diabetes mellitus (T2DM) for personalization of hypoglycemic therapy. **Material and methods.** 2085 patients with T2DM (637 men and 1148 women), mean age 58.7 ± 6.9 years, duration of diabetes 7.8 ± 6.5 years; level of glyated hemoglobin (HbA1c),

creatinine, urea, total cholesterol, triglycerides, low (LDL) and high density lipoprotein, uric acid, ALT, AST, insulin, C-peptide, microalbuminuria were examined. Depending on the level of C-peptide and the index of HOMA-IR, patients were divided into 3 groups: group of insulinopenic phenotype ($n = 250$, 12 %), group of classical phenotype ($n = 1605$, 77 %) and group of hyperinsulinemic phenotype ($n = 230$, 11 %). **Results.** Patients with hyperinsulinemic phenotype differed from patients with classical and insulinopenic phenotype by later age of onset of diabetes (52.3 ± 8.1 years), high body mass index (BMI; 37.2 ± 7.4 kg/m²), blood LDL (3.38 ± 1.08 mmol/l) and creatinine level and frequency of chronic kidney disease (39.1 %). Patients with the insulinopenic phenotype had less diabetes duration (48.3 ± 7.9 years), a lower BMI (31.1 ± 6.3 kg/m²), higher blood glucose and HbA1c level and the frequency of diabetic polyneuropathy. Patients with the classic phenotype had a higher frequency coronary artery disease (20.8 %) compared to other phenotypes. Patients with insulinopenic phenotype on hypoglycemic tablets and patients with hyperinsulinemic phenotype on insulin therapy did not have HbA1c less than 7 %. **Conclusions.** To personalize therapy, the phenotypic variant of type 2 diabetes should be considered, with a study of the level of C-peptide, insulin and the calculation of the HOMA-IR insulin resistance index to determine the phenotype.

Key words: type 2 diabetes mellitus, phenotype, insulin resistance, personalized therapy, chronic kidney disease.

Conflict of interest. Authors declare lack of the possible conflict of interests.

Correspondence author: Shabelnikova O.Yu., e-mail: shabelnikova@oblmed.nsk.ru

Citation: Shabelnikova O.Yu., Bondar I.A. Clinical features of type 2 diabetes different phenotype. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (1): 96–103. [In Russian]. doi 10.15372/SSMJ20200113

Received 14.10.2019

Revision received 11.12.2019

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и его осложнения являются серьезной медико-социальной и экономической проблемой современного здравоохранения, что связано с его высокой распространенностью, инвалидизацией и смертностью больных. По предварительным прогнозам Международной диабетической федерации, количество пациентов с СД к 2040 г. может увеличиться до 642 млн человек [10]. В России по данным Федерального регистра сахарного диабета 3,06 % населения РФ имеют СД, из них СД2 – 92,1 % (4,15 млн) [3]. Одной из основных причин развития поздних диабетических осложнений является высокий уровень гликемии [9]. Тактика лечения больных определена международными и национальными клиническими рекомендациями по инициации и стратификации терапии [1, 6].

В РФ зарегистрировано 9 классов сахароснижающих препаратов: ингибиторы α -глюкозидазы, метформин (МФ), глитазоны, глиниды, производные сульфонилмочевины (СМ), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), агонисты глюкагоноподобного пептида (аГПП-1), ингибиторы глюкозо-натриевых ко-транспортёров 2 типа (иНГЛТ-2), инсулин. Однако несмотря на это адекватного гликемического контроля удается достичь только у 30–40 % пациентов [9]. В идеале применение сахароснижающей терапии должно не только обеспечить достижение целевых значений гликемии с минимальным риском побочных эффектов и гипогликемий, но и длительно удерживать достигнутые показатели. Однако очевидно, что пациенты по-разному

реагируют на одну и ту же терапию. Во многом это связано с разнообразием патогенетических механизмов развития СД2 [8]. В последние годы во всем мире предпринимаются попытки внедрения пациент-ориентированного подхода при выборе сахароснижающих препаратов. Концепция персонализированной медицины предполагает анализ различных предикторов течения заболевания: клинических, биохимических, генетических [2, 8]. Исследования в этом направлении являются актуальными и одними из перспективных в развитии персонализированной медицины.

