

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр питания,
биотехнологии и безопасности пищи

На правах рукописи

Кондратьева Ольга Валерьевна

**Система диетической коррекции метаболических
нарушений у больных сахарным диабетом 2 типа на
основе исследования полиморфизмов гена *TCF7L2***

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н. Шарафетдинов Х.Х

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Роль генетических факторов в развития сахарного диабета 2 типа	12
1.2 Влияние полиморфизмов гена <i>TCF7L2</i> на эффективность различных вариантов сахароснижающей терапии у пациентов сахарного диабета 2 типа ..	14
1.2.1 Влияние полиморфизмов <i>TCF7L2</i> на гомеостаз глюкозы.....	14
1.2.2 Влияние гена <i>TCF7L2</i> на фармакологический эффект метформина.....	19
1.2.3 Влияние гена <i>TCF7L2</i> на фармакологический эффект производных сульфонилмочевины	22
1.2.4 Влияние гена <i>TCF7L2</i> на фармакологический эффект инкретиновой терапии.....	24
1.2.5 Влияние гена <i>TCF7L2</i> на фармакологический эффект ингибиторов SGLT-2	25
1.2.6 Влияние гена <i>TCF7L2</i> на эффект диетотерапии	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1 Дизайн исследования	37
2.2 Общеклинические методы	39
2.3 Молекулярно-генетические исследования	42
2.4 Сахароснижающая терапия.....	43
2.5 Методика диетотерапии	44
2.5.1 Вариант стандартной диеты с повышенным количеством белка	45
2.5.2 Вариант стандартной диеты с пониженной калорийностью.....	47
2.5.3 Вариант стандартной диеты с пониженным количеством белка.....	48
2.6 Статистические методы.....	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	52
3.1 Изучение распределения генотипов и частоту встречаемости аллелей генетических полиморфизмов.....	52

3.2 Оценка эффективности терапии метформином в сочетании с низкокалорийной диетой	54
3.3 Оценка эффективности терапии препаратами, усиливающими секрецию инсулина в комбинации с низкокалорийной диетой	63
3.4 Оценка эффективности тройной комбинированной сахароснижающей терапии в комбинации с низкокалорийной диетой	80
3.5 Оценка влияния диетотерапии в зависимости от полиморфизма гена <i>TSC7L2</i>	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
ВЫВОДЫ	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Персонализированные подходы к диетической поддержке пациентов с сахарным диабетом 2 типа.....	122

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – это хроническое неинфекционное заболевание. Несмотря на более чем вековую историю его лечения, оно остаётся одной из самых серьёзных проблем в мире. Заболевание и его осложнения стали масштабной пандемией, нанося огромный экономический и социальный ущерб [11, 46].

По последним данным Международной диабетической федерации количество больных СД в мире достигает 537 млн больных, что составляет около 10,5% взрослого населения 20–79 лет, и несмотря на развитие современных мер профилактики отмечается постоянный рост заболеваемости. Так, за последние 40 лет число больных СД 2 типа увеличилось более чем в 2 раза. Эксперты прогнозируют увеличение общей численности больных СД до 643 млн к 2030 году, а к 2040 году их количество превысит 783 млн человек, большинство из которых составят больные СД 2 типа [1, 7]. Подсчитать реальную заболеваемость СД 2 типа крайне тяжело из-за того, что во многих случаях он остается не диагностирован на протяжении многих лет, при этом по последним данным от 24 до 62% людей с СД 2 типа остаются без диагноза и необходимого лечения [60].

По данным Федерального регистра сахарного диабета, в РФ на 01.01.2023 г. на диспансерном учете состояло 4 962 762 человека (3,42% населения), из них 92,3% (4 581 990) – это больные СД 2 типа [1].

Преимущественное увеличение распространенности СД отмечается за счет роста заболеваемости СД 2 типа, который более чем в 50% случаев диагностируется на поздних стадиях. При этом средняя длительность заболевания у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа может достигать 7 лет. На этом фоне более чем у половины таких пациентов на момент первичной постановки диагноза обнаруживают различные сосудистые осложнения. По данным Федерального регистра наиболее частые осложнения СД 2 типа –

гипертония (40,6%), диабетическая нейропатия (18,6%), ишемическая болезнь сердца (11%) [11].

Многочисленными исследованиями доказана роль гипергликемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (ИР) в развитии сердечнососудистых осложнений у больных СД 2 типа. Бесспорными предикторами развития кардиоваскулярных осложнений у больных СД 2 являются гипергликемия, дислипидемия и артериальная гипертензия. При СД имеет место более раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклероза, мультисегментарность и симметричность поражения дистально расположенных артерий среднего и малого калибра, при этом морфологически изменения сосудистой стенки сходны с атеросклеротическими изменениями, которые формируются у лиц, не имеющих СД [89].

Поиск предикторов эффективности комплексного лечения и диетотерапии является на данный момент нерешенной проблемой диетологии и эндокринологии. Группой таких предикторов могут стать генетические маркеры, обнаружение которых может способствовать персонализации подходов как к лечению, так и профилактике СД 2 типа.

Степень разработанности темы исследования

СД 2 типа можно отнести к заболеваниям, имеющим полигенный характер, при этом одни и те же генетические варианты могут быть предикторами сразу нескольких заболеваний одновременно, в том числе СД 2 типа и ожирения. По данным популяционных и геномных исследований были обнаружены ответственные за развитие СД 2 типа, а также его осложнений, гены-кандидаты, и основными из них на данный момент считаются гены, ответственные за процессинг и секрецию инсулина – гены *NOS3*, *APOB*, *TCF7L2*. Данные исследований также указывают, что частота полигенного варианта СД 2 типа может достигать 79% [15, 37].

Одним из новых маркеров, идентифицированных в результате полногеномных исследований, является ген *TCF7L2*, стойко ассоциированный с развитием СД 2 типа. Развитие СД 2 типа является результатом взаимодействия

генетических факторов и факторов внешней среды, и наиболее сильный кластер генетических предикторов развития СД 2 типа был обнаружен именно в гене *TCF7L2*. Ген *TCF7L* имеет несколько типов однонуклеотидных последовательностей (ОНП), многие из них показали стойкую связь с развитием диабета 2 типа (DG10S478, rs12253372, rs 7903146). В настоящее время наиболее сильная ассоциация показана именно для ОНП rs7903146 [86]. Обсуждается также связь полиморфизма гена *TCF7L2* с нарушением секреции адипокинов и липидного обмена [27, 33].

Важным фундаментальным направлением научных исследований в этой области является изучение влияния полиморфизма генов, ответственных за секрецию и процессинг инсулина, в том числе *TCF7L2*, на показатели гликемического и метаболического контроля у больных СД 2 типа на фоне комбинированной сахароснижающей терапии.

В современных исследованиях алиментарно-зависимых патологий всё чаще используются методы нутригеномики и нутригенетики. Эти направления позволяют глубже изучить роль взаимосвязи генетических факторов и компонентов питания в механизмах возникновения заболеваний. Выявление генетических маркеров является актуальным направлением при диагностике алиментарно-зависимых заболеваний, в частности ожирения, данные маркеры могут быть использованы в качестве предиктора для разработки персонифицированной диетотерапии и прогноза ее эффективности [6].

Актуальность темы диссертации обусловлена отсутствием основанных на результатах генетического тестирования персонализированных подходов к диетической коррекции и проведению комбинированной сахароснижающей терапии метаболических нарушений у больных СД 2 типа. Последнее является важным этапом реализации комплексных программ по снижению риска развития сосудистых осложнений, улучшения качества жизни пациентов СД 2 типа, снижения экономических затрат на оказание специализированной медицинской помощи этим больным.

Цель исследования

Разработать персонализированные подходы к лекарственной и диетической коррекции метаболических нарушений у больных СД 2 типа на основе исследования полиморфизмов гена *TCF7L2*, ответственного за процессинг и синтез инсулина.

Задачи исследования

1. Оценить частоту встречаемости полиморфизмов rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* у больных СД 2 типа.
2. Определить влияние полиморфизма гена *TCF7L2* на показатели гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне различных вариантов сахароснижающей терапии.
3. Установить влияние полиморфизма гена *TCF7L2* на антропометрические показатели и показатели состава тела у больных сахарным диабетом 2 типа при проведении комплексной сахароснижающей терапии и диетотерапии.
4. Разработать систему персонализированной диетической и лекарственной коррекции метаболических нарушений у больных СД 2 типа при проведении комплексной сахароснижающей терапии на основе результатов молекулярно-генетических исследований.

Научная новизна

1. Впервые установлено, что у больных СД 2 типа носителей СТ/GT и TT генотипа полиморфизмов rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2*. в исследуемой группе, наряду с ожидаемым снижением функционального резерва β -клеток наблюдается снижение ответа на комбинированную сахароснижающую терапию, включающую инкретины и препараты сульфонилмочевины.
2. Впервые выявлены генотип-специфические особенности метаболических ответов на различные варианты диетотерапии у пациентов с СД 2 типа в зависимости от полиморфизмов гена *TCF7L2*.
3. Впервые количественно обоснована и подчеркнута роль приверженности диетотерапии в достижении эффективности пероральной сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа, что актуализирует

необходимость разработки и внедрения программ по повышению приверженности пациентов в амбулаторных условиях, особенно с учетом их генетических особенностей.

4. Разработан новый алгоритм персонализированного подхода к ведению пациентов с СД 2 типа, который интегрирует данные о полиморфизмах rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* для выбора оптимальной тактики комплексной сахароснижающей терапии и разработки индивидуализированных диетических рекомендаций.

Теоретическая и практическая значимость

Проведённые исследования показали возможности персонализации подходов к подбору сахароснижающей терапии и диетотерапий на основе предварительного генетического тестирования и оценки наличия однонуклеотидных полиморфизмов гена *TCF7L2*, что позволило добиться повышения их эффективности как в краткосрочном, так и длительном периоде наблюдения. Разработан алгоритм подбора оптимальной сахароснижающей и диетотерапии в зависимости от наличия однонуклеотидных полиморфизмов гена *TCF7L2*.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространенность генотипа CC ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* составляет 54%, генотипа CT – 30,4%, генотипа TT – 15,6%, GG ОНП rs12255372 гена *TCF7L2* – 55,4%, GT – 28%, TT – 16,6%. Частота встречаемости аллеля риска (T) ОНП rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2*, связанного с развитием СД 2 типа и осложненным его течением, была значительной и составляла 45,9% и 44,6%, соответственно.

2. Пациенты носители T-аллеля ОНП rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* имеют сниженный функциональный резерв β -клеток, более низкую концентрацию инсулина в крови, низкие значения НОМА-В, разница данных показателей нарастает по мере утяжеления СД. Ответ на комбинированную терапию, в состав которой входили препараты инкретининового ряда и сульфонилмочевины снижен среди носителей T-аллеля.

3. Отказ от диетотерапии приводит к снижению эффективностей почти всех видов сахароснижающей терапии, что говорит о необходимости повышения приверженности пациентов СД 2 типа к соблюдению принципов лечебного питания в амбулаторных условиях.

4. Разработанные рекомендации и подходы позволяют персонализировать диетотерапию и терапию в зависимости от видов полиморфизмов rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2*.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты данного исследования внедрены в работу отделения болезней обмена веществ и диетотерапии Клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», при проведении НИР в рамках темы №0529-2019-0061: «Изучение полиморфизма генов, ответственных за секрецию и процессинг инсулина на показатели гликемического и метаболического контроля у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне комбинированной сахароснижающей терапии».

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов, обоснованность сделанных выводов и предложенных практических рекомендаций основаны на достаточной выборке клинических данных и применении корректных методов статистического анализа.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на отечественных конгрессах: Всероссийском форуме молодых ученых, посвященном 300-летию Российской академии наук и 80-летию создания Академии медицинских наук СССР (РАМН) «Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра», XVIII Всероссийском конгрессе с международным участием «Нутрициология и диетология для здоровьесбережения населения России», Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2022».

Научные положения, выводы и рекомендации, содержащиеся в диссертации, соответствуют поставленным задачам, получены с использованием современных методических подходов, статистического анализа результатов, большого

фактического материала, проанализированного и сопоставленного с имеющимися в литературе данными.

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 11 печатных работ, из них 3 статьи – в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад автора

Инициатива автора позволила оценить влияние ОНП гена *TCF7L2* на эффекты диетотерапии и лекарственной терапии сахарного диабета 2 типа. Автор лично участвовала в постановке задач исследования, планировала клиническое исследование, проводила отбор пациентов, клинические исследования, сбор, систематизацию клинических данных, их статистическую обработку и их интерпретацию, провела обобщение полученного материала, оформила результаты в виде научных публикаций. Результаты, изложенные в диссертационной работе, получены непосредственно самим соискателем или при его участии.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, разделов материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения и выводов. Список литературы содержит 96 источника, из них 11 российских и 85 зарубежных источников. Объём работы составляет 122 страницы машинописного текста, содержит 18 рисунков и 30 таблиц.

Благодарности

Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю, заведующему отделением болезней обмена веществ и диетотерапии, д.м.н. Шарафетдинову Х.Х. за ценное руководство в проведении исследовательской работы, анализе полученных результатов, а также всем сотрудникам отделения за постоянное внимание и поддержку. Автор выражает благодарность и искреннюю признательность за плодотворную совместную работу, ценные советы, анализ и

обсуждение полученных результатов ведущему н.с. лаборатории демографии и эпидемиологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», к.м.н. Е.Ю. Сорокиной; ведущему н.с. отделения гастроэнтерологии и гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», д.м.н. С.В. Морозову; ст.н.с. сотруднику, отделения сердечно-сосудистой патологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», д.м.н. С.А. Дербеневой, а также отдельную искреннюю благодарность автор выражает научному руководителю ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» академику РАН, д.м.н., профессору Тутельяну В.А. и директору ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» академику РАН, д.м.н., профессору Никитюку Д.Б. за предоставленную возможность проведения исследования на базе Клиники лечебного питания.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Роль генетических факторов в развития сахарного диабета 2 типа

Сахарный диабет (СД) остается значимой медицинской социальной проблемой, несмотря на наличие множества вариантов его терапии и профилактики. Заболеваемость сахарным диабетом к началу 21 века приобрела характер мировой пандемии, нанося катастрофический экономический и социальный ущерб [11, 46]. В последнее время наблюдается рост заболеваемости и среди детей, хотя совсем недавно СД 2 типа поражал преимущественно взрослое население [11]. Согласно данным федерального регистра СД, в Российской Федерации на 01.01.2023 г. на диспансерном учете состояло 4 962 762 человека (3,42% населения), из них: 92,3% (4 581 990) – СД 2 типа, 5,6% (277 092) – СД 1 типа и 2,1% (103 680) – другие типы СД, в том числе 8 758 женщин с гестационным СД [1]. Следует отметить, что по результатам исследования NATION, заболеваемость СД 2 типа недооценена и количество не выявленных случаев СД 2 типа может достигать 54% [7].

Основными причинами развития сахарного диабета 2 типа являются как внешние факторы, так и генетическая предрасположенность. В 1962 году J. Neel была выдвинута теория «бережливого генотипа». Первобытные люди, обладающие метаболизмом, который позволял им накапливать энергию в виде жира, таким образом «экономили» её, имели больше шансов пережить периоды голода. Это обстоятельство способствовало их выживанию и дальнейшему распространению соответствующего генотипа среди потомков [60]. В современном мире жизнь человека претерпела значительные изменения. Уровень физической активности снизился, а рацион питания изменился в сторону увеличения потребления высококалорийных продуктов, прошедших глубокую переработку. Эти факторы привели к развитию комплекса метаболических нарушений и, как следствие, к набору избыточного веса. Последнее стало

причиной резкого роста количества алиментарно-зависимых заболеваний, в том числе СД 2 типа. На данный момент малоподвижный образ жизни и ожирение признаны ключевыми факторами внешней среды, обуславливающими рост заболеваемости СД 2 типа [53].

Генетическая предрасположенность является ещё одним важным фактором, способствующим развитию сахарного диабета 2 типа. Полигенная природа сахарного диабета 2 типа подтверждается тем, что определённые варианты генов, участвующих в регуляции гомеостаза глюкозы, а также в синтезе и действии гормонов, контролирующих углеводный обмен, могут значительно увеличивать риск развития этого заболевания. Однако следует отметить, что именно взаимодействие генетических факторов и факторов окружающей среды обуславливает запуск механизмов развития СД 2 типа. В настоящее время выявляют все больше и больше маркеров, связанных с развитием и прогрессированием СД 2 типа, уже выделено в общей сложности 1874 уникальных маркера в 421 гене [89]. Но следует отметить, что наличие одного или нескольких генетических предикторов не обязательно обуславливает развитие СД 2 типа, однако наибольшую ассоциацию СД 2 типа отмечают с полиморфизмами генов *TCF7L2*, *PPARG*, *CAPN10*, *ABCC8*, *KCNJ11*, *HNF1A*, *PTPN1*, *HNF4A*, *PC-1* / *ENPPI*, *GCK*, *IRS*, и *LMNA*.

Ген *TCF7L2* является одним из наиболее изученных на сегодняшний день. Его функциональные эффекты подтверждены, а также установлено его влияние на синтез и процессинг инсулина. Ген *TCF7L2* кодирует белок, который выступает в роли ключевого фактора транскрипции, он участвует в Wnt-сигнальном пути. В свою очередь Wnt-сигнальный путь задействован в регуляции гомеостаза глюкозы, в частности, в функционировании инкретиновой системы, регулирует метаболизм глюкозы в адипоцитах и гепатоцитах [15, 27].

В течение последнего десятилетия большинство исследований, посвящённых гену *TCF7L2*, были направлены на оценку риска развития сахарного диабета 2 типа в различных популяциях. Некоторые группы исследователей изучали влияние различных вариантов данного гена на результаты сахароснижающей терапии. Они

пришли к выводу, что генетическая информация может быть весьма полезной для определения целей терапевтического воздействия (т.е. для выбора специфической терапии СД 2 типа). Это поможет повысить эффективность лечения, разделив пациентов на группы, которые лучше всего отвечают на различные виды терапии. Влияние генетических факторов на чувствительность к лекарствам для снижения уровня сахара в крови, вероятно, выражено сильнее, чем влияние самого заболевания. Применение фармакогеномических тестов для подбора терапии СД 2 типа в сравнении с моногенетическими болезнями представляет собой крайне сложную задачу. Это связано с тем, что развитие СД 2 типа обусловлено взаимодействием множества генетических факторов и факторов окружающей среды. Эти элементы могут существенно влиять на риск возникновения заболевания. На данный момент фармакогенетические исследования в области диабетологии являются наиболее перспективным направлением. Персонализация лечения СД 2 типа с учётом результатов генетического тестирования значительно улучшает эффективность терапии и прогноз заболевания, снижая риск развития тяжёлых осложнений, угрожающих жизни пациента.

В обзоре представлена оценка современного состояния проблемы индивидуализированного подхода в лечении СД 2 типа, основанного на определении наличия полиморфизмов гена *TCF7L2*.

1.2 Влияние полиморфизмов гена *TCF7L2* на эффективность различных вариантов сахароснижающей терапии у пациентов сахарного диабета 2 типа

1.2.1 Влияние полиморфизмов *TCF7L2* на гомеостаз глюкозы

Ген *TCF7L2* оказывает значительное влияние на риск развития сахарного диабета 2 типа, как показали результаты нескольких исследований [15, 23, 27, 33, 91, 92]. Наличие полиморфизмов гена *TCF7L2* у здоровых людей и пациентов с СД 2 типа не позволяет однозначно связать развитие заболевания с этими

генетическими изменениями. На сегодняшний день не обнаружено однозначного генетического дефекта в гене *TCF7L2*, который неизбежно приводил бы к развитию заболевания в большинстве случаев. Выявлено множество вариаций гена *TCF7L2*, присутствие которых повышает вероятность возникновения сахарного диабета 2 типа в различной степени и связано с тяжестью его проявления.

Полиморфизмы гена *TCF7L2* могут влиять на развитие сахарного диабета 2 типа через несколько механизмов. Один из них связан с ролью этого гена в росте и функционировании островкового аппарата поджелудочной железы, а также в жизнедеятельности бета-клеток. Кроме того, *TCF7L2* участвует в процессах секреции инсулина, а также в адипогенезе и миогенезе. Ген *TCF7L2* отвечает за синтез фактора транскрипции-4, который играет важную роль в Wnt-сигнальном каскаде. Последний является основным звеном в механизме регулирования роста и развития клеток. Ген *TCF7L2* находится в хромосоме 10q25.3, его размер составляет 215 863 оснований [20]. Фактор транскрипции cat/*TCF7L2* состоит из двух частей и активирует множество генов, вовлеченных в функционирование Wnt-сигнального пути [61]. Ген проглюкагона является одним из них, его транскрипция также регулируется геном *TCF7L2*. Ген проглюкагона экспрессируется в нейронах головного мозга, альфа-клетках поджелудочной железы, а также в энтероэндокринных L-клетках тонкого и толстого кишечника. Проглюкагон, являющийся основным продуктом данного гена, состоит из 160 аминокислот. После синтеза происходит посттрансляционный тканеспецифический процессинг. В этом процессе участвуют проконвертаза 1/3 и проконвертаза 2. При этом в поджелудочной железе в результате этого процесса формируется глюкагон, промежуточный пептид-1, глицентин-связанный панкреатический пептид, а также главный фрагмент проглюкагона. Процессинг проглюкагона в L-клетках кишечника и головном мозге приводит к образованию глицентина, промежуточного пептида-1, оксинтомодулина, а также глюкагоноподобных пептидов -1 и -2 (ГПП-1 и ГПП-2) [70]. Полиморфизм гена *TCF7L2* вызывает изменения в сигнальном пути ГПП-1, что, в свою очередь, влияет на секрецию инсулина у носителей данного полиморфизма [9].

Сигнальный путь Wnt необходим для нормального развития островков поджелудочной железы, а также регулирует экспрессию и секрецию ГПП-1 в кишечных L-клетках. Одним из предположений также является, что полиморфизмы в *TCF7L2* могут снижать инкретин-стимулированную секрецию инсулина и тем самым повышать риск диабета 2 типа. Тем не менее, исследования не доказали наличия снижения секреции ГПП-1, были выявлены признаки нарушения инкретин-опосредованного инсулинового ответа у лиц, являющихся носителями T-аллеля высокого риска в *TCF7L2* [20, 47, 67]. S. Schäfer и соавт. сообщили о нормальной секреции ГПП-1, но о сниженном эффекте ГПП-1 при стимуляции секреции инсулина у носителей T-аллеля rs7903146, что указывает на состояние относительной резистентности к инкретину [47].

В клиническом исследовании многонациональной когорты людей, имеющих факторы риска СД 2 типа, S. Srinivasan и соавт. подтвердили наличие нарушения инкретинового эффекта у носителей T-аллеля (более высокая концентрация глюкозы, несмотря на более высокие уровни ГПП-1 и сниженные уровни ГИП) за счет изменения передачи сигналов инкретина, как потенциального механизма, с помощью которого *TCF7L2* увеличивает риск диабета 2 типа. Исследование Lyssenko V. и его коллег подтвердило, что у пациентов с генотипами СТ/ТТ *TCF7L2* мутантная T-аллель влияет на энтероинсулиновую регуляцию. В ходе эксперимента у носителей T-аллели выброс инсулина в ответ на ОГТТ был на 20% меньше, чем при внутривенном введении глюкозы [55].

Экспрессия гена *TCF7L2* оказывает значительное влияние на функцию островкового аппарата, что подтверждается как экспериментами на мышах, так и исследованиями на людях. Снижение уровня экспрессии этого гена приводит к заметному уменьшению секреции инсулина и активации апоптоза β -клеток. Кроме того, существует косвенное воздействие на синтез ГПП-1, что может повышать риск развития сахарного диабета 2 типа и влиять на его течение [24]. В ходе исследования влияния подавления и гиперэкспрессии гена *TCF7L2* на функциональную активность β -клеток Da Silva Xavier и его коллеги выяснили,

что при снижении уровня экспрессии этого гена происходит уменьшение глюкозиндуцированной секреции инсулина [78]. При этом активируемая внеклеточными ионами K^+ секреция инсулина не изменяется. Также было выявлено, что гиперэкспрессия *TCF7L2* не оказывает влияния на секрецию и функцию инсулина. Подавление глюкоз-индуцированной секреции инсулина, вызванное снижением экспрессии гена *TCF7L2*, не привело к изменению концентрации ионов Ca^{2+} . При этом чувствительность клеток к глюкозе осталась неизменной [9].

Изменение секреции проинсулина может быть одним из факторов, способствующих снижению функции β -клеток, особенно у носителей Т-аллели однонуклеотидного полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2*. Существуют предположения, что Т-аллель ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* оказывает влияние на печень, снижая способность инсулина подавлять эндогенную выработку глюкозы в её тканях [88].

В исследовании V. Lyssenko и соавт. было обнаружено, что индекс инсулиногенности, характеризующий раннюю реакцию на инсулин в тесте на толерантность к глюкозе (ОГТТ), у пациентов с генотипом СТ/ТТ однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs7903146 в гене *TCF7L2* был значительно ниже по сравнению с носителями генотипа СС. Уровень инсулинорезистентности значимо не различался у пациентов с генотипом СТ/ТТ в сравнении с носителями СС генотипа [55].

Согласно исследованиям Т. Jin и соавт. у пациентов с разными вариантами гена *TCF7L2* не наблюдается значительных различий в поглощении глюкозы тканями. Однако у носителей генотипа СТ/ТТ был выявлен более высокий уровень эндогенного синтеза глюкозы. Это указывает на снижение чувствительности печени к инсулину и её способности регулировать синтез глюкозы [51].

Существует предположение о связи между наличием мутантных аллелей гена *TCF7L2* и индексом массы тела (ИМТ), а также уровнем лептина. В научных публикациях представлены противоречивые данные о том, как мутантные аллели

влияют на ИМТ [9]. Однако исследования показали, что носители мутантной аллели, будь то гомозиготы или гетерозиготы, склонны к постепенному увеличению массы тела [50, 73]. Во время адипогенеза в клетках 3T3-L1 и первичных стволовых клетках адипоцитов наблюдается повышение уровня продукта гена *TCF7L2*. Инактивация этого гена в зрелых адипоцитах *in vivo* приводит к нарушению метаболизма глюкозы во всём организме и резистентности к инсулину в ткани печени. Такой фенотип связан с увеличением подкожной жировой ткани и гипертрофией адипоцитов [82].

Полиморфизмы гена *TCF7L2*, связанные с развитием сахарного диабета 2 типа, обусловлены вариациями в его некодирующей области. Эти изменения влияют на экспрессию гена *TCF7L2*, что, в свою очередь, способствует развитию заболевания [52]. На сегодняшний день идентифицировано четыре однонуклеотидных полиморфизма в гене *TCF7L2*, которые ассоциируются с повышенным риском развития СД 2 типа. Полиморфизм rs7903146 характеризуется заменой нуклеотида С на Т в позиции 114748339. Полиморфизм rs7901695 проявляется в замене нуклеотида Т на С в позиции 114744078. Полиморфизм rs12255372 включает замену нуклеотида G на T в позиции 14798892. Полиморфизм rs11196205 отмечается заменой нуклеотида G на C в позиции 114797037 [23, 66, 68, 91].

В популяции частота встречаемости генотипа СТ/ТТ однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs7903146 составляет 45,9%, а также GT/ТТ генотипа ОНП rs12255372 гена *TCF7L2* – 48,5% [55]. Ген *TCF7L2*, в частности, варианты rs7903146 и rs12255372, тесно связаны с повышенным риском развития СД 2 типа. Их влияние обусловлено изменением уровня секреции инсулина в организме [94]. Наличие аллели Т и генотипа ТТ повышает риск развития сахарного диабета типа 2 (ОШ 1,58 [95% ДИ 1,38–1,81], $p < 0,0001$, и 1,42 [95% ДИ 1,24–1,62], $p < 0,0001$), в то время как наличие аллели С и генотипа СС снижает риск развития СД типа 2 (ОШ 0,66 и 0,74 соответственно) [3, 55]. Различные расы и этносы имеют разный уровень ассоциации риска развития СД 2 типа и полиморфизмов гена *TCF7L2* [75]. Было продемонстрирована значительная ассоциация в русской популяции

носительства Т-аллеля ОНП *rs7903146* гена *TCF7L2* с развитием СД 2 типа. Никитин А.Г и соавт. в своем исследовании выявили значительное различие уровня базального инсулина, постнагрузочного уровня инсулина и глюкозы как у пациентов с СД 2 типа, так и у лиц без нарушения углеводного обмена русской национальности [3].

Можно предположить, что при наличии аллели риска гена *TCF7L2* будет снижаться эффективность сахароснижающих препаратов, механизм действия которых связан с влиянием на функцию β -клеток, в то время как на эффективность других средств влияния не будет [9]. На основании понимания механизмов действия сахароснижающих препаратов можно предположить, что их эффективность может варьироваться в зависимости от генотипа пациента и наличия у него генетических маркеров, повышающих риск развития СД 2 типа. Для подтверждения данного эффекта требуется проведение мультицентровых исследований. Однако уже сейчас имеются надёжные доказательства вариабельности эффектов инкретиновой терапии, производных сульфонилмочевины и других сахароснижающих средств. Таким образом, основными эффектами носительства Т-аллели ОНП *rs7903146* гена *TCF7L2* являются снижение выраженности эффектов инкретинов на β -клетки, и, соответственно, их функцию и секрецию инсулина при сохранении чувствительности тканей к инсулину. При этом снижение эффекта инкретинов не зависит в этом случае от их концентрации, изменяется степень процессинга инсулина в ответ на нормальные инкретиновые стимулы [9].

1.2.2 Влияние гена *TCF7L2* на фармакологический эффект метформина

Метформин – это препарат, который чаще всего назначают в качестве основного средства для лечения СД 2 типа. Он также является одним из самых популярных лекарств для снижения уровня сахара в крови. Но результаты терапии метформином могут значительно различаться. Исследователи К. Zhou и

соавт. продемонстрировали, что реакция организма на прием метформина в виде изменения уровня глюкозы в крови может значительно варьироваться в зависимости от генотипа. Более того, эта чувствительность к метформину может передаваться по наследству [43].

Одной из причин снижения функции β -клеток поджелудочной железы считается наличие Т-аллели гена *TCF7L2*, при этом влияние наличия аллели риска (Т) не очевидно на эффект терапии метформином, одним из основных механизмов действия которого является повышение чувствительности к инсулину периферических тканей. Исследование Т. Dujic и соавт. показало значимое положительное влияние ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* на эффекты метформина [32]. В случае носительства Т аллели после 12 месяцев лечения метформином у испытуемых регистрировали более низкие уровни инсулина натощак и более низкие значения HOMA-IR. При этом гомозиготы по Т-аллели имели более низкие уровни глюкозы натощак через 6 месяцев приема метформина, чем у гомозиготы СС. В исследовании SUGAR-MGH (Study to Understand the Genetics of the Acute Response to Metformin and Glipizide in Humans) была выявлена такая же зависимость. Установлено, что у лиц без СД 2 типа наличие ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* было ассоциировано со значительным снижением уровня глюкозы натощак после приема метформина в отличие от носителей других вариантов [77].

Противоположные результаты получены в исследовании GoDARTs (Genetics of Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland). В данном исследовании анализировалось воздействие полиморфизмов rs12255372 и rs7903146 на эффективность метформина и сульфонилмочевинных производных. Исследователи предположили, что различные варианты гена *TCF7L2* могут оказывать разное влияние на эффективность терапии сульфонилмочевиной и метформином. Это связано с тем, что механизм действия метформина не связан напрямую с функцией β -клеток. В исследовании приняли участие более 1100 пациентов, получавших сульфонилмочевину, и более 1200 пациентов, принимавших метформин. Было установлено, что риск снижения эффективности

метформина был значительно выше у носителей генотипа ТТ полиморфизма rs7903146 по сравнению с носителями генотипа СС. Отношение шансов (ОШ) составило 1,58 ($p = 0,046$). Также было выявлено, что полиморфизм rs12255372 не оказал статистически значимого влияния на эффективность терапии метформином [93].

