

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук

Москва - 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи.

Научный руководитель:

Шарафетдинов Хайдерь Хамзьярович – доктор медицинских наук, заведующий отделением болезней обмена веществ и диетотерапии Клиники лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Официальные оппоненты:

Петунина Нина Александровна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Древаль Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и цифровой медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко» Министерства науки и высшего образования

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Защита диссертации состоится «___» _____ 202_ г. в _____ на заседании диссертационного совета 24.1.241.02 ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» по адресу: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» по адресу: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14 и на сайте организации <https://ion.ru>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат биологических наук



Шумакова А.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет (СД) представляет собой важнейшую медико-социальную проблему вследствие неуклонной тенденции к росту заболеваемости, которая приобрела масштаб мировой эпидемии [Тутельян В.А., 2024; IDF, 2021; Дедов И.И. и др., 2018, 2021; Шестакова и др., 2023]. По данным Международной диабетической федерации (IDF, 2021), в настоящее время в мире насчитывается 537 млн больных сахарным диабетом (СД, 10,5% взрослых в возрасте 20-79 лет). С 1980 г. число больных СД увеличилось более чем в 3 раза. Прогнозируется, что к 2030 г. общая численность больных СД составит 643 млн, к 2040 г. – 783 млн человек [IDF, 2021]. Во многих случаях СД остается не диагностирован на протяжении многих лет, при этом от 24 до 62% людей с СД 2 типа не получают необходимого лечения и имеют высокий риск развития сосудистых осложнений.

Преимущественное увеличение распространенности СД отмечается за счет СД 2 типа. СД 2 типа диагностируется на 5-7-м году после начала заболевания, при этом у 50% больных на момент выявления диабета уже имеются клинические признаки сосудистых осложнений. Так, наиболее частыми микро- и макрососудистыми осложнениями при СД 2 типа, по данным Федерального регистра сахарного диабета, являются: диабетическая нейропатия – 24,4%, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек – 18,4%, диабетическая ретинопатия – 13,5%, ишемическая болезнь сердца – 10,1%, атеросклероз – 4,4% [Дедов И.И. и др., 2021].

Многочисленными исследованиями доказана роль гипергликемии, гиперинсулинемии, – инсулинорезистентности, дислипидемии и артериальной гипертензии в развитии системных сосудистых осложнений [Демидова Т.Ю., 2010], являющихся основной причиной инвалидизации и смертности у больных СД 2 типа.

СД 2 типа рассматривается как пример полигенного заболевания, при этом синтропные гены с СД 2 типа оказываются одновременно вовлеченными в генетику ожирения. В структуре СД частота полигенного варианта СД 2 типа составляет 79%. При проведении популяционных и геномных GWAS-исследований выявлены гены кандидаты развития СД 2 типа и его осложнений, к которым следует отнести гены, ответственные за секрецию и процессинг инсулина – гены *NOS3*, *APOB*, *TCF7L2* [Yang C., 2023, Rönn T., 2023, Savic D., 2011, Woj S., 2012].

Одним из новых маркеров, идентифицированных в результате полногеномных исследований, является ген *TCF7L2*, стойко ассоциированный с развитием СД 2 типа. В гене *TCF7L2* имеется несколько полиморфных маркеров и однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), многие из которых показали стойкую связь с развитием СД 2 типа (DG10S478, rs12253372, rs7903146) [Lyssenko V., 2007, Weedon M., 2007, Никитин А.Г., 2014, Peng S., 2013, Del Bosque-Plata L., 2021]. В настоящее время наиболее сильная

ассоциация показана именно для SNP rs 7903146. Фундаментальным приоритетом в этой области является изучение влияния полиморфизма генов, ответственных за секрецию и процессинг инсулина, в том числе гена *TCF7L2*, на показатели гликемического и метаболического контроля у больных СД 2 типа на фоне комбинированной сахароснижающей терапии.

Степень разработанности темы исследования

Тема влияния генетических полиморфизмов на лечение СД 2 типа широко обсуждается в научной литературе, но имеет ряд нерешённых вопросов. Существующие работы можно разделить на несколько ключевых направлений: изучение влияния полиморфизмов *TCF7L2* на гомеостаз глюкозы, фармакогенетика СД 2 типа, взаимодействие генотипа и диетотерапии, использование нутригеномики и нутригенетики.

Последние все чаще используются в исследованиях алиментарно-зависимых патологий. 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 персонализированной диетотерапии и прогноза ее эффективности [Тутельян В.А, 2012].

Несмотря на значительное количество исследований, в литературе остаются пробелы, которые требуют дополнительного изучения. В частности, отсутствует комплексная оценка эффективности комбинированной сахароснижающей терапии и диетотерапии, основанная на результатах генетического тестирования пациентов на полиморфизмы гена *TCF7L2*. Большинство исследований сосредоточено на краткосрочных эффектах и не учитывает влияние низкой приверженности пациентов к лечению и диете в долгосрочной перспективе.

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.

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 исследования

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.

Впервые выявлены генотип-специфические особенности метаболических ответов на различные варианты диетотерапии у пациентов с СД 2 типа в зависимости от полиморфизмов гена *TCF7L2*.