Цель исследования – изучить клинические особенности фенотипических вариантов сахарного диабета 2 типа для персонализации сахароснижающей терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное поперечное обследование 4022 больных СД2 на базе передвижного лечебно-профилактического модуля (Диамобиль) ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (главный врач – А.В. Юданов) в период с 2013 по 2017 г. Критерии включения в исследование: больные СД2. Верификацию диагноза СД2 проводили в соответствии с критериями Комитета экспертов ВОЗ по СД (1999 г.) и Российскими клиническими рекомендациями [3]. Для исключения аутоиммунных форм СД у больных, которым ранее был установлен диагноз СД2 и в течение первого года потребовался перевод на инсулинотерапию, ис-

следовали уровень антител к β -клеткам (ICA) методом непрямой флуоресценции с использованием микроскопа Eurostar II (EUROIMMUN US, Inc., США) и антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD-антител) иммуноферментным методом с использованием фотометра ELx 801 (BioTek, США). Положительные антитела выявлены у 18 больных, диагноз был реклассифицирован из СД2 в LADA-диабет. Критерии исключения из исследования: наличие у пациента других типов СД, хронической печеночной и почечной недостаточности, соответствующей 4–5-й стадии хронической болезни почек (ХБП), тяжелой сердечной недостаточности (функциональные классы III и IV по NYHA), беременность, злоупотребление алкоголем и другими психотропными препаратами, панкреонекроз в анамнезе, онкологические заболевания в стадии прогрессирования.

Все больные являлись жителями районов Новосибирской области. Из 4022 обследованных в диамобиле больных и подписавших согласие на участие в научно-исследовательской работе в соответствии с критериями включения и исключения было отобрано 2085 больных, из них 637 мужчин (22,7 %), 1148 женщин (77,3 %). Возраст пациентов варьировал от 25 до 70 (58,7 \pm 6,9 года), длительность СД2 составила 7,8 \pm 6,5 года, возраст дебюта заболевания – от 20 до 70 лет (50,9 \pm 8,3 года). Отягощенную наследственность по СД имели 1209 (43,1 %) больных. Индекс массы тела (ИМТ) составил 33,7 \pm 6,4 кг/м². Артериальная гипертония (АГ) зарегистрирована у 1970 (94,5 %) пациентов, ее средняя продолжительность АГ равнялась 13,4 \pm 9,7 года. Целевой уровень АД имели 902 (45,8 %) больных СД2. Клиническая характеристика обследованных представлена в табл. 1.

Все больные проходили полное клинико-лабораторное обследование в диамобиле, которое включало осмотр эндокринолога, офтальмолога, кардиолога, невролога, специалиста по диабетической стопе. Во время выезда диамобиля у пациентов осуществлялся забор биоматериала (кровь на исследование содержания гликированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы, креатинина, мочевины, холестерина общего, триглицеридов, липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности, мочевой кислоты, АсАТ, АлАТ, инсулина, С-пептида; моча на микроальбуминурию). Все биообразцы доставлялись в сертифицированную лабораторию ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». Биохимические исследования выполняли на иммуноферментном автоматическом анализаторе Immulite 2000 (Siemens AG, Германия). Содер-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных СД2