При анализе результатов, скорректированных по начальному уровню гликированного гемоглобина, выявлена слабая корреляция между эффективностью метформина и генотипом ТТ. Это указывает на возможное снижение эффективности препарата у гомозигот ТТ. Данный факт может свидетельствовать о влиянии генотипа на уровень гликемии, а не об активности метформина. Расхождения в результатах исследований GoDARTS и T. Dujic могут быть связаны с различиями в функциональной активности β -клеток у участников. В то время как в исследование GoDARTS включены пациенты, которым диагноз СД 2 типа был установлен в сроки более 2 лет до начала терапии метформином. В то же время T. Dujic и соавторы включали в свое исследование пациентов с впервые установленным диагнозом, которые находились на ранней стадии заболевания. Опираясь на эти данные можно предположить, что в исследовании GoDARTS инсулинорезистентность у пациентов была выражена значительно сильнее, чем у участников исследования T. Dujic. Поэтому эффект метформина в исследовании T. Dujic мог быть более заметным [32]. Так как можно предположить, что пациенты, носители ТТ генотипа полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* «заболевают» диабетом раньше в связи с сочетанной сниженной функцией и функциональным резервом β -клеток поджелудочной железы.

Точный механизм, посредством которого однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs7903146 гена *TCF7L2* влияет на эффективность метформина, остается неясным. Вероятно, более глубокое исследование взаимодействия гена *TCF7L2* с развитием сахарного диабета 2 типа и изучение точных механизмов действия метформина помогут прояснить эти взаимосвязи. На данный момент мы можем лишь выдвигать гипотезы о причинах наблюдаемых явлений.

1.2.3 Влияние гена *TCF7L2* на фармакологический эффект производных сульфонилмочевины

Гликлазид, глибенкламид и глимепирид – это наиболее популярные препараты сульфонилмочевины, широко применяемые для терапии сахарного диабета 2 типа. Сульфонилмочевина способна стимулировать секрецию инсулина, блокируя K^+ _{АТР}-каналы в β - поджелудочной железе. Согласно литературным данным, до 10–20% пациентов, проходящих лечение препаратами сульфонилмочевины, не достигают целевого уровня гликемического контроля. Среди тех, кто изначально хорошо реагировал на терапию сульфонилмочевиной, у 5–10% эффективность терапии постепенно снижается, уровень гликемии таких пациентов не соответствует целевому на фоне приема препаратов. При этом количество таких пациентов постоянно растет, по данным наблюдений в течение 5 лет этот показатель возрастает до 44% [90].

В исследовании GoDARTS было обнаружено, что у носителей аллеля риска (генотип ТТ для ОНП rs12255372 и генотип ТТ для ОНП rs7903146) использование сульфонилмочевины оказалось менее эффективным. Риск неэффективности терапии у этих пациентов увеличивался почти вдвое по сравнению с носителями других генотипов (ОШ 1,95) [93].

Исследование А. Holstein выявило связь между наличием Т-аллели однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs7903146 в гене *TCF7L2* и риском неэффективного лечения сульфонилмочевиной. Частота аллели риска оказалась значительно выше в группе пациентов, не ответивших на терапию сульфонилмочевиной (36%), по сравнению с контрольной группой (26%) [74]. В исследовании GoDARTS частота неэффективности терапии сульфонилмочевиной достигала 41% у носителей Т аллели. В данном же исследовании отмечается, что среди носителей аллели риска терапия оказалась неэффективной в 51% случаев.

Исследования, проведенные в Российской Федерации, показали сопоставимые результаты, несмотря на возможные этнические различия в выборках. В рамках одномоментного поперечного исследования, проведенного среди пациентов из

Новосибирской области, страдающих сахарным диабетом и принимающих препараты сульфонилмочевины более одного года, не было выявлено статистически значимых различий в ответе на терапию в зависимости от генотипов полиморфного маркера rs7903146 гена *TCF7L2* по уровню HbA1c. Уровень С-пептида оказался достоверно выше у носителей генотипа CC, составив $722,2 \pm 326,2$ пмоль/л, по сравнению с носителями генотипов CT ($618,1 \pm 426,2$ пмоль/л) и TT ($682,2 \pm 526,2$ пмоль/л; $p < 0,05$). Это может свидетельствовать о менее выраженной реакции клеток поджелудочной железы на стимуляцию препаратами сульфонилмочевинны у пациентов с генотипом TT. К сожалению, другие показатели углеводного обмена не были изучены в данном исследовании [2].

В рамках другого исследования русской популяции пациентов с недавно диагностированным сахарным диабетом 2 типа было обнаружено снижение эффективности лечения препаратами сульфонилмочевины у носителей Т-аллеля полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2*. В группе носителей Т-аллеля только 72% пациентов ответили на лечение, в то время как в группе носителей CC генотипа этот показатель составил 96,2% [4].

Снижение эффективности сульфонилмочевины чаще всего связано с постепенной утратой функции β -клеток. Однако это может быть также вызвано другими факторами, связанными с пациентом, такими как несоблюдение диеты, увеличение массы тела и недостаточная физическая активность.

При изучении эффектов полиморфизма rs12255372 гена *TCF7L2* был отмечено подобное влияние на эффекты лечения препаратами сульфонилмочевины. В исследовании индийской популяции было выявлено, что частота неэффективности сульфонилмочевины достигала 70,5% среди носителей Т-аллели ОНП rs12255372 гена *TCF7L2* (генотип GT или TT) [26].

1.2.4 Влияние гена *TCF7L2* на фармакологический эффект инкретиновой терапии

Глюкогоноподобный пептид-1 (ГПП-1) синтезируется энтероэндокринными клетками кишечника в ответ на прием пищи. Инкретины активизируют первую фазу выработки инсулина. В настоящее время в терапии СД 2 типа активно применяются вещества, которые способны замедлить процесс инактивации эндогенного ГПП-1 или же выполнять его функции, взаимодействуя с рецепторами ГПП-1. ГПП-1 оказывает не только прямое воздействие на секрецию инсулина, но и множество других значимых эффектов. В частности, он снижает секрецию глюкагона, замедляет процесс опорожнения желудка, уменьшает аппетит и потребление калорий. Многочисленные исследования подтверждают высокую эффективность агонистов ГПП-1 [16, 19, 39, 40, 65].

К препаратам, которые увеличивают уровень ГПП-1, относятся также ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины). Это класс пероральных гипогликемических средств, которые работают путем подавления активности фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Линаглиптин – мощный селективный ингибитор ДПП-4, который способствует улучшению гомеостаза глюкозы у пациентов с СД 2 типа. Он блокирует расщепление инкретинов, что приводит к усилению глюкозозависимой секреции инсулина.

ОНП rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2*, ассоциированные с высоким риском, напрямую связаны с пониженной секрецией инсулина. Это может быть обусловлено ослабленной реакцией на инкретины и снижением функции β -клеток. Многие исследования показывают, что ген *TCF7L2* связан с эффектами инкретинов. Однако эта связь обусловлена скорее резистентностью к инкретинам, чем их сниженной секрецией у носителей аллеля риска [81]. Линаглиптин и полиморфизм *TCF7L2* воздействуют на один и тот же механизм, который регулирует первую фазу секреции инсулина. В связи с этим предполагается, что ответ на лечение линаглиптином может меняться в зависимости от генотипа пациента.

Таким образом у тех пациентов, которые страдают СД 2 типа, и являются носителями носителями Т-аллели ОНП rs7903146 и rs12255372 *TCF7L2*, эффективность терапии линаглиптином может быть снижена. В условиях длительного наблюдения Zimdahl Н. и соавт. оценили влияние генотипов *TCF7L2* на чувствительность к инкретиновой терапии. В ответ на терапию линаглиптином носители дикого генотипа (СС) демонстрировали стойкое ($-0,82\%$) снижение уровней HbA1c ($p < 0,0001$). Гомозиготные носители Т-аллеля риска показали менее значительное снижение уровня HbA1c на $0,57\%$ ($6,2$ ммоль/мл). Тем не менее, это снижение, превышающее $0,5\%$ ($> 5,5$ ммоль/мл), имело клиническую значимость ($p < 0,0006$) [49].

Наблюдаемая разница в чувствительности к линаглиптину ($\sim 25\%$) у носителей аллелей риска и тех, кто их не имеет, соотносится с данными по взаимосвязи вариантов *TCF7L2* и снижения чувствительности к сульфонилмочевине. Эти данные подтверждают утверждение о связи вариаций *TCF7L2* с функциональным дефектом бета-клеток [47].

Учитывая данные исследования Н. Zimdahl и соавт. у пациентов гомозиготных по аллели риска *TCF7L2* чувствительность к ингибитору ДПП-4 линаглиптину была снижена, но тем не менее он имел клинически выраженный потенциал к снижению уровней глюкозы [49].

К сожалению, других значимых исследований влияния полиморфизмов гена *TCF7L2* на терапию агонистами ГПП-1 и ДПП-4 на данный момент не существует.

1.2.5 Влияние гена *TCF7L2* на фармакологический эффект ингибиторов SGLT-2

На данный момент в лечении сахарного диабета 2 типа все чаще применяются ингибиторы SGLT-2. Эти препараты блокируют натрий-глюкозный котранспортер, который находится в проксимальных канальцах почек и отвечает

за реабсорбцию глюкозы обратно в кровь. Таким образом, действие данного препарата не связано напрямую с эффектами инсулина и работой β -клеток. Это означает, что прямое влияние полиморфизмов гена *TCF7L2* на эффективность терапии ингибиторами SGLT-2 будет отсутствовать. В то же время, поскольку прямое участие β -клеток в регуляции уровня глюкозы при данном виде терапии естественно невозможно исключить, могут быть выявлены различия в результатах лечения пациентов с вариантами гена *TCF7L2*.

1.2.6 Влияние гена *TCF7L2* на эффект диетотерапии

Исследования в области диетологии позволили найти взаимосвязь между геномом и рационом питания. Нутригеномика и нутригенетика – это направления науки, изучающие взаимодействие между питанием и геномом человека, но с разными акцентами. Нутригеномика исследует, как компоненты пищи (макро- и микронутриенты, биоактивные вещества) влияют на активность генов, регулируя их экспрессию. Например, определенные жирные кислоты или витамины могут «включать» или «выключать» гены, связанные с метаболизмом, воспалением или риском развития какого-либо заболевания. Нутригенетика изучает, как индивидуальные генетические вариации (полиморфизмы) определяют реакцию организма на конкретные питательные вещества. Это позволяет адаптировать рацион под генетические особенности человека. Хотя оба направления тесно связаны друг с другом, основные подходы к пониманию взаимосвязи между геном и диетой различны. Целью исследований в этих областях является выявление людей, которым полезны диетические вмешательства, и определение альтернатив для тех, кто на них не реагирует. Генетические особенности человека играют важную роль в профилактике и лечении хронических заболеваний. Корректировка диеты с учетом генетического профиля может значительно улучшить состояние здоровья. Генетические маркеры могут быть использованы для прогнозирования развития алиментарно-зависимых заболеваний, таких как

ожирение и сахарный диабет. Они также могут служить важным предиктором для оценки вероятного эффекта диетотерапии, в том числе могут быть применены для создания персонализированных рационов и оценки их эффективности [6].

Ожирение, и связанное с ним развитие СД 2 типа, в первую очередь являются следствием значимого изменения образа жизни, распространения нездорового питания населения развитых и развивающихся стран. По данным Международной коллаборации по факторам риска неинфекционных заболеваний (NCD-RisC), с 1975 по 2016 год число взрослых с ожирением значительно возросло. В 1975 году их было 100 миллионов человек, из которых 69 миллионов составляли женщины, а 31 миллион – мужчины. К 2016 году эта цифра увеличилась до 671 миллиона человек, причем среди них 390 миллионов были женщинами, а 281 миллион – мужчинами. Кроме этого более 1,3 млрд взрослых имеют избыточную массу тела, но не достигают порога ожирения [95]. Снижение веса у лиц с ожирением или избыточной массой тела является эффективным средством профилактики и лечения СД 2 типа.

Наряду с другими факторами образа жизни, такими как физические упражнения и модификация образа жизни, диета играет центральную роль в реализации задачи снижения веса. Диеты различаются по типу и количеству содержащихся в них углеводов, жиров и белков, необходимых для достижения суточной нормы потребления калорий. В настоящее время предпочтение отдается низкоуглеводным диетам, диетам с низким гликемическим индексом, средиземноморским и очень низкокалорийным диетам. Однако оптимальной диетической стратегии для пациентов с ожирением и диабетом не существует, и требуются более подробные исследования. Учитывая широкий выбор диет, оптимальной является та, которая обеспечивает наилучшую приверженность диете в зависимости от пищевых предпочтений пациента, его энергетических потребностей и состояния здоровья. В последнее время персонализированное питание, адаптированное к индивидуальным особенностям и потребностям организма, заслуживает пристального внимания как эффективный способ улучшения нутритивного баланса и поддержания здоровья. С развитием геномики

и нутригенетики было показано, что генетические факторы изменяют эффект применения нутриентов, что свидетельствует об их незаменимой роли в персонализации питания с учетом генотипа.

Персонализация питания является частью прецизионной медицины, под этим термином понимается использование уникальной информации об отдельном человеке для индивидуализации его питания, включая подбор рекомендаций, продуктов и медицинских процедур, чтобы помочь ему получить наибольший эффект для здоровья от соблюдения диеты по сравнению с теми, которые достигаются при использовании общих, популяционных подходов. С развитием технологий «-омик» – геномномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики, микробиомики и информационная технологии, персонализированное питание постепенно становится реальностью.

В 2005 году была создана Международная ассоциация нутригенетики/нутригеномики (МАНН). Задача ассоциации заключается в углублении понимания роли генетических вариаций и индивидуального ответа на диету, а также роли пищевых веществ в экспрессии генов в целом. По мнению МАНН будущее персонализированного питания должно включать три уровня: «(1) обычное питание, основанное на общих рекомендациях для групп населения по возрасту, полу и состоянию здоровья; (2) индивидуализированное питание, добавляющее фенотипическую информацию о текущем пищевом статусе человека, и (3) питание, учитывающее генотип, основанное на редких или общих генных вариациях» [42]. МАНН указывает на необходимость перехода от общих рекомендаций по питанию к стратифицированным и персонализированным подходам, в основе которых лежит генотипирование пациентов. В настоящее время разработаны специальные диеты для людей с наследственными метаболическими нарушениями, такими как фенилкетонурия, витамин D-резистентный рахит, галактоземия и другие. Современные геномные исследования позволили выявить однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), которые влияют на всасывание, распределение, метаболизм и выведение макро- и микроэлементов. [12, 28, 38, 71].

Таким образом, на данный момент происходит накопление информации о генотипах, влияющих на уровни макро- и микроэлементов, а также доказательств того, что результаты применения и переносимости микронутриентов и диет могут иметь значительные девиации в зависимости от генотипов, и соответственно в разной степени модифицировать риск развития заболеваний.

Аполипротеин Е – один из белков плазмы крови, который входит в состав хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности, он играет ключевую роль в транспорте и функционировании холестерина и других липидов в головном мозге. Данный белок имеет три изоформы АпоЕ2, АпоЕ3 и АпоЕ4. Было выделено два ОНП rs429358 (Т/С) и rs7412 (Т/С) гена *ApoE*, при этом изоформа АпоЕ2 представлена генотипом ТТ, АпоЕ3 – генотипом ТС, а АпоЕ4 – генотипом СС [84]. Синтез изоформы АпоЕ4 связывают с нарушением связыванием липопротеидов низкой плотности, что приводит к развитию ряда метаболических заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, а также болезни Альцгеймера [18]. Было показано, что носители гентипа СС гена *ApoE*, имеющие изоформу АпоЕ4, имели более высокие уровни ТГ, ХС, и ЛНПП, кроме этого АпоЕ4 признан самым сильным фактором риска развития спорадической болезни Альцгеймера [71]. При этом было показано, что приверженность к средиземноморской диете может снижать анатомические и клинические проявления заболевания у пациентов носителей изоформы АпоЕ4, а применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) способствует снижению риска развития болезни Альцгеймера.

Ген *TCF7L2* влияет не только на работу β -клеток, но и на состав тела и активность адипоцитов [50, 73, 82]. В подтверждение этому установлено, что Wnt-сигнальный путь подавляет адипогенез и изменяет экспрессию генов в жировой ткани под воздействием диеты. Ген *TCF7L2* является промоутером транскрипции проглюкогона, который индуцирует синтез ГПП, являющихся в том числе регуляторами аппетита и потребления пищи [31, 52]. Также имеются данные о наличии взаимодействия гена *TCF7L2* и факторов окружающей среды, в том числе диеты. В исследовании С. Phillips и соавт. была оценена связь ОНП

rs7903146 в гене *TCF7L2* с чувствительностью к инсулину, развитием метаболического синдрома, а также с потреблением жирной пищи. Повышенное потребление насыщенных жирных кислот в количестве, превышающем 15,5% от общей энергии, значительно увеличивало риск развития метаболического синдрома. Риск был особенно высок у носителей Т-аллели (ОШ 2,35 [95% ДИ 1,29–4,27], $p = 0,005$). Этот риск был выше по сравнению с СС гомозиготами ($p = 0,025$) и даже по сравнению с носителями Т-аллели, которые потребляли меньше насыщенных жирных кислот ($p = 0,008$) [59]. Таким образом, установлена тесная связь между развитием метаболического синдрома и геном *TCF7L2*, которая зависит от уровня потребления насыщенных жирных кислот. На основании этих данных можно предположить, что у пациентов с аллелью риска ОНП rs7903146 гена *TCF7L2*, страдающих сахарным диабетом 2 типа, ожирением или их комбинацией, соблюдение диеты с низким содержанием насыщенных жиров может привести к улучшению результатов, включая уверенный контроль уровня гликемии. В том же исследовании было выявлено, что потребление мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК) на уровне 14% от общей энергетической ценности рациона умеренно снижало риск развития метаболического синдрома (ОШ 2,35).

J. Lu и соавт. исследовали влияние полиморфизмов гена *TCF7L2* и диеты на гомеостаз глюкозы. В результате их работы было установлено, что ОНП rs7903146 оказывает воздействие на толерантность к глюкозе и метаболизм свободных жирных кислот у взрослых. Также авторы выяснили, что у женщин с генотипом ТТ уровень мононенасыщенных жирных кислот и их относительная концентрация была выше по сравнению с женщинами, имеющими генотип СС. Также авторы указывают, что носители ТТ с высоким НОМА-IR демонстрировали значительно более высокие концентрации свободных жирных кислот натощак, более низкий индекс предрасположенности и более высокую площадь под кривой глюкозы, чем носители СС. Также M. Charles и соавт. было показано, что увеличение концентрации свободных жирных кислот в плазме крови путем введения липидной эмульсии снижает стимулированное инсулином

поглощение глюкозы организмом здоровых людей [56]. Более того, повышение концентрации свободных жирных кислот в плазме крови ассоциируется с менее значимым снижением концентрации глюкозы в плазме крови после ОГТТ [85]. Это согласуется с более высокими значениями AUC глюкозы в плазме крови и концентраций свободных жирных кислот натощак у носителей ТТ в подгруппе с высоким НОМА-IR.

D. Corella и соавт. [59] показали, что Соблюдение средиземноморской диеты, богатой олеиновой кислотой, оказывает влияние на полиморфизм TCF7L2, что, в свою очередь, сказывается на уровне глюкозы натощак, а также на концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов. При низком уровне приверженности средиземноморской диете у носителей аллели ТТ наблюдалось повышение уровня глюкозы до $132,3 \pm 3,5$ мг/дл по сравнению с гомозиготами СС и гетерозиготами СТ, у которых этот показатель составил $127,3 \pm 3,2$ мг/дл. Кроме этого, было продемонстрировано, что среди носителей генотипа ТТ частота инсульта была выше в контрольной группе (ОШ 2,91 [95% ДИ 1,36–6,19]; $p = 0,006$ по сравнению с носителями СС генотипа), тогда как диетическое вмешательство с использованием средиземноморской диеты снижало частоту инсульта у гомозигот ТТ (скорректированное ОШ 0,96 [95% ДИ 0,49–1,87]; $p = 0,892$ для ТТ по сравнению с СС).

Исследование I.C.R. Podboi и соавт. [28] подтверждает связь между наличием насыщенных жирных кислот и МНЖК в рационе и концентрацией HbA1c. Кроме этого авторы обнаружили положительную корреляцию между потреблением МНЖК и уровнем HbA1c, что является с первого взгляда негативным фактором, однако данный достаточно противоречивый результат может указывать на более высокий оптимальный уровень, при котором прием МНЖК будет полезен для носителей Т-аллеля. В исследовании Podboi и соавт., (2021) данный уровень составлял 14,8% суммарной энергетической ценности, в то же время, показав положительное влияние, уровень МНЖК в диете, описанной исследованием D. Corella и соавт. (2013) составлял 19,5% суммарной энергетической ценности [59]. Но следует отметить, что в исследовании

I.C.R. Podboi и соавт. (2021) состав диеты участников был разнообразен и не контролировался исследователями, таким образом в рационе у исследуемых пациентов был достаточно широкий диапазон пищевых компонентов; это говорит о том, что очень важно подтвердить эту гипотезу в последующих исследованиях, в которых будут оценены эффекты стандартизованных диет.

D. Warodomwichit и соавт. обнаружили данные, касающиеся модификации связи между различными вариантами гена *TCF7L2* и показателями липидного обмена до и после приема пищи с потреблением ПНЖК [63]. Исследования показали, что атерогенный липидный профиль связан с наличием Т-аллеля ОНП rs7903146 в гене *TCF7L2* и высоким потреблением полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) с пищей. Этот факт также подтверждается сообщением о снижении секреции инсулина (измеряемой по стимулированной глюкозой секреции инсулина), которое связано с увеличением потребления полиненасыщенных жирных кислот [29]. Таким образом, они предположили, что комбинация Т-аллеля и высокого потребления ПНЖК дополняет отрицательные эффекты друг друга на секрецию инсулина, достаточной для нарушения гомеостаза, что приводит к увеличению секреции свободных жирных кислот, печеночной секреции ЛПОНП и гипертриглицеридемии натощак и постпрандиальной гипертриглицеридемии, что может увеличить риск атеросклероза.

Учитывая различия в биологических эффектах (σ -3) и (σ -6) семейств ПНЖК, полученные данные ясно подтверждают идею о том, что сообщаемые взаимодействия генов и диеты были в основном обусловлены диетическими ПНЖК. Таким образом, у носителей Т-аллеля *TCF7L2* rs7903146, потребляющих (σ -6) ПНЖК, были обнаружены повышенные концентрации ЛПОНП и постпрандиальных ТГ. С другой стороны, (σ -3) ПНЖК снижала концентрацию ЛПОНП и постпрандиальных ТГ независимо от полиморфизма *TCF7L2* rs7903146. Эти результаты могут объяснить индивидуальные реакции липопротеинов, связанных с ТГ, на пищевые ПНЖК и различные эффекты (n-3) и (n-6) ПНЖК.

В рандомизированном исследовании, проведенном К. Grau и соавт., было обнаружено, что пациенты с ожирением, являющиеся носителями Т-аллели ОНП rs7903146 гена *TCF7L2*, демонстрируют более эффективное снижение веса и уменьшение объема жировой ткани при соблюдении диеты с низким содержанием жира. Диета, применяемая в исследовании, включала высокое содержание углеводов при уровне жиров в рационе, составляющем 20–25% от его общей энергетической ценности [80]. J. Mattei и его коллеги исследовали долгосрочные результаты диеты с низким содержанием жиров и её влияние на антропометрические показатели и уровень глюкозы. В ходе исследования было обнаружено, что у людей с ожирением и носительством Т-аллели ОНП rs12255372 гена *TCF7L2* наблюдается значительное снижение веса и уменьшение жировой массы при потреблении небольшого количества жиров. Это также вызывает более значительное уменьшение концентрации глюкозы и инсулина в крови [76]. J. Mattei также отмечает значительное влияние Т-аллели ОНП rs7903146 на результаты диеты с низким содержанием жира. Носители Т-аллели теряли в среднем до $7,1 \pm 0,4$ кг веса, в то время как носители СС генотипа – $6,6 \pm 0,4$ кг. Через два года после начала диеты средние потери веса составили $4,8 \pm 0,4$ кг у носителей СС генотипа и $5,4 \pm 1,1$ кг у носителей Т-аллели. У носителей Т-аллеля среднее снижение жировой массы составило $3,4 \pm 0,6\%$, тогда как у носителей СС генотипа ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* этот показатель был $2,9 \pm 0,3\%$. Пациенты с генотипом ТТ показали более выраженное снижение жировой массы при рационе, где 20% калорий поступало из жиров, по сравнению с рационом, где 40% калорий приходилось на жиры [76].

В отличие от описанных выше результатов, А. Наурт и соавт. у носителей аллелей риска ОНП rs7903146 и rs12255372 наблюдали значительно меньшее снижение общего, висцерального и невисцерального жира в организме после 24 месяцев соблюдения диеты с низким содержанием калорий и жиров [36]. Кроме этого, по результатам Программы профилактики диабета (Diabetes Prevention Program) влияние гена *TCF7L2* на результативность диеты с низким содержанием жира (25%) не было установлено. Различия в результатах исследований,

оценивающих влияние генотипа на изменения в образе жизни, направленные на снижение веса и уменьшение жировой массы, могут быть связаны с разными моделями исследований, этническими особенностями, продолжительностью интервенций, уровнем физической активности и комплаентностью участников.

Рацион, богатый пищевыми волокнами (ПВ) связывают с более низкими уровнями глюкозы и инсулина в крови после приема пищи, объясняя это более медленным всасыванием пищевых веществ в кишечнике [17]. Одним из механизмов, посредством которого потребление ПВ оказывает влияние на секрецию инсулина и регуляцию гликемии является стимуляция секреции ГПП1 энтероэндокринными клетками кишечника [13].

У лиц с гиперинсулинемией было показано, что высокое потребление ПВ было связано с повышенным содержанием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в плазме, которые являются продуктами ферментации пищевых волокон в толстой кишке, и более высокими уровнями ГПП-1 [35]. Также исследования на животных подтверждают, что КЦЖК связаны с повышенной экспрессией гена проглюкагона и секрецией ГПП-1 в клетках кишечника крыс [67, 72].

Данные исследования не оценивали влияние генотипа на эффект потребления пищевых волокон. Принимая во внимание наличие негативного воздействия Т-аллеля ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* на функционирование системы инкретинов, можно предположить, что потребление пищевых волокон не будет оказывать значимого влияния на гомеостаз глюкозы у носителей аллеля риска. В исследовании G. Hindy и соавт. подтверждено, что более высокое потребление пищевых волокон обладает протективным эффектом и снижает заболеваемость СД 2 типа. При этом среди носителей СС генотипа ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* эффективность была ограничена примерно 55%, в то время как среди носителей Т-аллеля риска ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* протективный эффект пищевых волокон и вовсе отсутствовал [69]. Исследование Т.С. Adam и соавт., 2005 подтверждают, что заболеваемость СД 2 типа, а также уровень гликированного гемоглобина были значительно ниже среди носителей генотипа СС ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* при потреблении большого количества ПВ [14].

Следует отметить, что потребление ПВ в описываемых исследованиях вызывало временный и непостоянный эффект в виде стимуляции выработки ГПП-1, что могло быть связано с различиями в изученных типах волокон, малой выборкой и коротким периодом наблюдения. В отсутствии рандомизированных испытаний результаты данных исследований не могут быть внедрены в рекомендации по диетической поддержке пациентов СД 2 типа, но следует помнить, что протективный эффект диеты богатой пищевыми волокнами может быть значительно снижен или отсутствовать у носителей Т-аллеля ОНП rs7903146 гена *TCF7L2*.

Механизмы, с помощью которых ген *TCF7L2* влияет на изменения состава тела при смене рациона питания пока остаются неясными. Литературные данные позволяют предположить, что ген *TCF7L2* регулирует обмен белков, жиров и углеводов различными путями и с разной интенсивностью.

Исследования в области питания традиционно концентрировались на отдельных питательных веществах или конкретных продуктах, хотя в реальности люди потребляют их в комплексе. Современные эпидемиологические исследования питания акцентируют внимание на анализе рациона, охватывающем весь спектр потребляемых продуктов и их комбинаций. Особое внимание уделяется разнообразию рациона, частоте и объему потребления различных питательных веществ [44]. Некоторые исследования предполагают, что модели питания, разработанные с помощью факторного или кластерного анализа, могут быть использованы для прогнозирования риска заболеваний и смертности. В настоящее время все больше внимания уделяется применению показателей качества питания. Основной вопрос – снижает ли следование определенным режимам питания, таким как средиземноморская диета, или соблюдение актуальных диетических рекомендаций риск возникновения заболеваний? Так принимаемая многими учеными как научно обоснованную схему здорового питания средиземноморская диета была оценена в ряде исследований, в которых проводилась оценка влияния гена *TCF7L2* на ее результаты [57, 58].

Исследование N. Roswall выявило, что существует погранично значимое влияние ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* на увеличение массы тела при соблюдении средиземноморской диеты. Участники с генотипами СТ или ТТ набирали меньше веса при высокой приверженности этой диете, чем те, у кого был генотип СС [21]. Исследование было проведено среди жителей Европы, включая Данию, Германию, Италию и Нидерланды.

Целью другого исследования, проведенного M. Sotos-Prieto и соавт., было изучение влияния ОНП rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* на антропометрические показатели испытуемых. В исследовании приняли участие пуэрториканцы, проживающие в Бостоне, в популяции с высоким уровнем ожирения и сахарного диабета 2 типа. При этом использовалась шкала приверженности средиземноморской диете. В ходе исследования было выявлено, что у носителей Т-аллелей ОНП rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* антропометрические показатели (масса тела, индекс массы тела, окружность живота) были меньше при строгом соблюдении средиземноморской диеты по сравнению с носителями СС генотипа. Однако эта разница не достигла статистической значимости. Но при оценке совместного влияния ОНП rs7903146 и rs12255372 путем объединения в гаплотипы (GC, TC, GT, TT) был обнаружен значительный эффект гаплотипа TT на ИМТ и вес, а также GT на окружность талии и вес по сравнению с эффектами обычного гаплотипа GC (G-аллель rs12255372 и C-аллель rs7903146) [57].

Эти данные дают основания полагать, что негативное влияние генетической предрасположенности может быть нейтрализовано за счёт сбалансированного питания. Кроме того, существует возможность разрабатывать персонализированные рекомендации по питанию, учитывая генетический профиль каждого пациента.

Заключение

Исследование генетических факторов, влияющих на эффективность лечения СД 2 типа, а также создание индивидуальных рекомендаций по профилактике, изменению образа жизни и терапии на основе генетического тестирования, является важной задачей современной гастроэнтерологии, диабетологии и диетологии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Работа основана на изучении результатов лечения пациентов на базе отделения болезней обмена веществ и диетотерапии (заведующий отделением – д.м.н. Шарафетдинов Х.Х.), лаборатории клинической биохимии, иммунологии и аллергологии (заведующий отделением – к.м.н. Короткова Т.Н.), лаборатории демографии и эпидемиологии питания (заведующий отделением – к.т.н. Смирнова Е.А.) ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (директор – академик РАН, профессор Никитюк Д.Б.).

В основу работы положен анализ обследования и лечения 169 пациентов (124 женщины и 45 мужчин в возрасте от 22 до 80 лет, средний возраст составил 58 ± 9 лет) госпитализированных в отделение болезней обмена веществ и диетотерапии с октября 2019 г. по ноябрь 2021 г.

Исследования были выполнены в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протоколы исследования были одобрены Комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Критерии включения:

1. СД 2 типа (согласно критериям диагностики сахарного диабета и других нарушений гликемии (Всемирная Организация Здравоохранения, 1999–2013).
2. Возраст от 18 до 80 лет.
3. Отсутствие острых заболеваний желудочно-кишечного тракта и других острых состояний.
4. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.
5. Подписанное информированное согласие на генетическое тестирование.

Критерии исключения:

1. СД 1 типа (согласно критериям диагностики сахарного диабета и других нарушений гликемии (Всемирная Организация Здравоохранения, 1999–2013).
2. Возраст моложе 18 и старше 80 лет.
3. Необходимость проведения инсулинотерапии.
4. Отсутствие соматических заболеваний, требующих интенсивного лечения; отсутствие психических расстройств.
5. Отказ пациентов от участия в исследовании.