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.

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 работы

Проведённые исследования показали возможности персонализации подходов к подбору сахароснижающей терапии и диетотерапии 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 персонализированного подбора комплексной сахароснижающей терапии и диетической поддержки пациентов с СД 2 типа в зависимости от полиморфизма гена *TCF7L2*.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространенность генотипа CC 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 аллеля риска Т 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 Т-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 Т-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 клиническую практику

Разработанные персонализированные подходы к подбору диетотерапии и сахароснижающей терапии в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов гена *TCF7L2* внедрены в клиническую практику ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии пищи».

Апробация материалов диссертации

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» 2024, XVIII Всероссийском конгрессе с международным участием «Нутрициология и диетология для здоровьесбережения населения России» 2023 г., Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2022», межлабораторной конференции ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии пищи» 30.03.2025.

Публикации

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

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, который включает 11 отечественных и 85 зарубежных источников. Представленный материал иллюстрирован 18 рисунками и 30 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В основу работы положен анализ обследования и лечения 169 пациентов в возрасте 58 ± 9 лет) госпитализированных в Клинику лечебного питания, отделение болезней обмена веществ и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии пищи» с октября 2019 г. по ноябрь 2021 г. Клиническое исследование в рамках выполнения диссертационной работы было одобрено комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (протокол № 1 от 22.01.2019 г.).

Критерии включения:

1. СД 2 типа согласно диагностическим критериям СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999-2013).
2. Возраст пациентов от 22 до 80 лет.
3. Отсутствие соматических заболеваний, требующих интенсивного лечения; отсутствие психических расстройств.
4. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.
5. Подписанное информированное согласие на генетическое тестирование.

Критериями исключения:

1. СД 1 типа согласно диагностическим критериям СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999-2013);
2. Возраст пациентов менее 22 и старше 80 лет.
3. Наличие у пациентов инсулинопотребности.
4. Беременность и/или кормление грудью.
5. Наличие соматических заболеваний, требующих интенсивного лечения, и психических расстройств.
6. Отказ пациентов от участия в исследовании.

Согласно критериям, были исключены из исследований 21 пациент по различным причинам (возраст более 80 лет; отказ пациентов от проведения геномных исследований; досрочная выписка пациента ранее установленного срока госпитализации, необходимость перевода на инсулинотерапию).

В основную часть исследования было включено 148 испытуемых, при этом 76 пациентов были госпитализированы повторно для оценки отсроченных результатов лечения. Минимальный срок перед повторной госпитализацией составлял 6 мес., максимальный 12 мес. При повторной госпитализации проводили оценку тех же параметров, что и при первой госпитализации. При длительном наблюдении пациентов периодом окончания наблюдения считали момент второй госпитализации.

Дизайн исследования

Все пациенты были распределены в группы в зависимости от проводимой лекарственной терапии, которую назначали в момент первой госпитализации. Первая группа включала пациентов получавшая терапию метформином; во

второй группе пациенты получали комбинацию метформина и производных сульфонилмочевины, в третьей группе – терапию метформином и инкретинами, в четвертой группе – тройную терапию метформин + производные сульфонилмочевины/инкретины + блокаторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (ингибиторы SGLT-2).

В зависимости от наличия ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* были сформированы подгруппы: 1 подгруппа – пациенты с генотипом СС ОНП rs7903146; 2 подгруппа – пациенты с наличием Т-аллеля ОНП rs7903146 (генотипы СТ и ТТ). Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