Table 1. Clinical characteristics of patients with type 2 diabetes

Параметр	Значение
Мужчины, <i>n</i> (%)	637 (30,6)
Женщины, <i>n</i> (%)	1448 (69,4)
Средний возраст, лет	58,7 \pm 6,9
Длительность СД, лет	7,8 \pm 6,5
Впервые выявленный СД2, <i>n</i> (%)	163 (7,8)
Возраст дебюта, лет	50,9 \pm 8,3
Наследственность по СД	1209 (43,1)
ИМТ, кг/м ²	33,7 \pm 6,4
Нормальная масса тела, <i>n</i> (%)	167 (5,9)
Избыточная масса тела, <i>n</i> (%)	622 (22,2)
Ожирение 1-й степени, <i>n</i> (%)	965 (34,4)
Ожирение 2-й степени, <i>n</i> (%)	607 (21,6)
Ожирение 3-й степени, <i>n</i> (%)	445 (15,9)
Пациенты с АГ, <i>n</i> (%)	1970 (94,5)
Длительность АГ, лет	13,4 \pm 9,7
Систолическое АД, мм рт. ст.	148,9 \pm 21,6
Диастолическое АД, мм рт. ст.	90,1 \pm 12,1

жание HbA1c определяли на анализаторе Bio-Rad D-10 (Bio-Rad Laboratories, США) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью наборов D-10 Reorder Pack, 400 Test (Bio-Rad Laboratories). Для оценки функциональной способности β -клеток исследовали содержание в крови инсулина и С-пептида методом усиленной хемилюминесценции на анализаторе Immulite 2000 с использованием наборов DRG-C-peptide и DRG-insulin (DRG International, США). Инсулинрезистентность оценивали с помощью гомеостатической модели НОМА (НОМА-IR, ед), рассчитывали по формуле: инсулин натошак (мЕД/мл) \times глюкоза натошак (ммоль/л)/22,5. При индексе НОМА > 2,77 пациентов считали инсулинрезистентными.

На основании полученных данных для изучения клинических особенностей течения СД2 в зависимости от патофизиологического фенотипа, предложенного Henning Beck-Nielsen в 2013 г. [7], пациенты были распределены на три группы: инсулинопенического фенотипа (уровень С-пептида менее 260 пмоль/л, индекс НОМА-IR менее 2,77), классического фенотипа (уровень С-пептида менее 1730 пмоль/л, индекс НОМА-IR \geq 2,77) и гиперинсулинемического фенотипа (уровень С-пептида более 1730 пмоль/л, индекс НОМА-IR \geq 2,77).

Использовали стандартный описательный и сравнительный статистический анализ. Данные

представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), при асимметричном – в виде медианы (Me) и 25 и 75 процентиля [25; 75]. Для оценки межгрупповых различий количественных данных проводился дисперсионный анализ (ANOVA) или ранговый анализ Краскала – Уоллиса в зависимости от типа распределения, для номинальных данных использовали точный критерий Фишера. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Данные получены в одномоментном (поперечном) исследовании в соответствии с положениями Конституции Российской Федерации и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей». Протокол исследования одобрен комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 52 от 19.03.2013). Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Преобладающим фенотипом СД2 был классический (1605 пациентов, 77 %). Частота инсулинопенического ($n = 250$) и гиперинсулинемического ($n = 230$) фенотипов была сопоставима и составила 12 и 11 % соответственно. Наибольший интерес для прогнозирования ответа на сахароснижающую терапию и выбора класса сахароснижающих препаратов представляли пациенты с инсулинопеническим и гиперинсулинемическим фенотипами. Последние статистически значимо отличались от пациентов с классическим и инсулинопеническим фенотипом более поздним возрастом дебюта СД, высоким ИМТ и содержанием ЛПНП, однако имели меньшую длительность диабета и были лучше компенсированы как по уровню гликемии натощак, так и по постпрандиальной гликемии и содержанию HbA1c (табл. 2); несмотря на лучшие показатели углеводного обмена, содержание в крови креатинина и частота ХБП (39,1 %) были достоверно выше, что может

Таблица 2. Клинические и лабораторные параметры при различных патогенетических фенотипах у больных СД2

Table 2. Clinical and laboratory parameters for various pathogenetic phenotypes in patients with type 2 diabetes