Из исследования при оценке пациентов согласно критериям по различным причинам были исключены 21 пациент (перевод пациента на инсулинотерапию, отказ пациентов от проведения генетического исследования; досрочная выписка пациента ранее установленного срока госпитализации). В основную часть исследования было включено 148 испытуемых, при этом 76 пациентов были госпитализированы повторно для оценки отсроченного результата терапии. Минимальный срок перед повторной госпитализацией составлял 6 мес., максимальный 12 мес. При повторной госпитализации проводили оценку тех же параметров, что и при первой госпитализации. Периодом завершения наблюдения считался момент второй госпитализации. В связи с этим проводилось сравнение антропометрических, метаболических показателей и параметров углеводного обмена на момент первого и второго поступления в отделение, чтобы исключить влияние диетического режима, применяемого в стационаре, на результаты исследования. В ходе амбулаторного наблюдения между двумя госпитализациями пациентам рекомендована диета с низким содержанием калорий, исключая простые углеводы, но обеспечивающая физиологическую норму белка и жиров.

В большинстве случаев пациенты на момент поступления в Клинику получали один из видов сахароснижающей терапии, изменение типа терапии проводили в зависимости от исходных показателей гликемического контроля. Всем пациентам на фоне комплексной сахароснижающей терапии назначалось диетическое питание.

Все пациенты были распределены в группы в зависимости от проводимой лекарственной терапии в момент госпитализации (см раздел 2.4, таблицу 2). 1 группа включала пациентов получавшая терапию метформином, во второй группе пациенты, получавшие комбинацию метформина и производных сульфонилмочевины, в 3 группе пациенты получали терапию метформином и инкретинами, в 4 группе пациенты получали тройную терапию метформин + производные сульфонилмочевины/инкретины + блокаторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (ингибиторы SGLT-2). Так как по результатам исследования генотипа пациентов подавляющее большинство носителей Т-аллели ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* были носителями Т-аллели ОНП rs12255372 гена *TCF7L2*, было принято решение в дальнейшем группировать пациентов исключительно по носительству Т-аллели ОНП rs7903146. В каждой из групп были выделены две подгруппы пациентов в зависимости от наличия ОНП rs7903146 гена *TCF7L2*: 1 подгруппа, пациенты с генотипом СС ОНП rs7903146, 2 подгруппа пациенты носители Т-аллели ОНП rs7903146 (генотипы СТ и ТТ). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Всем пациентам, включенным в исследование и проходивших лечение в клинике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», было проведено комплексное обследование пищевого статуса. Для этого использовалась система многоуровневой диагностики нарушений пищевого статуса и оценки риска развития алиментарно-зависимых заболеваний «Нитритест-ИП 3». Диагностика осуществлялась в соответствии с клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2 типа» [1].

2.2 Общеклинические методы

У всех больных проводилась оценка антропометрических показателей и показателей состава тела, исследовались биохимические параметры в сыворотке крови, оценивались показатели энергообмена покоя.

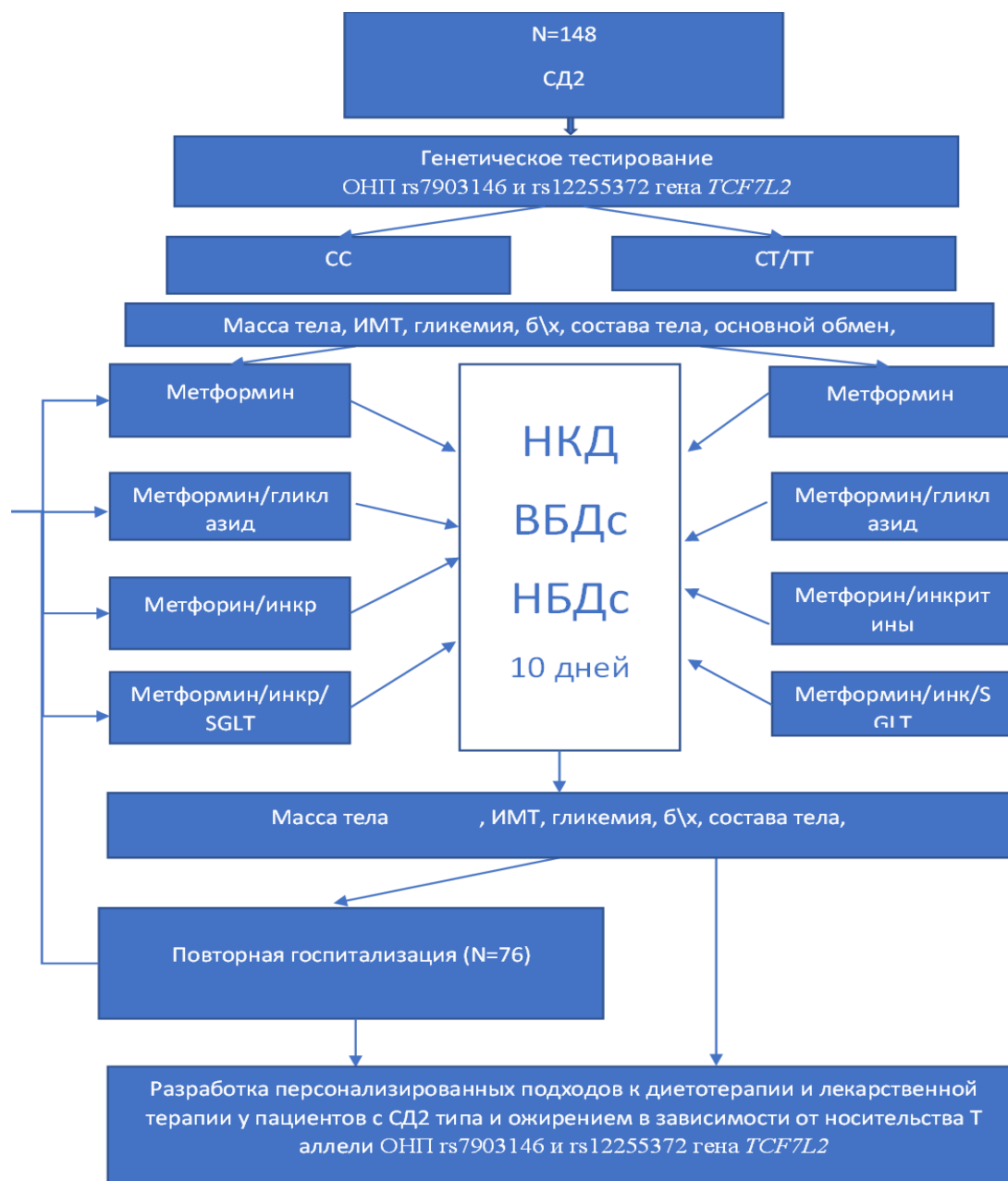


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Антропометрические измерения у пациентов, включенных в исследование, включали определение роста, массы тела, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, ИМТ как отношение массы тела в килограммах к росту в метрах в квадрате. Показатели компонентного состава тела (содержание жировой и мышечной массы) определялись с помощью биоимпедансного анализатора «Inbody 720» фирмы Biospace Technology (Корея).

Уровень базальной гликемии и содержание HbA1c оценивали с помощью глюкометра One Touch ® Ultra TM и биохимического анализатора «Konelab 30i» (Финляндия).

Исследование биохимических показателей крови проводили на биохимическом анализаторе «Konelab 60i» (Финляндия). Оно включало определение содержания в сыворотке крови глюкозы (нормальные значения < 6,1 ммоль/л), креатинина (нормальные значения 62–115 мкмоль/л), общего холестерина (ХС, нормальные значения 0–5,2 ммоль/л), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП, нормальные значения от 1,09 ммоль/л), ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП, нормальные значения до 3,80 ммоль/л), триглицеридов (ТГ, нормальные значения до 1,70 ммоль/л), общего белка (нормальные значения 62–85 г/л), мочевой кислоты (нормальные значения 240–320 ммоль/л).

Оценка фактического питания в домашних условиях проводилась с использованием компьютерной программы-опросника «Анализ состояния питания человека» (версия 1.2 ГУ НИИ питания РАМН, 2003–2005 гг.). Проводилось определение среднесуточной калорийности и химического состава рациона питания больных, включенных в исследование.

При оценке фактического питания пациентов, поступивших при первой госпитализации было выявлено избыточное потребление насыщенных жиров, холестерина, добавленного сахара и недостаточное потребление пищевых волокон, полиненасыщенных жирных кислот семейства ω -3.

При оценке фактического питания пациентов при повторной госпитализации было выявлено, что большинство пациентов не придерживаются назначенной диетотерапии, в их рационах по-прежнему присутствует избыточное количество насыщенных жиров, холестерина, добавочного сахара (таблица 1).

Таблица 1 – Средние показатели состава фактического питания пациентов, включенных в исследование

	Минимум	Максимум	Среднее
Общая калорийность рациона	1 250,00	5 832,00	2 915±146
Общий белок	36,73	210,54	103,4±5,6
Общий жир	51,62	881,91	155,5±15,4
НЖК	17,11	87,96	46,5±2,7
ПНЖК	10,23	96,50	31,6±2,1
ω -6 ПНЖК	2,53	85,40	28,1±2,1
ω -3 ПНЖК	1,18	809,20	18,7±14,6
Холестерин	81,50	1 317,42	456,5±38,3
Добавленный сахар	0,28	164,03	35,6±5,2
Общие углеводы	93,3	2 257,6	309,1±39,1
Пищевые волокна	3,8	24,2	12,6±0,6

Исследование энерготрат покоя проводилось методом непрямой калориметрии с помощью стационарного метаболографа «QuarkRMR» (фирма COSMED, Италия) с авторским программным обеспечением «Cosmed RMR» и регистрацией концентрации потребляемого O₂, выдыхаемого CO₂, дыхательного коэффициента.

2.3 Молекулярно-генетические исследования

Проведен анализ носительства полиморфизмов rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2*. Для проведения генотипирования использовали цельную кровь. Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли стандартным сорбционным методом. Для этого применяли многокомпонентный лизирующий раствор, который разрушает комплекс ДНК с белком. После этого проводили сорбцию ДНК на универсальный сорбент, с последующей отмывкой спиртом. На последнем этапе выполнялась элюция в буферный раствор. С целью выделения

ДНК применяли набор реагентов «ДНК-сорб-В» (ИЛС, Россия). Амплификацию полиморфных участков исследуемых генов проводили с применением аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени и использованием TaqMan-зондов и реагентов («Синтол», Россия). Для проведения амплификации использовали амплификатор «CFX96 Real Time System» («Bio-Rad», США).

Молекулярно-генетические исследования проведены в лаборатории демографии и эпидемиологии питания (зав. – к.т.н. Смирнова Е.А.) ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

2.4 Сахароснижающая терапия

В первую группу исследования были включены пациенты, получавшие монотерапию метформином, которым, в том числе, проводили корректировку дозировки метформина в зависимости от исходных показателей гликемического контроля, итоговая доза метформина составляла у всех пациентов 1500–2000 мг/сут.

Во вторую группу были включены пациенты, получавшие комбинированную терапию метформином и производными сульфонилмочевины (Гликлазид). Доза гликлазида составила 60 мг/сут. Доза метформина составляла у всех пациентов 2000 мг/сут.

В третью группу были включены пациенты, получавшие комбинированную терапию метформином и препаратами, стимулирующими секрецию инсулина островковым аппаратом поджелудочной железы, из группы ингибиторов ДПП-4, и группы агонистов рецепторов ГПП-1. Доза метформина составляла у всех пациентов 2000 мг/сут. Данные пациенты были объединены в одну группу, ввиду общности мишени применяемых гипогликемических препаратов. Часть пациентов получала агонисты рецепторов ГПП-1 дулаглутид в дозе 1,5 мг п/к 1 раз в неделю или лираглутид в дозе 1,2 мг п/к в сутки, или саксаглиптин в дозе 5 мг/сут внутрь, часть пациентов получала вилдаглиптин в дозе 100 мг/сут.

В четвертую группу включены пациенты, получавшие тройную комбинированную терапию метформином в дозе 2000 мг/сут, одним из препаратов, улучшающих секрецию инсулина (аналоги сульфонилмочевины – гликлазид 30/60 мг/сут, агонисты ГПП-1 – дулаглутид в дозе 1,5 мг п/к 1 раз в неделю или лираглутид в дозе 1,2 мг п/к в суки, или саксаглиптин в дозе 5 мг/сут внутрь, или ингибитор ДПП-4 вилдаглиптин в дозе 100 мг/сут), а также селективный обратимый ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) дапаглифлозин в дозировке 10 мг/сут или эмпаглифлозин в дозировке 25 мг/сут (таблица 2).

Таблица 2 – Схема лекарственной терапии в группах

Группа	Метформин	Аналоги сульфонилмочевины	Агонисты ГПП1/ингибиторы ДПП-4	Ингибиторы SGLT2
1 (n = 64)	1500-2000 мг/сут	-	-	-
2 (n = 13)	2000 мг/сут	Гликлазид 60 мг/сут	-	-
3 (n = 25)	2000 мг/сут	-	Дулаглутид 1,5 мг/нед или Лираглутид 1,2 мг/сут или Саксаглиптин 5 мг/сут или Вилдаглиптин 100 мг/сут	-
4 (n = 46)	2000 мг/сут	Гликлазид 30-60 мг/сут или Дулаглутид 1,5 мг/нед или Лираглутид 1,2 мг/сут или Саксаглиптин 5 мг/сут или Вилдаглиптин 100 мг/сут		Дапаглифлозин 10 мг/сут или Эмпаглифлозин 25мг/сут

2.5 Методика диетотерапии

Включенные в исследование пациенты с СД 2 типа и сопутствующим ожирением на фоне стандартной сахароснижающей терапии получали один из трех вариантов стандартной диеты. 133 пациента получили вариант диеты с

пониженной калорийностью (низкокалорийную диету, НКД); 23 пациента – вариант диеты с повышенным количеством белка (высокобелковую диету, ВБДс); 11 пациентов – вариант диеты с пониженным количеством белка (низкобелковую диету, НБДс). Следует отметить, что часть пациентов, получавших вариант стандартной диеты с пониженной калорийностью (НКД) были повторно госпитализированы, и при повторной госпитализации получали другой вариант диеты – НБДс или ВБДс.

2.5.1 Вариант стандартной диеты с повышенным количеством белка

Общая характеристика: диета с повышенным содержанием белка, физиологическим количеством жиров, сложных углеводов и ограничением легкоусвояемых углеводов (сахар, варенье, мед, мучные изделия). В диету вводятся источники липотропных веществ (метионин, витамины В₁, В₁₂, холин, лецитин и др.). Рацион обогащается ПВ, аскорбиновой кислотой, кальцием. Ограничиваются продукты, богатые холестерином, хлоридом натрия (поваренная соль), химические и механические раздражители желудка, желчевыводящих путей; исключаются простые углеводы.

Блюда готовят в отварном, тушеном, запеченном, протертом и не протертом виде, на пару. Температура пищи – от 15 до 60–65 °С. Свободная жидкость – 1,5–2 литра. Ритм питания дробный, 4–6 раз в день.

Химический состав: белки – 104,6 г, в т. ч. животные 45–50 г; жиры общие – 85,0 г; углеводы общие – 248,9 г, в т.ч. пищевые волокна – 25–30 г. Энергетическая ценность 2179 ккал.

Однодневное меню варианта стандартной диеты с повышенным количеством белка представлено в таблице 3 [10].

Таблица 3 – Однодневное меню варианта стандартной диеты с повышенным количеством белка

Наименование блюда	Выход, г	Белки	Жиры	Углеводы
Завтрак				
1. Язык отварной	75	20,2	15,2	3,4
2. Салат из свеклы и яблок с растительным маслом	150/10	1,9	10,3	14,3
3. Чай с молоком без сахара	130/50	1,4	1,6	2,3
2 Завтрак				
1. Яблоко печеное без сахара	130	0,6	0,6	15,9
2. Сыр	15	3,9	4,3	-
Обед				
1. Суп из сборных овощей	250/5	2,2	6,8	12,4
2. Биточки мясные паровые	110	19,7	3,3	8,0
3. Капуста белокочанная тушеная	200	5,0	10,3	16,7
4. Компот из сухофруктов без сахара	180	0,6	0,2	14,6
Полдник				
1. Отвар шиповника	200	-	-	-
2. Фрукты свежие	100	0,4	0,4	9,8
Ужин				
1. Рыба отварная с растительным маслом	100/5	23,3	6,4	0,7
2. Фасоль отварная с р/м без соли	100/10	1,2	10,0	2,4
3. Салат из моркови и яблок со сметаной	170/10	1,8	1,8	14,1
4. Чай с молоком без сахара	130/50	1,4	1,6	2,3
На ночь				
1. Кефир 1%	180	5,4	1,8	7,2
Итого:		92,9	79,0	124,1
Буфетная продукция				
1. Хлеб ржаной	150	9,9	1,8	51,3
2. Хлеб с отрубями	100	6,6	1,2	34,2
3. Масло растительное	10	-	9,9	-
Итого:		16,5	12,9	85,5

2.5.2 Вариант стандартной диеты с пониженной калорийностью

Общая характеристика: диета со значительным ограничением количества жиров и легкоусвояемых углеводов, нормальным содержанием белка и сложных углеводов, увеличенным количеством ПВ.

При назначении диеты больным с сопутствующим сахарным диабетом рафинированные углеводы (сахар) исключаются. Ограничивается поваренная соль (3–5 г/сут). Блюда готовят в отварном, тушеном, запеченном, протертом и не протертом виде, на пару. Температура пищи – от 15 до 60–65 °С. Свободная жидкость – 0,8–1,5 литра. Ритм питания дробный, 4–6 раз в день.

Химический состав: белки – 70–80 г, в т. ч. животные 40 г; жиры общие – 60–70 г, в т. ч. растительные 25 г; углеводы общие – 130–185 г, в т.ч. пищевые волокна – 30–40 г. Энергетическая ценность 1630 ккал.

Однодневное меню варианта стандартной диеты с пониженной калорийностью представлено в таблице 4 [10].

Таблица 4 – Однодневное меню варианта стандартной диеты с пониженной калорийностью

Наименование блюда	Выход, г	Белки	Жиры	Углеводы
Завтрак				
1. Пудинг творожный запеченный	100	16,4	10,4	13,1
2. Салат из моркови и яблок со сметаной	170/10	1,8	1,8	14,1
3. Чай с молоком без сахара	130/50	1,4	1,6	2,3
2 Завтрак				
1. Яблоко печеное без сахара	130	0,6	0,6	15,9
2. Сок фруктовый (консервированный)	200	1,0	-	18,2
Обед				
1. Суп-пюре из сб. овощей с СБКС	250	14,3	5,7	16,3
2. Фрикадели мясные паровые	55	9,1	6,4	3,6
3. Тыква на пару с р/м	150	1,7	5,1	7,4

Продолжение таблицы 4

Наименование блюда	Выход, г	Белки	Жиры	Углеводы
4. Компот без сахара	180	0,6	0,2	14,6
Полдник				
1. Отвар шиповника	200	-	-	-
2. Фрукты свежие	150	0,6	0,6	14,7
Ужин				
1. Рыба отварная под маринадом	100/150	25,6	16,6	15,5
2. Салат из свеклы и зеленого горошка с р/м	150/10	2,5	10,1	12,7
3. Чай с молоком без сахара	130/50	1,4	1,6	2,3
На ночь				
1. Сок фруктовый	200	1,0	-	18,2
Итого:		78,0	60,7	168,9
Буфетная продукция				
1. Хлеб ржаной (или с отрубями)	100	6,6	1,2	34,2
2. Масло растительное	10	-	9,9	-
Итого:		6,6	11,1	34,2

2.5.3 Вариант стандартной диеты с пониженным количеством белка

Общая характеристика диеты: в диете ограничено количество белка до 0,8 г или 0,6 г или 0,3 г/кг идеальной массы тела (до 60, 40 или 20 г/день), также резко ограничено количество жидкости (0,8–1 л), а также поваренной соли (1,5–3 г/день). В зависимости от выраженности нарушения выделительной функции почек следует регулировать степень ограничения количества белка в диете. Следует исключать азотистые экстрактивные вещества, алкоголь, какао шоколад, кофе, соленые закуски. В диету вводятся блюда из саго, безбелковый хлеб, пюре, муссы из набухающего крахмала.

Блюда готовятся без соли, в отварном виде, на пару, не протертые. Пища готовится в отварном виде на пару, не измельченная. Рацион обогащается

витаминами, минеральными веществами. Свободная жидкость – 0,8–1,0 л. Ритм питания дробный, 4–6 раз в день.

Химический состав: белки – 62,7 г; жиры общие – 61,9 г, в том числе растительные – 20–30 г; углеводы общие – 143 г. Энергетическая ценность 1381 ккал.

Однодневное меню варианта стандартной диеты с пониженным количеством белка представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Однодневное меню варианта стандартной диеты с пониженным количеством белка

Наименование блюда	Нетто, г	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г
Завтрак				
1. Омлет натуральный паровой, без соли	70	5,88	15,64	1,58
2. Каша гречневая, молочная, со сливочным маслом, без соли	150/10	7,37	11,1	26,43
3. Чай, без сахара	200	-	-	-
2 завтрак				
1. СПП в виде инстантного напитка	20	7,3	0,6	5,9
2. Фрукты свежие (яблоко, апельсин, мандарин)	200	0,8	0,8	19,6
Обед				
1. Суп перловый, вегетарианский, без соли	250	1,73	2,74	12,08
2. Капуста брокколи отварная с растительным маслом, без соли	150/5	3,6	5,59	5,85
3. Сок апельсиновый, без сахара	200	1,4	0,6	20,4
Полдник				
1. Отвар шиповника, без сахара	200	-	-	-
2. Яблоки печеные, без сахара	150	0,75	0,75	18,38
Ужин				
1. Рыбные биточки (судак), паровые со сливочным маслом, без соли	100/5	16,71	5,98	8,24
2. Винегрет с растительным маслом, без соли	160/5	2,26	5,28	13,04
3. Чай с лимоном, без сахара	200	0,27	0,03	0,9
На ночь				
1. Кефир, 1%	200	6,0	2,0	8,0

Продолжение таблицы 5

Наименование блюда	Нетто, г	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г
Буфетная продукция				
1. Хлеб ржаной	100	6,6	0,9	33,4
2. Лимон	30	0,27	0,03	0,9
Итого:		60,94	52,04	174,72

Для оценки влияния генотипа пациента на эффективность диетотерапии и результаты комбинированной терапии проводили сравнение оценку показателей гликемического контроля, массы тела, ОТ, ИМТ, показателей состава тела среди пациентов, получавших различные варианты диетотерапии.

2.6 Статистические методы

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы SPSS Statistics 21.0 для Windows. Результаты представлены в виде средних величин и среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). Достоверность различий выборок оценивали по непараметрическим критериям Манна-Уитни и Вилкоксона, в случае нормального распределения показателей достоверность различий определяли с использованием t -критерия Стьюдента. Уровень значимости считался достоверным при $p < 0,05$.

Кроме сравнения абсолютных значений показателей гликемии, антропометрии, и метаболических показателей также проводили сравнение уровня снижения показателей между двумя периодами наблюдения. Так как основные целевые индексы, использованные нами для оценки состояния здоровья пациента, показывают улучшение в состоянии здоровья, изменяя свое значение в сторону снижения, абсолютную и относительную разницу снижения показателей рассчитывали по формуле (1):

$$A - B = C, \quad (1)$$

где A – значение изучаемого показателя на момент начала наблюдения;
 B – значение на момент окончания наблюдения;
 C – разница показателей.

При наличии роста показателя в периоде наблюдения результат « C » становится отрицательным, говоря об отсутствии снижения показателя, то есть о его росте. В случае же положительного эффекта в виде снижения показателей, « C » становится положительным.

Относительное снижение показателей рассчитывали по формуле (2):

$$\frac{A - B}{A} \times 100\%. \quad (2)$$

Для сравнения частот аллелей, генотипов, а также исследуемых полиморфных маркеров использовался метод χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, для вычисления которого прибегали к построению «сетки 3×2 ». Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Распределения аллелей и генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Изучение распределения генотипов и частоту встречаемости аллелей генетических полиморфизмов

Результаты исследования полиморфизма rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2*, частота встречаемости мутантной Т-аллели у обследованных пациентов с СД 2 типа представлены в таблицах 6 и 7. Частота встречаемости Т-аллели в обследуемой группе составила: для ОНП rs7903146 и ОНП rs12255372 – 30,7%. Для сравнения в европейских популяциях в целом согласно базе данных NCBI она составляет 29,0%, в азиатских 3,1% (таблица 6, рисунки 2, 3). Частота носителей Т-аллели (генотипы СТ+ТТ ОНП rs7903146 и GT+ТТ ОНП rs12255372) составляла 45,9% и 44,6%, соответственно.

Таблица 6 – Распределение генотипов и частота аллелей полиморфизмов rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* у всех пациентов с сахарным диабетом 2 типа, включенных в исследование

Генотип		Частота выявления	
		<i>n</i>	%
rs7903146	CC	80	54 %
	CT	45	30,4%
	TT	23	15,6%
	CT+TT	68	45,9%
	Т-аллель	91	30,7%
rs12255372	GG	82	55,4%
	GT	41	28%
	TT	25	16,6%
	GT+TT	66	44,6%
	Т-аллель	91	30,7%

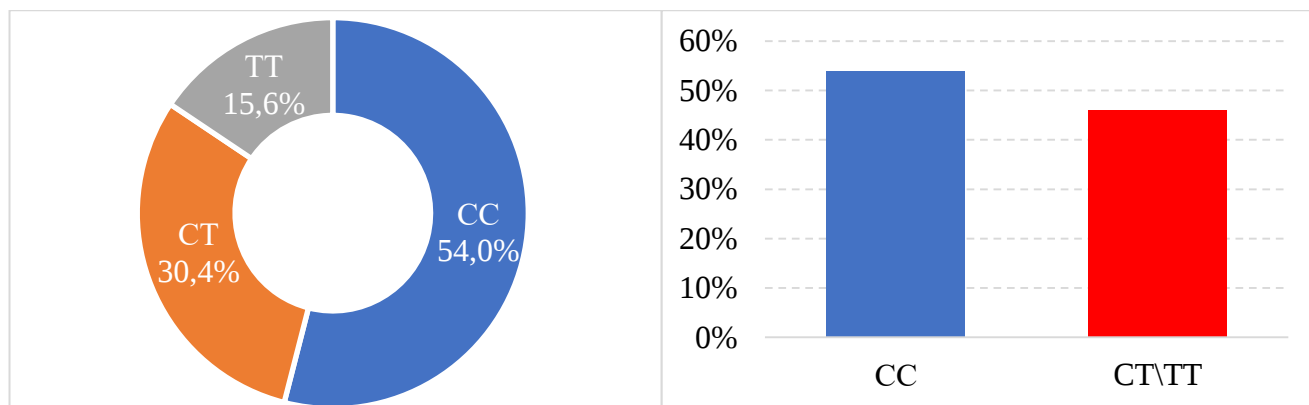


Рисунок 2 – Частоты встречаемости различных генотипов ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* среди пациентов, включенных в исследование

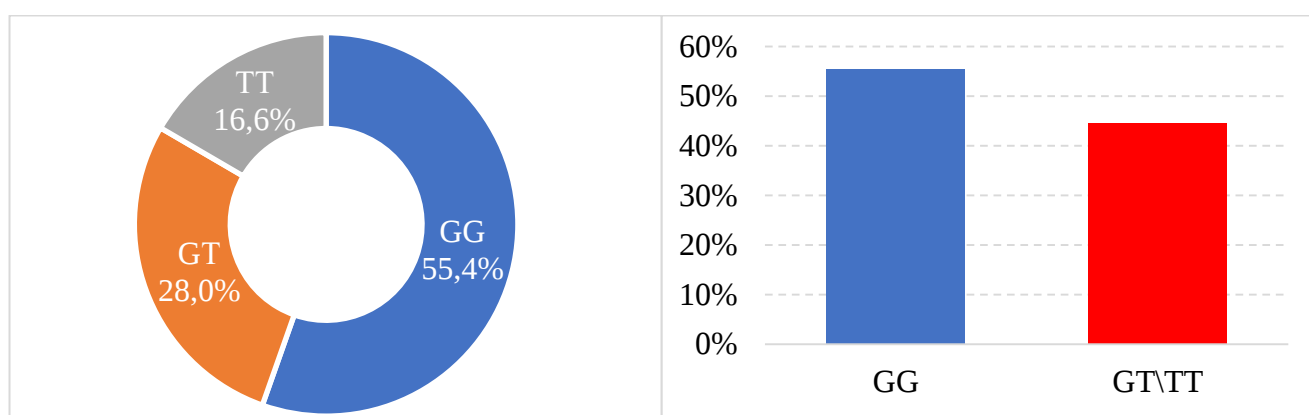


Рисунок 3 – Частоты встречаемости различных генотипов ОНП rs12255372 гена *TCF7L2* среди пациентов, включенных в исследование

При оценке распределения генотипов и частот аллелей полиморфизмов rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* у пациентов в группах, сформированных по типу получаемой терапии, не было выявлено значимой разницы частоты встречаемости Т-аллели в группах (таблица 7).

Таблица 7 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизмов rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в группах

Генотип	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
	мет	мет+гли	мет+инкр	мет+инкр+SGLT
rs12255372 ($p = 0,3038$)				
GG	38/64 (59,4%)	7/13 (53,8%)	11/25 (30,4%)	26/46 (56,5%)
GT	17/64 (26,6%)	4/13 (30,7%)	9/25 (47,8%)	11/46 (24%)
TT	9/64 (14,1%)	2/13 (15,5%)	5/25 (21,7%)	9/46 (19,5%)

Продолжение таблицы 7

Генотип	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
	мет	мет+гли	мет+инкр	мет+инкр+SGLT
rs7903146 ($p = 0,2766$)				
СС	38/64 (59,4%)	7/13 (53,8%)	11/25 (43,5%)	24/46 (52%)
СТ	21/64 (32,8%)	4/13 (30,7%)	9/25 (34,8%)	11/46 (24%)
ТТ	5/64 (7,8%)	2/13 (15,5%)	5/25 (21,7%)	11/46 (24%)

По данным литературы, частота генотипов СТ/ТТ ОНП rs7903146, а также генотипов GT/ТТ ОНП rs12255372 гена *TCF7L2* в популяции колеблется от 20% до 48,5%, что согласуется с результатами, полученными в ходе настоящего исследования [15, 23, 34].

3.2 Оценка эффективности терапии метформином в сочетании с низкокалорийной диетой

Проведена оценка эффективности интервенции в виде комбинации терапии метформином и диетической поддержки в течение периода госпитализации. Всего в группу «метформин+диета» было включено 64 пациента, 55 пациентов получали лечение метформином в дозировке 1500–2000 мг/сут и низкокалорийный вариант стандартной диеты (НКД). 9 пациентов получали терапию метформином в той же дозировке, но вариант стандартной диеты с повышенным содержанием белка и исключением простых углеводов (ВБД-с).

При оценке в подгруппах между носителями СС генотипа ОНП rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* средняя длительность заболевания СД 2 типа значимо не различалась в группах. Антропометрические показатели также значимо не различались в подгруппах (таблица 8). Ожирение I степени выявлено у 7 пациентов, II ст. – у 15, III ст. – у 33, из них морбидное ожирение имели 16 человек.

У 50 пациентов выявлены клинически выраженные микроангиопатии, у 15 – ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 50 – артериальная гипертензия. Уровень систолического артериального давления (АД) в среднем по группе составил $130,9 \pm 11,8$ мм рт. ст., диастолического АД – $82,5 \pm 5,0$ мм рт. ст.

Статистических значимых различий в антропометрических показателях и энерготратах покоя, а также в уровне базальной гликемии у пациентов с различными генотипами ОНП rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* при поступлении на лечение не отмечалось. Уровень гликированного гемоглобина на момент поступления значимо не различался среди носителей различных генотипов, также не было отмечено значимой разницы в исходных показателях НОМА-IR и НОМА-B (таблица 8) [8].