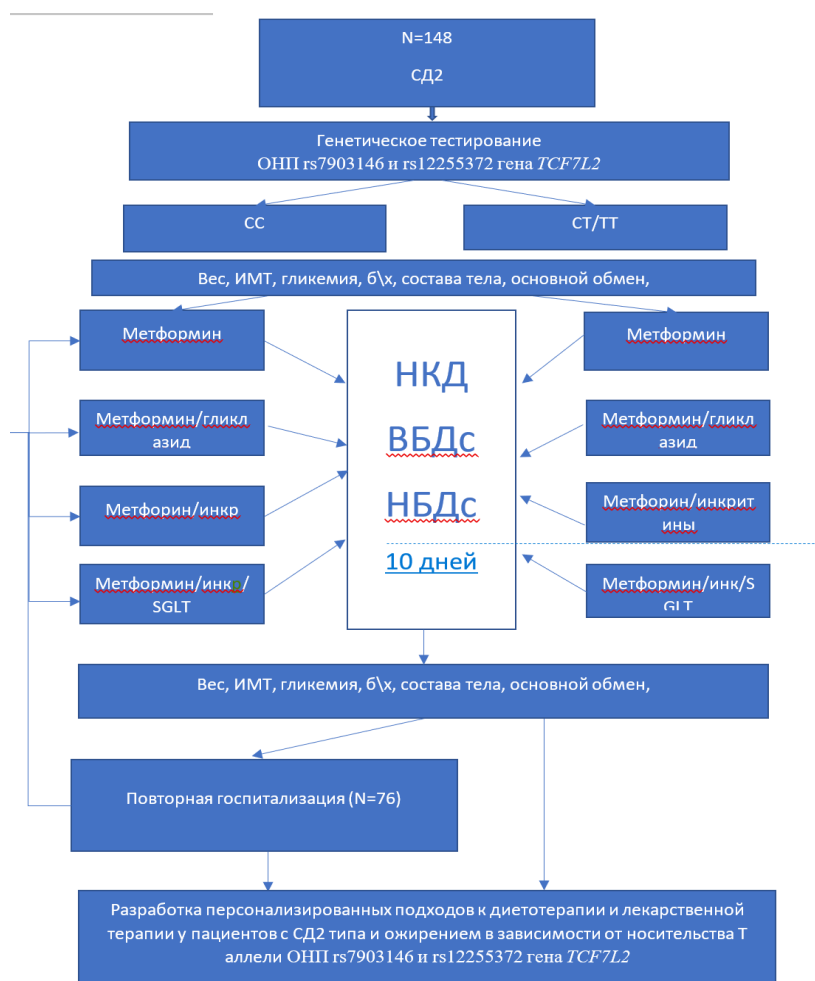


Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

НБД – вариант диеты с пониженной калорийностью; ВБДс – вариант стандартной диеты с повышенным количеством белка; НБДс – вариант стандартной диеты с пониженным количеством белка.

У всех больных проводилась оценка антропометрических показателей (роста, массы тела, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ). Биохимические параметры в сыворотке крови (содержание глюкозы, общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), креатинина, общего белка, мочевой кислоты, содержание гликированного гемоглобина HbA1c) оценивали с помощью биохимического анализатора «Konelab 30i» (Финляндия).

Показатели компонентного состава тела (содержание жировой и мышечной массы) определялись с помощью биоимпедансного анализатора «Inbody 720» фирмы Biospace Technology (Корея).

Уровень базальной гликемии и оценивали с помощью глюкометра One Touch® Ultra™. Исследование энерготрат покоя проводилось методом непрямой калориметрии с помощью стационарного метабологафа «QuarkRMR» (фирма COSMED, Италия).

Молекулярно-генетические исследования проведены в лаборатории демографии и эпидемиологии питания (зав. – к.т.н. Смирнова Е.А.) ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» всем пациентам, включенным в исследование, для определения носительства носительства полиморфизмов rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2*. 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 использованием реагентов ("Синтол", Россия). Для проведения амплификации использовали амплификатор "CFX96 Real Time System" ("Bio-Rad", США).

Методика диетотерапии. Включенные в исследование пациенты СД 2 типа с 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 НКД, были повторно госпитализированы и при повторной госпитализации получали другой вариант диеты – НБДс или ВБДс.

Вариант диеты с пониженной калорийностью. *Общая характеристика:* диета со значительным ограничением количества жиров и легкоусвояемых углеводов, нормальным содержанием белка и сложных углеводов, увеличенным количеством пищевых волокон. Химический состав: белки – 80,8 г, в т. ч. животные 40 г; жиры общие – 68,6 г, в т.ч. растительные 30 г; углеводы общие – 130-180 г, в т.ч. пищевые волокна – 25 г. Энергетическая ценность 1662 ккал.

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

Вариант диеты с пониженным количеством белка. *Общая характеристика:* диета с ограничением белка, резким ограничением поваренной соли (1,5-3 г/день) и жидкости (0,8-1 л). *Химический состав:* белки – 60,9 г; жиры общие – 52,0 г, в том числе растительные – 25 г; углеводы общие – 174,7 г. Энергетическая ценность 1410 ккал.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота встречаемости полиморфизмов rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L* у пациентов СД 2 типа

Частота встречаемости аллели Т 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 1, рисунки 2, 3). Частота носителей аллели Т (генотипы СТ+ТТ ОНП rs7903146 и GT+ТТ ОНП rs12255372) составляла 45,9% и 44,6%, соответственно.

Таблица 1 – 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 *	
		N	%
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%
	TT+GT	66	44,6%
	Т-аллель	91	30,7%

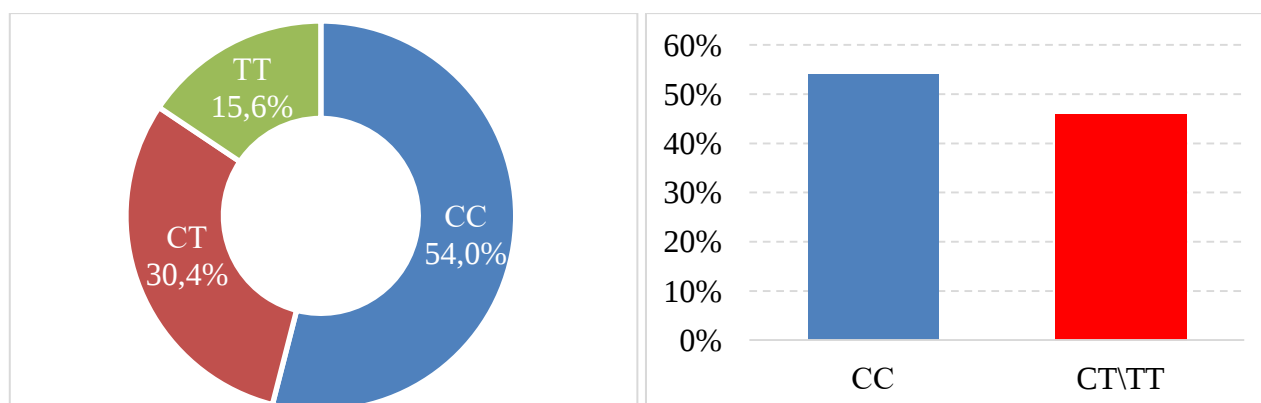


Рисунок 2 – Частоты встречаемости различных генотипов ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* у пациентов СД 2 типа, включенных в исследование