Показатель	Инсулинопенический, $n = 250$	Классический, $n = 1605$	Гиперинсулинемический, $n = 230$	p
Мужчины, n	96	334	86	0,00
Женщины, n	154	1271	144	
Средний возраст больных, лет	$57,9 \pm 7,5$	$58,7 \pm 6,8$	$59,2 \pm 6,6$	0,12
Длительность СД, лет	$9,6 \pm 6,8$	$7,7 \pm 6,5$	$6,9 \pm 6,1$	0,00
Возраст дебюта, лет	$48,3 \pm 7,9$	$51,0 \pm 8,3$	$52,3 \pm 8,1$	0,00
Наследственность по СД, n (%)	142 (43,6)	897 (42,4)	171 (46,8)	0,49
ИМТ, кг/м ²	$31,1 \pm 6,3$	$33,6 \pm 6,0$	$37,2 \pm 7,4$	0,00
АГ, n (%)	303 (94,1)	2030 (94,5)	320 (95,5)	0,59
ИБС, n (%)	59 (15,0)	419 (15,7)	57 (14,2)	0,52
Инфаркт миокарда, n (%)	17 (5,0)	160 (6,9)	27 (7,4)	0,17
ОНМК, n (%)	16 (4,7)	120 (5,3)	12 (3,5)	0,41
Гликемия натощак, ммоль/л	$9,6 \pm 3,3$	$8,7 \pm 3,0$	$8,1 \pm 2,8$	0,00
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	$11,9 \pm 3,3$	$10,9 \pm 3,6$	$10,1 \pm 2,7$	0,00
HbA1c, %	$9,7 \pm 2,2$	$8,9 \pm 2,2$	$8,4 \pm 1,9$	0,00
С-пептид, пмоль/л	$189,5 \pm 66,7$	$605,4 \pm 203,9$	$1340 \pm 332,2$	0,00
Инсулин, мкЕд/мл	$12,1 \pm 14,0$	$10,4 \pm 16,4$	$20,11 \pm 10,9$	0,00
НОМА-IR	$1,7 \pm 1,2$	$2,5 \pm 0,7$	$8,8 \pm 4,4$	0,00
НОМА-β	$28,4 \pm 27,4$	$54,5 \pm 41,2$	$103,36 \pm 37,8$	0,00
Триглицериды, ммоль/л	$2,06 \pm 0,81$	$2,03 \pm 0,79$	$2,18 \pm 1,01$	0,09
ЛПНП, ммоль/л	$3,33 \pm 1,34$	$3,22 \pm 0,97$	$3,38 \pm 1,08$	0,00
Креатинин, мкмоль/л	$81,7 \pm 17,5$	$81,2 \pm 16,2$	$85,6 \pm 15,7$	0,00
СКФ, мл/(мин × 1,73 м ²)	$76,1 \pm 16,5$	$75,2 \pm 16,7$	$73,1 \pm 17,1$	0,00
Микроальбуминурия, мг/л	27,6 [9,3; 46,5]	25,3 [6,3; 35,7]	29,6 [6,1; 56,1]	0,09

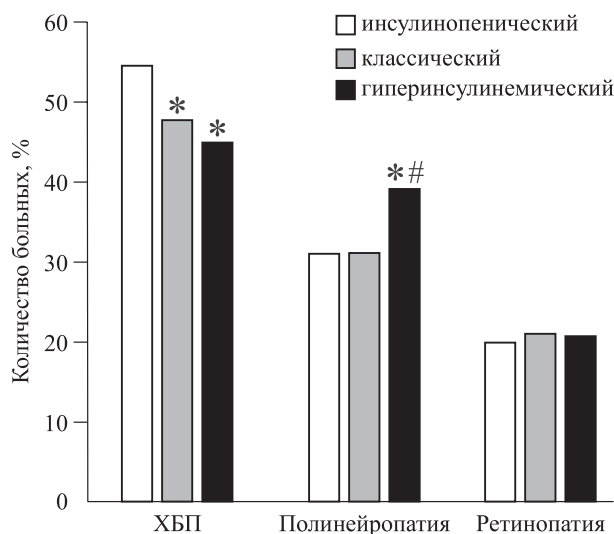


Рис. Частота микрососудистых осложнений при различных патогенетических фенотипах у больных СД2; обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – пациентов с инсулинопеническим фенотипом, # – пациентов с классическим фенотипом