Таблица 8 – Клиническая характеристика и исходные показатели углеводного обмена у пациентов 1 группы, принимавших комбинированную терапию метформином и НКД в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* ($M \pm \sigma$)

Показатель	ОНП rs7903146			ОНП rs12255372		
	генотип CC	CT/TT	<i>p</i>	генотип GG	GT/TT	<i>p</i>
Возраст, лет	$57,3 \pm 7,4$	$56,1 \pm 14,2$	0,654	$57,6 \pm 8,1$	$55,6 \pm 3,0$	0,512
Длительность заболевания, лет	$5,3 \pm 4,7$	$4,9 \pm 4,2$	0,776	$5,3 \pm 4,6$	$4,8 \pm 0,9$	0,684
ИМТ, кг/м ²	$43,8 \pm 7,6$	$44,3 \pm 9,2$	0,838	$42,5 \pm 7,4$	$46,5 \pm 1,9$	0,079
Окружность талии, см	$114,8 \pm 14,1$	$115,7 \pm 18,2$	0,831	$114,1 \pm 14,4$	$117,1 \pm 17,8$	0,0865
Энерготраты покоя, ккал/сут	1745 ± 349	1809 ± 427	0,682	1756 ± 350	1802 ± 447	0,439
Глюкоза в плазме крови, ммоль/л	$6,5 \pm 1,2$	$6,8 \pm 1,2$	0,298	$6,5 \pm 1,3$	$6,8 \pm 1,2$	0,289
НОМА-IR	$5,6 \pm 3,4$	$4,8 \pm 3,6$	0,438	$5,4 \pm 4,1$	$4,7 \pm 2,6$	0,503
НОМА-B	$113,8 \pm 71,5$	$118,4 \pm 73,8$	0,831	$124,3 \pm 73,6$	$103,4 \pm 67,9$	0,336
HbA1c, %	$6,17 \pm 0,6$	$6,05 \pm 0,55$	0,436	$6,14 \pm 0,6$	$6,09 \pm 0,6$	0,762

Статистически значимых различий в содержании общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ в сыворотке крови у носителей различных генотипов ОНП rs7903146 и ОНП rs12255372 гена *TCF7L2* до начала лечения не выявлено. Среди носителей Т-аллеля ОНП rs7903146 отмечали более низкие показатели АСТ

($p < 0,05$). Остальные показатели функции печени статистически также значимо не различались.

Антропометрия и состав тела

При оценке антропометрических показателей у пациентов, находившихся на лечении, было выявлено значимое снижение массы тела пациентов на фоне комбинированной терапии как среди носителей генотипа CC ($3,7 \pm 1,1\%$), а также T-аллеля ОНП rs7903146 ($3,8 \pm 1,3\%$, $p = 0,628$), так и среди носителей генотипа GG и T-аллели rs12255372 гена *TCF7L2* ($p = 0,925$). Относительное изменение ИМТ представлено на рисунке 4. Значимых различий в изменении показателя отношения окружность талии/окружность бедер (ИТБ) между носителями различных генотипов ОНП rs7903146 и rs12255372 также обнаружено не было (таблица 8).

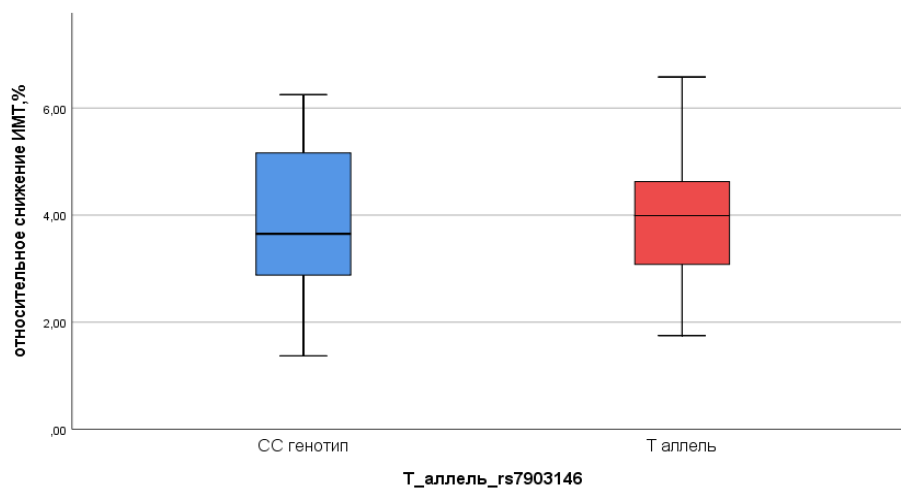


Рисунок 4 – Снижение ИМТ у пациентов в группе 1 относительно исходного уровня, %

На фоне комплексной терапии отмечали значимое изменение показателей состава тела относительно исходного уровня как среди носителей генотипа CC, а также T-аллеля ОНП rs7903146, так и среди носителей генотипа GG и T-аллеля rs12255372 гена *TCF7L2* ($p = 0,003$). Среднее снижение жировой массы тела у носителей генотипа CC составило $4,8 \pm 2,6\%$, у носителей T-аллеля ОНП rs7903146 – $4,5 \pm 3,0\%$, статистически значимых различий между группами не отмечалось. Подобные показатели наблюдали при сравнении среди носителей ОНП rs12255372 (таблица 9).

Таблица 9 – Изменение показателей состава тела у пациентов 1 группы в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* на фоне лечения за время госпитализации ($M \pm \sigma$)

Метформин+НКД	Показатель	ОНП rs7903146			ОНП rs1225537		
		генотип СС	СТ/ТТ	<i>p</i>	генотип GG	GT/ТТ	<i>p</i>
	Снижение массы тела, %	3,6±1,2	3,8±1,3	0,539	3,7±1,1	3,7±1,4	0,829
	Снижение мышечной массы, %	3,6±2,7	2,2±6,5	0,772	3,6±2,7	1,9±7,2	0,888
	Снижение жировой массы, %	5,1±2,7	4,5±3,0	0,9593	5,0±2,6	4,5±3,2	1
	Снижение подкожной жировой ткани, %	0,9±2,7	2,0±3,5	0,422	1,0±2,6	2,1±3,7	0,38
	Снижение массы висцеральной жировой ткани, %	1,4±4,9	1,7±4,7	0,911	1,4±4,5	1,7±5,1	0,744
	Снижение общей воды организма, %	3,5±2,6	3,9±2,2	0,772	3,4±2,5	4,1±2,2	0,624

Достоверных различий между носителями генотипа СС и Т-аллеля ОНП rs7903146 в относительном изменении других показателей состава тела обнаружено не было, при этом отмечалось статистически значимое снижение показателя ПЖТ, висцерального жира относительно исходного уровня как среди носителей СС генотипа, так и среди носителей Т-аллеля. Подобные изменения наблюдали при сравнении среди носителей ОНП rs12255372 (таблица 9).

Гликемический контроль

На фоне проводимой комбинированной терапии среди подавляющего большинства пациентов в группе удалось достичь уверенного контроля показателей гликемии (концентрация глюкозы в плазме на момент выписки): СС генотип – $5,8 \pm 0,9$ ммоль/л, носители Т-аллели $5,4 \pm 0,9$ ммоль/л. 80,6% ($n = 25$) носителей СС генотипа ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* ответили на проводимое лечение, отмечали снижение уровня гликемии более чем на 5% от исходного уровня, при этом у 10% носителей СС генотипа не был достигнут целевой уровень глюкозы в плазме менее 7 ммоль/л, в то время как среди носителей Т-аллеля только 1 пациент не достиг целевого уровня гликемии. Среди носителей Т-аллеля ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* отмечали наибольший эффект комплексной сахароснижающей терапии по сравнению с носителями генотипа СС:

относительное снижение уровня гликемии у пациентов носителей Т-аллеля составило ($M \pm m$) $18,8 \pm 2,5\%$ от исходного, в то время как среди носителей генотипа СС ($M \pm m$) – $10,5 \pm 1,8\%$ ($p = 0,017$) (таблица 10, рисунок 5). Кроме этого наличие СС генотипа было связано с повышенным уровнем постпрандиальной глюкозы при выписке [8].

Таблица 10 – Изменение углеводного обмена у пациентов в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* на фоне лечения за время госпитализации ($M \pm \sigma$)

	Показатель	ОНП rs7903146			ОНП rs1225537		
		СС генотип	Т-аллель	<i>p</i>	GG генотип	GT/TT	<i>p</i>
Метформин+НКД	Целевая концентрация глюкозы < 7 ммоль/л	88,2%	96,0%	0,3837	88,2%	96,0%	0,3837
	Ответ на лечение	73,5%	72,0%	1	73,5%	72,0%	1
	Целевая концентрация ГКН < 7 ммоль/л	88,2%	84,0%	0,711	88,2%	84,0%	0,771
	Относительное снижение глюкозы в плазме, %	$10,5 \pm 10,7$	$18,8 \pm 11,5$	0,017	$11,6 \pm 11,8$	$17,1 \pm 10,6$	0,091
	ППГК 1, ммоль/л	$7,0 \pm 1,4$	$6,7 \pm 1,7$	0,1999	$7,1 \pm 1,5$	$6,6 \pm 1,6$	0,0654
	ППГК 2, ммоль/л	$6,3 \pm 1,2$	$5,9 \pm 1,2$	0,045	$6,3 \pm 1,2$	$5,9 \pm 1,2$	0,057

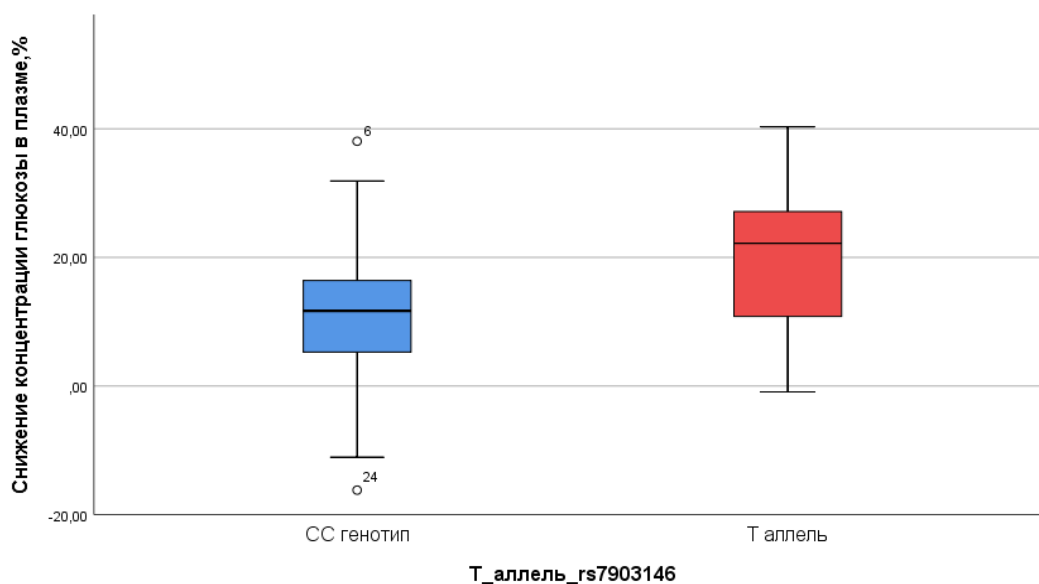


Рисунок 5 – Снижение концентрации глюкозы в плазме относительно исходного, % в группе пациентов метформин+НКД

При оценке изменений показателей липидного обмена отмечено значимое снижение уровня общего ХС, ЛПНП и ТГ в сыворотке крови как среди носителей генотипа СС ОНП rs7903146, так и среди носителей Т-аллеля, статистически значимой разницы в степени снижения показателей липидного обмена между носителями разного генотипа не было. Подобные изменения наблюдались при оценке ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ а также при оценке изменений показателей липидного обмена при группировке по генотипу ОНП rs1225537 (таблица 11).

Таблица 11 – Биохимические показатели метаболизма у пациентов в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* на фоне лечения за время госпитализации ($M \pm \sigma$)

Метформин+НКД	Показатель	ОНП rs7903146			ОНП rs1225537		
		СС генотип	Т-аллель	<i>p</i>	GG генотип	GT/TT	<i>p</i>
	Общий ХС, ммоль/л	5,0±1,3	4,9±1,1	0,707	4,9±1,3	5,0±1,1	0,554
	ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,6	1,1±0,3	0,718	1,2±0,6	1,2±0,3	0,764
	ХС ЛПНП, ммоль/л	3,3±1,1	3,2±1,0	0,697	3,3±1,1	3,4±1,0	0,485
	ТГ, ммоль/л	2,3±1,1	2,4±1,7	0,759	2,5±1,6	2,2±1,1	0,623
	Креатинин, мкмоль/л	71,7±12,5	70,8±12,5	0,589	71,8±12,6	70,6±12,4	0,567
	Общий ХС 2, ммоль/л	3,4±1,2	3,5±0,9	0,667	3,2±1,1	3,7±0,9	0,056
	ХС ЛПВП 2, ммоль/л	1,0±0,2	1,0±0,3	0,754	0,9±0,2	1,1±0,3	0,19
	ХС ЛПНП 2, ммоль/л	2,4±0,9	2,3±0,8	0,604	2,3±0,9	2,4±0,8	0,393
	ТГ 2, ммоль/л	1,6±0,6	1,7±0,7	0,797	1,6±0,6	1,7±0,6	0,514
	Снижение ХО, ммоль/л	2,4±1,8	2,0±1,6	0,274	2,3±1,7	2,1±1,7	0,469
	Снижение ЛПВП, ммоль/л	0,6±0,8	0,4±0,5	0,330	0,5±0,8	0,5±0,6	0,967
	Снижение ЛПНП, ммоль/л	1,5±1,2	1,3±1,3	0,488	1,4±1,3	1,4±1,2	0,785
	Снижение ТГ, ммоль/л	1,0±0,8	1,1±1,2	0,421	1,2±1,1	0,9±0,8	0,359

Отсроченные результаты

Под длительным наблюдением находились всего 29 пациентов, принимавших метформин. Средняя продолжительность наблюдения составила 7 ± 1 мес.

При анализе фактического питания за период наблюдения у большинства пациентов (85%) было выявлено избыточное потребление насыщенных жиров, холестерина, добавленного сахара и недостаточное потребление пищевых волокон, полиненасыщенных жирных кислот семейства ω -3. Полученные данные также подтверждаются изменением биохимических показателей: общего ХС и ХС ЛПНП. Так, среди всех пациентов, находившихся под наблюдением, концентрация общего ХС в начале первой госпитализации статистически значимо не отличалась от показателя при второй госпитализации, составив соответственно $4,42 \pm 0,19$ ммоль/л и $4,41 \pm 0,26$ ммоль/л ($p = 0,958$), как и концентрация ХС ЛПНП ($2,94 \pm 0,21$ ммоль/л против $2,98 \pm 0,24$ ммоль/л). Таким образом, можно утверждать, что большинство пациентов не придерживались рекомендованной диеты между госпитализациями. Этот факт, хоть и является негативным, но все же позволяет оценить эффективность сахароснижающей терапии без диетической поддержки.

Анализ изменения антропометрических данных не выявил значимого снижения ИМТ в течение периода наблюдения, но при разделении на группы, оказалось, что если у носителей Т-аллеля ОНП rs7903146 ИМТ при повторной госпитализации уменьшился ($p = 0,08$), то у носителей генотипа СС – не изменился, хотя различия между группами не достигали уровня статистической значимости ($p = 0,241$).

При анализе изменений данных гликемического контроля, выявлено, что среднее значение гликемии натощак на момент второй госпитализации статистически значимо не отличалось от такового на момент первой госпитализации и составило $6,4 \pm 1,1$ ммоль/л ($p = 0,965$). При сравнении степени относительного снижения уровня гликемии между носителями различных генотипов ОНП rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* не выявлено достоверных различий (таблица 12). У носителей генотипа СС изменение уровня гликированного гемоглобина на фоне проводимой терапии в течение длительного периода наблюдения по сравнению с носителя Т-аллели статистически не отличалось и в среднем увеличилось на 5,4% ($p = 0,082$).

Таблица 12 – Абсолютные и относительные изменения ИМТ и показателей гликемического контроля пациентов с различными генотипами ОНП rs7903146 и ОНП rs1225537 гена *TCF7L2* на фоне терапии метформином в течение 7-месячного периода наблюдения ($M \pm \sigma$)

Показатель	ОНП rs7903146			ОНП rs1225537		
	CC	CT/TT	<i>p</i>	GG	GT/TT	<i>p</i>
ИМТ 1 госпитализация, кг/м ²	41,9±8,4	45,9±10,77	0,268	41,3±8,2	46,9±10,5	0,123
ИМТ 2 госпитализация, кг/м ²	42,1±8,81	44,9±9,59	0,434	41,1±8,51	46,5±9,3	0,128
Снижение ИМТ, кг/м ²	-0,21±2,14	1,07±3,66	0,241	0,16±2,3	0,45±3,66	0,792
Снижение глюкозы, ммоль/л	-0,01±0,93	0,25±0,62	0,435	0,18±0,98	-0,07±0,48	0,442
Относительное снижение глюкозы, %	-1,30±13,8	3,37±8,9	0,350	1,60±14,3	-1,57±8,1	0,527
Снижение HbA1c, %	0,16±0,78	-0,29±0,5	0,098	0,12±0,082	-0,22±0,45	0,204
Относительное снижение HbA1c, %	1,2±9,8	-5,4±9,4	0,082	0,47±10,7	-4,2±8,6	0,225

Можно предположить отсутствие влияния генотипа на эффективность лечения метформином в течение длительного промежутка времени (7 ± 1 мес), что подтверждается данными исследования GoDARTS (Genetics of Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland), но не согласуется с данными других авторов [32, 93].

Учитывая, что основным эффектом Т-аллеля гена *TCF7L2* является снижение функции β -клеток поджелудочной железы, влияние наличия аллели риска (Т) не очевидно на эффективность терапии метформином, одним из основных сахароснижающих механизмов которого является повышение чувствительности периферических тканей к инсулину.

Но следует принять во внимание исследование Т. Dujic и соавт. [61], которые показали значимое влияние ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* на эффект метформина среди пациентов с вновь установленным диагнозом СД 2 типа, при чем этот эффект был положительным. При длительном наблюдении после 12 мес лечения метформином наличие Т-аллеля ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* у пациентов было связано с более низкой концентрацией инсулина натощак и более низкими уровнями HOMA-IR. У носителей генотипа ТТ исследователи наблюдали более низкие концентрации глюкозы натощак через 6 мес приема метформина, чем у гомозигот СС.

В нашем исследовании статистической разницы в долговременном эффекте метформина между носителями Т-аллеля и СС генотипа ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* не отмечалось, хотя носителей Т-аллеля имели тенденцию к большему относительному снижению концентрации глюкозы в плазме крови на протяжении периода наблюдения. Эти данные подтверждаются результатами исследования SUGAR-MGH (Study to Understand the Genetics of the Acute Response to Metformin and Glipizide in Humans), в котором установлено, что Т-аллель ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* ассоциирован с более значительным снижением уровня глюкозы натощак после приема метформина у лиц без установленного диагноза СД 2 типа [77]. При нормализации результатов по исходному уровню HbA1c была обнаружена слабая связь между эффективностью метформина и генотипом ТТ, указывая на снижение эффектов метформина у гомозигот ТТ, что вполне вероятно может отражать влияние генотипа на гликемию, а не на эффект метформина [8]. В то же время в своем исследовании S. Srinivasan и соавт., также указывают, что все уже носители Т-аллели наблюдали лучший ответ на метформин, чем субъектов, которые не являются носителями аллеля высокого риска, и сохранение значимой разницы после корректировки по исходному уровню глюкозы предполагает, что ответ на метформин определяется генотипом, а не более высоким исходным уровнем глюкозы.

Другими словами, у пациентов, носителей Т-аллеля, вероятно, при прочих равных воздействиях факторов внешней среды, развитие нарушений обмена глюкозы наблюдается раньше, нежели у носителей генотипа СС, которым требуется более «агрессивное» воздействие, чтобы произошли нарушения обмена глюкозы. Это объясняет лучший эффект метформина среди носителей Т-аллеля с вновь выявленным СД 2 типа (длительность заболевания СД среди носителей ТТ генотипа была ниже, чем у носителей СС генотипа, хотя разница была статистически не значимая). В то время как среди пациентов со стажем СД 2 типа более года, как это подтверждается нашими результатами, эффекты метформина не столь выражены при сравнении с эффектами модификации факторов внешней среды в виде диетотерапии. Кроме этого, как показали результаты нашего

исследования, отмечается значительное снижение массы тела именно при совместном применении лекарственной терапии и диетотерапии. Отмечается значительное снижение как массы тела по сравнению с исходными показателями, так и снижение массы жировой ткани, что в конечном итоге приведет к снижению инсулинорезистентности. При оценке влияния генотипа на эффект диеты было выявлено, что значимых различий в изменении состава тела на НКД не было. Потеря массы тела у пациентов с разными генотипами ОНП rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* происходило за счет потери, в первую очередь, жировой ткани, меньше они теряли мышечной ткани и воды. Носители Т-аллели имели тенденцию к меньшей относительной потере мышечной ткани по сравнению с носителями СС генотипа.

3.3 Оценка эффективности терапии препаратами, усиливающими секрецию инсулина в комбинации с низкокалорийной диетой

К классу препаратов, усиливающим секрецию инсулин островковым аппаратом поджелудочной железы относят аналоги сульфонилмочевины и препараты, потенцирующие эффекты инкретинов – агонисты ГПП 1 и ингибиторы ДПП-4 (глиптины). В нашем исследовании было выделено две группы, в которых были назначены один из видов вышеуказанных препаратов, во второй группе пациентам назначали метформин в комбинации с аналогом сульфонилмочевины гликлазидом, пациенты принимавшие метформин и аналоги ГПП-1, и ДПП-4 включены в 3 группу.

Средняя длительность заболевания СД 2 типа в подгруппах носителей СС генотипа и Т-аллеля из 2 и 3 группы составила $9,5 \pm 3,9$ и $11,8 \pm 6,5$ лет, $7,3 \pm 5,3$ и $11,4 \pm 6,8$ лет, соответственно ($p = 0,686$ и $0,06$). Большинство пациентов во 2 и 3 группе имели ожирение 2 и 3 степени, при этом 6 пациентов во 2 группе и 14 пациентов в 3 группе имели морбидное ожирение. У большинства пациентов этих двух групп обнаруживали клинически значимые ангиопатии. У 25 пациентов

имелись признаки ИБС, у 30 пациентов диагностирована артериальная гипертензия (САД $135 \pm 17,3$ мм рт ст, ДАД $76 \pm 9,3$ мм рт ст). 7 пациентов имели сниженную функцию почек, ХБП II ст.

Антропометрические данные среди носителей СС генотипа и Т-аллеля ОНП rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* значимо не отличались, однако следует отметить, что в среднем уровень основного обмена бы выше среди носителей СС генотипа по сравнению с носителями Т-аллеля (таблицы 13, 14, рисунок 6).

Уровень гликированного гемоглобина на момент поступления значимо не различался среди носителей различных генотипов, также не было отмечено значимой разницы в исходных показателях НОМА-IR (таблица 13).

Таблица 13 – Клиническая характеристика и исходные показатели углеводного обмена у пациентов 2 группы, принимавших комбинированную терапию метформином, препаратами сульфонилмочевины и НКД в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* ($M \pm \sigma$)

Группа 2 (метформин+Гликлазид)	Показатель	ОНП rs7903146			ОНП rs12255372		
		генотип СС	СТ/ТТ	<i>p</i>	генотип GG	GT/TT	<i>p</i>
	Возраст, лет	$65,2 \pm 8,7$	$57,0 \pm 10,8$	0,468	$62,2 \pm 4,0$	$60,0 \pm 14,6$	0,808
	Длительность СД, лет	$9,5 \pm 3,9$	$11,8 \pm 6,2$	0,686	$7,8 \pm 2,4$	$13,5 \pm 5,6$	0,094
	ИМТ 1, $\text{кг}/\text{м}^2$	$43,5 \pm 7,8$	$42,6 \pm 11,4$	0,699	$47,1 \pm 9,3$	$39,0 \pm 8,1$	0,093
	Окружность талии, см	109 ± 9	113 ± 9	0,500	108 ± 9	114 ± 8	0,280
	Энерготраты покоя, ккал/сут	$2023,2 \pm 393,7$	$1516,0 \pm 280,6$	0,108	2089,0	1450,5	0,05
	Глюкоза в плазме 1, ммоль/л	$8,0 \pm 3,2$	$6,6 \pm 1,3$	0,333	$7,9 \pm 3,0$	$6,8 \pm 1,8$	0,262
	Глюкоза натощак 1, ммоль/л	$7,5 \pm 1,8$	$7,4 \pm 0,8$	1,00	$7,4 \pm 1,9$	$7,5 \pm 0,8$	0,688
	ППГК1, ммоль/л	$6,7 \pm 1,9$	$7,5 \pm 1,2$	0,470	$6,9 \pm 1,9$	$7,3 \pm 1,3$	0,688
	НОМА-IR1	$5,0 \pm 2,2$	$3,5 \pm 1,9$	0,309	$5,1 \pm 2,1$	$3,4 \pm 2,0$	0,24
	Инсулин, мкМЕ/мл	$15,9 \pm 9,7$	$11,7 \pm 8,1$	0,45	$16,1 \pm 9,5$	$11,4 \pm 8,2$	0,30
	НОМА-В1	$154,5 \pm 132,2$	$80,4 \pm 76,4$	0,240	$156,3 \pm 130,6$	$78,6 \pm 77,1$	0,093
	HbA1c, %	$6,5 \pm 1,0$	$6,6 \pm 0,5$	0,467	$6,6 \pm 1,0$	$6,5 \pm 0,6$	1,00

Статистически значимых различий в содержании общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ в сыворотке крови у носителей различных генотипов ОНП rs7903146 и ОНП rs12255372 гена *TCF7L2* до начала лечения не выявлено.

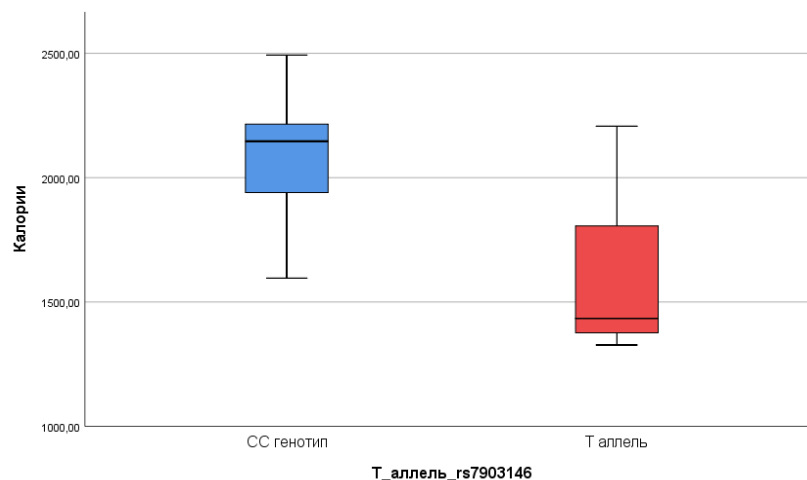


Рисунок 6 – Показатели основного обмена у носителей различных генотипов ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* в 3 группе

В группе пациентов, принимавших инкретины (3 группа), отмечалось снижение уровня инсулина в крови у носителей Т-аллеля ОНП rs7903146, что говорит о наличии функционального дефицита β -клеток (рисунок 7).

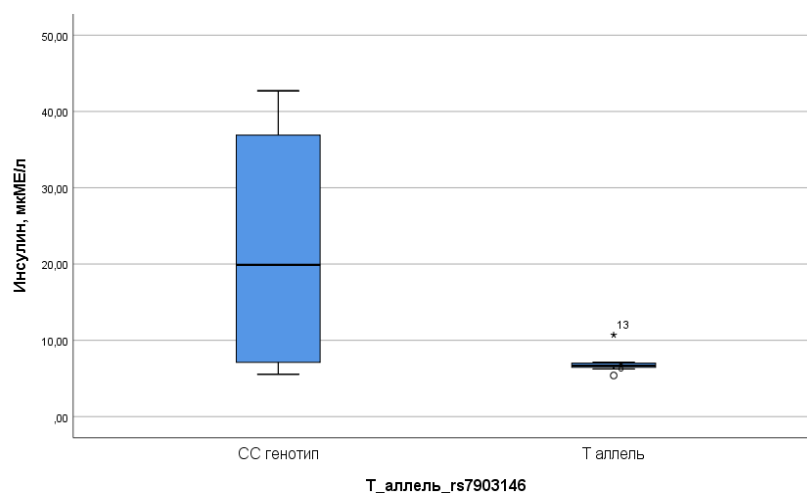


Рисунок 7 – Концентрация инсулина у пациентов 3 группы

Это также подтверждается тенденцией к снижению индекса НОМА-В (таблица 14, рисунок 8).

Таблица 14 – Клиническая характеристика и исходные показатели углеводного обмена у пациентов 3 группы, принимавших комбинированную терапию метформином, агонисты ГПП-1 или ингибиторы ДПП-4 и НКД в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* ($M \pm \sigma$)

Группа 3 (метформин+Инкретины)	Показатель	ОНП rs7903146			ОНП rs12255372		
		генотип CC	CT/TT	<i>p</i>	генотип GG	GT/TT	<i>p</i>
	Возраст, лет	52,7±9,1	59,0±7,3	0,1288	52,1±9,5	58,9±7,2	0,1049
	Длительность СД, лет	7,3±5,3	11,4±6,8	0,1736	8,4±5,2	10,5±7,0	0,6498
	ИМТ 1, кг/м ²	41,9±7,8	43,3±9,2	0,7813	43,9±9,2	42,2±8,4	0,7284
	Окружность талии, см	119±13	114±13	0,441	121±12	114±13	0,204
	Энерготраты покоя, ккал/сут	2025,8±263,1	1595,8±312,5	0,045	2043,0±300,5	1635,9±316,1	0,0755
	Глюкоза в плазме 1, ммоль/л	7,6±2,2	6,6±1,6	0,218	7,6±1,7	6,8±2,1	0,0289
	Глюкоза натощак 1, ммоль/л	9,1±3,3	7,1±2,1	0,087	9,5±3,8	7,9±2,1	0,119
	ППГК1, ммоль/л	9,3±4,2	7,0±2,2	0,196	8,8±4,2	7,4±2,6	0,4576
	НОМА-IR	5,0±4,9	2,4±2,1	0,173	4,8±5,4	2,7±2,0	0,5813
	Инсулин, мкМЕ/мл	16,9±12,2	9,1±3,0	0,051	21,9±14,9	10,6±5,7	0,143
	НОМА-В	122,2±73,3	77,9±4,2	0,122	86,4±100,2	76,5±55,8	0,8876
	HbA1c, %	6,8±1,2	6,1±0,6	0,097	6,7±1,3	6,0±0,5	0,1192

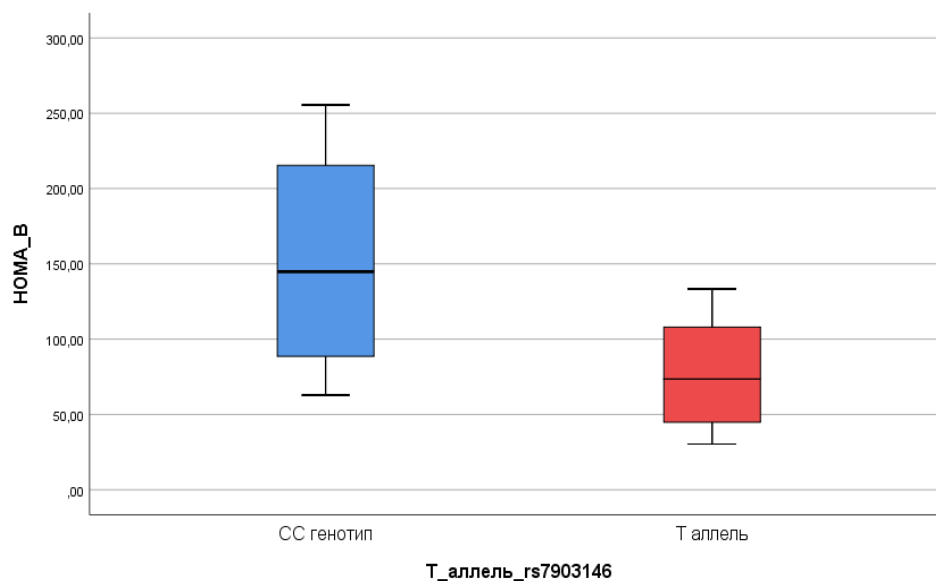


Рисунок 8 – Показатель НОМА-В у носителей различных генотипов ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* на фоне лечения метформином и инкретинами (3 группа)

Антропометрия и состав тела

При оценке антропометрических показателей у пациентов как 2, так и 3 группы за период госпитализации и соблюдения диеты (НКД) отмечено значимое снижение массы тела пациентов более чем на 3% от исходной ($p = 0,012$), различий между двумя подгруппами не было ($p = 0,628$) (рисунок 9).