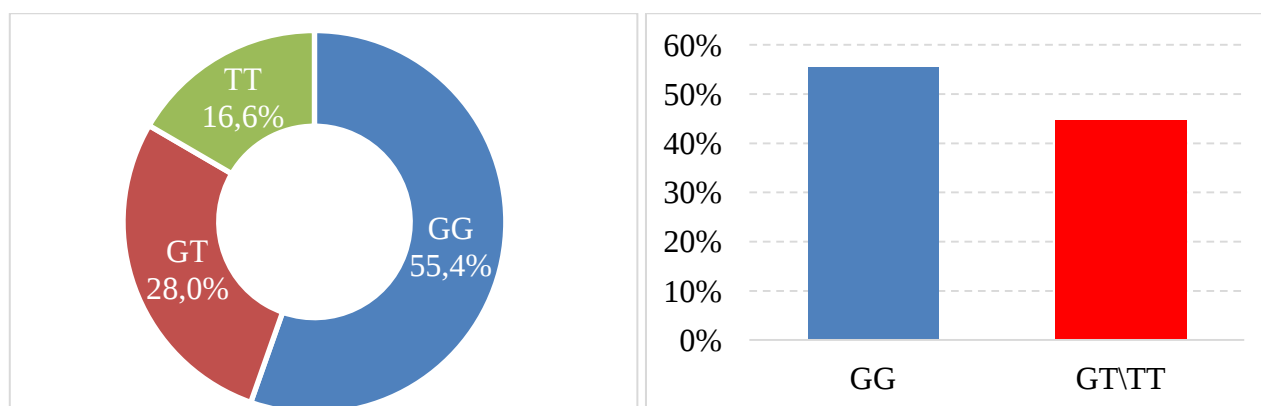


Рисунок 3 – Частоты встречаемости различных генотипов ОНП rs12255372 гена *TCF7L2* у пациентов СД 2 типа, включенных в исследование

Оценка эффективности терапии метформином в комбинации с низкокалорийной диетой

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).

При оценке антропометрических показателей у пациентов первой группы, было выявлено значимое снижение массы тела пациентов на фоне комбинированной терапии как среди носителей генотипа CC ($3,7 \pm 1,1\%$), а также Т-аллеля (генотипы СТ+ТТ) ОНП rs7903146 ($3,8 \pm 1,3\%$, $p=0,628$), так и среди носителей генотипа GG и Т-аллели (генотипы GT+ТТ) rs12255372 гена *TCF7L2* ($p=0,925$). Относительное изменение ИМТ представлено на рисунке 4.

При оценке распределения генотипов и частот аллелей полиморфизмов rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* у пациентов в группах, сформированных по типу назначаемой сахароснижающей терапии, не было выявлено статистически значимых различий в частоте встречаемости Т-аллеля в группах наблюдения (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение генотипов [абс. (%)] полиморфизмов rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* у пациентов СД 2 типа в группах наблюдения

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%)
rs7903146 ($p = 0,2766$)				
CC	38/64 (59,4%)	7/13 (53,8%)	11/25 (43,5%)	24/46 (52%)
CT	21/64 (32,8%)	4/13 (30,7%)	9/25 (34,8%)	11/46 (24%)
TT	5/64 (7,8%)	2/13 (15,5%)	5/25 (21,7%)	11/46 (24%)

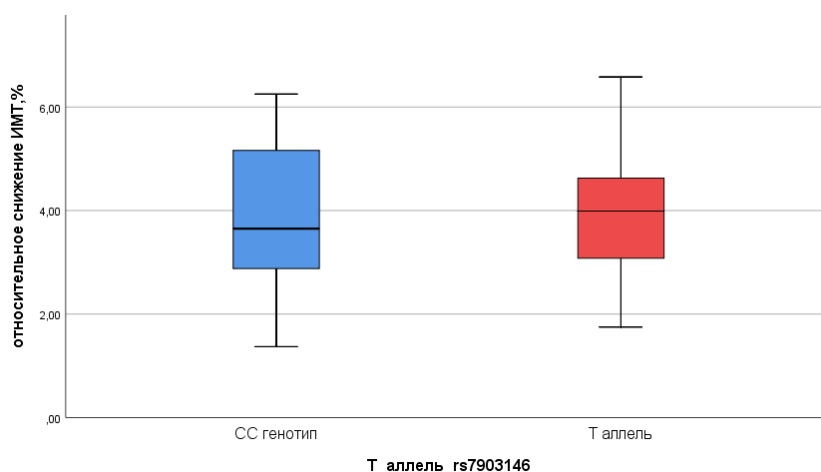


Рисунок 4 – Снижение ИМТ у пациентов в группе 1 относительно исходного уровня, %

На фоне комплексной терапии среднее снижение жировой массы тела у носителей генотипа СС составило $4,8 \pm 2,6\%$, у носителей Т-аллеля ОНП rs7903146 – $4,5 \pm 3,0\%$ ($p > 0,05$) (таблица 3). Отмечали также статистически значимое снижение показателя ПЖТ, висцерального жира относительно исходного уровня как среди носителей СС генотипа, так и среди носителей Т-аллеля, но достоверных различий между носителями генотипа СС и Т-аллеля (GG и Т-аллеля) обнаружено не было.