Fig. Frequency of microvascular complications in patients with different phenotypic variants of type 2 diabetes mellitus (T2DM)

свидетельствовать о влиянии на развитие ХБП у больных СД2 не только выраженности гликемии, но и гиперинсулинемии, ожирения и других факторов. При этом по уровню микроальбуминурии достоверных межгрупповых различий не выявлено (см. табл. 2, рисунок). В отличие от группы классического и гиперинсулинемического фенотипов, пациенты с инсулинопеническим фенотипом имели статистически значимо более раннее начало диабета, меньший ИМТ, были хуже компенсированы (см. табл. 2), и, как следствие высокой гликемии, частота диабетической полинейропатии у них была достоверно выше (см. рисунок). Достоверных межгрупповых различий по частоте АГ и макрососудистых осложнений (ИБС, инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)) не установлено (см. табл. 2).

Хорошо известно, что с увеличением длительности СД2 возможен переход из одного фенотипа в другой: из гиперинсулинемического в классический, из классического в инсулинопенический. В этой связи для выявления клинических особенностей различных фенотипов была дополнительно проанализирована группа с впервые выявленным СД2, которая составила 163 человека. У этих пациентов гиперинсулинемический фенотип регистрировался в 20,8 % случаев ($n = 34$), реже инсулинопенический (4 человека, 2,5 %), частота

классического фенотипа составила 125 (76,7 %). В группе впервые выявленного СД2 с гиперинсулинемическим фенотипом, так же как и в группе с длительным СД2 с этим же фенотипом, больные имели более высокий ИМТ ($38,2 \pm 6,9$ кг/м²), чем пациенты с классическим и инсулинопеническим фенотипами ($p = 0,001$); при впервые выявленном СД2 у больных с гиперинсулинемическим фенотипом была высокая частота ХБП (14 человек, 41,2 %), при классическом фенотипе она составляла 31,2 % (39 пациентов), при инсулинопеническом ХБП не было. Достоверно чаще по сравнению с другими фенотипами ($p = 0,00$) гиперинсулинемический регистрировался у мужчин. Таким образом, у пациентов с гиперинсулинемическим фенотипом отмечена высокая частота ХБП уже на момент постановки диагноза СД2, что подтверждает влияние гиперинсулинемии на формирование поражения почек за счет задержки натрия, раннего прогрессирования фиброза.

В группе с инсулинопеническим фенотипом с впервые выявленным СД2 пациенты были моложе ($48,0 \pm 11,2$ года) и отличались более низким ИМТ ($30,1 \pm 8,3$ кг/м²). При классическом фенотипе у пациентов с впервые выявленным СД2 достоверно чаще по сравнению с другими фенотипами на момент установления диагноза была ИБС (26 человек, 20,8 %), при гиперинсулинемическом ИБС была у 5 (14,7 %) больных, при инсулинопеническом ИБС не зарегистрировано ($p = 0,009$), ОНМК были только в группе классического фенотипа (8 человек, 6,4 %). Таким образом, проведенный анализ у пациентов с впервые выявленным СД2 показал наличие различных фенотипических вариантов, что необходимо учитывать для выбора сахароснижающей терапии.