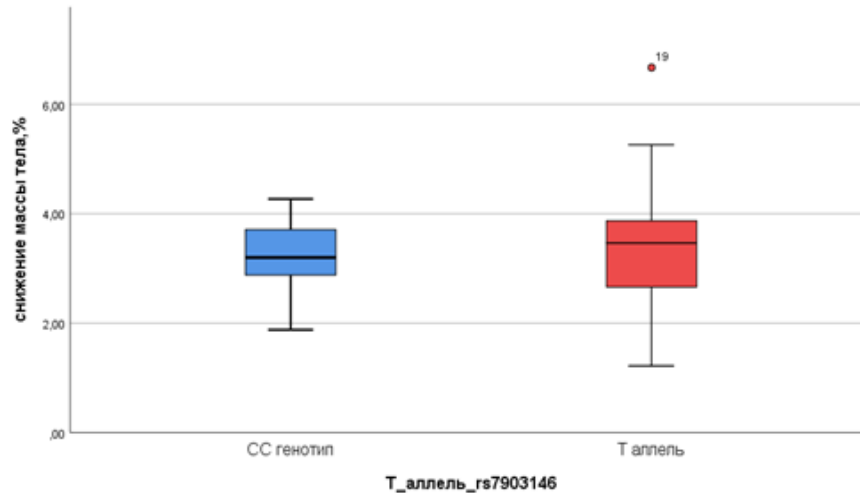


Рисунок 9 – Относительное снижение массы тела у носителей различных генотипов ОНП rs7903146 гена TCF7L2 на фоне лечения метформином и инкретинами (3 группа)

Значимых различий в изменении показателя отношения окружность талии/окружность бедер (ИТБ) между носителями различных генотипов ОНП rs7903146 и rs12255372 также обнаружено не было (таблица 15) [8].

Редукция массы тела на фоне НКД происходила за счет потери жировой массы тела (в том числе подкожной жировой клетчатки, висцерального жира), общей воды организма (ОВО), потери мышечной массы тела. При этом потеря мышечной и жировой массы составляла в среднем 2% среди носителей Т-аллеля; 3,4% и 4%, соответственно, среди носителей генотипа СС во 2 группе. Достоверной разницы в потере жировой и мышечной массы между носителями генотипа СС и СТ/ТТ во 2 и 3 группе не было ($p = 0,592$) (таблицы 15 и 16), однако в 3 группе носители СС генотипа снижали массу висцерального жира значительно активнее (рисунок 10).

Таблица 15 – Изменение антропометрических показателей, показателей состава тела у пациентов 2 группы в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* на фоне лечения за время госпитализации ($M \pm \sigma$)

Метформин+гликлазид+НКД	Показатель	ОНП rs7903146			ОНП rs1225537		
		генотип CC	CT/TT	<i>p</i>	генотип GG	GT/TT	<i>p</i>
	Снижение массы тела, %	3,3±1,4	2,7±1,7	0,83	3,4±1,6	2,5±1,3	0,4452
	Снижение мышечной массы, %	3,4±2,7	2,0±2,1	1,00	2,3±1,7	3,6±3,3	0,40
	Снижение жировой массы, %	4,1±2,3	2,0±1,5	0,533	5,1±1,1	1,6±1,2	0,10
	Снижение подкожной жировой ткани, %	0,3±2,6	0,3±2,1	1,00	1,5±1,2	-0,9±2,5	0,40
	Снижение массы висцеральной жировой ткани, %	1,5±3,1	2,8±3,1	0,80	2,7±2,3	1,1±3,7	0,70
	Снижение общей воды организма, %	3,6±3,2	1,7±2,4	0,53	2,3±2,4	3,6±3,7	1,00

Таблица 16 – Изменение антропометрических показателей, показателей состава тела у пациентов 3 группы в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* на фоне лечения за время госпитализации ($M \pm \sigma$)

Метформин+гликлазид+НКД	Показатель	ОНП rs7903146			ОНП rs1225537		
		генотип CC	CT/TT	<i>p</i>	генотип GG	GT/TT	<i>p</i>
	Снижение массы тела, %	3,4±0,7	3,5±1,4	1,0000	3,3±0,7	3,5±1,4	0,974
	Снижение мышечной массы, %	1,8±1,8	1,2±7,4	0,9273	1,8±2,2	1,2±6,9	0,921
	Снижение жировой массы, %	5,9±2,2	6,0±6,3	0,6485	6,2±2,6	5,9±5,8	0,630
	Снижение подкожной жировой ткани, %	3,7±1,0	3,8±7,0	0,6095	4,2±0,7	3,6±6,4	0,383
	Снижение массы висцеральной жировой ткани, %	6,8±0,6	0,0±4,5	0,023	6,8±0,9	1,0±4,8	0,111
	Снижение общей воды организма, %	1,7±2,4	13,9±35,2	0,5697	2,0±2,8	12,4±33,2	0,600

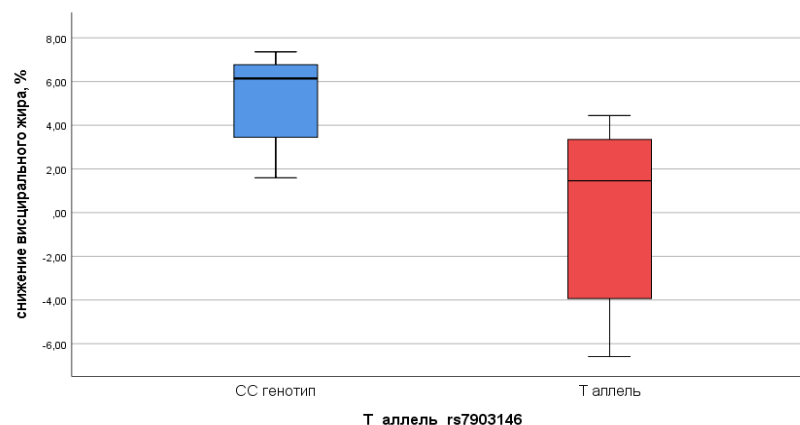


Рисунок 10 – Относительное снижение массы висцерального жира у носителей различных генотипов ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* на фоне лечения метформинем и инкретинами (3 группа)

Гликемический контроль

На фоне проводимой комбинированной терапии среди подавляющего большинства пациентов 2 группы удалось достичь уверенного контроля показателей гликемии (концентрация глюкозы в плазме на момент выписки): СС генотип – $5,6 \pm 0,8$ ммоль/л, носители Т-аллели $6,2 \pm 0,7$ ммоль/л (таблица 17). Целевого значения концентрации глюкозы в плазме крови менее 7 ммоль/л удалось добиться у всех носителей СС генотипа, среди носителей Т-аллеля 16,7% пациентов не достигли целевого уровня глюкозы.

Таблица 17 – Изменение показателей углеводного обмена у пациентов 2 группы в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* на фоне лечения за время госпитализации ($M \pm \sigma$)

Метформин+гликлазид+НКД	Показатель	ОНП rs7903146			ОНП rs1225537		
		СС генотип	СТ/ТТ	<i>p</i>	GG генотип	GT/ТТ	<i>p</i>
	Ответ на лечение	44,4	66,7%%	0,398	44,4	66,7%%	0,398
	Целевая концентрация глюкозы <7 ммоль/л	83,3%	83,3%	1,0	85,7%	100,0%	1,00
	Целевая концентрация ГКН < 7 ммоль/л	85,7%	83,3%	1,0000	71,4%	–81,6%	0,461
	Концентрация глюкозы в плазме на момент выписки, ммоль/л	$5,6 \pm 0,8$	$6,2 \pm 0,7$	0,140	$5,6 \pm 0,9$	$6,1 \pm 0,5$	0,294
	Снижение глюкозы в плазме, ммоль/л	$1,4 \pm 1,0$	$1,0 \pm 1,2$	0,945	$1,3 \pm 1,1$	$1,0 \pm 1,3$	0,6282

Продолжение таблицы 17

Показатель	ОНП rs7903146			ОНП rs1225537		
	СС генотип	СТ/ТТ	<i>p</i>	GG генотип	GT/ТТ	<i>p</i>
Относительное снижение глюкозы в плазме, %	11,1±12,8	7,0±8,3	0,571	10,5±13,4	8,5±6,9	0,749
Относительное снижение ГКН, %	17,3±11,0	27,2±37,9	1,00	12,8±15,0	32,5±33,6	0,366

Относительное снижение глюкозы в плазме крови составляло 11,1±12,8% среди носителей СС генотипа, на фоне лечения производными сульфонилмочевины у носителей Т-аллели снижение уровня гликемии было ниже – 7,0±8,3%, однако статистической разницы между группами обнаружено не было, и вероятно, это было обусловлено малой выборкой (рисунок 11).

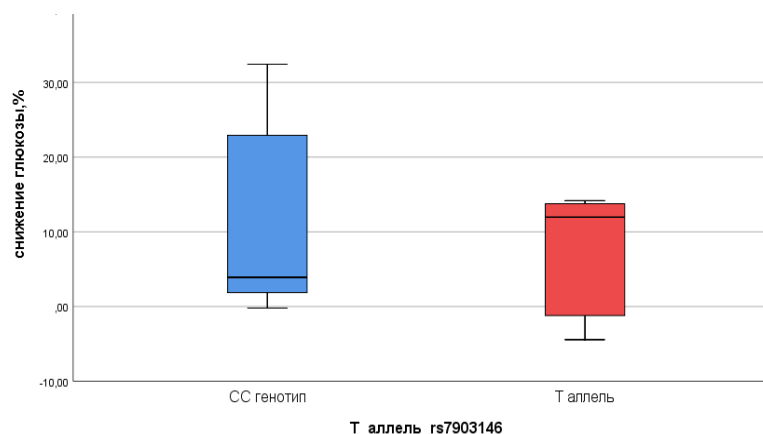


Рисунок 11 – Нормализованное по исходному уровню снижение концентрации глюкозы тела у носителей различных генотипов ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* на фоне лечения метформином и гликлазидом (2 группа)

Среди носителей Т-аллеля 3 группы, получавших метформин и инкретины в комбинации с НКД в 50% случаев ($n = 7$) не было выявлено значимого снижения уровня глюкозы в плазме крови, в то время как все носители СС генотипа ответили на лечение, снижение уровня глюкозы было значимым.

Среди носителей СС генотипа ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* отмечали наибольший эффект комплексной сахароснижающей терапии метформином, инкретинами и НКД по сравнению с носителями генотипа СТ\ТТ: относительное снижение уровня гликемии у пациентов носителей СС генотипа составило ($M \pm \sigma$)

32,1±5,2% от исходного, в то время как среди носителей генотипа Т-аллеля ($M \pm \sigma$) – 8,7±2,5% ($p = 0,0001$) (таблица 18, рисунок 12). Таким образом эффект терапии, стимулирующей выброс инсулина, у носителей Т-аллеля был значительно ниже в сравнении с носители СС генотипа ОНП rs7903146 гена *TCF7L2*.

Таблица 18 – Изменение показателей углеводного обмена у пациентов 3 группы в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* на фоне лечения за время госпитализации ($M \pm \sigma$)

	Показатель	ОНП rs7903146			ОНП rs1225537		
		СС генотип	СТ/ТТ	<i>p</i>	GG генотип	GT/ТТ	<i>p</i>
Метформин+инкретины+НКД	Ответ на лечение (изменение концентрации глюкозы >5%)	100,0%	50,0%	0,0189	87,5%	60,0%	0,345
	Целевая концентрация глюкозы <7 ммоль/л	92,9%	81,8%	0,537	75,0%	93,3%	0,268
	Целевая концентрация ГКН< 7 ммоль/л	92,9%	86,7%	0,260	75,0%	86,7%	0,588
	Концентрация глюкозы в плазме на момент выписки, ммоль/л	5,8±1,0	5,3±1,5	0,68	6,1±1,0	5,2±1,4	0,101
	Снижение глюкозы в плазме, ммоль/л	3,2±0,8	0,6±0,7	0,005	2,8±3,2	0,9±1,6	0,055
	Относительное снижение глюкозы в плазме, %	32,1±5,2	8,7±2,5	0,0001	27,2±6,6	14,4±3,9	0,09
	Относительное снижение ГКН,%	27,1±19,2	10,7±14,0	0,0956	24,3±20,0	13,6±16,1	0,298

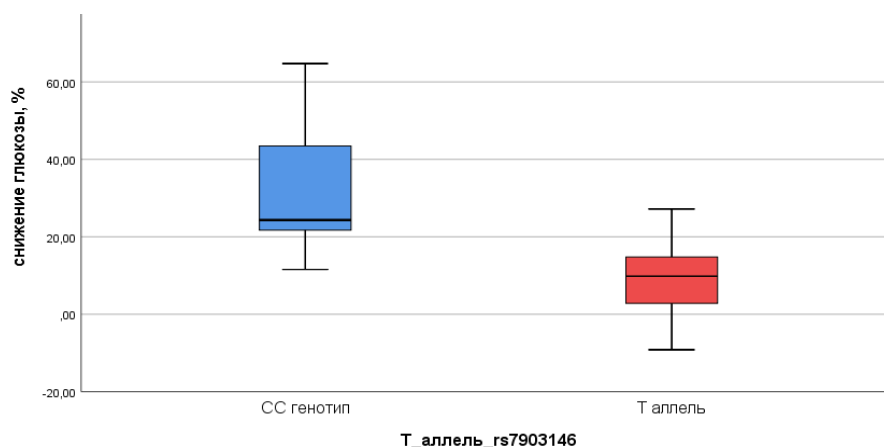


Рисунок 12 – Нормализованное по исходному уровню снижение глюкозы у носителей различных генотипов ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* на фоне лечения метформином и инкретинами
Другие биохимические показатели представлены в таблицах 19 и 20.

Таблица 19 – Биохимические показатели метаболизма у пациентов 2 группы в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* на фоне лечения за время госпитализации ($M \pm \sigma$)

Метформин+гликализид	Показатель	ОНП rs7903146			ОНП rs1225537		
		СС генотип	СТ/ТТ	<i>p</i>	GG генотип	GT/ТТ	<i>p</i>
	ХО, ммоль/л	5,2±0,8	6,3±1,0	0,1429	5,2±0,8	6,3±1,0	0,1429
	ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,2	1,2±0,6	0,8808	1,0±0,2	1,2±0,6	0,8808
	ЛПНП, ммоль/л	3,6±0,7	4,8±0,9	0,1429	3,6±0,7	4,8±0,9	0,1429
	ТГ, ммоль/л	2,4±0,9	2,2±1,0	1,0000	2,4±0,9	2,2±1,0	1,0000
	Креатинин, мкмоль/л	81,0±24,8	72,5±10,9	0,6678	80,9±24,9	72,7±11,0	0,7748
	Сниж. ХО, ммоль/л	1,7±1,9	4,0±3,1	0,1375	2,0±1,8	3,7±3,4	0,5338
	Сниж. ЛПВП, ммоль/л	0,2±0,6	0,7±0,6	0,1156	0,2±0,6	0,6±0,6	0,3166
	Сниж. ЛПНП, ммоль/л	1,0±1,2	3,2±2,7	0,1014	1,2±1,1	3,0±2,9	0,2949
	Сниж. ТГ, ммоль/л	0,7±1,2	1,1±1,1	0,7308	0,7±1,1	1,0±1,2	0,8357

Таблица 20 – Биохимические показатели метаболизма у пациентов 3 группы в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* на фоне лечения за время госпитализации ($M \pm \sigma$)

Метформин+инкретины	Показатель	ОНП rs7903146			ОНП rs1225537		
		СС генотип	СТ/ТТ	<i>p</i>	GG генотип	GT/ТТ	<i>p</i>
	ХО, ммоль/л	4,7±0,6	4,6±1,0	0,5922	4,7±0,6	4,6±1,0	0,5831
	ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,4	1,3±0,3	0,047	1,1±0,3	1,2±0,4	0,2198
	ЛПНП, ммоль/л	3,1±0,7	3,3±1,0	0,6592	3,1±0,8	3,2±0,9	0,6985
	ТГ, ммоль/л	2,7±1,4	1,4±0,4	0,007	2,7±1,5	1,5±0,4	0,0118
	Креатинин, ммоль/л	69,7±13,0	66,4±12,6	0,5079	70,8±13,0	66,0±12,5	0,3831
	Сниж. ХО, ммоль/л	2,3±2,2	1,4±1,8±	0,763	2,4±2,3	1,5±1,8	0,7848
	Сниж. ЛПВП, ммоль/л	0,5±0,7	0,5±0,5	0,640	0,6±0,6	0,4±0,6	0,4125
	Сниж. ЛПНП, ммоль/л	1,3±1,4	1,1±1,2	0,844	1,3±1,5	1,1±1,2	0,8676
	Сниж. ТГ, ммоль/л	1,8±1,5	0,5±0,8	0,023	1,7±1,7	0,7±0,8	0,1613

Отсроченные результаты

Под длительным наблюдением находилось 8 пациентов, получавших терапию метформином и гликлазидом и 19 пациентов, получавших терапию инкретинами. Средняя продолжительность наблюдения также составила 8 ± 2 мес. При анализе фактического питания за период наблюдения у большинства пациентов (90%) было выявлено избыточное потребление насыщенных жиров, холестерина, добавленного сахара и недостаточное потребление пищевых волокон, полиненасыщенных жирных кислот семейства ω -3. Полученные данные также подтверждаются изменением биохимических показателей: общего ХС. Концентрация общего ХС не отличалась значимо при первой и второй госпитализации ($4,39 \pm 1,2$ ммоль/л и $4,85 \pm 0,92$ ммоль/л, $p = 0,199$), таким образом большинство пациентов не придерживались рекомендованной диеты между госпитализациями, что позволяет оценить влияние терапии на результаты гликемического контроля без диетической поддержки.

Анализ изменения антропометрических данных не выявил значимого снижения ИМТ в течение периода наблюдения, отмечалось, наоборот, увеличение ИМТ среди носителей Т-аллеля ОНП rs7903146 в среднем на $0,32 \text{ кг/м}^2$, среди носителей генотипа СС – увеличился в среднем на $0,46 \text{ кг/м}^2$ ($p = 0,241$) (рисунок 13).

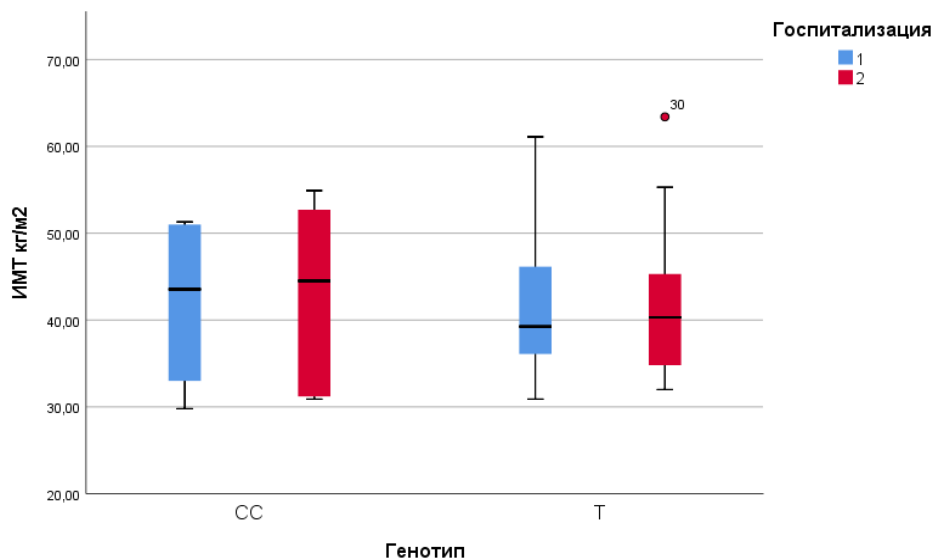


Рисунок 13 – ИМТ пациентов, носителей различного генотипа, получавших метформин и инкретины на момент начала 1 и 2 госпитализации

При анализе изменений данных гликемического контроля, выявлено, что среднее значение гликемии натощак на момент второй госпитализации у пациентов 3 группы была значительно выше, чем на момент первой госпитализации и составила $7,1 \pm 1,38$ ммоль/л ($p = 0,001$) (рисунок 14). При сравнении степени относительного снижения уровня гликемии между носителями различных генотипов ОНП rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* не выявлено достоверных различий (таблица 21), в среднем уровень глюкозы в плазме крови вырос на 11,3% среди носителей СС генотипа, и на 9,8% среди носителей Т-аллели. У носителей генотипа СС изменение уровня гликированного гемоглобина на фоне проводимой терапии в течение длительного периода наблюдения по сравнению с носителями Т-аллели статистически не отличалось и в среднем увеличилось на 7,5% ($p = 0,311$).

Таблица 21 – Абсолютные и относительные изменения ИМТ и показателей гликемического контроля пациентов из 3 группы с различными генотипами ОНП rs7903146 и ОНП rs1225537 гена *TCF7L2* 3 группы в течение 7-месячного периода наблюдения ($M \pm \sigma$)

Показатель	ОНП rs7903146			ОНП rs1225537		
	СС	СТ/ТТ	<i>p</i>	GG	GT/ТТ	<i>p</i>
ИМТ 1 госпитализация, кг/м ²	42,03±9,47	42,1±8,8	0,972	41,2±11,4	42,3±8,4	0,832
ИМТ 2 госпитализация, кг/м ²	43,1±10,3	41,9±9,1	0,806	42,4±13,1	42,2±8,5	0,979
Снижение ИМТ, кг/м ²	-0,46±2,6	-0,32±2,0	0,914	-1,1±2,46	-0,1±2,1	0,427
Глюкоза 1, ммоль/л	6,4±0,92	5,9±1,1	0,310	6,7±1,1	5,9±1,1	0,255
Глюкоза 2, ммоль/л	7,1±1,7	6,4±1,4	0,379	7,6±1,9	6,4±1,4	0,173
НbA1c 1, %	5,8±0,4	6,0±0,4	0,516	5,9±0,6	6,4±0,4	0,744
НbA1c 2, %	6,2±0,5	6,1±0,5	0,530	6,5±0,4	6,0±0,6	0,222
Относительное снижение глюкозы, %	-11,3±30,3	-9,8±19,3	0,892	-17,2±37,2	-8,5±18,8	0,507
Относительное снижение НbA1c, %	-7,5±14,3	-2,5±6,1	0,311	-10,4±16,6	-2,4±6,3	0,141

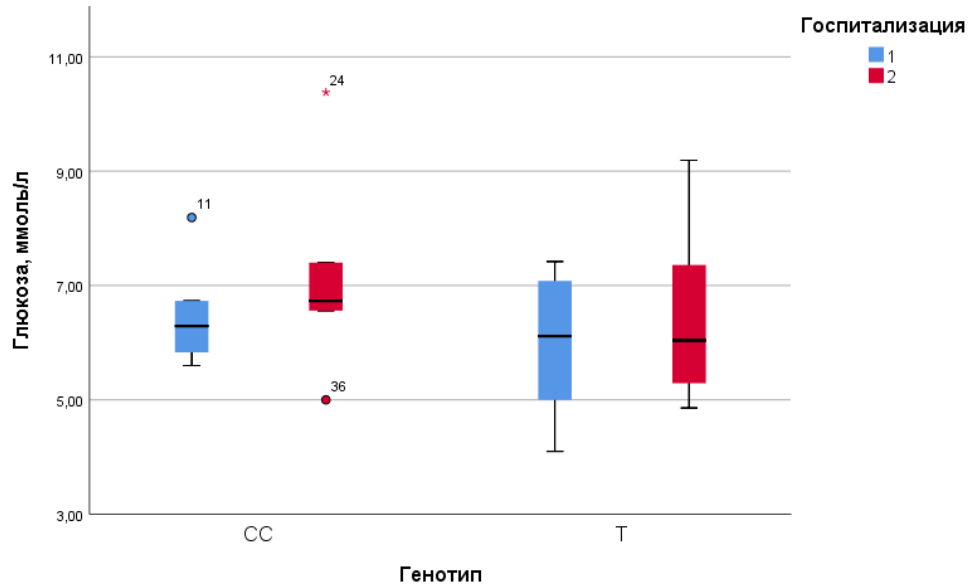


Рисунок 14 – Концентрация глюкозы в плазме крови пациентов, получавших метформин и инкретины на момент начала 1 и 2 госпитализации

Производные сульфонилмочевины и инкретины можно объединить в одну группу благодаря схожести своей конечной мишени – β -клетке, а именно ее функции, секреции инсулина. Механизм действия данных препаратов кардинально отличается, но их эффекты приводят к повышению секреции инсулина. В случае производных сульфонилмочевины механизм действия связан с активацией сульфонилмочевинных рецепторов β -клеток. При их активации происходит закрытие АТФ-зависимых K^+ -каналов и деполяризация мембран β -клеток. В результате деполяризации мембран клеток происходит открытие Ca^{2+} -каналов, вследствие этого ионы кальция начинают поступать внутрь β -клеток. Результатом этого становится высвобождение запасов инсулина из внутриклеточных гранул и выброс инсулина в кровь. Даная секреция не является глюкоз-зависимой, происходит вне зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови, что недостаточно физиологично, и при наличии истощения функционального резерва островкового аппарата поджелудочной железы и выраженной инсулинорезистентности приводит к еще большему постепенному снижению его функции. Препараты, относящиеся к инкретинам, аналоги ГПП-1 или ингибиторы ДПП-4 это вещества, позволяющие замедлить инактивацию собственного ГПП-1 или замещающие его, связываясь с рецепторами ГПП-1, они

усиливают первую фазу секреции инсулина. Эта секреция является глюкоз-опосредованной, и более физиологична, так как секреция инсулина происходит в ответ на повышение концентрации глюкозы в плазме при приеме пищи.

Как показали данные как нашего исследования, так и других [15, 27, 30, 33, 87], функциональный резерв β -клеток в значительной степени снижен у пациентов носителей Т-аллеля ОНП rs7903146, особенно гомозигот ТТ. Применение препаратов стимулирующих функцию β -клеток и выброс инсулина может привести к полному их истощению, и соответственно к необходимости введения экзогенного инсулина, то есть перевода пациента на инсулинотерапию. В нашем исследовании мы выявили, что носители Т-аллели хуже отвечали на терапию производными сульфонилмочевины, так нормализованное по исходному уровню глюкозы снижение составило 7%, в то время как среди носителей СС генотипа снижение глюкозы за время госпитализации составило 11%, хотя разница не показала статистическую достоверность, что вероятно можно связать с малой выборкой пациентов на данном виде терапии и сложность ретроспективного включения и отбора пациентов в исследование исходя из результатов генетического анализа. Данные результаты в полной мере отражают современное представление о влиянии ОНП rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* функцию β -клеток.

Единственным крупным фармакогенетическим исследованием, посвященным влиянию полиморфизмов гена *TCF7L2* rs7903146 на результаты терапии сульфонилмочевиной при диабете 2 типа является исследование GoDARTs было [93]. При оценке результатов лечения 4469 пациентов, было выявлено, что у носителей генотипа ТТ вероятность ранней неэффективности сульфонилмочевины была почти в два раза выше, чем у пациентов с генотипом СС. Однако количественные эффекты лечения производными сульфонилмочевины на параметры гликемического контроля в исследовании GoDARTs не изучались. В нашем же исследовании мы приблизились к количественной оценке взаимосвязи генотипа и результатов комбинированного лечения метформином и сульфонилмочевиной.

Результаты нашего исследования согласуются также с результатами исследования Z. Schroner, 2011, в котором авторы указывают на значительную разницу в уровне относительного снижения концентрации глюкозы в крови в течение длительного (6 мес) наблюдения в ответ на прием сульфонилмочевины среди пациентов, имеющих разный генотип [30]. Следует отметить, что авторы статьи изучали, также как и в нашем исследовании эффект комбинированной терапии метформином и сульфонилмочевинной. Но, к сожалению, в нашем исследовании мы не проводили оценку отсроченных результатов во 2 группе виду малого количества пациентов (набрано 8 пациентов, из которых только 3 имели генотип СТ/ТТ), оценка эффектов сульфонилмочевины проводилась в коротком промежутке времени во время госпитализации. За данный период наблюдения, как уже было отмечено, носители Т-аллели имели тенденцию к снижению эффективности сахароснижающей терапии. Также следует отметить, что в вышеуказанном исследовании, а также в других исследованиях, где проводили подобную оценку эффектов производных сульфонилмочевины, в отличие от нашего исследования не применяли диетотерапию в качестве одного из компонентов комплексного лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа, включенных в исследование. Диетотерапия показала крайнюю эффективность, что отражается в изменениях массы и показателей состава тела, также она, вероятно, повлияла на результаты лечения, и поэтому мы не исключаем, что разница в эффектах генотипа на гликемический контроль при приеме сульфонилмочевины мог быть «сглажен» именно эффектами диетотерапии, и снижение отрицательного влияния генотипа было компенсировано положительным эффектом контролируемой диеты.

В исследовании A. Holstein, 2011 Т-аллель ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* был выделен как единственный независимый предиктор неэффективности лечения сульфонилмочевинной (ОШ 1,57, $p = 0,057$). В вышеупомянутых исследованиях частота неэффективности лечения сульфонилмочевинной варьирует и достигает 57% среди гетерозигот СТ и на 100% выше у гомозигот ТТ [2].

По данным исследований R.A. DeFronzo адекватный ответ на терапию производными суфонилмочевины не развивается у 10–20% пациентов, в то же время у части пациентов с СД 2 может развиваться гипогликемия в ответ на лечение данными препаратами [25, 45]. В нашем исследовании эпизодов гипогликемии как среди носителей Т аллели, так и генотипа CC/GG rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* не было. Также не было обнаружено зависимости развития эпизодов гипогликемии в ответ на терапию производными сульфонилмочевины с ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* в исследовании G. Rigia [79].

Таким образом, учитывая результаты нашего исследования, подтверждающие данные других исследователей, персонализированный медицинский подход основанный на адаптации терапии сульфонилмочевойной пациентов с СД 2 типа в соответствии с их генотипами *TCF7L2* может обеспечить оптимальную эффективность лечения. Применение же данного подхода совместно с диетотерапией способно, в том числе усилить эффективность терапии даже среди пациентов, у которых риск ее неэффективности выше.

Учитывая общность мишени воздействия сульфонилмочевины и препаратов инкретинового ряда, а именно функцию β -клеток, можно смело предположить снижение эффективности терапии инкретинами среди носителей Т-аллеля ОНП rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L*. В нашем исследовании мы подтвердили эту гипотезу, наблюдение за пациентами в течение времени госпитализации показало, что в среднем снижение уровня гликемии у носителей Т-аллели составляло $8,7 \pm 2,5\%$ и было значительно меньше, чем у пациентов с CC генотипом ОНП rs7903146 $32,1 \pm 5,2\%$ ($p = 0,0001$). Это указывает, что у носителей Т-аллеля риска есть нарушение функционирования инкретиновой системы, что выражается в неадекватном ответе на введение экзогенного аналога ГПП-1, или при блокировании фермента ДПП-4. Относительное снижение инкретинового ответа на глюкозу было продемонстрировано в том числе у здоровых взрослых, несущих аллель риска диабета для варианта rs7903146 гена *TCF7L* [54, 83, 87].