Таблица 3 – Изменение показателей состава тела у пациентов 1 группы в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* на фоне лечения за время госпитализации ($M \pm \sigma$)

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

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. 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. 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 ($M \pm m$) – $10,5 \pm 1,8\%$ ($p=0,017$) (рисунок 5). Кроме этого наличие СС генотипа было связано с повышенным уровнем постпрандиальной глюкозы при выписке.

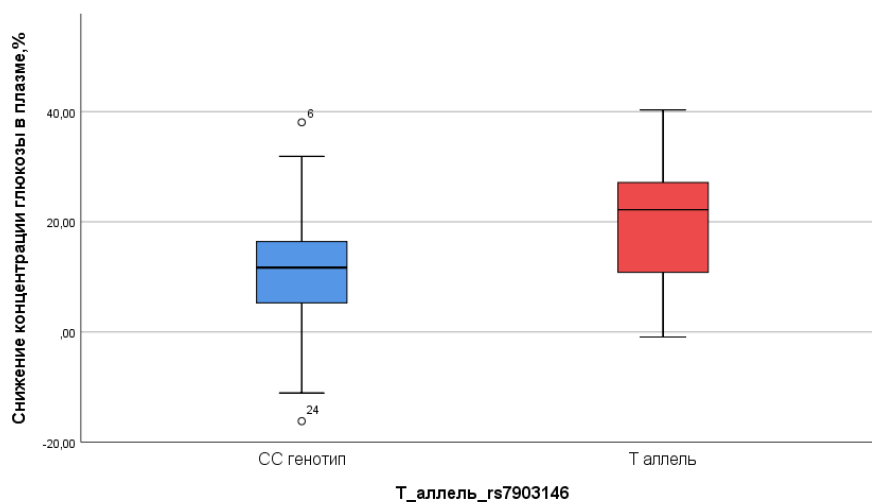


Рисунок 5 – Снижение концентрации глюкозы в плазме относительно исходного, % в группе пациентов метформин+НКД

Под длительным наблюдением находились 29 пациентов СД 2 типа, 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, что подтверждалось результатами биохимического анализа крови (повышение ХС и ХС ЛПНП). Таким образом, можно утверждать, что большинство пациентов не придерживались рекомендованной диеты между госпитализациями.

При анализе показателей гликемического контроля, выявлено, что среднее значение гликемии натощак на момент второй госпитализации статистически значимо не отличалось от такового на начало 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 4). 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 5,4% ($p=0,082$). Изменение гликемических и антропометрических показателей отмечено в таблице 4.

Таблица 4 – 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

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

В настоящем исследовании было выделено две группы пациентов, которым были назначен один из видов препаратов, усиливающим секрецию инсулин островковым аппаратом поджелудочной железы (препараты сульфонилмочевины, агонисты ГПП 1 и ингибиторы ДПП-4), во второй группе пациенты получали метформин в комбинации с гликлазидом. Пациенты, принимавшие метформин и аналоги ГПП-1, и ДПП-4, включены в 3 группу.

Средняя длительность заболевания СД 2 типа в подгруппах носителей CC генотипа и T-аллеля из 2 и 3 группы составила 9,5±3,9 и 11,8±6,5 лет, 7,3±5,3 и 11,4±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.

Исходные клинические и антропометрические показатели пациентов 2 и 3 групп представлены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5 – 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 CC	CT/TT	<i>p</i>	генотип GG	GT/TT	<i>p</i>
	ИМТ 1, кг/м ²	43,5±7,8	42,6±11,4	0,699	47,1±9,3	39,0±8,1	0,093
	Энерготраты покоя, ккал/сут	2023,2±393,7	1516,0±280,6	0,108	2089,0	1450,5	0,05

Продолжение таблицы 5

Группа 2 (метформин + Гликлазид)	Показатель	ОНП rs7903146			ОНП rs12255372		
		генотип CC	CT/TT	<i>p</i>	генотип GG	GT/TT	<i>p</i>
	Глюкоза в плазме 1, ммоль/л	8,0±3,2	6,6±1,3	0,333	7,9±3,0	6,8±1,8	0,262
	НОМА-IR1	5,0±2,2	3,5±1,9	0,309	5,1±2,1	3,4±2,0	0,24
	Инсулин, мкМЕ/мл	15,9 ±9,7	11,7±8,1	0,45	16,1±9,5	11,4±8,2	0,30
	НОМА-B1	154,5±132,2	80,4±76,4	0,240	156,3±130,6	78,6±77,1	0,093
	HbA1c, %	6,5±1,0	6,6±0,5	0,467	6,6±1,0	6,5±0,6	1,00