Больные СД2 как с длительным течением, так и при впервые выявленном СД2 получали различную сахароснижающую терапию (табл. 3). Как видно из табл. 3, пациентам с инсулинопеническим вариантом в 7,9 % случаев был назначен МФ и в 12,4 % – МФ в комбинации с СМ, что, учитывая выраженное снижение функции β -клеток, нецелесообразно. Все эти больные находились в состоянии декомпенсации, и им необходимо уже при впервые выявленном СД2 назначать инсулинотерапию для удержания гликемии в целевом диапазоне. При классическом фенотипе, когда у пациентов имели место и инсулинрезистентность, и дисфункция β -клеток, назначение монотерапии МФ (23,1 %) или СМ (12,1 %) также не было обосновано, целесообразно инициировать при этом варианте при впервые выявленном СД комбинированную терапию. При гиперинсулинемическом варианте необходимо влиять на ин-

Таблица 3. Вид сахароснижающей терапии при различных патогенетических фенотипах у больных СД2, n (%)

Table 3. Type of hypoglycemic therapy for various pathogenetic phenotypes in patients with type 2 diabetes

Терапия	Инсулинопенический	Классический	Гиперинсулинемический
МФ	23 (7,1)	496 (23,1)	98 (29,2)
СМ	6 (1,9)	259 (12,1)	70 (20,9)
иДПП-4	0	3 (0,1)	0
МФ + СМ	40 (12,4)	804 (37,4)	161 (48,1)
МФ + иДПП-4	1 (0,3)	5 (0,2)	1 (0,3)
МФ + СМ + иДПП4	0	2 (0,09)	1 (0,3)
МФ + глинид	0	1 (0,05)	0
Инсулин	148 (46,0)	200 (9,3)	3 (0,9)
МФ + инсулин	85 (26,4)	256 (11,9)	0
СМ + инсулин	5 (1,6)	43 (2,0)	0
иДПП4 + инсулин	0	1 (0,05)	0
МФ + СМ + инсулин	13 (4,0)	74 (3,4)	1 (0,3)
МФ + иДПП4 + инсулин	1 (0,3)	0	0

сулинрезистентность и использовать максимальные дозы МФ, глитазонов; препаратами второй линии могут быть иДПП-4, аГПП-1, иНГЛТ-2.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы в литературе активно обсуждаются различные фенотипы СД2: с нормальной массой тела и у лиц с ожирением, с АГ и без нее, с гиперлипидемией и без нее, с отягощенной наследственностью, с дебютом в возрасте до 40 лет. Поводом для этого явились результаты ряда популяционных исследований, которые продемонстрировали, что у больных СД2 с нормальной массой тела частота инфарктов миокарда, инсультов, в том числе фатальных, а также общая, кардиальная и некардиальная смертность выше, чем у больных СД2 с ожирением [5, 8, 9, 11–15]. Так, украинскими исследователями установлено, что вклад в более высокую частоту атерогенной кардиальной патологии у больных СД2 с нормальной массой тела при отсутствии аутоантител к β -клеткам вносит дислипидемия [4].

Впервые выделение трех патогенетических фенотипов СД2 (инсулинопенический, классический и гиперинсулинемический) было предложено в 2013 г., когда на Конгрессе EASD были представлены результаты датского исследования по индивидуальному подходу к лечению больных с впервые выявленным СД2. Наиболее распространенным фенотипом, так же как и в нашем исследовании, являлся классический фенотип. Наибольшие ИМТ и окружность талии имели пациенты с гиперинсулинемическим типом секреторного ответа. Интересно, что именно среди пациентов этой группы 9,6 % уже имели перене-

сенный инфаркт миокарда в анамнезе [7], однако автором не отмечено повышение частоты ХБП при гиперинсулинемическом варианте.

В нашем исследовании частота ХБП как при впервые выявленном СД2, так и при длительном заболевании при гиперинсулинемическом варианте достигала 41,2 и 39,1 % соответственно. Все больные имели ожирение и АГ. В развитии ХБП у этих пациентов участвовала гиперинсулинемия. Эти данные необходимо учитывать при выборе терапии и динамическом наблюдении. Самые низкие ИМТ и окружность талии, а также высокая частота перенесенных инфарктов миокарда в анамнезе наблюдались у больных с инсулинопеническим типом секреции инсулина [7]. В работе данного автора не проводился анализ эффективности сахароснижающей терапии в зависимости от патогенетического фенотипа. В нашем исследовании не обнаружено зависимости макрососудистых осложнений от различных фенотипических вариантов при длительном течении заболевания, однако у больных с впервые выявленным СД2 с классическим фенотипом в 20,8 % случаев была ИБС, в 6,4 % – перенесенные ОНМК, при впервые выявленном гиперинсулинемическом варианте ИБС была реже (14 %), ОНМК не регистрировались. Можно предположить, что при классическом варианте был более длительный период гипергликемии и недостаточная компенсация АД до момента установления диагноза.