На сегодняшний день влияние вариантов гена *TCF7L2* на функционирование инкретиновой системы хорошо изучено. Данные исследования

указывают на связь между генотипом *TCF7L2* и эффектом инкретина, который обусловлен скорее резистентностью к инкретину, чем снижением секреции инкретина у носителей Т-аллеля риска [62, 64].

Так в исследовании V. Lyssenko, выявлено снижение инкретинового ответа на 20% среди пациентов носителей Т-аллеля риска rs7903146 с гипергликемией [55]. В то же время при проведенном поиске по литературным данным на данный момент имеется только одно исследование, в котором авторы оценивали эффекты препаратов, действующих на инкретиновую систему, а именно ингибитора ДПП-4, линаглиптина. У гомозигот СС наблюдалось среднее снижение HbA1c на 0,82%, в группе СТ – на 0,77%, тогда как у гомозигот ТТ наблюдалось среднее снижение уровня HbA1c на 0,57%. Разница между гомозиготными группами СС и ТТ была значимой ($p = 0,018$). Таким образом наше исследование является первым, изучившим ответ носителей ОНП rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2*, страдающих СД 2 типа, на результаты комбинированного лечения аналогами ГПП-1, метформином и диетотерапии. Как уже упоминалось ранее в нашем исследовании комбинированная терапия была эффективна в обеих подгруппах, сформированных по носительству Т-аллели ОНП rs7903146 *TCF7L2*, целевой концентрации глюкозы в плазме на моменты выписки достигли 92,9% пациентов носителей СС генотипа, 81,8% пациентов носителей Т-аллеля, однако при оценке нормализованного снижения гликемии по начальной концентрации глюкозы в плазме был обнаружен менее выраженный ответ на терапию среди носителей Т-аллеля, только у половины пациентов снижение уровня гликемии превышало 5% от исходной, что значительно меньше чем среди носителей Т-аллеля.

Получаемая под присмотром медицинского персонала диетотерапия во время госпитализации позволяла обеспечить дополнительный гипогликемический эффект, что могло «сгладить» неадекватный ответ носителей Т-аллеля на инкретиновую терапию. При оценке отсроченного эффекта, усугубления заболевания и ухудшения показателей гликемии не было обнаружено среди пациентов, получавших инкретины, но также не было значительного улучшения этих показателей, в среднем они не отличались на начало 1 и начало 2

госпитализации. В обеих подгруппах отмечалась тенденция к ухудшению показателей как концентрации глюкозы в плазме, так и концентрации гликированного гемоглобина, что может говорить о значении диетотерапии для таких пациентов в комплексном лечении СД 2 типа. К сожалению, дизайн исследования не подразумевал сравнение групп, получающих диетотерапию и без таковой на фоне лечения.

3.4 Оценка эффективности тройной комбинированной сахароснижающей терапии в комбинации с низкокалорийной диетой

В четвертую группу включены пациенты, получавшие тройную комбинированную терапию метформином в дозе 2000 мг/сут, одним из препаратов, улучшающих секрецию инсулина (аналоги сульфонилмочевины – гликлазид 30/60 мг/сут, агонисты ГПП-1 – дулаглутид в дозе 1,5 мг п/к 1 раз в неделю или лираглутид в дозе 1,2 мг п/к в суки, или саксаглиптин в дозе 5 мг/сут внутрь, или ингибитор ДПП-4 вилдаглиптин в дозе 100 мг/сут), а также селективный обратимый ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) дапаглифлозин в дозировке 10 мг/сут или эмпаглифлозин в дозировке 25 мг/сут (таблица 2).

Всего в 4 группу было включено 46 пациентов, 33 пациента получали НКД, 9 человек получали НБД-с (результаты их лечения будут описаны в соответствующем разделе). Среди них 27 женщин и 6 мужчин. 18 пациентов (54,5%) были носителями СС генотипа, 15 пациентов (45,5%) были носителями Т-аллели. Длительность СД среди носителей Т-аллели была выше и составляла $10,7 \pm 4,2$ года, среди носителей СС генотипа $5,7 \pm 5,1$ лет. Данный факт можно объяснить тем, что информация о длительности СД собирается со слов пациента, который в силу ряда причин не может достоверно указать на дату установления диагноза СД, а также тем, что у пациентов, носителей Т-аллеля ввиду значимого снижения функции β -клеток поджелудочной железы развитие СД наступает

раньше при прочих одинаковых условиях и они вынуждены обращаться за помощью раньше, чем носители СС генотипа, что указывает на более длительный анамнез.

Подавляющее большинство пациентов в 4 группе имели ожирение 4 степени ($n = 21$), из них морбидное ожирение имели 13 пациентов. Большинство пациентов имели клинически значимые ангиопатии, у 21 пациента имелись признаки ИБС, 30 пациентов имели артериальную гипертонию, (САД $138 \pm 12,1$ мм рт ст, ДАД $81 \pm 5,3$ мм рт ст), 23 пациента имели ХБП II стадии, 6 пациентов ХБП III стадии.

Антропометрические данные среди носителей СС генотипа и Т-аллеля ОНП rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2*, а также энерготраты покоя значимо не отличались (таблица 22).

Таблица 22 – Клиническая характеристика и исходные показатели углеводного обмена у пациентов 4 группы в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* ($M \pm \sigma$)

Метформин+инкретины+SGLT	Показатель	ОНП rs7903146			ОНП rs12255372		
		генотип СС	СТ/ТТ	<i>p</i>	генотип GG	GT/ТТ	<i>p</i>
	Возраст, лет	59,1 $\pm$ 7,2	60,1 $\pm$ 7,4	0,735	58,3 $\pm$ 7,3	61,2 $\pm$ 7,0	0,805
	Длительность СД, лет	5,7 $\pm$ 5,1	10,7 $\pm$ 4,2	0,182	6,4 $\pm$ 5,0	9,5 $\pm$ 5,1	0,151
	ИМТ 1, кг/м ²	45,0 $\pm$ 8,1	42,0 $\pm$ 7,5	0,438	44,4 $\pm$ 7,7	42,6 $\pm$ 8,1	0,7335
	ИТБ	1,0 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,1	0,968	1,0 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,1	0,779
	Энерготраты покоя, ккал/сут	1764,5 $\pm$ 163,2	1613,0 $\pm$ 140,6	0,096	1740,8 $\pm$ 173,2	1614,5 $\pm$ 123,4	0,140
	Глюкоза в плазме 1, ммоль/л	7,9 $\pm$ 1,7	8,1 $\pm$ 2,3	0,891	7,8 $\pm$ 1,8	8,4 $\pm$ 2,2	0,331
	Глюкоза натощак 1, ммоль/л	8,1 $\pm$ 1,9	8,7 $\pm$ 2,0	0,487	8,0 $\pm$ 1,9	8,8 $\pm$ 2,0	0,688
	ППГК1, ммоль/л	8,0 $\pm$ 1,4	8,5 $\pm$ 2,4	0,925	8,0 $\pm$ 1,4	8,6 $\pm$ 2,4	0,688
	НОМА-IR1	6,0 $\pm$ 5,8	2,0 $\pm$ 2,1	0,002	6,1 $\pm$ 5,5	1,7 $\pm$ 2,1	0,005
	НОМА-B1	95,5 $\pm$ 88,6	34,2 $\pm$ 47,8	0,05	102,6 $\pm$ 84,4	19,7 $\pm$ 29,6	0,002
	HbA1c, %	6,9 $\pm$ 1,1	7,2 $\pm$ 1,4	0,549	6,8 $\pm$ 1,1	7,3 $\pm$ 1,4	0,236

Уровень гликированного гемоглобина составил $6,9 \pm 1,1\%$ среди носителей СС генотипа, он значимо не отличался от такого среди носителей Т-аллеля – $7,1 \pm 1,4\%$ ($p = 0,705$). В то же время отмечалась значительная разница в концентрации инсулина у пациентов с разными генотипами (Т-аллель – $9,1 \pm 5,6$ мкМЕ/л, $23,8 \pm 14,5$ мкМЕ/л у носителей СС генотипа, $p = 0,01$), что подтверждает выраженное снижение функции β -клеток поджелудочной железы, индекс НОМА- β был также значительно ниже среди носителей Т-аллели $34,2 \pm 47,8$ ($p = 0,05$).

На момент госпитализации отмечалось значимое превышение нормальной концентрации глюкозы в крови в обеих подгруппах средний уровень составлял $7,9 \pm 1,7$ ммоль/л в подгруппе носителей СС генотипа, $8,1 \pm 2,3$ ммоль/л в подгруппе носителей Т-аллеля (таблица 22).

Статистически значимых различий в содержании общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ и других биохимических показателей в сыворотке крови у носителей различных генотипов ОНП rs7903146 и ОНП rs12255372 гена *TCF7L2* до начала лечения не выявлено (таблица 23).

Таблица 23 – Биохимические показатели метаболизма у пациентов 4 группы в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* на фоне лечения за время госпитализации ($M \pm \sigma$)

Группа 4	Показатель	ОНП rs7903146			ОНП rs1225537		
		СС генотип	СТ/ТТ	p	GG генотип	GT/ТТ	p
	ХО, ммоль/л	$5,1 \pm 1,4$	$4,4 \pm 1,0$	0,1448	$5,1 \pm 1,4$	$4,3 \pm 1,0$	0,122
	ЛПВП, ммоль/л	$1,2 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,2$	0,5033	$1,2 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,3$	0,675
	ЛПНП, ммоль/л	$3,5 \pm 1,2$	$2,9 \pm 0,8$	0,0930	$3,5 \pm 1,2$	$2,9 \pm 0,9$	0,105
	ТГ, ммоль/л	$2,3 \pm 1,0$	$2,3 \pm 1,1$	0,9567	$2,5 \pm 0,9$	$2,2 \pm 1,1$	0,362
	Креатинин, ммоль/л	$76,7 \pm 22,6$	$66,0 \pm 9,5$	0,3592	$75,8 \pm 24,0$	$68,0 \pm 10,8$	0,735
	Сниж. ХО, ммоль/л	$3,7 \pm 2,3$	$3,0 \pm 2,1$	0,4361	$3,4 \pm 2,5$	$3,5 \pm 1,8$	0,817
	Сниж. ЛПВП, ммоль/л	$0,8 \pm 0,6$	$0,8 \pm 0,5$	0,7038	$0,8 \pm 0,6$	$0,9 \pm 0,5$	0,788
	Сниж. ЛПНП, ммоль/л	$2,8 \pm 1,7$	$2,0 \pm 1,4$	0,1453	$2,5 \pm 2,0$	$2,4 \pm 1,0$	0,820
	Сниж. ТГ, ммоль/л	$1,8 \pm 1,1$	$1,9 \pm 1,2$	0,8197	$1,7 \pm 1,2$	$2,1 \pm 1,2$	0,687

Антропометрия и состав тела

При оценке антропометрических показателей у пациентов 4 группы за период госпитализации и соблюдения диеты (НКД) отмечено значимое снижение массы тела пациентов до 4% от исходной ($p = 0,047$), при этом отмечалась более выраженная потеря массы среди носителей генотипа GG ОНП rs12255372 $4,0 \pm 1,1\%$ против $3,0 \pm 1,3\%$ среди носителей Т-аллеля ($p = 0,0392$). Значимых различий в изменении показателя отношения окружность талии/окружность бедер (ИТБ) между носителями различных генотипов ОНП rs7903146 и rs12255372 также обнаружено не было (таблица 22).

Снижение массы тела на фоне НКД происходило за счет потери жировой массы тела (в том числе подкожной жировой клетчатки, висцерального жира), общей воды организма (ОВО), потери мышечной массы тела. При этом потеря жировой массы составляла в среднем на 6,8%, соответственно, среди носителей Т-аллеля, 4,9%, соответственно, среди носителей генотипа CC ($p = 0,571$). Значимой потери мышечной масс среди носителей Т-аллеля не было выявлено, в то время как среди носителей С генотипа отмечали значительную потерю мышечной массы, достигавшей 3,8% (таблица 24).

Таблица 24 – Изменение антропометрических показателей, показателей состава тела у пациентов 4 группы в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* на фоне лечения за время госпитализации ($M \pm \sigma$)

	Показатель	ОНП rs7903146			ОНП rs1225537		
		генотип CC	CT/TT	p	генотип GG	GT/TT	p
Группа 4	Снижение массы тела, %	$3,8 \pm 1,2$	$3,3 \pm 1,4$	0,211	$4,0 \pm 1,1$	$3,0 \pm 1,3$	0,039
	Снижение мышечной массы, %	$3,0 \pm 3,8$	$-0,2 \pm 5,9$	0,392	$3,1 \pm 3,1$	$-6,9 \pm 5,1$	0,25
	Снижение жировой массы, %	$4,9 \pm 4,9$	$6,8 \pm 4,3$	0,571	$4,8 \pm 4,1$	$11,2 \pm 4,1$	0,50
	Снижение подкожной жировой ткани, %	$2,0 \pm 3,8$	$4,0 \pm 5,9$	0,7857	$1,6 \pm 3,2$	$10,8 \pm 6,7$	0,25
	Снижение массы висцеральной жировой ткани, %	$0,6 \pm 3,6$	$1,9 \pm 3,7$	0,5714	$0,4 \pm 3,0$	$6,1 \pm 7,1$	0,25
	Снижение общей воды организма, %	$19,6 \pm 39,5$	$0,8 \pm 5,9$	0,5476	$15,8 \pm 34,1$	$-5,9 \pm 6,7$	0,22

Гликемический контроль

На фоне проводимой комбинированной терапии ответили на терапию 15 из 18 носителей СС генотипа и 12 из 15 носителей Т-аллеля, удалось достичь уверенного контроля показателей гликемии в группе (концентрация глюкозы в плазме на момент выписки): СС генотип – $6,3 \pm 1,0$ ммоль/л, носители Т-аллели $6,4 \pm 1,5$ ммоль/л. Целевого значения концентрации глюкозы в плазме крови менее 7 ммоль/л удалось добиться у 14 (77,7%) из 18 носителей СС генотипа, среди носителей Т-аллеля 4 (26,6%) пациентов не достигли целевого уровня глюкозы.

Носители Т-аллеля среди пациентов 4 группы, получавших метформин, инкретины, и SGLT-2 в комбинацией с НКД также отвечали на терапию как и носители СС генотипа. Относительное снижение глюкозы значимо не различалось в группах и достигало 19% ($p = 0,987$) (таблица 25). Таким образом, снижение эффекта терапии, стимулирующей выброс инсулина, у носителей Т-аллеля, который мы наблюдали в 3 группе, был компенсирован гипогликемическим эффектом SGLT и диетотерапией.

Таблица 25 – Изменение углеводного обмена у пациентов 4 группы в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* на фоне лечения за время госпитализации ($M \pm \sigma$)

Показатель	ОНП rs7903146			ОНП rs1225537		
	СС генотип	Т-аллель	<i>p</i>	GG генотип	GT/TT	<i>p</i>
Целевая концентрация глюкозы < 7 ммоль/л	77,8%	73,3%	1,000	21,1%	28,6%	0,6951
Ответ на лечение	83,3%	73,3%	0,6741	21,1%	21,4%	1,0000
Целевая концентрация ГКН < 7 ммоль/л	61,1%	53,3%	0,7325	63,2%	50,0%	0,4969
Снижение глюкозы в плазме, ммоль/л	$1,5 \pm 1,4$	$1,6 \pm 1,5$	1,0000	$1,4 \pm 1,4$	$1,7 \pm 1,5$	0,8985
Относительное снижение глюкозы в плазме, %	$16,9 \pm 15,1$	$17,8 \pm 15,8$	0,8445	$16,7 \pm 16,1$	$18,1 \pm 14,4$	0,9000
Относительное снижение ГКН, %	$11,2 \pm 22,7$	$17,3 \pm 16,1$	0,6816	$12,4 \pm 23,3$	$16,0 \pm 14,5$	0,9285
Концентрация инсулина мкМЕ/л	$22,6 \pm 14,7$	$9,0 \pm 5,3$	0,0041	$21,3 \pm 14,1$	$8,0 \pm 5,2$	0,0019

Отсроченные результаты

Под длительным наблюдением находилось 17 пациентов, получавших терапию метформином, инкретинами и и-SGLT-2. Средняя продолжительность наблюдения также составила 8 ± 3 мес. При анализе фактического питания за период наблюдения у большинства пациентов (90%) было выявлено избыточное потребление насыщенных жиров, холестерина, добавленного сахара и недостаточное потребление пищевых волокон, полиненасыщенных жирных кислот семейства ω -3. Полученные данные также подтверждаются изменением биохимических показателей: общего ХС. Концентрация общего ХС не отличалась значимо при первой и второй госпитализации ($5,1 \pm 1,5$ ммоль/л и $4,3 \pm 1,2$ ммоль/л, $p = 0,199$), таким образом, большинство пациентов не придерживались рекомендованной диеты между госпитализациями, что позволяет оценить влияние терапии на результаты гликемического контроля без диетической поддержки.

Анализ изменения антропометрических данных не выявил значимого снижения ИМТ в течение периода наблюдения, средний показатель ИМТ не отличался на момент начала 1 и 2 госпитализации составил $42,7 \pm 6,1$ кг/м² и $42,2 \pm 6,2$ кг/м². Абсолютное снижение ИМТ среди носителей СС генотипа и Т-аллели значимо не отличалось $0,83 \pm 0,77$ кг/м² и $0,16 \pm 0,55$ кг/м² ($p = 0,55$)

При анализе изменений данных гликемического контроля, выявлено, что среднее значение гликемии натощак не отличалось значимо на момент первой и второй госпитализации и составило $7,8 \pm 1,8$ ммоль/л и $7,65 \pm 2,3$ ммоль/л ($p = 0,817$). При сравнении степени относительного снижения уровня гликемии между носителями различных генотипов ОНП rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* было выявлено, что в среднем снижение уровня глюкозы в плазме среди носителей СС генотипа составило $11,2 \pm 17,5\%$ (таблица 15), среди носителей Т-аллели отмечалась тенденция к увеличению показателей концентрации глюкозы в плазме на $11,6 \pm 29,1\%$ ($p=0,64$), при оценке по носительству генотипа GG ОНП rs1225537 гена *TCF7L2*, было выявлено что носители Т-аллеля имели тенденцию худшему контролю гликемии, что выражалось в повышении концентрации глюкозы в среднем на 11 % от уровня первой госпитализации при сравнении с носители СС

генотипа (таблица 26). У носителей генотипа СС изменение уровня гликированного гемоглобина на фоне проводимой терапии в течение длительного периода наблюдения по сравнению с носителями Т-аллели статистически не отличалось и в среднем увеличилось на 2,8 % ($p = 0,153$).

Таблица 26 – Абсолютные и относительные изменения ИМТ и показателей гликемического контроля пациентов с различными генотипами ОНП rs7903146 и ОНП rs1225537 гена *TCF7L2* 4 группы в течение 7-месячного периода наблюдения ($M \pm \sigma$)

Показатель	ОНП rs7903146			ОНП rs1225537		
	СС	СТ/ТТ	p	GG	GT/ТТ	p
ИМТ 1 госпитализация, кг/м ²	44,3±6,14	41,1±5,8	0,288	43,7±6,3	41,8±6,1	0,551
ИМТ 2 госпитализация, кг/м ²	43,4±6,7	40,8±5,6	0,414	41,9±6,7	41,8±6,1	0,815
Снижение ИМТ, кг/м ²	0,83±2,3	0,16±1,5	0,502	1,1±2,3	0,4±1,5	0,516
Относительное снижение глюкозы, %	11,2±17,5	-11,6±29,1	0,064	13,8±16,8	-11,3±17,8	0,036
Относительное снижение HbA1c, %	-1,0±4,3	-4,8±6,4	0,168	-1,4±4,3	-4,1±6,6	0,356
HbA1c 2, %	6,4±0,7	7,5±1,4	0,101	6,4±0,7	7,5±1,4	0,101
HbA1c 2, %	6,3±0,4	7,9±1,6	0,0011	6,2±0,4	7,8±1,5	0,0007

В данную группу были включены пациенты с некомпенсированным СД 2 типа, средний уровень гликированного гемоглобина на момент госпитализации был выше 7% ($7,1 \pm 1,4\%$). За время терапии на момент выписки целевого значения гликемии достигли 73,3% носителей Т-аллели и 83,3% носителей СС генотипа (таблица 25), снижение глюкозы в подгруппах по генотипу составило в среднем 1,5% и 1,6%, статистической разницы между подгруппами не было ($p = 0,844$). У пациентов носителей Т-аллеля отмечалось значительное более низкая концентрация инсулина по сравнению с носителями СС генотипа, что говорило о функциональном дефекте секреторной функции β -клеток и нарушения инкретинового ответа, о котором мы писали в предыдущем разделе. Эффекты инкретинов, назначаемых таким пациентам в рамках комбинированной терапии могут быть снижены, что требует пересмотра подхода

к назначению данных препаратов, носителям Т-аллеля риска. Как показало наше исследование в отличие от пациентов из 3 группы, в 4 группе как носители СС генотипа, так и носители Т-аллели хуже реагировали на терапию, однако к большей части случаев удалось добиться достаточного ответа при комплексном лечении, что нельзя сказать о группе пациентов, которых наблюдали в течение нескольких месяцев, в течение которых отмечали крайне низкую приверженность диете. При этом в подгруппе носителей Т-аллели отмечали рост концентрации гликированного гемоглобина в среднем на 4,8%, что говорит о низкой эффективности терапии в отсутствии диетотерапии, в то время как среди носителей СС генотипа разница в концентрациях гликированного гемоглобина не была значительной. В литературе нет указаний на наличие взаимосвязи ОНП rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* и эффектов терапии селективным обратимым ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, поэтому можно говорить, что наблюдаемые изменения не были вызваны неэффективностью данного препарата.

3.5 Оценка влияния диетотерапии в зависимости от полиморфизма гена *TCF7L2*

Основное влияние диетотерапии направлено как на нормализацию гликемического контроля, так и преодоления инсулинорезистентности путем снижения жировой массы тела. Одной из задач исследования была оценка влияния полиморфизмов гена *TCF7L2* на результаты комплексного лечения сахарного диабета 2 типа, в том числе различных вариантов диетотерапии. Для оценки эффектов полиморфизма гена *TCF7L2* на результаты диеты проводили оценку показателей гликемического контроля, массы тела, ОТ, ИМТ, показателей состава тела среди пациентов, получавших различные варианты диетотерапии.

Все пациенты во всех группах терапии получали тот или иной вариант стандартной диеты (НКД, ВБД-с, НБД-с).

Среди пациентов, включенных в исследование 22 пациента (12 женщин и 10 мужчин) получали ВБД-с вместо НКД. Противопоказанием к назначению ВБД-с было наличие хронической болезни почек (С3а, С3б стадии). Средняя длительность СД среди пациентов, получавших ВБД-с, составляла $7,7 \pm 6,2$ лет, что не отличалось значимо от группы, получавшей НКД – $6,8 \pm 5,4$ лет ($p = 0,518$). ИМТ пациентов также значимо не отличался, составлял $45,3 \pm 10,6$ кг/м². Другие антропометрические показатели и исходные показатели гликемического контроля представлены в таблице 27 [5].

Таблица 27 – Основные показатели антропометрии, колориметрии, углеводного обмена у пациентов, получавших НКД и ВБД-с ($M \pm \sigma$)

Показатель	НКД (все типы лечения)		ВБД (все типы лечения)		<i>p</i>	
	генотип СС	СТ/ТТ	генотип СС	СТ/ТТ	С-С	Т-Т
Возраст, лет	$57,0 \pm 8,1$	$57,8 \pm 10,6$	$56,5 \pm 9,2$	$60,0 \pm 7,1$	0,846	0,553
Длительность СД, лет	$5,6 \pm 4,7$	$8,1 \pm 5,8$	$8,2 \pm 7,0$	$7,2 \pm 5,5$	0,221	0,662
ИМТ 1, кг/м ²	$44,3 \pm 7,5$	$42,9 \pm 8,7$	$48,3 \pm 9,3$	$41,7 \pm 11,5$	0,130	0,767
Окружность талии	$118 \pm 13,8$	$113,8 \pm 14,1$	$120 \pm 14,5$	$112 \pm 14,9,1$	-	-
Энерготраты покоя, ккал/сут	1806 ± 282	1699 ± 358	1966 ± 341	1847 ± 425	0,152	0,390
Глюкоза плазмы, ммоль/л	$7,2 \pm 2,0$	$6,8 \pm 1,9$	$6,6 \pm 1,1$	$7,1 \pm 2,6$	0,236	0,926
НОМА-IR1	$4,8 \pm 4,6$	$3,4 \pm 3,1$	$5,1 \pm 2,4$	$4,8 \pm 3,7$	0,377	0,269
НОМА-В1	$94,1 \pm 80,0$	$80,4 \pm 80,6$	$110,5 \pm 52,7$	$134,8 \pm 144,9$	0,28	0,289
НbA1c, %	$6,4 \pm 0,9$	$6,3 \pm 1,0$	$6,6 \pm 0,7$	$7,0 \pm 1,3$	0,451	0,032

Среди пациентов, получавших ВБД-с (без разделения на группы по типу медикаментозной терапии), ответ на лечение достигнут в большинстве случаев, только у 7 пациентов (31%) целевой уровень гликемии не был достигнут за время терапии, что не отличалось значимо от результатов в группе пациентов, получавших НКД. При этом при разделении пациентов на подгруппы по типу генотипа (СС и СТ/ТТ), а также на подгруппы по типу лечения и типу генотипа значимых различий также не обнаружено ($p > 0,05$ во всех случаях).

Целевых значений гликемии достигли 86% пациентов получавших НКД, при этом среднее относительное снижение концентрации глюкозы составило 14,7%, при этом в группе пациентов, получавших ВБД-с, в среднем снижение концентрации глюкозы было несколько меньше и составило 11,5%, хотя разница не была достоверна ($p = 0,17$), целевого уровня гликемии удалось достичь у 82% пациентов.

При оценке по генотипам, на ВБД-с также имелась тенденция меньшему относительному снижению гликемии как у носителей СС генотипа, так и Т-аллеля. В то же время это может быть объяснено более высоким содержанием углеводов по сравнению с НКД.

Показатели постпрандиальной гликемии также значительно улучшались на фоне проводимой диетотерапии, на момент поступления ППГК составляла $7,5 \pm 2,1$ ммоль/л и $7,4 \pm 2,2$ ммоль/л, соответственно. На момент окончания госпитализации ППГК снизился до $6,5 \pm 1,3$ и $6,6 \pm 1,4$ ммоль/л у пациентов получавших НКД и ВБД-с, соответственно.

Снижение массы тела у пациентов на НКД и ВБД-с было значимое. При этом относительное снижение массы тела было более выражено у пациентов, получавших НКД, и составляло $3,6 \pm 1,2\%$ ($p = 0,05$). Также отмечено, что потеря массы тела на ВБД-с среди носителей СС генотипа была менее выражена, чем у носителей Т-аллеля и составила $2,9 \pm 1,7\%$, в то же время при оценке снижений значений ИМТ выявлено, что изначально, носители Т-аллели (при совокупной оценке всех групп) имели меньший ИМТ по сравнению с ИМТ носителей СС генотипа, и при оценке относительного снижения ИМТ значимой разницы не выявлено, как при сравнении результатов различных диетотерапий, так и при сравнении по генотипам. Окружность талии значительно уменьшилась по итогам лечения на 3,5% от начального как среди носителей СС генотипа, так и среди носителей Т-аллеля на НКД, на ВБД-с уменьшение окружности талии также составило в среднем 3%, значимых отличий не обнаружено [5].

При оценке состава тела пациентов отмечено, что жировая масса пациентов, получавших ВБД-с изначально была выше при совокупной оценке групп, но при

оценке по группам лечения значимо в этих группах не отличалась. На фоне ВБД-с отмечено снижение жировой массы на $2,6 \pm 2,3\%$, при этом снижение на НКД составляло $5,2 \pm 3,5\%$ ($p = 0,071$), при оценке по генотипам в то же время снижение жировой массы носителями Т-аллели было сопоставимо с носителями СС генотипа и составило $2,3 \pm 2,3\%$ против $2,7 \pm 2,4\%$ на ВБД-с. По сравнению с НКД, на ВБД-с отмечалось более слабое снижение жировой массы среди носителей СС генотипа. Носители СС генотипа на ВБД-с теряли мышечную массу менее выражено, по сравнению с НКД, также была отмечена значительно большая потеря мышечной массы носителями Т-аллели при сравнении с носителями СС генотипа на ВБД-с. Также следует отметить, подобная тенденция обнаруживалась при группировке пациентов по виду терапии (таблица 28) [5].

Таблица 28 – Основные показатели состава тела пациентов, получающих НКД и ВБД-с до начала и по окончании терапии ($M \pm \sigma$).

Показатель	НКД (все типы лечения)		ВБД-с (все типы лечения)		<i>p</i>		
	генотип СС	СТ/ТТ	генотип СС	СТ/ТТ	С-С	Т-Т	С-Т
Снижение массы тела, %	$3,6 \pm 1,1$	$3,6 \pm 1,4$	$2,9 \pm 1,7$	$3,4 \pm 1,1$	0,033	0,762	0,515
Снижение индекса массы тела, %	$3,5 \pm 1,2$	$3,5 \pm 1,4$	$3,5 \pm 1,8$	$3,6 \pm 2,7$	0,109	0,867	0,638
Снижение мышечной массы, %	$3,2 \pm 2,8$	$3,2 \pm 2,0$	0,7 $\pm$ 2,9	3,2 $\pm$ 1,3	0,008	0,998	0,029
Снижение жировой массы, %	$4,6 \pm 2,4$	$4,5 \pm 3,4$	$2,7 \pm 2,4$	$2,3 \pm 2,3$	0,038	0,178	0,733
Снижение подкожной жировой ткани, %	$1,2 \pm 2,7$	$2,5 \pm 4,6$	1,7 $\pm$ 2,5	-0,4 $\pm$ 1,5	0,555	0,179	0,045
Снижение массы висцеральной жировой ткани, %	$2,5 \pm 2,8$	$2,5 \pm 3,4$	$2,7 \pm 3,8$	$0,7 \pm 2,7$	0,908	0,296	0,329
Снижение общей воды организма, %	$6,5 \pm 17,5$	$2,8 \pm 3,8$	$2,7 \pm 7,3$	$3,3 \pm 1,7$	0,687	0,823	0,867
Окружность талии 1, см	118 ± 10	114 ± 12	119 ± 14	113 ± 15	0,687	0,756	-
Окружность талии 2, см	114 ± 9	110 ± 10	116 ± 14	109 ± 14	0,765	0,871	-

Всего 11 пациентов получали низкобелковую диету с исключением простых углеводов (НБД-с), из них 9 женщин и 2 мужчин в возрасте от 58 до 72 лет. Данные пациенты получали этот вид терапии в связи с наличием ХБП стадии С3А

и СЗб. Средняя длительность СД в группе составляла $16,1 \pm 7,7$ лет, что значительно превосходило этот показатель для пациентов, получавших НКД ($7,9 \pm 5,4$ лет) из 4 группы пациентов. Изначальный показатель ИМТ значимо не отличался между пациентами, находившимися на НКД и НБД-с, и составлял $43,6 \pm 7,6$ и $39,1 \pm 6,7$ г/м² ($p = 0,101$). Другие антропометрические показатели и исходные показатели гликемического контроля представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Основные показатели антропометрии, колориметрии, углеводного обмена у пациентов, получавших НКД и НБД-с ($M \pm \sigma$)

Показатель	НКД (все типы лечения)		НБД-с (все типы лечения)		<i>p</i>	
	генотип СС	СТ/ТТ	генотип СС	СТ/ТТ	С-С	Т-Т
Возраст, лет	$57,0 \pm 8,1$	$57,8 \pm 10,6$	$56,5 \pm 9,2$	$60,0 \pm 7,1$	0,846	0,553
Длительность СД, лет	$5,6 \pm 4,7$	$8,1 \pm 5,8$	$8,2 \pm 7,0$	$7,2 \pm 5,5$	0,221	0,662
ИМТ 1, кг/м ²	$44,3 \pm 7,5$	$42,9 \pm 8,7$	$48,3 \pm 9,3$	$41,7 \pm 11,5$	0,130	0,767
Окружность талии	$118 \pm 13,8$	$113,8 \pm 14,1$	$120 \pm 14,5$	$112 \pm 14,9,1$		
Энерготраты покоя, ккал/сут	1806 ± 282	1699 ± 358	1966 ± 341	1847 ± 425	0,152	0,390
Глюкоза плазмы, ммоль/л	$7,2 \pm 2,0$	$6,8 \pm 1,9$	$6,6 \pm 1,1$	$7,1 \pm 2,6$	0,236	0,926
НОМА-IR1	$4,8 \pm 4,6$	$3,4 \pm 3,1$	$5,1 \pm 2,4$	$4,8 \pm 3,7$	0,377	0,269
НОМА-В1	$94,1 \pm 80,0$	$80,4 \pm 80,6$	$110,5 \pm 52,7$	$134,8 \pm 144,9$	0,28	0,289
НbA1c, %	$6,4 \pm 0,9$	$6,3 \pm 1,0$	$6,6 \pm 0,7$	$7,0 \pm 1,3$	0,451	0,032

Ответ на лечение в группе НБД-с был достигнут в 77,8% случаев ($n = 7$), что значимо не отличалось от группы пациентов, получавших НКД. Среднее снижение уровня глюкозы в плазме крови составило $13,5 \pm 9,9\%$ у пациентов получавших НБД-с и $17,3 \pm 15,2$ у пациентов, получавших НКД. Уровень ППГК на момент выписки также значимо не отличался в группах и составил 7 ± 1 ммоль/л. При оценке вышеперечисленных показателей с разделением пациентов по генотипам значимых различий между носителями СС/СС генотипа и Т-аллеля ОНП rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* выявлено не было.

Снижение массы тела у пациентов, получавших НБД-с составило $4,4 \pm 2,0\%$, среди пациентов получавших НКД – $3,5 \pm 1,3\%$ в 4 группе. При оценке относительного снижения массы тела пациентов носителей Т-аллеля отмечали более выраженное снижение массы тела при НБД-с по сравнению с НКД ($4,9 \pm 1,8\%$, $p = 0,05$) (рисунок 15).

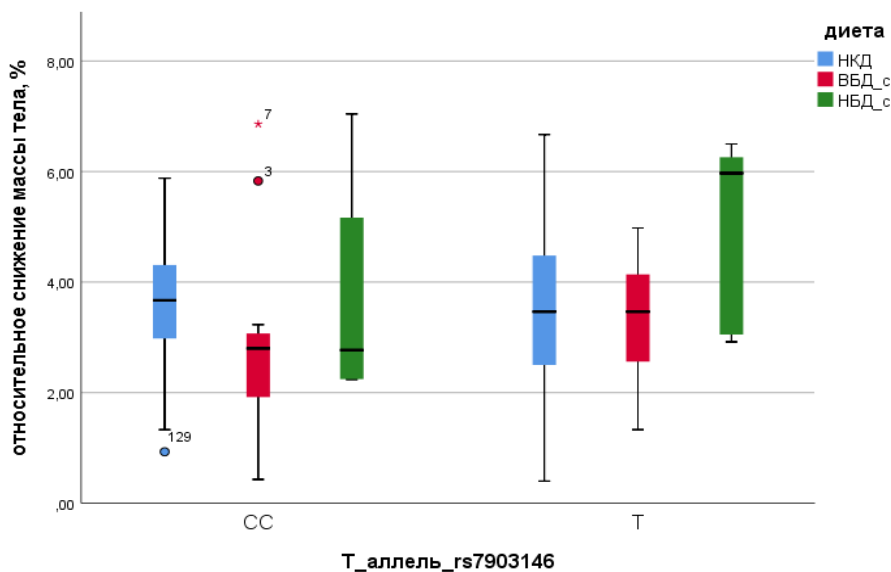


Рисунок 15 – Относительное снижение массы среди тела у носителей CC/GG генотипа и Т-аллеля ОНП rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* на фоне НКД, ВБД и НБД-с

Окружность талии уменьшалась у пациентов на НКД и НБД-с уменьшалась в среднем на 4 см, данные изменения значимо не отличались между носителями Т-аллеля и CC/GG генотипа ОНП rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2*.

При оценке состава тела пациентов отмечено, что жировая масса пациентов, получавших НБД-с и НКД изначально не отличалась. На фоне НБД-с отмечено снижение жировой массы на $7,6 \pm 3,3\%$, при этом снижение на НКД (4 группа) составляло $4,9 \pm 3,5\%$ ($p = 0,037$) при оценке по генотипам, в то же время снижение жировой массы носителями Т-аллели достигало $9,0 \pm 3,1\%$, носителями CC генотипа $5,8 \pm 2,9\%$ ($p = 0,158$) (таблица 30, рисунки 16, 17) [5].

Таблица 30 – Основные показатели состава тела пациентов, получающих НКД и НБД-с до начала и по окончании терапии ($M \pm \sigma$)

Показатель	НКД (все типы лечения)		НБД-с (все типы лечения)		<i>p</i>		
	генотип СС	СТ/ТТ	генотип СС	СТ/ТТ	С-С	Т-Т	С-Т
Снижение массы тела, %	3,6±1,1	3,6±1,4	3,7±2,3	4,9±1,8	0,949	0,050	0,391
Снижение индекса массы тела, %	3,5±1,2	3,5±1,4	3,8±2,4	5,0±2,0	0,116	0,098	0,034
Снижение мышечной массы, %	3,2±2,8	3,2±2,0	1,9±3,4	1,1±1,5	0,303	0,571	0,656
Снижение жировой массы, %	4,6±2,4	4,5±3,4	5,8±2,9	9,0±3,1	0,361	0,571	0,158
Снижение подкожной жировой ткани, %	1,2±2,7	2,5±4,6	1,5±1,4	3,3±2,3	0,713	0,785	0,265
Снижение массы висцеральной жировой ткани, %	2,5±2,8	2,5±3,4	0,1±2,6	0,8±3,4	0,241	0,303	0,798
Снижение общей воды организма, %	6,5±17,5	2,8±3,8	1,9±3,7	2,0±1,6	0,606	0,629	0,952
Окружность талии 1	120±13,1	114±14,2	113±13,1	108±7,9			
Окружность талии 2	116±12,5	110±13,3	109±8,5	105±4,6			

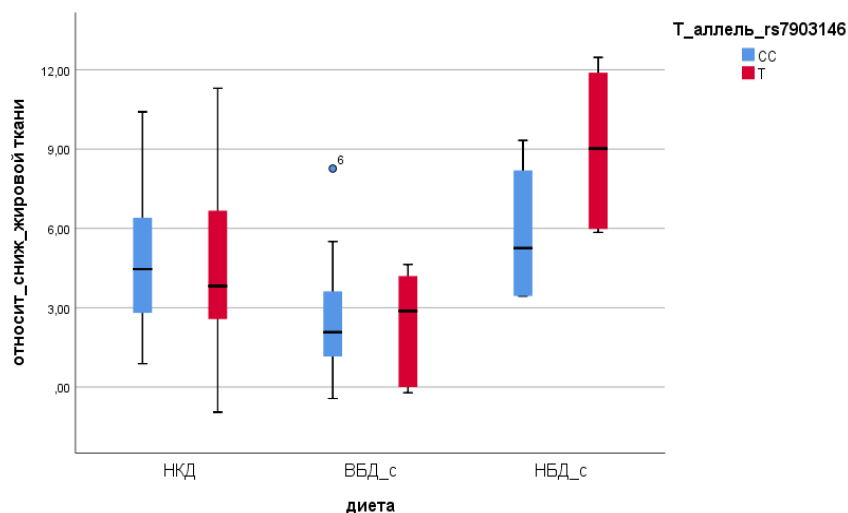


Рисунок 16 – Относительное снижение ЖМ у носителей СС/СС генотипа и Т-аллеля ОНП rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* на фоне НКД, ВБД и НБД-с

Таким образом, применение всех трех вариантов диет показало эффективность в снижении массы тела и жировой массы тела у пациентов с СД 2 типа. Вариант НКД способствовал наибольшему снижению массы тела в сравнении с ВБД-с и НБД-с, однако носители Т-аллеля ОНП rs7903146 и

rs1225537 гена *TCF7L2* снижали массу тела лучше на НБД-с в сравнении с другими вариантами диеты.

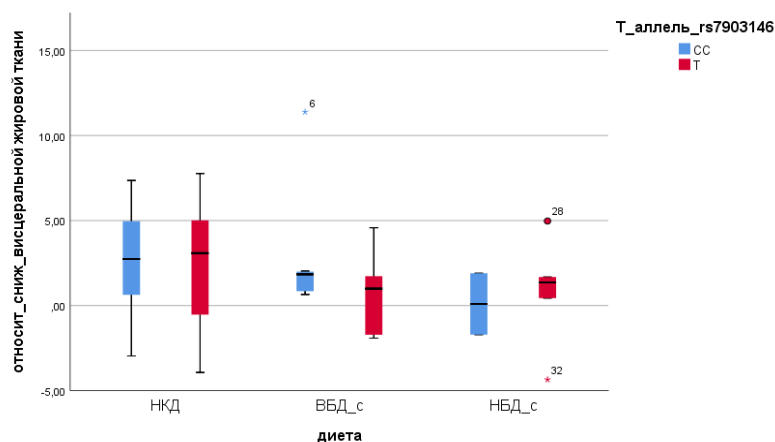


Рисунок 17 – Относительное снижение висцеральной жировой ткани у носителей CC/GG генотипа ОНП rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* на фоне НКД, ВБД и НБД-с

Применение НКД обуславливало наибольшую потерю жировой массы тела, при сравнении с высокобелковым вариантом диеты, однако потеря мышечной массы тела также была значительная, что является негативным фактором. Применение ВБД-с у носителей CC генотипа показало сравнительно меньшую потерю мышечной массы, чем применение НКД. Потеря мышечной массы у носителей Т-аллеля значимо не отличалась при применении различных вариантов диетотерапии (рисунок 18).

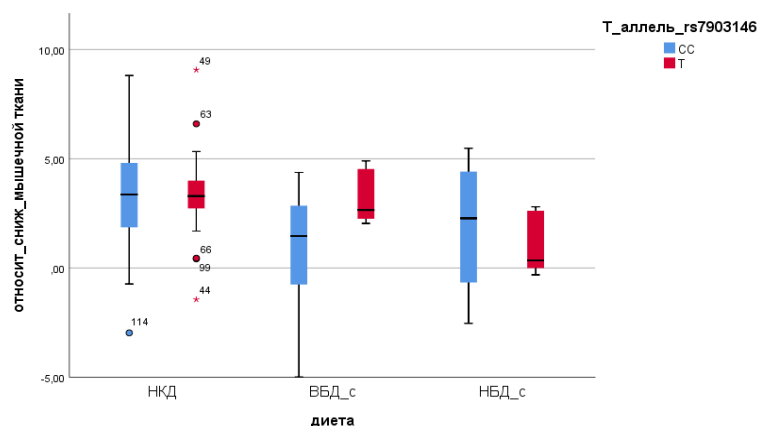


Рисунок 18 – Относительное снижение мышечной массы у носителей CC/GG генотипа ОНП rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* на фоне НКД, ВБД и НБД-с

Данную тенденцию изменения состава тела можно объяснить различиями в исходном уровне основного обмена между носителями СС генотипа и Т-аллеля, последние имели более низкий уровень основного обмена в сравнении с носителями СС генотипа (рисунок 6). Поэтому изокалорийные рационы способствуют более физиологическому снижению массы тела: максимальное сохранение мышечной массы и значительное снижение жировой массы, являющейся основным патогенетическим звеном в развитии инсулинорезистентности.

К сожалению, в литературе имеется ограниченное количество данных о влиянии генотипа ОНП rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* на эффекты стандартных диет. Одно из таких исследований проведено группой авторов из Германии. А. Haupt и соавт. провели исследование ответа носителей различного генотипа ОНП rs7903146 и rs1255372 гена *TCF7L2* на гипокалорийную диету в течение 24 месячного периода наблюдения. К сожалению, в описании статьи детали диетотерапии не указываются. Также не отражены показатели основного обмена участников исследования [36]. Участникам рекомендовали снижение веса не менее чем на 5%, снижению потребления калорий за счет жиров до 30% и увеличению потребления ПВ не менее чем до 15 г/1000 ккал. По результатам наблюдения было выявлено, что носители Т-аллели хуже снижали массу тела и жировую массу тела. Учитывая наши данные, что пациенты носители Т-аллели имели в среднем более низкие показатели основного обмена, можно предположить, что диета, назначенная пациентам была не гипокалорийной, как предполагали авторы, а изокалорийной для носителей Т-аллели, что и могло повлиять на степень снижения массы тела и жировой массы, как в нашем исследовании в случае НБД-с.

Наши исследования продемонстрировали наличие эффекта диетотерапии на показатели массы и состава тела у пациентов с различными генотипами ОНП rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2*, что обуславливает необходимость персонализации диетотерапии и, учитывая данные литературы, включение в рацион специализированных продуктов, содержащих ПНЖК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сахарный диабет является многофакторным хроническим заболеванием, распространенность в мире и, в частности, в Российской Федерации неуклонно растет, приводя к инвалидизации и смертности работоспособного населения ввиду высокой частоты кардиоваскулярных и других тяжелых осложнений. Помимо факторов внешней среды генетические факторы являются одними из предикторов развития сахарного диабета и более агрессивного течения заболевания. Развитие СД 2 типа ассоциируют с полиморфизмами генов *TCF7L2*, *PPARG*, *CAPN10*, *ABCC8*, *KCNJ11*, *HNF1A*, *PTPN1*, *HNF4A*, *PC-1 / ENPPI*, *GCK*, *IRS*, и *LMNA*. Полиморфизмы *TCF7L2* является наиболее изученным, при этом доказана их связь с развитием сахарного диабета 2 типа через влияние на функциональный резерв β -клеток, а также нарушения их чувствительности к инкретиновым стимулам. Учитывая эти данные о влиянии генотипа на патогенез СД 2 типа, можно предположить, наличие вариабельности в реакции пациентов на получаемую терапию, в первую очередь это касается препаратов, влияющих на секрецию инсулина β -клетками. К таким препаратам относят производные сульфонилмочевины и набирающие в последнюю декаду популярность агонисты ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4, которые также относятся к препаратам инкретинового ряда. Метформин, один из наиболее популярных препаратов, используемых в терапии СД 2 типа, не оказывает влияния на секрецию инсулина, однако имеются доказательства опосредованного влияния полиморфизмов гена *TCF7L2* и на его эффекты. Таким образом, практически все имеющиеся в нашем арсенале препараты могут иметь вариабельность своих эффектов в зависимости от генотипа пациента.

Как уже было сказано ранее, внешние факторы (факторы среды) оказывают значительное влияние на развитие СД 2 типа, и основным из них являются алиментарный фактор, и, соответственно, разбухающее на фоне погрешностей в диете ожирение. Наряду с лекарственной терапией, модификация образа жизни и снижение веса с помощью диетотерапии играет важную роль в лечении

СД 2 типа. На сегодняшний момент отсутствует оптимальная стратегия в диетотерапии таких пациентов, предпочтение отдается низкокалорийным диетам, что не является вполне физиологичным подходом. Исследования влияния генотипа на метаболизм показали, что генетические факторы изменяют эффекты приема многих нутриентов. Развитие персонализированного питания, основанного на индивидуальных потребностях и особенностях, в том числе генетических, позволит значительно улучшить нутритивный баланс, снижать вес, предотвращать негативные последствия ожирения, в том числе инсулинорезистентность и истощение функционального резерва β -клеток.

На данный момент отсутствуют рекомендации по диетической коррекции и проведению комбинированной сахароснижающей терапии метаболических нарушений у больных СД 2 типа, основанные на результатах генетических тестирований пациентов. Поэтому целью данной диссертационной работы стала разработка персонализированных подходов к лекарственной и диетической коррекции метаболических нарушений у больных СД 2 типа на основе результатов генетического тестирования пациентов на наличие полиморфизмов гена *TCF7L2*.

Для решения поставленных задач в нашем исследовании были ретроспективно проанализированы результаты комбинированной сахароснижающей терапии и диетотерапии 169 пациентов (124 женщины и 45 мужчин в возрасте от 22 до 81 года, средний возраст составил 58 ± 9 лет), госпитализированных в отделение болезней обмена веществ и диетотерапии с октября 2019 г. по ноябрь 2021 г. Все пациенты имели установленный диагноз СД 2 типа, в итоговую выборку после проверки критериев включения и исключения вошло 148 испытуемых, у 76 из которых проводили оценку отсроченных результатов терапии через 6-12 мес. при повторной госпитализации.

Были сформированы 4 группы пациентов в зависимости от получаемой в момент госпитализации и наблюдения лекарственной терапии. В 1 группу были включены пациенты, получавшие только метформин, во 2 группу – пациенты, которые получали метформин и производные сульфонилмочевины, в 3 группе

пациенты получали терапию метформином и инкретинами, в 4 группе – тройную терапию метформином, производными сульфонилмочевины или инкретинами и блокаторами натрий-глюкозного котранспортера 2 (ингибиторы SGLT-2).

Всем пациентам, включенным в исследование, в лаборатории демографии и эпидемиологии питания (зав. – к.т.н. Смирнова Е.А.) ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» был проведён молекулярно-генетический анализ носительства полиморфизмов rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2*. В настоящее время найдено 4 основных вида полиморфизма гена *TCF7L2*, ответственных за развитие СД 2 типа: полиморфизм rs7903146 (замена нуклеотида С на Т в позиции 114748339), полиморфизм rs7901695 (замена нуклеотида Т на С в позиции 114744078), полиморфизм rs12255372 (замена нуклеотида G на T в позиции 14798892), полиморфизм rs11196205 (замена нуклеотида G на C в позиции 114797037) [23, 66, 68, 91]. Таким образом, в нашем исследовании мы выделяли следующие генотипы – CC, CT, TT полиморфизма rs7903146, GG, GT и TT полиморфизма rs12255372. В результате проведенного анализа было выявлено, что частота встречаемости Т-аллели ОНП rs7903146 и rs12255372 значимо не различалась и составляла 45,9% и 44,6%, соответственно. Так как по результатам исследования генотипа пациентов подавляющее большинство носителей Т-аллели ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* были носителями Т-аллели ОНП rs12255372 гена *TCF7L2*, было принято решение в дальнейшем группировать пациентов исключительно по носительству Т-аллели ОНП rs7903146. Пациенты в каждой исследуемой группе были разделены на подгруппы – носители генотипа CC и носители Т-аллели (генотипы CT и TT) полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2*. Частота носительства CC, CT и TT полиморфизма rs7903146 у пациентов составляла в 1 группе 59,4%, 32,8%, 7,8%, соответственно, во 2 группе 53,8%, 30,7%, 15,5%, в 3 группе 43,5%, 34,8%, 21,7%, в 4 группе 52%, 24%, 24%, при этом значимой разницы встречаемости Т-аллели (CT и TT генотипы) выявлено не было. Также не было выявлено значимой разницы частоты встречаемости Т-аллели в группах rs12255372 гена *TCF7L2*.

В течение 1 и 2 госпитализации пациентам было проведено клиническое обследование пациентов, оценка антропометрических показателей и показателей состава тела, исследовались биохимические параметры в сыворотке крови, оценивались показатели энергообмена покоя, проведено комплексное обследование с использованием системы многоуровневой диагностики нарушений пищевого статуса и оценки риска развития алиментарно-зависимых заболеваний «Нутритест-ИП 3», оценка фактического питания.

Во время госпитализации все пациенты с СД 2 типа и сопутствующим ожирением на фоне стандартной сахароснижающей терапии получали один из трех вариантов диеты. 133 пациента получили НКД, в группу сравнения, получавшую вариант стандартной диеты с повышенным количеством белка (ВБДс), включили 22 пациентов, вариант стандартной диеты с пониженным количеством белка (НБДс) получали 11 пациентов. Следует отметить, что часть пациентов, получавших вариант стандартной диеты с пониженной калорийностью (НКД) были повторно госпитализированы, и при повторной госпитализации получали другой вариант диеты – НБДс или ВБДс.

В 1 группе пациентов, которые получали монотерапию метформином, на момент поступления статистических значимых различий не отмечалось в антропометрических показателях, энерготратах покоя, а также в уровне базальной гликемии, гликированного гемоглобина, показатели НОМА-IR и НОМА-В и других показателей у пациентов с различными генотипами ОНП rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2*. Во 2 группе также основные показатели значимо не отличались между носителями различных генотипов, однако, был выявлен более высокий уровень основного обмена у носителей СС генотипа в 3 группе ($p < 0,05$), также во 2 группе отмечалась статистическая тенденция к более высокому уровню основного метаболизма у носителей СС генотипа. В 3 группе (терапия инкретинами) отмечали снижение уровня инсулина в крови у носителей Т-аллеля ОНП rs7903146 ($9,1 \pm 3,0$ мкМЕ/мл против $16,9 \pm 12,2$ мкМЕ/мл у носителей СС генотипа, $p = 0,05$), что говорит о наличии функционального дефицита β -клеток. Это также подтверждается тенденцией к снижению индекса НОМА-В

($77,9 \pm 4,2$ против $122,2 \pm 73,3$ у носителей СС генотипа). В 4 группе также обнаруживали значительное снижение функционального резерва β -клеток среди носителей Т-аллеля ОНП rs7903146 и ОНП rs12255372 гена *TCF7L2* (Т-аллель – $9,1 \pm 5,6$ мкМЕ/л, $23,8 \pm 14,5$ мкМЕ/л у носителей СС генотипа, $p = 0,01$), при этом носители СС генотипа имели более высокие показатели НОМА-В и более высокие показатели НОМ-IR, разница при этом была статистически значима.

Таким образом, результаты нашего исследования говорят о снижении функционального резерва β -клеток, а также имеются признаки более агрессивного течения заболевания среди носителей Т-аллеля ОНП rs7903146 и ОНП rs12255372 гена *TCF7L2*. При этом имеются признаки влияния генотипа на эффекты лекарственной терапии, особенно препаратами инкретинового ряда и производными сульфонилмочевины, а также при монотерапии метформином. В группе 1, среди пациентов, получавших метформин и НКД, на фоне проводимой комбинированной терапии удалось достичь уверенного снижения показателей гликемии у большинства. Однако, следует отметить, что среди носителей СС генотипа у 10% пациентов не был достигнут целевой показатель гликемии менее 7 ммоль/л, в то время как только 1 пациент носитель Т-аллеля при выписке имел показатели гликемии выше целевого значения. Также было выявлено что относительное изменение уровня гликемии среди носителей Т-аллели было более выражено, составляло $18,8 \pm 2,5\%$ ($M \pm m$), в то время как среди носителей генотипа СС ($M \pm m$) – $10,5 \pm 1,8\%$ ($p = 0,017$). Также у части носителей СС генотипа сохранялся повышенный уровень постпрандиальной глюкозы на выписке. Как известно, основной механизм гипогликемического действия метформина связан с повышением чувствительности периферических тканей к инсулину, в то время как Т-аллель гена *TCF7L2* обуславливает снижение функции β -клеток поджелудочной железы. Поэтому его наличие, учитывая механизм действия, не должно объективно влиять на эффективность терапии метформином. Однако наши результаты, а также результаты ряда других исследований показывают, что в начальных стадиях заболевания монотерапия метформином среди носителей Т-аллели показывает большую эффективность,

чем среди носители СС генотипа. Проводимая диетотерапия за время госпитализации оказала значительный эффект на антропометрические показатели, было отмечено снижение веса у обеих подгрупп пациентов, среднее снижение ИМТ составило $3,7 \pm 1,1\%$ и $3,8 \pm 1,3\%$ ($p = 0,628$), соответственно у носителей СС генотипа и Т-аллели ОНП rs7903146. Снижение веса происходило за счет снижения жировой массы, ПЖТ, висцерального жира – потеря была значимой и составляла до 5%, в меньшей степени пациенты теряли мышечную массу тела.

При последующей госпитализации за время наблюдения, который в среднем составил 7 ± 1 мес, было выявлено, что последующего снижения ИМТ у пациентов не происходило, также было отмечен тенденция к повышению уровня гликемии у пациентов, однако средний показатель не превышал целевые значения $6,4 \pm 1,1$ ммоль/л в подгруппах. При опросе пациентов и оценке фактического питания было установлено, что большинство пациентов не придерживались рекомендуемой диеты, в их рационе присутствовал избыток насыщенных жиров, холестерина и добавочного сахара. Данный факт послужил, наиболее вероятно, причиной снижения эффективности терапии, отсутствию дальнейшей редукции массы тела. Таким образом, можно сделать вывод, что в исследуемой когорте пациентов с СД 2 типа комбинация лекарственной терапии метформином и НКД показывает наилучшие результаты гликемического контроля, а также снижения веса, в то время как отсутствии диеты дальнейшее преодоление инсулинорезистентности и поддержание нормального уровня гликемии невозможно.

38 пациентов во 2 и 3 группе получали терапию препаратами, усиливающими секрецию инсулина. Во 2 группе пациенты получали комбинированную терапию метформином в дозировке 2000 мг/сут и гликлазидом в дозировке 60 мг/сут, в 3 группе пациенты получали препараты инкретинового ряда (см таблицу 2). Исходные показатели гликемического контроля и антропометрические данные значимо не отличался в этих группах между носителями Т-аллеля и СС генотипа ОНП rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2*.

В 3 группе, отмечали более низкие значения концентрации инсулина и индекса НОМА-В среди носителей Т-аллеля ОНП rs7903146, что также подтверждает наличие функционального дефицита β -клеток.

При проведении комбинированной терапии препаратами сульфонилмочевины и диетотерапии носители Т-аллеля ОНП rs7903146 и ОНП rs12255372 гена *TCF7L2* в 16,7% случаев не достигали целевого уровня глюкозы. Также наличие Т-аллели ОНП rs7903146 и ОНП rs12255372 гена *TCF7L2* было ассоциировано с менее выраженным снижением концентрации глюкозы в плазме натощак при терапии инкретинами. Среди носителей Т-аллеля 3 группы, получавших метформин и инкретины в комбинации с НКД в 50% случаев ($n = 7$) не было выявлено значимого снижения уровня глюкозы в плазме крови, в то время как все носители СС генотипа ответили на лечение, снижение уровня глюкозы было значимым. Эти результаты подтверждают данные литературы, где показано, что терапия производными сульфонилмочевинной может быть неэффективна среди носителей генотипа СТ и ТТ ОНП rs7903146 гена *TCF7L2*. Терапия метформином, инкретинами и НКД была наиболее эффективна среди носителей СС генотипа ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* по сравнению с носителями генотипа СТ\ТТ: относительное снижение уровня гликемии у пациентов носителей СС генотипа составило $32,1 \pm 5,2\%$ от исходного, в то время как среди носителей генотипа Т-аллеля ($M \pm \sigma$) – $8,7 \pm 2,5\%$ ($p = 0,0001$).

Терапия препаратами, усиливающими секрецию инсулина у пациентов со сниженной резервной функцией β -клеток, может иметь в том числе отсроченные негативные эффекты, в проградияентного истощения функции β -клеток при их постоянной стимуляции. У таких пациентов применение диетототерапии может стать основным фактором преодоления неэффективности применяемой терапии.

Под длительным наблюдением находилось 8 пациентов 2 группы и 19 пациентов 3 группы, средний период наблюдения составлял 8 ± 2 мес. Большинство из пациентов не придерживались рекомендованной диеты и при анализе фактического питания было выявлено избыточное потребление насыщенных жиров, холестерина, добавленного сахара. При анализе

антропометрических показателей отмечали увеличение ИМТ у всех пациентов данных групп в течение периода наблюдения, не смотря на проводимую терапию. Также отмечали повышение уровня гликемии натощак на 11,3% среди носителей СС генотипа, и на 9,8% среди носителей Т-аллеля, разница была не значима, также отметили повышение уровня гликированного гемоглобина на 7,5%.

Диетотерапия показала значительную эффективность во время госпитализации пациентов 2 и 3 групп, что отражается в изменениях массы и показателей состава тела. Учитывая данные длительного наблюдения за пациентами в нашем исследовании, можно предположить, что диета также оказывает значительное влияние на результаты лечения, разница в эффектах генотипа на гликемический контроль при приеме производных сульфонилмочевины мог быть «сглажен» именно эффектами диетотерапии, и снижение отрицательного влияния генотипа было компенсировано положительным эффектом контролируемой диеты.

Применение дополнительных сахароснижающих средств, таких как ингибиторы SGLT 2 в комбинированной терапии пациентов СД 2 типа позволяло избежать снижения эффективности терапии инкретинами у носителей Т-аллеля, как это отмечали в 3 группе.

При сравнении эффективности стандартных диет было выявлено, что НКД вызывает наибольший дефицит энергетической ценности, это приводит к усилению сахароснижающих эффектов гипогликемических средств различного класса. Применение ВБД-с приводило к меньшему относительному снижению гликемии у пациентов всех генотипов. Снижение массы тела было значимо при применении всех типов диет, однако пациенты, получавшие НКД снижали вес больше, в среднем на $3,6 \pm 1,2\%$.

Следует обратить внимание, что выявлено влияние генотипа пациента на эффективность стандартных диет и изменение состава тела в процессе диетотерапии, это в первую очередь связано с более низкими показателями основного обмена среди носителей Т-аллеля.

Изменение состава тела в виде потери жировой, мышечной ткани, висцерального жира, а также общей воды организма также являются одним из ведущих показателей эффективности диетотерапии. Снижение массы тела, как показало наше исследование, происходит преимущественно за счет потери жировой массы тела и мышечной ткани. Индивидуализация выбора типа диетотерапии поможет сделать снижение массы тела более физиологичным, улучшить переносимость пищевых ограничений, снизить потерю мышечной массы, а также усилить сахароснижающие эффекты лекарственной терапии, в том числе за счет стимуляции синтеза эндогенного ГПП-1.

Учитывая вышеизложенные факты, оценка генотипа пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением на предмет наличия предикторов потенциальных изменений лекарственного, в том числе инкретинового эффекта имеет решающее значение для понимания патофизиологии СД 2 типа, а также имеет большое клиническое значение, поскольку может помочь персонализировать лекарственную и диетотерапию с целью максимизации ее терапевтической и экономической эффективности.

ВЫВОДЫ

1. В исследованной популяции частота выявления генотипа СС ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* составляет 54%, генотипа СТ – 30,4%, генотипа ТТ – 15,6%, GG ОНП rs12255372 гена *TCF7L2* – 55,4%, GT – 28%, ТТ – 16,6%. Частота встречаемости Т-аллели, *TCF7L2*, связанного с развитием СД 2 типа и осложненным его течением, в обследуемой группе составила: для ОНП rs7903146 и ОНП rs12255372 – 30,7%. Частота носителей Т-аллели (генотипы СТ+ТТ ОНП rs7903146 и GT+ТТ ОНП rs12255372) составляла 45,9% и 44,6%, соответственно.

2. Пациенты носители Т-аллеля ОНП rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* имели сниженный функциональный резерв β -клеток, более низкую концентрацию инсулина в крови, низкие значения НОМА-В, при этом индекс инсулинорезистентности НОМА-IR был выше среди носителей СС генотипа. Выявлено снижение ответа на комбинированную сахароснижающую терапию, в состав которой входили инкретины и препараты сульфонилмочевины среди носителей носителей СТ/ТТ GT/ТТ генотипов.

3. Установлено, что отказ от диетотерапии приводит к снижению эффективностей пероральной сахароснижающей терапии, что свидетельствует о необходимости повышения приверженности пациентов, страдающих СД 2 типа, к соблюдению рекомендуемого диетического рациона в амбулаторных условиях.

4. Носители СС генотипа ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* исходно имели более высокие показатели основного обмена; на фоне НКД отмечали более выраженное снижение массы тела, которое было обусловлено в том числе потерей мышечной массы, что является негативным фактором. Потеря мышечной массы на ВБД была менее значительной, также, как и потеря жировой массы, потеря массы тела при соблюдении двух вариантов диетотерапии была сравнима. У носителей Т аллеля потеря массы тела на НКД была сравнима с таковыми у носителей СС генотипа, относительная потеря массы тела на ВБДс была выше в сравнении с носителями СС-генотипом, более выраженная потеря жировой массы

отмечалась на фоне НБДс с исключением простых углеводов, при этом потеря мышечной массы не отличалась на всех трех рационах.

5. Разработан алгоритм персонализированного подбора комплексной сахароснижающей терапии и диетической поддержки пациентов СД 2 типа в зависимости от полиморфизма rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* (Приложение А).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Генетическое тестирование с определением генотипа ОНП rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* рекомендовано перед инициацией пероральной сахароснижающей терапии.

2. Следует модифицировать лекарственную терапию в зависимости от выявленного генотипа. Применение препаратов, влияющих на секрецию инсулина у носителей Т-аллеля гена *TCF7L2*, следует ограничить, усиливая сахароснижающий эффект терапии метформином в сочетании с низкокалорийной диетой.

3. Для повышения эффективности пероральной сахароснижающей терапии следует целесообразно применять один вариантов стандартной диеты (НКД, ВБДс или НБД) в зависимости от полиморфизма rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2*.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфат

ВБДс – вариант стандартной диеты с повышенным количеством белка и исключением простых углеводов

ГИП – гастроинтестинальный пептид

ГКН – глюкоза крови натощак

ГПП-1 – глюкогоноподобный пептид-1

ГПП-2 – глюкагоноподобный пептид-2

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДПП – дипептидилпептидаза

ЖМ – жировая масса

ИБС – ишемическая болезнь сердца

и-ДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ИТБ – индекс талия-бедра

КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

МАНН – Международная ассоциация нутригенетики/нутригеномики

МНЖК – мононенасыщенные жирные кислоты

НБДс – вариант стандартной диеты с пониженным количеством белка и исключением простых углеводов

НКД – вариант стандартной диеты с пониженной калорийностью

ОБ – окружность бедер

ОВО – общее количество воды в организме

ОГТТ – оральный глюкозотолерантный тест с нагрузкой (75 г глюкозы)

ОНП – однонуклеотидный полиморфизм

ОТ – окружность талии

ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер

ОШ – отношение шансов

ПВ – пищевые волокна

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

ППГК – постпрандиальная глюкоза крови

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

САД – систолическое артериальное давление

СБКС – сухая белковая композитная смесь

СД – сахарный диабет

СПП – специализированные пищевые продукты

ТГ – триглицериды

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС – холестерин

GLP-1 – глюкогоноподобный пептид-1

SGLT-2 – натрий-глюкозный котранспортер-2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [Электронный ресурс] / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова // Библиотека аккредитации. – 2023. – Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/2023_alg_sum/ (дата обращения: 21.03.2025).
2. Ассоциация полиморфного локуса rs7903146 гена TCF7L2 с ответом на терапию препаратами сульфонилмочевины у больных сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области / И. А. Бондарь, О. Ю. Шабельникова, Е. А. Соколова, М. Л. Филипенко // Сахарный диабет – пандемия XXI: сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием (Москва, 28 января – 03 февраля 2018 г.). – М.: УП Принт, 2018. – С. 388–389.
3. Ассоциация полиморфных маркеров гена TCF7L2 с сахарным диабетом типа 2 / А. Г. Никитин, В. А. Потапов, А. Н. Бровкин [и др.] // Клиническая практика. – 2014. – № 1 (17). – С. 4–11. – DOI: 10.14341/DM2013417-22.
4. Влияние полиморфизма RS7903146 гена TCF7L2 на терапевтический эффект гликлазида у больных сахарным диабетом 2 типа / П. Б. Шорохова, К. А. Загородникова, В. Л. Баранов [и др.] // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2018. – Т. 19, № 4. – С. 743–756.
5. Влияние полиморфизма гена TCF7L2 на динамику антропометрических показателей и состава тела у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне комплексной сахароснижающей терапии / О. В. Кондратьева, Х. Х. Шарафетдинов, О. А. Плотникова, Е. Ю. Сорокина // Вопросы диетологии. – 2025. – Т. 15, № 2. – С. 5–12. – DOI: 10.20953/2224-5448-2025-2-5-12.
6. Генетические подходы к персонализации питания / А. К. Батурин, Е. Ю. Сорокина, А. В. Погожева, В. А. Тутельян // Вопросы питания. – 2012. – Т. 81, № 6. – С. 4–11.

7. 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. – DOI: 10.14341/DM2004116-17.

8. Клинические аспекты эффективности терапии метформином в сочетании с низкокалорийной диетой у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с различными вариантами полиморфизма гена TCF7L2 / О. В. Кондратьева, Х. Х. Шарафетдинов, О. А. Плотникова [и др.] // Вопросы питания. – 2022. – № 2 (540). – С. 5–14. – DOI: 10.33029/0042-8833-2022-91-2-5-14.

9. Кондратьева, О. В. Влияние полиморфизмов гена tcf7l2 на эффективность различных вариантов сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / О. В. Кондратьева, Х. Х. Шарафетдинов, О. А. Плотникова // Вопросы диетологии. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 11–20. – DOI: 10.20953/2224-5448-2021-2-11-20.

10. О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации: Приказ Минздрава РФ от 05.08.2003 № 330 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_44323/ (дата обращения: 21.03.2025).

11. 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. – DOI: 10.14341/DM12759.

12. A Genome-wide association analysis of serum iron concentrations / T. Tanaka, C. N. Roy, W. Yao [et al.] // Blood. – 2010. – № 115. – P. 94–96. – DOI: 10.1182/blood-2009-07-232496.

13. A psyllium fiber-enriched meal strongly attenuates postprandial gastrointestinal peptide release in healthy young adults / L. J. Karhunen, K. R. Juvonen, S. M. Flander [et al.] // Journal of Nutrition. – 2010. – Vol. 140, № 4. – P. 737–744. – DOI: 10.3945/jn.109.115436.

14. Adam, T. C. Nutrient-stimulated GLP-1 release in normal-weight men and women / T. C. Adam, M. S. Westerterp-Plantenga // *Hormone and Metabolic Research*. – 2005. – Vol. 37, № 2. – P. 111–117. – DOI: 10.1055/s-2005-861160.

15. Alterations in TCF7L2 expression define its role as a key regulator of glucose metabolism / D. Savic, H. Ye, I. Aneas [et al.] // *Genome Research*. – 2011. – Vol. 21, № 9. – P. 1417–1425. – DOI: 10.1101/gr.123745.111.

16. Amori, R. E. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis / R. E. Amori, J. Lau, A. G. Pittas // *Journal of the American Medical Association*. – 2007. – № 298. – P. 194–206. – DOI: 10.1001/jama.298.2.194.

17. Anderson, J. W. Fiber and health: an overview / J. W. Anderson // *American Journal of Gastroenterology*. – 1986. – Vol. 81, № 10. – P. 892–897.

18. Apoe polymorphism is associated with blood lipid and serum uric acid metabolism in hypertension or coronary heart disease in a Chinese population / C. Wang, W. Yan, H. Wang [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2019. – № 20. – P. 1021–1031. – DOI: 10.2217/pgs-2019-0048.

19. Aroda, V. R. A review of GLP-1 receptor agonists: Evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials / V. R. Aroda // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2018. – Vol. 20, № S1. – P. 22–33. – DOI: 10.1111/dom.13162.

20. Assignment of the TCF-4 gene (TCF7L2) to human chromosome band 10q25.3 / A. Duval, M. Busson-Leconiat, R. Berger, R. Hamelin // *Cytogenetics and Cell Genetics*. – 2000. – Vol. 88, № 3-4. – P. 264–265. – DOI: 10.1159/000015534.

21. Association between Mediterranean and Nordic diet scores and changes in weight and waist circumference: influence of FTO and TCF7L2 loci / N. Roswall, L. Ångquist, T. S. Ahluwalia [et al.] // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2014. – Vol. 100, № 4. – P. 1188–1197. – DOI: 10.3945/ajcn.114.089706.

22. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-

analysis / Y. Tong, Y. Lin, Y. Zhang [et al.] // BMC Medical Genetics. – 2009. – № 10. – Art. 15. – DOI: 10.1186/1471-2350-10-15.

23. Association of transcription factor 7- like 2 (TCF7L2) variants with Type 2 diabetes in a Finnish sample / L. J. Scott, L. L. Bonnycastle, C. J. Willer [et al.] // Diabetes. – 2006. – Vol. 55, № 9. – P. 2649–2653. – DOI: 10.2337/db06-0341.

24. Decreased TCF7L2 protein levels in type 2 diabetes mellitus correlate with downregulation of GIP- and GLP-1 receptors and impaired beta-cell function / L. Shu, A. V. Matveyenko, J. Kerr-Conte [et al.] // Human Molecular Genetics. – 2009. – Vol. 18, № 13. – P. 2388–2399. – DOI: 10.1093/hmg/ddp178.

25. DeFronzo, R. A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus / R. A. DeFronzo // Annals of Internal Medicine. – 1999. – Vol. 131, № 4. – P. 281–303. – DOI: 10.7326/0003-4819-131-4-199908170-00008.

26. Dhawan, D. Genetic variations in TCF7L2 influence therapeutic response to sulfonylureas in Indian diabetics / D. Dhawan, H. Padh // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2016. – № 121. – P. 35–40. – DOI: 10.1016/j.diabres.2016.08.018.

27. Diabetes risk gene and Wnt effector TCF7L2/TCF4 controls hepatic response to perinatal and adult metabolic demand / S. F Boj, J. H. van Es, M. Huch [et al.] // Cell. – 2012. – Vol. 151, № 7. – P. 1595–1607. – DOI: 10.1016/j.cell.2012.10.053.

28. Dietary Intake and TCF7L2 rs7903146 T Allele Are Associated with Elevated Blood Glucose Levels in Healthy Individuals / I. C. R. Podboi, S. Stephenson, L. Pilic [et al.] // Lifestyle Genom. – 2021. – Vol. 14, № 4. – P. 117–123. – DOI: 10.1159/000518523.

29. Differential effects of monounsaturated, polyunsaturated and saturated fat ingestion on glucose-stimulated insulin secretion, sensitivity and clearance in overweight and obese, non-diabetic humans / C. Xiao, A. Giacca, A. Carpentier, G. F. Lewis // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49, № 6. – P. 1371–1379. – DOI: 10.1007/s00125-006-0211-x.

30. Effect of sulphonylurea treatment on glycaemic control is related to TCF7L2 genotype in patients with type 2 diabetes / Z. Schroner, M. Javorsky, R. Tkacova [et al.]

// Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2011. – Vol. 13, № 1. – P. 89–91. – DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01324.x.

31. Effects of TCF7L2 polymorphisms on obesity in European populations / S. Cauchi, H. Choquet, R. Gutierrez-Aguilar [et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2008. – № 16. – P. 476–482. – DOI: 10.1038/oby.2007.77.

32. Effects of TCF7L2 rs7903146 variant on metformin response in patients with type 2 diabetes / T. Dujic, T. Bego, M. Malenica [et al.] // Bosnian Journal of Basic Medical Sciences. – 2019. – Vol. 19, № 4. – P. 368–374. – DOI: 10.17305/bjbms.2019.4181.

33. Emergence of TCF7L2 as a most promising gene in predisposition of diabetes type II / V. Gupta, R. Khadgawat, K. N. Saraswathy [et al.] // International Journal of Human Genetics. – 2008. – № 8. – P. 199–215. – DOI: 10.1080/09723757.2008.11886031.

34. Ensembl 2022 / F. Cunningham, J. E. Allen, J. Allen [et al.] // Nucleic Acids Research. – 2022. – Vol. 50, № D1. – P. 988–995. – DOI: 10.1093/nar/gkab1049.

35. Freeland, K. R. Adaptation of colonic fermentation and glucagon-like peptide-1 secretion with increased wheat fibre intake for 1 year in hyperinsulinaemic human subjects / K. R. Freeland, C. Wilson, T. M. Wolever // British Journal of Nutrition. – 2010. – Vol. 103, № 1. – P. 82–90. – DOI: 10.1017/S0007114509991462.

36. Gene variants of TCF7L2 influence weight loss and body composition during lifestyle intervention in a population at risk for type 2 diabetes / A. Haupt, C. Thamer, M. Heni [et al.] // Diabetes. – 2010. – Vol. 59, № 3. – P. 747–750. – DOI: 10.2337/db09-1050.

37. Genes with epigenetic alterations in human pancreatic islets impact mitochondrial function, insulin secretion, and type 2 diabetes / T. Rönn, J. K. Ofori, A. Perfilyev [et al.] // Nature Communications. – 2023. – Vol. 14, № 1. – Art. 8040. – DOI: 10.1038/s41467-023-43719-9.

38. Genome-wide association study for serum Omega-3 and Omega-6 polyunsaturated fatty acids: exploratory analysis of the sex-specific effects and dietary modulation in mediterranean subjects with metabolic syndrome / O. Coltell, J. V. Sorli,

E. M. Asensio [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 2. – Art. 310. – DOI: 10.3390/nu12020310.

39. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular outcome trials: An update / E. Andrikou, C. Tsioufis, I. Andrikou [et al.] // *Hellenic Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 60, № 6. – P. 347–351. – DOI: 10.1016/j.hjc.2018.11.008.

40. GLP-1 receptor agonists and HBA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials / K. Esposito, C. Mosca, C. Brancario [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. – 2011. – Vol. 27, № 8. – P. 1519–1528. – DOI: 10.1185/03007995.2011.590127.

41. Glucose tolerance and free fatty acid metabolism in adults with variations in TCF7L2 rs7903146 / J. Lu, R. T. Varghese, L. Zhou [et al.] // *Metabolism*. – 2017. – № 68. – P. 55–63. – DOI: 10.1016/j.metabol.2016.11.018.

42. Guide and position of the international society of nutrigenetics/nutrigenomics on personalised nutrition: part 1 – fields of precision nutrition / L. R. Ferguson, R. De Caterina, U. Gorman [et al.] // *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*. – 2016. – № 9. – P. 12–27. – DOI: 10.1159/000445350.

43. Heritability of variation in glycaemic response to metformin: a genome-wide complex trait analysis / K. Zhou, L. Donnelly, J. Yang [et al.] // *Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2014. – Vol. 2, № 6. – P. 481–487. – DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70050-6.

44. Hu, F. B. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology / F. B. Hu // *Current Opinion in Lipidology*. – 2002. – Vol. 13, № 1. – P. 3–9. – DOI: 10.1097/00041433-200202000-00002.

45. Hypoglycemia: The neglected complication / S. Kalra, J. J. Mukherjee, S. Venkataraman [et al.] // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. – 2013. – Vol. 17, № 5. – P. 819–834. – DOI: 10.4103/2230-8210.117219.

46. IDF Diabetes Atlas 7th Edition [Электронный ресурс] // International Diabetes Federation. – 2015. – Режим доступа: <https://diabetesatlas.org/atlas/seventh-edition/> (дата обращения: 21.03.2025).

47. Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms / S. A. Schäfer, O. Tschritter, F. Machicao [et al.] // *Diabetologia* – 2007. – № 50. – P. 2443–2450. – DOI: 10.1007/s00125-007-0753-6.

48. Incretin and pancreatic hormone secretion in Caucasian non-diabetic carriers of the TCF7L2 rs7903146 risk T allele / K. Færch, K. Pilgaard, F. K. Knop [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 91–95. – DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01675.x.

49. Influence of TCF7L2 gene variants on the therapeutic response to the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor linagliptin / H. Zimdahl, C. Ittrich, U. Graefe-Mody [et al.] // *Diabetologia*. – 2014. – Vol. 57, № 9. – P. 1869–1875. – DOI: 10.1007/s00125-014-3276-y.

50. Interaction analysis of gene variants of TCF7L2 and body mass index and waist circumference on type 2 diabetes / L. Li, J. Wang, Z. Ping [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2020. – Vol. 39, № 1. – P. 192–197. – DOI: 10.1016/j.clnu.2019.01.014.

51. Jin, T. Current understanding and dispute on the function of the Wnt signaling pathway effector TCF7L2 in hepatic gluconeogenesis / T. Jin // *Genes & Diseases*. – 2015. – Vol. 3, № 1. – P. 48–55. – DOI: 10.1016/j.gendis.2015.10.002.

52. Jin, T. The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 and type 2 diabetes mellitus / T. Jin, L. Liu // *Molecular Endocrinology*. – 2008. – Vol. 22, № 11. – P. 2383–2392. – DOI: 10.1210/me.2008-0135.

53. Kolb, H. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes / H. Kolb, S. Martin // *BMC Medicine*. – 2017. – Vol. 15, № 1. – Art. 131. – DOI: 10.1186/s12916-017-0901-x.

54. Liraglutide in children and adolescents with type 2 diabetes / W. V. Tamborlane, M. Barrientos-Pérez, U. Fainberg [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381, № 7. – P. 637–646. – DOI: 10.1056/NEJMoa1903822.

55. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes / V. Lyssenko, R. Lupi, P. Marchetti [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2007. – Vol. 117, № 8. – P. 2155–2163. – DOI: 10.1172/JCI30706.

56. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake / G. Boden, X. Chen, J. Ruiz [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 1994. – № 93. – P. 2438–2446. – DOI: 10.1172/JCI117252.

57. Mediterranean Diet Adherence Modulates Anthropometric Measures by TCF7L2 Genotypes among Puerto Rican Adults / M. Sotos-Prieto, C. E. Smith, C. Q. Lai [et al.] // *Journal of Nutrition*. – 2020. – Vol. 150, № 1. – P. 167–175. – DOI: 10.1093/jn/nxz210.

58. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials / M. Dinu, G. Pagliai, A. Casini, F. Sofi // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2018. – Vol. 72, № 1. – P. 30–43. – DOI: 10.1038/ejcn.2017.58.

59. Mediterranean diet reduces the adverse effect of the TCF7L2-rs7903146 polymorphism on cardiovascular risk factors and stroke incidence: a randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population / D. Corella, P. Carrasco, J. V. Sorlí [et al.] // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36, № 11. – P. 3803–3811. – DOI: 10.2337/dc13-0955.

60. Neel, J. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by "progress"? / J. Neel // *American Journal of Human Genetics*. – 1962. – Vol. 14, № 4. – P. 353–362.

61. Nelson, W. J. Convergence of Wnt, beta-catenin, and cadherin pathways / W. J. Nelson, R. Nusse // *Science*. – 2004. – Vol. 303, № 5663. – P. 1483–1487. – DOI: 10.1126/science.1094291.

62. No detectable effect of a type 2 diabetes-associated TCF7L2 genotype on the incretin effect / D. S. Mathiesen, J. I. Bagger, K. B. Hansen [et al.] // *Endocrine Connections*. – 2020. – Vol. 9, № 12. – P. 1221–1232. – DOI: 10.1530/EC-20-0471.

63. Polyunsaturated Fatty Acids Modulate the Effect of TCF7L2 Gene Variants on Postprandial Lipemia / D. Warodomwichit, D. K. Arnett, E. K. Kabagambe [et al.] // *The Journal of Nutrition*. – 2009. – Vol. 139, № 3. – P. 439–446. – DOI: 10.3945/jn.108.096461.

64. Rathmann, W. Pharmacogenetics of novel glucose-lowering drugs / W. Rathmann, B. Bongaerts // *Diabetologia*. – 2021. – Vol. 64, № 6. – P. 1201–1212. – DOI: 10.1007/s00125-021-05402-w.

65. Reed, J. Recent advances in understanding the role of glucagon-like peptide 1 / J. Reed, S. Bain, V. Kanamarlapudi // *F1000Research*. – 2020. – № 9. – Art. 239. – DOI: 10.12688/f1000research.20602.1.

66. Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution / A. Helgason, S. Pálsson, G. Thorleifsson [et al.] // *Nature Genetics*. – 2007. – Vol. 39, № 2. – P. 218–225. – DOI: 10.1038/ng1960.

67. Reimer, R. A. Dietary fiber modulates intestinal proglucagon messenger ribonucleic acid and postprandial secretion of glucagon-like peptide-1 and insulin in rats / R. A. Reimer, M. I. McBurney // *Endocrinology*. – 1996. – Vol. 137, № 9. – P. 3948–3956. – DOI: 10.1210/endo.137.9.8756571.

68. Replication and identification of novel variants at TCF7L2 associated with type 2 diabetes in Hong Kong Chinese / M. C. Ng, C. H. Tam, V. K. Lam [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2007. – Vol. 92, № 9. – P. 3733–3737. – DOI: 10.1210/jc.2007-0849.

69. Role of TCF7L2 risk variant and dietary fibre intake on incident type 2 diabetes / G. Hindy, E. Sonestedt, U. Ericson [et al.] // *Diabetologia*. – 2012. – № 55. – P. 2646–2654. – DOI: 10.1007/s00125-012-2634-x.

70. Sandoval, D. A. Physiology of Proglucagon Peptides: Role of Glucagon and GLP-1 in Health and Disease / D. A. Sandoval, D. A. D'Alessio // *Physiological Reviews*. – 2015. – Vol. 95, № 2. – P. 513–548. – DOI: 10.1152/physrev.00013.2014.

71. Serrano-Pozo, A. Apoe and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches / A. Serrano-Pozo, S. Das, B. T. Hyman // *Lancet Neurology*. – 2021. – № 20. – P. 68–80. – DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30412-9.

72. Short-chain fatty acids increase proglucagon and ornithine decarboxylase messenger RNAs after intestinal resection in rats / K. A. Tappenden, A. B. Thomson, G. E. Wild, M. I. McBurney // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 1996. – Vol. 20, № 5. – P. 357–362. – DOI: 10.1177/0148607196020005357.

73. Targeted deletion of TCF7L2 in adipocytes promotes adipocyte hypertrophy and impaired glucose metabolism / G. Geoghegan, J. Simcox, M. M. Seldin [et al.] // *Molecular Metabolism*. – 2019. – № 24. – P. 44–63. – DOI: 10.1016/j.molmet.2019.03.003.

74. TCF7L2 and therapeutic response to sulfonylureas in patients with type 2 diabetes / A. Holstein, M. Hahn, A. Körner [et al.] // *BMC Medical Genetics*. – 2011. – Vol. 12, № 1. – Art. 30. – DOI: 10.1186/1471-2350-12-30.

75. TCF7L2 gene polymorphisms and type 2 diabetes risk: a comprehensive and updated meta- analysis involving 121174 subjects / S. Peng, Y. Zhu, B. Lü [et al.] // *Mutagenesis*. – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 25–37. – DOI: 10.1093/mutage/ges048.

76. TCF7L2 genetic variants modulate the effect of dietary fat intake on changes in body composition during a weight-loss intervention / J. Mattei, Q. Qi, F. B. Hu [et al.] // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2012. – Vol. 96, № 5. – P. 1129–1136. – DOI: 10.3945/ajcn.112.038125.

77. TCF7L2 Genetic Variation Augments Incretin Resistance and Influences Response to a Sulfonylurea and Metformin: The Study to Understand the Genetics of the Acute Response to Metformin and Glipizide in Humans (SUGAR-MGH) / S. Srinivasan, V. Kaur, B. Chamarthi [et al.] // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41, № 3. – P. 554–561. – DOI: 10.2337/dc17-1386.

78. TCF7L2 regulates late events in insulin secretion from pancreatic islet beta-cells / G. da Silva Xavier, M. K. Loder, A. McDonald [et al.] // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58, № 4. – P. 894–905. – DOI: 10.2337/db08-1187.

79. TCF7L2 rs7903146 C>T gene polymorphism is not associated with hypoglycemia in sulfonylurea-treated type 2 diabetic patients / G. Ragia, E. Katsika, C. Ioannou, V. G. Manolopoulos // *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. – 2020. – DOI: 10.1515/dmdi-2020-0168.

80. TCF7L2 rs7903146-macronutrient interaction in obese individuals' responses to a 10-wk randomized hypoenergetic diet / K. Grau, S. Cauchi, C. Holst [et al.] // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2010. – Vol. 91, № 2. – P. 472–479. – DOI: 10.3945/ajcn.2009.27947.

81. TCF7L2 variant rs7903146 affects the risk of type 2 diabetes by modulating incretin action / D. T. Villareal, H. Robertson, G. I. Bell [et al.] // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59, № 2. – P. 479–485. – DOI: 10.2337/db09-1169.

82. The Diabetes Gene and Wnt Pathway Effector TCF7L2 Regulates Adipocyte Development and Function / X. Chen, I. Ayala, C. Shannon [et al.] // *Diabetes*. – 2018. – Vol. 67, № 4. – P. 554–568. – DOI: 10.2337/db17-0318.

83. The incretin effect in obese adolescents with and without type 2 diabetes: impaired or intact? / B. A. Aulinger, T. P. Vahl, R. L. Prigeon [et al.] // *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. – 2016. – Vol. 310, № 9. – P. 774–781. – DOI: 10.1152/ajpendo.00496.2015.

84. The potential applications of apolipoprotein e in personalized medicine / S. Villeneuve, D. Brisson, N. L. Marchant, D. Gaudet // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2014. – № 6. – Art. 154. – DOI: 10.3389/fnagi.2014.00154.

85. The role of non-esterified fatty acids in the deterioration of glucose tolerance in Caucasian subjects: results of the Paris Prospective Study / M. A. Charles, E. Eschwege, N. Thibault [et al.] // *Diabetologia*. – 1997. – № 40. – P. 1101–1106. – DOI: 10.1007/s001250050793.

86. The Role of TCF7L2 in Type 2 Diabetes / L. Del Bosque-Plata, E. Martínez-Martínez, M. Á. Espinoza-Camacho, C. Gagnoli // *Diabetes*. – 2021. – Vol. 70, № 6. – P. 1220–1228. – DOI: 10.2337/db20-0573.

87. The rs7903146 variant in the TCF7L2 gene increases the risk of prediabetes/type 2 diabetes in obese adolescents by impairing β -cell function and hepatic insulin sensitivity / C. Cropano, N. Santoro, L. Groop [et al.] // *Diabetes Care*. – 2017. – № 40. – P. 1082–1089. – DOI: 10.2337/dc17-0290.

88. The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 is upregulated by insulin and represses hepatic gluconeogenesis / W. Ip, W. Shao, Y. T. Chiang, T. Jin // *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. – 2012. – Vol. 303, № 9. – P. 1166–1176. – DOI: 10.1152/ajpendo.00249.2012.

89. Type 2 diabetes genetic association database manually curated for the study design and odds ratio / J. E. Lim, K.-W. Hong, H.-S. Jin [et al.] // *BMC Medical*

Informatics and Decision Making. – 2010. – Vol. 10, № 1. – Art. 76. – DOI: 10.1186/1472-6947-10-76.

90. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group / D. R. Matthews, C. A. Cull, I. M. Stratton [et al.] // *Diabetic Medicine*. – 1998. – Vol. 15, № 4. – P. 297–303. – DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199804)15:4<297::AID-DIA572>3.0.CO;2-W.

91. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes / S. F. Grant, G. Thorleifsson, I. Reynisdottir [et al.] // *Nature Genetics*. – 2006. – № 38. – P. 320–323. – DOI: 10.1038/ng1732.

92. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCFL2) gene and the risk of type 2 diabetes in large cohorts of US women and men / C. Zhang, L. Qi, D. J. Hunter [et al.] // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55, № 9. – P. 2645–2648. – DOI: 10.2337/db06-0643.

93. Variation in TCF7L2 influences therapeutic response to sulfonylureas: a GoDARTs study / E. R. Pearson, L. A. Donnelly, C. Kimber [et al.] // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56, № 8. – P. 2178–2182. – DOI: 10.2337/db07-0440.

94. Weedon, M. N. The importance of TCF7L2 / M. N. Weedon // *Diabetic Medicine*. – 2007. – Vol. 24, № 10. – P. 1062–1066. – DOI: 10.1111/j.1464-5491.2007.02258.x.

95. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults / NCD Risk Factor Collaboration // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390, № 10113. – P. 2627–2642. – DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.

96. Zammitt, N. N. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities / N. N. Zammitt, B. M. Frier // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28, № 12. – P. 2948–2961. – DOI: 10.2337/diacare.28.12.2948.

122
ПРИЛОЖЕНИЕ А
(обязательное)

Персонализированные подходы к диетической поддержке пациентов с сахарным диабетом 2 типа

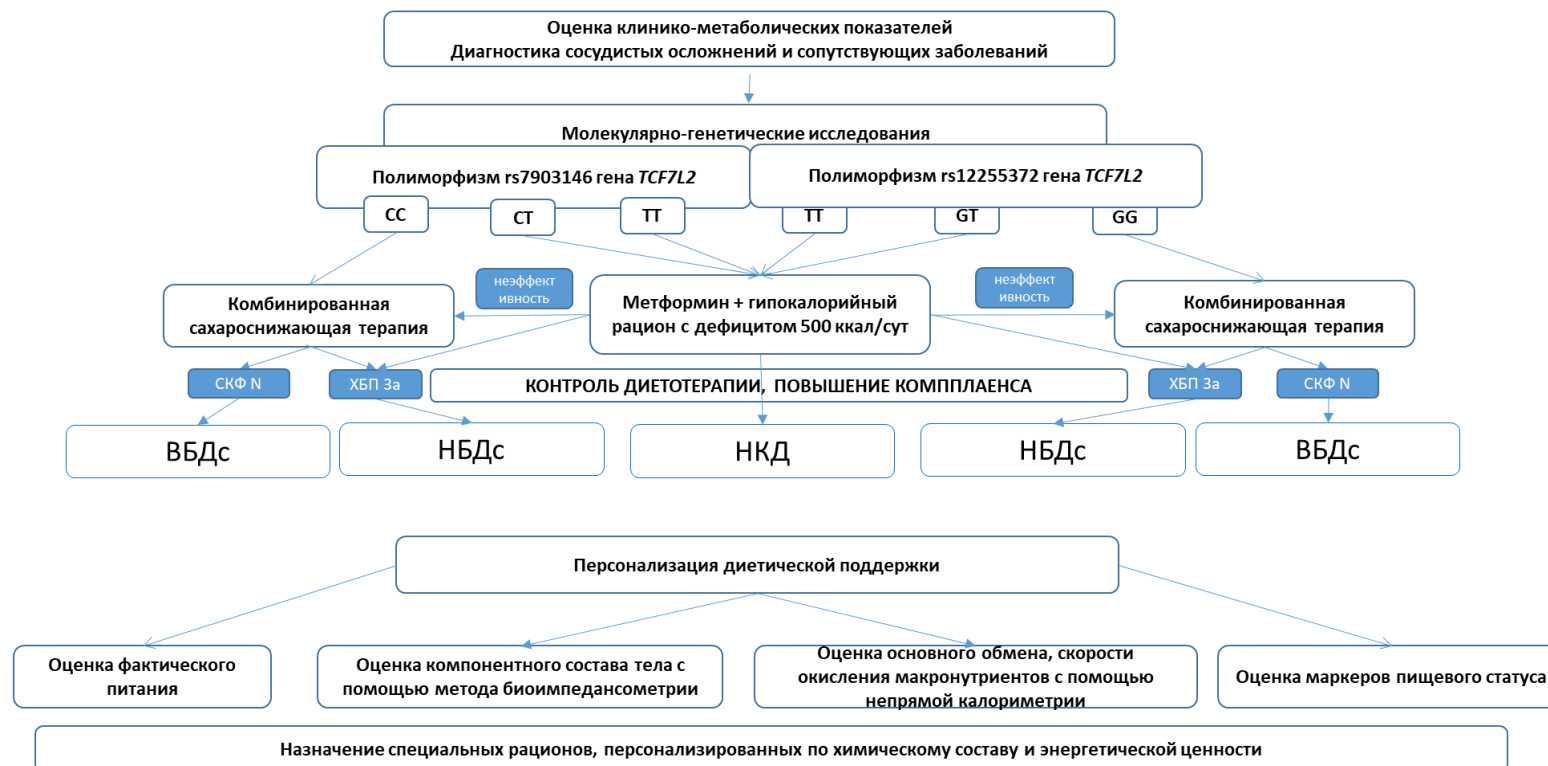


Рисунок А.1 – Схема персонализированных подходов к диетической поддержке пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основе данных нутриметаболизма и молекулярно-генетических исследований