Таблица 6 – Клиническая характеристика и исходные показатели углеводного обмена у пациентов 3 группы, принимавших комбинированную терапию метформином, агонистами 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>
	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
	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, ммоль/л	7,6±2,2	6,6±1,6	0,218	7,6±1,7	6,8±2,1	0,0289
	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-B	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

За время госпитализации отмечено значимое снижение массы тела пациентов более чем на 3% от исходной ($p=0,012$), различий между двумя подгруппами не было ($p=0,628$). Редукция массы тела на фоне НКД происходила за счет потери жировой массы тела (подкожной жировой клетчатки, висцерального жира), общей воды организма, потери мышечной массы тела (таблица 6). Достоверной разницы в потере жировой и мышечной массы между носителями генотипа CC и CT/TT во 2 и 3 группе не было (таблицы 7 и 8), однако в 3 группе носители CC генотипа снижали массу висцерального жира значительно активнее.

Таблица 7 – 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 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 8 – 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+инкретины+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 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

На фоне проводимой комбинированной терапии целевого значения концентрации глюкозы в плазме крови менее 7 ммоль/л удалось добиться у всех носителей CC генотипа, среди носителей T аллеля 16,7% пациентов не достигли целевого уровня глюкозы во 2 группе. Среди носителей T-аллеля 3 группы, получавших инкретины в 50% случаев ($n=7$) не было выявлено значимого снижения уровня глюкозы в плазме крови, в то время как все носители CC генотипа ответили на лечение, снижение уровня глюкозы было значимым. Среди носителей CC генотипа ОНП rs7903146 гена TCF7L2 отмечали наибольший эффект комплексной сахароснижающей терапии метформином, инкретинами и НКД по сравнению с носителями генотипа CT\TT (см. рисунок 6, таблицы 9 и 10).

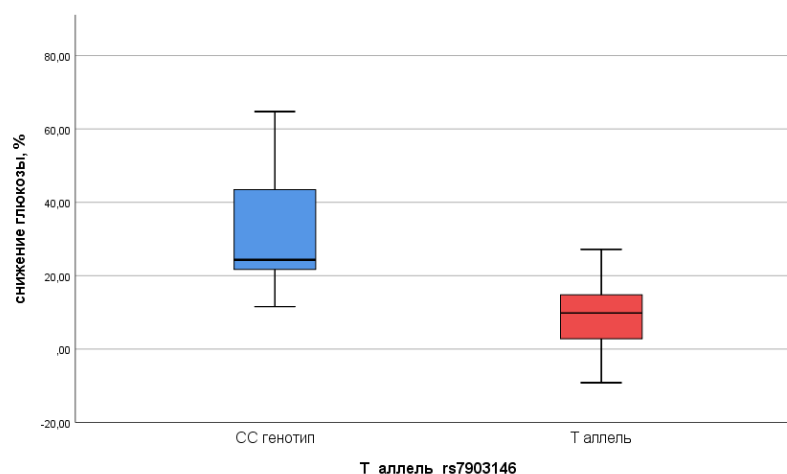


Рисунок 6 – Нормализованное по исходному уровню снижение глюкозы у носителей различных генотипов ОНП rs7903146 гена TCF7L2 на фоне лечения метформином и инкретинами

Таблица 9 – 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		
		генотип CC	CT/TT	<i>p</i>	генотип GG	GT/TT	<i>p</i>
	Целевая концентрация глюкозы <7 ммоль/л	83,3%	83,3%	1,0	85,7%	100,0%	1,00
	Концентрация глюкозы в плазме на момент выписки, ммоль/л	5,6±0,8	6,2±0,7	0,140	5,6±0,9	6,1±0,5	0,294
	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

Таблица 10 – Изменение показателей углеводного обмена у пациентов 3 группы в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов rs7903146 и rs1225537 гена TCF7L2 на фоне лечения за время госпитализации ($M \pm \sigma$)

Метформин+инкретины+НКД	Показатель	ОНП_rs7903146			ОНП_rs1225537		
		генотип CC	CT/TT	<i>p</i>	генотип GG	GT/TT	<i>p</i>
	Целевая концентрация глюкозы <7 ммоль/л	92,9%	81,8%	0,537	75,0%	93,3%	0,27
	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	0,1
	Относительное снижение глюкозы в плазме, %	32,1±5,2%	8,7±2,5	0,0001	23,9±18,4	11,1±15,8	0,06

Под длительным наблюдением находилось 8 пациентов 2-й группы и 19 пациентов 3-й группы. Средняя продолжительность наблюдения 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. 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 $0,46 \text{ кг/м}^2$ ($p=0,241$). При анализе изменений данных гликемического контроля, выявлено, что среднее значение гликемии натощак у пациентов 3 группы на момент второй госпитализации была значительно выше, чем на момент первой госпитализации и составила $7,1 \pm 1,38 \text{ ммоль/л}$ ($p=0,001$), несмотря на терапию в отсутствии диетической поддержки в среднем уровень глюкозы в плазме крови вырос на 11,3% среди носителей СС генотипа, и на 9,8% среди носителей Т-аллеля.