В соответствии с международными и Российскими клиническими рекомендациями при выборе сахароснижающей терапии в настоящее время необходимо учитывать не только уровень HbA1c, но и наличие сердечно-сосудистых за-

болеваний (атеросклеротического поражения, хронической сердечной недостаточности) и ХБП [1, 6]. Полученные нами данные показали, что для пациентов с инсулинопеническим фенотипом целесообразно уже на момент установки диагноза СД2 начинать терапию инсулином, не дожидаясь отсутствия эффекта от проводимой терапии в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. При гиперинсулинемическом фенотипе препаратами выбора должны быть препараты из группы бигуанидов, глитазонов и агПП-1. При классическом фенотипе, учитывая наличие инсулинрезистентности и дисфункции β -клеток, более правильным вариантом является ранняя комбинированная терапия, включающая бигуаниды и препараты из группы иДПП-4, сульфонилмочевины, иНГЛТ-2 и агПП-1, с учетом имеющихся рекомендаций и в зависимости от наличия сердечно-сосудистых заболеваний, хронической сердечной недостаточности и ХБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали фенотипическую и патогенетическую неоднородность СД2, что указывает на необходимость дифференцированного, индивидуального подхода к лечению. Наиболее распространенным фенотипом СД2 на территории Новосибирской области являлся классический (77 %). Пациенты с инсулинопеническим фенотипом имели более раннее начало СД2, меньший ИМТ, были хуже компенсированы, несмотря на высокую частоту инсулинотерапии (77,9 %), и имели высокую частоту диабетической периферической нейропатии. Пациенты с гиперинсулинемическим фенотипом характеризовались более поздним дебютом СД2, высокими ИМТ, уровнем ЛПНП и креатинина и высокой частотой ХБП несмотря на лучшие показатели углеводного обмена, а основным сахароснижающим препаратом являлся метформин, как в монотерапии (29,2 %), так и в комбинации с другими препаратами (50 %). При выборе сахароснижающей терапии при впервые выявленном СД2 нужно учитывать не только уровень гликемии, гликированного гемоглобина, возраст, наличие осложнений, но и фенотипический вариант СД2 с обязательным исследованием уровня С-пептида, инсулина и расчетом индекса инсулинрезистентности НОМА-IR.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. (доп.). Ред. И.И. Дедов, М.В. Шестакова,

А.Ю. Майоров. *Сах. диабет.* 2019; 22 (S1). doi: 10.14341/DM221S1

Standards of specialized diabetes care. 9th Edition (revised). Eds. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2019; 22 (S1). [In Russian]. doi: 10.14341/DM221S1

2. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Ред. В.С. Баранов. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. 528 с.

Genetic passport – the basis of individual and predictive medicine. Ed. V.S. Baranov. Saint-Petersburg: Izdatel'stvo N-L, 2009. 528 p. [In Russian].

3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сах. диабет.* 2018; 21 (3): 144–159. doi:10.14341/DM9686

Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2018; 21 (3): 144–159. [In Russian]. doi:10.14341/DM9686

4. Парцхаладзе В.И., Гончарова О.А., Ильина И.М. Сахарный диабет с клиническим фенотипом 2 типа у лиц с нормальной массой тела. *Свит мед. та биол.* 2014; (3): 80–83.