Оценка эффективности тройной комбинированной сахароснижающей терапии в комбинации с низкокалорийной диетой

В четвертую группу включено 46 пациентов, получавшие тройную комбинированную терапию. Подавляющее большинство пациентов в 4 группе имели ожирение 3 степени ($n=21$), из них морбидное ожирение имели 13 пациентов. Антропометрические и клинические данные пациентов 4 группы представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Клиническая характеристика и исходные показатели углеводного обмена у пациентов 4 группы в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* ($M \pm \sigma$)

	Показатель	ОНП rs7903146			ОНП rs12255372		
		генотип СС	СТ/ТТ	<i>p</i>	генотип GG	GT/TT	<i>p</i>
Группа 4	ИМТ 1, кг/м^2	$45,0 \pm 8,1$	$42,0 \pm 7,5$	0,438	$44,4 \pm 7,7$	$42,6 \pm 8,1$	0,734
	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, 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
	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

На фоне проводимой комбинированной терапии удалось достичь уверенного контроля показателей гликемии в группе (концентрация глюкозы в плазме на момент выписки): СС генотип – $6,3 \pm 1,0 \text{ ммоль/л}$, носители Т-аллели

6,4±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 ($p=0,987$). 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 12).

При длительном наблюдении, выявлено, что среднее значение гликемии натощак не отличалось значимо на момент первой и второй госпитализации и составило 7,8±1,8 ммоль/л и 7,65±2,3 ммоль/л ($p=0,817$).

Таблица 12 – 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	Т-аллель	<i>p</i>	GG	Т-аллель	<i>p</i>
Целевая концентрация глюкозы <7 ммоль/л	77,8%	73,3%	1,0000	21,1%	28,6%	0,6951
Относительное снижение глюкозы в плазме, %	16,9±15,1	17,8±15,8	0,8445	16,7±16,1	18,1±14,4	0,9000

При длительном наблюдении, выявлено, что среднее значение гликемии натощак не отличалось значимо на момент первой и второй госпитализации и составило 7,8±1,8 ммоль/л и 7,65±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±17,5% (таблица 12), среди носителей Т-аллели отмечалась тенденция к увеличению показателей концентрации глюкозы в плазме на 11,6±29,1% ($p=0,64$).

Оценка влияния диетотерапии в зависимости от полиморфизма гена *TCF7L2*

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 один из вариантов стандартной диеты (НКД, ВБД-с, НБД-с).

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. 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 $2,9\pm 1,7\%$,

При оценке состава тела на фоне ВБД-с отмечено снижение жировой массы на $2,6\pm 2,3\%$, при этом снижение на НКД составляло $5,2\pm 3,5\%$ ($p=0,071$), 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. У носителей СС генотипа на ВБД-с отмечено менее выраженное снижение мышечной массы тела, по сравнению с НКД. Также была отмечена значительно большая потеря мышечной массы тела у носителей Т-аллеля при сравнении с носителями СС генотипа на ВБД-с. (таблица 13). 11 пациентов СД 2 типа получали низкобелковую диету с исключением простых углеводов (НБД-с) в связи с наличием у них ХБП стадии С3А и С3Б.

Ответ на лечение в группе НБД-с был достигнут в 77,8% случаев. Снижение массы тела на НБД-с составило $4,4\pm 2,0\%$, на НКД – $3,5\pm 1,3\%$. Пациенты носители Т-аллеля отмечали более выраженное снижение массы тела на НБД-с по сравнению с НКД ($4,9\pm 1,8\%$, $p=0,05$).

Таблица 13 – Основные показатели состава тела пациентов, получающих НКД и ВБД-с до начала и по окончании терапии ($M\pm\sigma$)

Показатель	ОНП_rs7903146						
	НКД (все типы лечения)		ВБД-с (все типы лечения)		p		
	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

Жировая масса на фоне НБД-с снижалась на $7,6 \pm 3,3\%$, на НКД (4 группы лечения) $4,9 \pm 3,5\%$ ($p=0,037$), снижение жировой массы носителями Т-аллели достигало $9,0 \pm 3,1\%$, носителями СС генотипа $5,8 \pm 2,9\%$ ($p=0,158$) (рисунок 7).

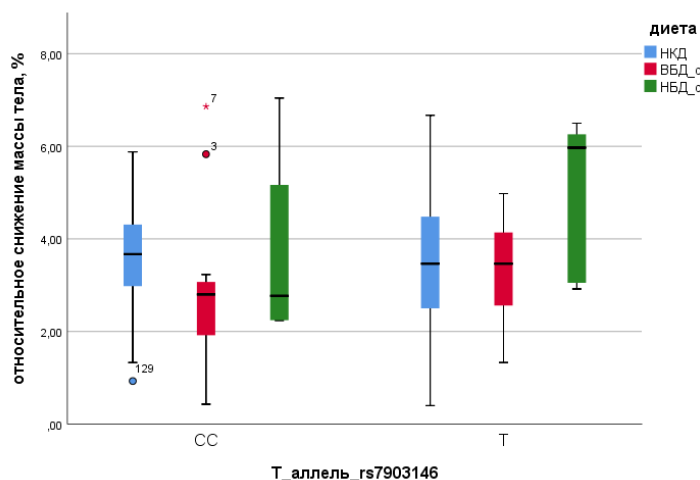


Рисунок 7 – Относительное снижение массы среди тела у носителей СС/GG генотипа и Т-аллеля ОНП rs7903146 и rs1225537 гена *TCF7L2* на фоне применения НКД, ВБД и НБД-с

ВЫВОДЫ

1. В исследованной популяции частота 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 аллели Т, *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 аллели Т (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 эффективности 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*.

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 целесообразно применять один вариант стандартной диеты (НКД, ВБДс или НБД) в зависимости от полиморфизма rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2*. Вариант ВБДс предпочтителен носителям СС-генотипа, вариант НБД предпочтителен носителям Т-аллели.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России:

*в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки
и высшего образования РФ*

1. **Кондратьева О.В.**, Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Пилипенко В.В., Алексеева Р.И., Сорокина Е.Ю., Пескова Е.В. Клинические аспекты эффективности терапии метформином в сочетании с низкокалорийной диетой у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с различными вариантами полиморфизма гена *TCF7L2* // Вопросы питания. – 2022. – Т. 91, № 2 (540). – С. 5–14. – DOI: 10.33029/0042-8833-2022-91-2-5-14.

2. **Кондратьева О.В.**, Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А. Влияние полиморфизмов гена *TCF7L2* на эффективность различных вариантов сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа //

Вопросы диетологии. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 11–20. – DOI: 10.20953/2224-5448-2021-2-11-20.

3. **Кондратьева О.В.**, Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Сорокина Е.Ю. Влияние полиморфизма гена *TCF7L2* на динамику антропометрических показателей и состава тела у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне комплексной сахароснижающей терапии // Вопросы диетологии. – 2025. – Т. 15, № 2. – С. 5–12. – DOI: 10.20953/2224-5448-2025-2-5-12.

в материалах научных конференций

1. Пилипенко В.В., **Кондратьева О.В.**, Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Алексеева Р.И., Сорокина Е.Ю., Пескова Е.В. Показатели гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от полиморфизмов RS7903146 и RS12255372 гена *TCF7L2* // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № S2. – С. 35.

2. Шарафетдинов Х.Х., **Кондратьева О.В.**, Пилипенко В.В., Плотникова О.А., Сорокина Е.Ю., Алексеева Р.И. Частота встречаемости полиморфизмов гена *TCF7L2* у пациентов сахарным диабетом 2 типа // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № S1. – С. 95.

3. **Кондратьева О.В.**, Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А. Показатели липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертонией в зависимости от полиморфизма rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 17, № 2–2. – С. 22.

4. **Кондратьева О.В.**, Сорокина Е.Ю., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Пилипенко В.В., Алексеева Р.И. Оценка полиморфизмов гена *TCF7L2* у пациентов сахарным диабетом 2 типа, проживающих в Московском регионе // XVI Национальный конгресс терапевтов с международным участием: сборник тезисов XVI Национального конгресса терапевтов. Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева, Москва, 17-19 ноября 2021 г. – М.: КСТ Групп, 2021. – С. 31–32.

5. Шарафетдинов Х.Х., Алексеева Р.И., Плотникова О.А., Пилипенко В.В., **Кондратьева О.В.**, Воробьева В.М., Алексеев В.А. Влияние специализированного пищевого продукта на компонентный состав тела у пациентов с диабетической нефропатией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № S1. – С. 94–95.

6. Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Назарова А.М., **Кондратьева О.В.**, Фролова Ю.В., Кочеткова А.А., Воробьева В.М. Влияние специализированного пищевого продукта с модифицированным углеводным профилем на клинико-метаболические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа // Вопросы питания. – 2019. – Т. 88, № 4. – С. 88–94. – DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10046.

7. Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Алексеева Р.И., Назарова А.М., Сасунова А.Н., Пилипенко В.В., **Кондратьева О.В.** Влияние гипокалорийной диеты с включением специализированного пищевого продукта с модифицированным углеводным профилем на показатели вариабельности

гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Вопросы диетологии. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 16–21. – DOI: 10.20953/2224-5448-2019-3-16-21.

8. Назарова А.М., Плотникова О.А., Пилипенко В.В., Алексеева Р.И., **Кондратьева О.В.**, Сасунова А.Н., Кочеткова А.А., Воробьева В.М., Шарафетдинов Х.Х. Оценка эффективности специализированного пищевого продукта с модифицированным углеводным профилем у больных сахарным диабетом 2-го типа // Вопросы питания. – 2018. – Т. 87, № S5. – С. 263–264. – DOI: 10.24411/0042-8833-2018-10374.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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

ГПП-1– глюкогоноподобный пептид-1

ДНК– дезоксирибонуклеиновая кислота

и-ДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4

ИМТ – индекс массы тела

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

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

НКД – вариант стандартной диеты с пониженной калорийностью

ОБ – окружность бедер

ОНП – однонуклеотидный полиморфизм

ОТ – окружность талии

ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

СД2 – сахарный диабет 2 типа

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС – холестерин

SGLT-2 – натрий-глюкозный котранспортер-2