Partskhaladze V.I., Goncharova O.A., Ilina I.M. Diabetes mellitus with clinical phenotype of type 2 patients with normal body weight. *Svit meditsini ta biologii = World of Medicine and Biology.* 2014; (3): 80–83. [In Russian].

5. Ahlqvist E., Storm P., Karajamaki A., Martinell M., Dorkhan M., Carlsson A., Vikman P., Prasad R.B., Aly D.M., Almgren P., Wessman Y., Shaat N., Spegel P., Mulder H., Lindholm E., Melander O., Hansson O., Malmqvist U., Lernmark A., Lahti K., Forsen T., Tuomi T., Rosengren A.H., Groop L. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6 (5): 361–369. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2

6. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes – 2018. *Diabetes Care.* 2018. 41 (Suppl. 1): S73–S85. doi: 10.2337/ dc18-S008

7. Beck-Nielsen H. Phenotypes in type 2 diabetes based on a national survey. 49th EASD Barcelona, Spain, September 23–27, 2013. Barcelona, 2013.

8. Del Prato S. Treatment of type 2 diabetes based on pathophysiological knowledge. 49th EASD Barcelona, Spain, September 23–27, 2013. Barcelona, 2013.

9. Donnan P.T. Derivation and validation of a prediction score for major coronary heart disease events in a U.K. type 2 diabetic population. *Diabetes Care*. 2006; 29 (6): 1231–1236. doi: 10.2337/dc05-1911
10. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF, 2017.
11. Li L., Cheng W.Y., Glicksberg B.S., Gottesman O., Tamler R., Chen R., Bottinger E.P., Dudley J.T. Identification of type 2 diabetes subgroups through topological analysis of patient similarity. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7 (311): 311ra174. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa9364
12. Mahajan A., Wessel J., Willems S.M., Zhao W., Robertson N.R., Chu A.Y., Gan W., Kitajima H., Taliun D., Rayner N.W. et al. Refining the accuracy of validated target identification through coding variant fine-mapping in type 2 diabetes. *Nat. Genet.* 2018; 50 (4): 559–571. doi: 10.1038/s41588-018-0084-1doi: 10.1038/s41588-018-0084-1
13. Simmons R.K., Coleman R.L., Price H.C., Holman R.R., Khaw K.T., Wareham N.J., Griffin S.J. Performance of the UK prospective diabetes study risk engine and the framingham risk equations in estimating cardiovascular disease in the EPIC-Norfolk cohort. *Diabetes Care*. 2009; 32 (4): 708–713. doi: 10.2337/dc08-1918
14. Udler M.S., Kim J., von Grotthuss M., Bonasguarch S., Cole J.B., Chiou J., Boehnke M., Laakso M., Atzmon G., Glaser B., Mercader J.M., Gaulton K., Flannick J., Getz G., Florez J.C. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: A soft clustering analysis. *PLoS Med.* 2018; 15 (9): e1002654. doi: 10.1371/journal.pmed.1002654
15. Yaghoobkar H., Scott R.A., White C.C., Zhang W., Speliotes E., Munroe P.B., Ehret G.B., Bis J.C., Fox C.S., Walker M., Borecki I.B., Knowles J.W., Yerges-Armstrong L., Ohlsson C., Perry J.R., Chambers J.C., Kooner J.S., Franceschini N., Langenberg C., Hivert M.F., Dastani Z., Richards J.B., Semple R.K., Frayling T.M. Genetic evidence for a normal-weight «metabolically obese» phenotype linking insulin resistance, hypertension, coronary artery disease, and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014; 63 (12): 4369–4377. doi: 10.2337/db14-0318

Сведения об авторах:

Шабельникова О.Ю., к.м.н., ORCID: 0000-0003-3906-4784, e-mail: shabelnikova@oblmed.nsk.ru
Бондарь И.А., д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4324-2926, e-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru

Information about authors:

Shabelnikova O.Yu., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3906-4784,
e-mail: shabelnikova@oblmed.nsk.ru
Bondar I.A., doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4324-2926,
e-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru