

## РИСКИ СМЕРТЕЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПАХ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ



© И.А. Бондарь<sup>1</sup>, О.Ю. Шабельникова<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

<sup>2</sup>Новосибирская областная клиническая больница, Новосибирск

**ОБОСНОВАНИЕ.** Сахарный диабет 2 типа (СД2) — заболевание с высокой распространенностью и ранней смертностью, а выделение групп риска неблагоприятных исходов имеет важное значение во вторичной профилактике.

**ЦЕЛЬ.** Изучить клинические, метаболические и генетические факторы риска отдаленных смертельных исходов при различных клинических фенотипах у больных СД2 в Новосибирской области.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проведено проспективное когортное исследование в Новосибирской области 2507 больных СД2. Длительность наблюдения составила 6,3±2,5 года. В зависимости от уровня С-пептида и индекса НОМА-IR пациенты были распределены на 3 фенотипа: инсулинопенический (n=288), классический (n=1921), инсулинорезистентный (n=298). Летальный исход за период с 2014 по 31.12.2022 зарегистрирован у 592 пациентов (23,6%). Выделение ДНК, генотипирование структурных вариантов генов *TCF7L2* (rs7903146), *ATM* (rs11212617) проводили с помощью ПЦР.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Ведущей причиной смерти больных СД2, независимо от клинического фенотипа были сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (63,8%). Пациенты с инсулинорезистентным фенотипом имели значительно меньшую длительность диабета на момент смерти 12,3±5,5 года по сравнению с классическим и инсулинопеническим фенотипом (p<0,001). Факторами риска общей смертности, по данным многофакторного регрессионного анализа Кокса (ОР), были длительность СД2 (ОР=1,043, p<0,001), уровень HbA<sub>1c</sub> (1,131, p<0,001), креатинина (1,013, p=0,002), наличие аллеля Т гена *TCF7L2* (rs7903146) (ОР=1,431, p=0,017) и аллеля С гена *ATM* (rs11212617) (ОР=1,509, p=0,007). Предикторами сердечно-сосудистой смерти были HbA<sub>1c</sub> (ОР=1,129, p=0,001), длительность диабета (ОР=1,041, p=0,002), уровень креатинина (ОР=1,015, p=0,004), наличие аллеля Т гена *TCF7L2* (rs7903146) (ОР=1,719, p=0,005) и аллеля С гена *ATM* (ОР=1,539, p=0,024).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Исследование выявило, что пациенты с инсулинорезистентным фенотипом имели неблагоприятный прогноз. Основным предиктором общей и сердечно-сосудистой смерти являлся HbA<sub>1c</sub>. Наличие аллеля Т гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск общей смертности на 43,1%, аллеля С гена *ATM* (rs11212617) на 50,9%.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 2 типа; кластеры; фенотип; смертность; факторы риска.

## RISKS OF MORTALITY FOR VARIOUS PHENOTYPES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN THE NOVOSIBIRSK REGION

© Irina A. Bondar<sup>1</sup>, Olesia Y. Shabelnikova<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

**BACKGROUND:** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a disease with high prevalence and early mortality, and identifying groups at risk for adverse outcomes is important in secondary prevention.

**AIM:** To study clinical, metabolic and genetic risk factors for deaths in various clinical phenotypes in patients with type 2 diabetes mellitus in the Novosibirsk region.

**MATERIALS AND METHODS:** A prospective cohort study was conducted of 2507 patients with T2DM. The follow-up duration was 6.3±2.5 years. Depending on the level of C-peptide and the HOMA-IR index, patients were divided into 3 phenotypes: insulinopenic (n=288), classic (n=1921), insulin-resistant (n=298). Fatal outcome for the period from 2014 to 31.12.2022 was recorded in 592 patients (23.6%). DNA isolation and genotyping of structural variants of the *TCF7L2*(rs7903146), *ATM*(rs11212617) genes were performed by PCR.

**RESULTS:** The main cause of death in patients with T2DM in all phenotypes was CVD (63.8%). Patients with an insulin-resistant phenotype had a significantly shorter duration of diabetes at the time of death, 12.3±5.5 years, compared with the classic and insulinopenic phenotype (p<0.001). Risk factors for mortality from all causes according to multivariate Cox regression analysis (OR) were the duration of T2DM (1.043, p<0.001), the level of HbA<sub>1c</sub> (1.131, p<0.001), creatinine (1.013, p=0.002), the T allele of the *TCF7L2*(rs7903146) gene (OR=1.431, p=0.017) and allele C of the *ATM*(rs11212617) gene (OR=1.509, p=0.007). Predictors of cardiovascular death were HbA<sub>1c</sub> (OR=1.129, p=0.001), duration of diabetes (OR=1.041, p=0.002), creatinine level (OR=1.015, p=0.004), the T allele of the *TCF7L2*(rs7903146) gene (OR=1.719, p=0.005) and allele C of the *ATM* gene (OR=1.539, p=0.024).

**CONCLUSION:** The study found that patients with an insulin-resistant had a poor prognosis. The main predictor of general and cardiovascular death was HbA<sub>1c</sub>. The T allele of the *TCF7L2*(rs7903146) gene increased the risk of overall mortality by 43.1%, the C allele of the *ATM*(rs11212617) gene by 50.9%.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus type 2; clusters; phenotype; mortality; risk factors.



## ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одним из заболеваний с самыми быстрыми темпами увеличения распространенности в мире и представляет собой угрозу за счет ранней инвалидизации и высокой смертности. По оценкам Международной федерации диабета, в 2021 г. 6,7 млн смертей были связаны с диабетом и его осложнениями (IDF atlas 2021) [1]. В Российской Федерации так же, как и в других странах мира, растет смертность. Согласно базе данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД на территории Российской Федерации, за период с 2010 по 2022 гг. смертность от СД2 увеличилась в 3 раза и в 2021 г. достигла 142,2 на 1000 населения [2]. Более половины смертей больных СД связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1, 2]. К основным факторам риска высокой смертности при СД2 относят гипергликемию, гиперлипидемию, артериальную гипертензию (АГ), ожирение [3]. В недавно опубликованном обзоре факторов риска сердечно-сосудистой смерти (ССС) отмечалось влияние не только традиционных кардиометаболических факторов риска, но и генетической предрасположенности, вариабельности гликемии и инсулинорезистентности [3]. Однако исследований, направленных на изучение взаимосвязи развития фатальных событий и структурных вариантов генов *TCF7L2* (rs7903146) и *ATM* (rs11212617), ассоциированных как с развитием СД2, так и с его осложнениями, в настоящее время представлено немного. В литературе имеются данные о взаимосвязи структурного варианта гена *TCF7L2* (rs7903146) с развитием СД2 и с более выраженными нарушениями липидного обмена и почечными осложнениями [4]. Ген *ATM* кодирует киназу атаксии телеангиоэктазии (АТМ) и участвует в регуляции клеточного цикла, механизмах транспорта белков, метаболизме глюкозы, окислительном стрессе и функции митохондрий [5]. Приблизительно 2% населения имеют гетерозиготную мутацию в гене *ATM* [6]. Лица с гетерозиготной мутацией подвержены более высокому риску развития СД, сердечной недостаточности и рака [5]. В последнее время были опубликованы крупные эпидемиологические исследования по анализу основных причин смерти людей с диабетом и без него, в которых отмечено значительное снижение смертности от сердечно-сосудистых причин и увеличение или стабильный уровень смертности от инфекционных причин, таких как пневмония [7]. В обзоре, посвященном анализу динамики осложнений и смерти от диабета за период с 2015 по 2021 гг., показано, что за последние 30 лет уменьшилась частота макрососудистых осложнений и ССС, но произошло увеличение числа рака, деменции, инфекции, туберкулеза и тропических болезней [8]. Авторы отметили, что наибольшее снижение частоты сосудистых осложнений наблюдалось у пожилых людей, а для более молодых групп профили кардиометаболического риска не улучшились [8]. Таким образом, исследования, направленные на изучение факторов риска смерти у пациентов с СД2 с целью снижения неблагоприятных исходов, являются актуальными. Научных работ, посвященных анализу основных причин смерти и факторов риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с различными клиническими фенотипами СД2 с преобладанием инсулинорезистентности или дефицита инсулина, нет.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинические, метаболические и генетические факторы риска смертельных исходов у больных с различными клиническими фенотипами СД2 в Новосибирской области.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

**Место проведения.** Исследование выполнено на базе Диамобиля ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (главный врач — Юданов А.В.).

**Время исследования.** Исследование выполнено в период с апреля 2013 по ноябрь 2017 гг. Изучение основных причин смерти проводилось по данным свидетельств о смерти медицинского информационно-аналитического центра (МИАЦ) в период с 2014 по 31.12.2022 г.

### Исследуемые популяции

В исследование было включено 2507 больных СД2, проживающих в Новосибирской области.

**Критерии включения:** на момент первичного обследования включались больные СД2 в возрасте от 18 до 70 лет. Верификацию диагноза СД2 проводили в соответствии с критериями Комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения по СД (1999).

**Критерии исключения на момент первичного обследования:** СД1, наличие антител к  $\beta$ -клеткам и/или антител к декарбоксилазе глютаминовой кислоты (GADA), беременность, другие типы диабета, наличие у пациента онкологических заболеваний, сердечной недостаточности функциональных классов 3–4 в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, хронической болезни почек 4–5 стадии, лечение кортикостероидами или эстрогенами, алкоголизм, наркомания, деменция или серьезные психические расстройства, острые воспалительные заболевания.

### Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Всего было обследовано 2805 больных СД2, проживающих в Новосибирской области в период с 2013 по 2017 гг. Для анализа на 31.12.2022 (через  $6,3 \pm 2,5$  года) были доступны данные по 2507 пациентам (89,4%), которые и были включены в последующий анализ, из них 1915 пациентов были живы, и летальный исход на 31.12.2022 зарегистрирован у 592 пациентов (23,6%).

Для изучения фатальных исходов в зависимости от клинических фенотипов СД2 пациенты были распределены на 3 группы по результатам первичного обследования на основании данных уровня С-пептида и индекса НОМА-IR: при уровне С-пептида ниже нижней границы референтных значений и индексе НОМА-IR менее 2,77 пациенты были отнесены в группу с инсулиновой недостаточностью — инсулинопенический фенотип  $n=288$  (группа 1); при уровне С-пептида в пределах референтных значений и индексе НОМА-IR более 2,77 в группу с умеренной инсулинорезистентностью — классический фенотип  $n=1921$  (группа 2); при уровне С-пептида выше референтных значений и индексе НОМА-IR более 2,77

в группу с выраженной инсулинорезистентностью — инсулинорезистентный фенотип  $n=298$  (группа 3).

#### Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное исследование. Первичное обследование проводилось во время выездов Диамобили в районы Новосибирской области в период с 2013 по 2017 г. Анализ свидетельств о смерти, по данным МИАЦ, проводился в период с 2014 по 31.12.2022 г. По 298 пациентам информация отсутствовала в связи со сменой места жительства.

#### Описание медицинского вмешательства

Лечебные и диагностические вмешательства являлись частью рутинной врачебной практики. Выделение ДНК и генотипирование структурных вариантов генов *TCF7L2* (rs7903146) и *ATM* (rs11212617) проводили после подписания информированного согласия пациента из биообразцов крови.

#### Методы

Клиническое обследование больных включало осмотр эндокринолога, офтальмолога, кардиолога, невролога. Во время выезда Диамобили у пациентов осуществлялся забор биоматериала: крови на исследование уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) и биохимических параметров (глюкоза, креатинин, холестерин общий, триглицериды, липопротеиды высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), инсулин, С-пептид) и мочи на микроальбуминурию. Все биообразцы доставлялись в сертифицированную лабораторию ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». Биохимические исследования, уровни инсулина, С-пептида выполняли на автоматическом анализаторе Immulite 2000. Исследование  $HbA_{1c}$  проводили на автоматическом анализаторе D-10 фирмы BIO-RAD методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью наборов D-10 Reorder Pack, 400 Test (производства BIO-RAD LABORATORIES).

Выделение ДНК и генотипирование структурных вариантов генов *TCF7L2* (rs7903146) и *ATM* (rs11212617) проводили в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов (заведующий лабораторией фармакогеномики д.б.н. Филипенко М.Л.).

**Таблица 1.** Частота случаев смерти, продолжительности жизни и длительности наблюдения пациентов с сахарным диабетом 2 типа при различных клинических фенотипах

Параметр	Инсулинопенический, $n=293$	Классический, $n=1915$	Инсулинорезистентный, $n=298$	P
Продолжительность жизни, лет	66,3±6,5 65 [62; 70,8]	66,6±6,4 67 [63; 71]	66,1±5,8 66 [62; 71]	0,316
Длительность СД2, лет	16,5±6,8 15,5 [12; 20]	16,4±7,7 16 [11; 21]	12,3±5,5 12 [9; 15]	<0,001*
Длительность наблюдения, лет	6,6±2,5 7 [5; 9]	6,2±2,5 6 [4; 8]	6,7±2,8 7 [4,5; 9]	0,094
Частота случаев смерти, n (%)	72 (24,6)	455 (23,8)	65 (21,8)	0,702

**Примечание.** \* — критерий Kruskal Wallis Test, уровень статистической значимости  $p<0,05$ .

#### Статистический анализ

Для описательной статистики между группами для категориальных переменных использовали  $\chi^2$ . Для количественных переменных при нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Для оценки межгрупповых различий использовался непараметрический метод Краскела–Уоллиса. Кластерный анализ K-средних был проведен на основе 5 переменных:  $HbA_{1c}$ , возраст на момент постановки диагноза, индекс массы тела (ИМТ), С-пептид, пол. Все данные были масштабированы до среднего значения нулевой и единичной дисперсии перед кластеризацией. Для оценки связи между фатальными событиями и клиническими, лабораторными и генетическими параметрами использовали регрессию Кокса (относительный риск (ОР) (95% доверительный интервал (ДИ)). Критический уровень значимости принимали равным 0,05. Для статистической обработки использован пакет статистики SPSS13.0.

#### Этическая экспертиза

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

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Длительность наблюдения составила  $6,3\pm 2,5$  года. Летальный исход зарегистрирован у 592 пациентов (23,6%). Средняя продолжительность жизни была  $66,3\pm 6,5$  года. Длительность СД2 от момента установления диагноза  $16,0\pm 7,5$  года. Достоверных отличий по частоте случаев смерти при различных клинических фенотипах не выявлено. Было установлено, что пациенты с инсулинорезистентным фенотипом имели значимо меньшую длительность диабета на момент смерти  $12,3\pm 5,5$  года, по сравнению с группой умерших с классическим ( $16,4\pm 7,7$  года) и инсулинопеническим фенотипом ( $16,5\pm 6,8$  года,  $p<0,001$ ), однако продолжительность жизни и длительность наблюдения значимо не различались, что, вероятно, обусловлено более поздним развитием СД2 при инсулинорезистентном фенотипе (табл. 1).

Таблица 2. Частота основных причин смерти в зависимости фенотипа сахарного диабета 2 типа

Параметр	Инсулино-пенический, n=72 (1)	Классический, n=455 (2)	Инсулинорезистентный, n=65 (3)	P	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
ССЗ, n (%)	51 (70,8)	289 (63,5)	38 (58,5)	0,307	0,399	0,692	0,999
Онкологические заболевания, n (%)	4 (5,6)	46 (10,1)	7 (10,8)	0,451	0,908	0,674	0,999
COVID, n (%)	2 (2,8)	31 (6,8)	7 (10,8)	0,176	0,189	0,616	0,705
тХПН, n (%)	4 (5,6)	26 (5,7)	0	0,142	0,957	-	-
Гангрена, n (%)	3 (4,2)	8 (1,8)	3 (4,6)	0,206	0,636	0,999	0,470
Заболевания печени, n (%)	0	4 (0,9)	2 (3,1)	0,167	0,121	-	-
Кома, n (%)	0	3 (0,7)	0	-	-	-	-
Отек мозга, n (%)	0	8 (1,8)	1 (1,5)	0,526	-	-	0,899

**Примечание.** P — Метод множественного сравнения с поправкой Бонферрони; P<sub>1</sub> — инсулинопенический и инсулинорезистентный; P<sub>2</sub> — инсулинопенический и классический; P<sub>3</sub> — инсулинорезистентный и классический; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, COVID — новая коронавирусная инфекция, тХПН — терминальная почечная недостаточность.

Анализ основных причин смерти установил, что ведущей причиной смерти больных СД2, независимо от клинического фенотипа были ССЗ (n=378, 63,8%), что согласуется с данными литературы (табл. 2) [2]. Достоверных различий развития фатального события в зависимости от фенотипа СД2 не выявлено, что может быть обусловлено небольшим количеством наблюдений при распределении на фенотипы, в связи с чем дальнейший анализ факторов риска развития фатальных событий проведен в общей группе больных СД2.

При анализе исходных клинических, лабораторных параметров и взаимосвязи структурных вариантов генов *TCF7L2* (rs7903146): C/C vs C/T, T/T и *ATM* (rs11212517): A/A vs A/C, C/C с наступлением фатального события было установлено, что в группе с фатальным событием от всех причин по сравнению с группой без фатального события пациенты были старше, имели большую длительность СД2, более высокий уровень глюкозы натощак и HbA<sub>1c</sub>, САД, более низкий уровень С-пептида и креатинина (табл. 3, 4) и чаще были носителями аллеля С и генотипов

Таблица 3. Исходные клинические показатели у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от фатального события в отдаленном периоде

Параметр	Без фатальных событий n=1914	Фатальные события (все причины) n=592	P
Мужчины, n (%)	395 (20,6)	172 (29,1)	<b>&lt;0,001</b>
Женщины, n (%)	1519 (79,4)	420 (70,9)	
Возраст, лет	58,37±6,90	59,94±6,13	<b>&lt;0,001</b>
Длительность СД, лет	7,44±6,33	9,69±6,94	<b>&lt;0,001</b>
Возраст дебюта СД2, лет	50,96±8,28	50,34±8,19	0,116
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,73±6,21	33,85±6,76	0,686
САД, мм рт.ст.	148,41±21,14	151,54±22,32	<b>0,002</b>
ДАД, мм рт.ст.	89,89±12,11	90,90±12,00	0,076
Сахароснижающая терапия:			
инсулинотерапия, n (%)	518 (27,1)	229 (38,7)	<b>&lt;0,001</b>
метформин, n (%)	466 (24,3)	128 (21,6)	<b>0,535</b>
сульфонилмочевина, n (%)	198 (10,3)	65 (11,0)	<b>0,157</b>
метформин+сульфонилмочевина, n (%)	715 (37,3)	151 (25,5)	<b>&lt;0,001</b>
идПП-4, n (%)	7 (0,4)	7 (1,2)	0,065
идПП-4+метформин, n (%)	10 (0,5)	12 (2,0)	0,095
Прием статинов, n (%)	289 (15,1)	74 (12,5)	0,173

**Примечание.**

\* — сравнивали группы без фатального события и с фатальным событием, p<0,05. Для категориальных параметров применялся критерий хи-квадрат Пирсона; для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде m±σ), критерий Стьюдента для сравнения двух групп; ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, идПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа.

Таблица 4. Исходные лабораторные показатели у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от фатального события в отдаленном периоде

Параметр	Без фатальных событий n=1914	Фатальные события (все причины) n=592	COVID n=40	ССЗ n=378
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	8,53±2,82	9,57±3,46 <b>P&lt;0,001*</b>	9,47±3,45 P=0,141	9,69±3,55 <b>P&lt;0,001*</b>
HbA <sub>1c</sub> , %	8,5 [7,1; 10,2]	9,8 [7,9; 11,3] <b>P&lt;0,001*</b>	9,85 [8,03; 11,78] <b>P&lt;0,006*</b>	9,9 [8,0; 11,4] <b>P&lt;0,001*</b>
НОМА-IR	3,02 [2,07; 4,85]	3,08 [2,20; 5,34] P=0,233	2,99 [2,25; 5,11] P=0,562	3,08 [2,16; 5,07] P=0,453
НОМА-FB	24,0 [14,3; 46,6]	25,0 [13,6; 52,0] P=0,834	25,02 [17,4; 63,8] P=0,287	25,0 [13,6; 50,6] P=0,989
C-пептид, нмоль/л	552,5 [337,8; 869,0]	480,0 [285,0; 818,5] <b>P&lt;0,001*</b>	582,0 [322,0; 1003,7] P=0,590	480,0 [285,8; 798,5] <b>P=0,001*</b>
Общий холестерин, ммоль/л	5,60 [5,0; 6,66]	5,65 [5,0; 6,57] P=0,876	5,90 [4,88; 6,71] P=0,871	5,6 [5,0; 6,4] P=0,465
Триглицериды, ммоль/л	1,70 [1,36; 2,55]	1,70 [1,42; 2,59] P=0,688	1,70 [1,15; 2,68] P=0,402	1,70 [1,38; 2,39] P=0,350
ЛПВП, ммоль/л	1,06 [0,99; 1,31]	1,06 [0,98; 1,30] P=0,104	1,06 [1,01; 1,27] P=0,757	1,06 [0,98; 1,33] P=0,434
ЛПНП, ммоль/л	3,01 [2,72; 3,44]	3,0 [2,73; 3,43] P=0,981	2,98 [2,80; 3,43] P=0,699	3,0 [2,75; 3,41] P=0,693
АЛТ, ЕД/л	20,0 [17,0; 25,0]	20,8 [17,0; 27,0] P=0,382	19,85 [17,3; 26,1] P=0,900	21,0 [17,0; 28,2] P=0,100
АСТ, ЕД/л	19,0 [16,7; 24,4]	19,6 [16,9; 26,0] P=0,145	19,0 [17,2; 23,7] P=0,877	19,9 [17,0; 26,0] <b>P=0,046*</b>
Креатинин, мкмоль/л	80,0 [70,5; 91,7]	78,5 [69,8; 89,1] <b>P&lt;0,001*</b>	82,5 [76,3; 100,0] <b>P=0,020*</b>	82,1 [71,0; 97,8] <b>P&lt;0,001*</b>

**Примечание.**

\* — Сравнивали группы без фатального события и с фатальным событием,  $p<0,05$ . Для категориальных параметров применялся критерий хи-квадрат Пирсона; для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде  $m\pm\sigma$ ), — критерий Стьюдента для сравнения двух групп; для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде Me [25%; 75%]), — критерий Mann-Whitney.

A/C и C/C структурного варианта гена *ATM* (rs11212517) 40,2% против 31,1% ( $p=0,021$ ) (рис. 1). Более высокая частота инсулинотерапии и комбинированной терапии — метформин в сочетании с препаратами сульфонилмочевины у больных СД2 — в группе с фатальными исходами вероятно большей длительностью диабета.

При проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса выявлены традиционные факторы риска смерти от всех причин у больных СД2: длительность СД2, уровень HbA<sub>1c</sub>, уровень креатинина. А также установлена ассоциация развития фатального события с наличием аллеля T и генотипов C/T и T/T гена *TCF7L2* (rs7903146): C/C vs C/T, T/T (OR 1,431,  $p=0,017$ ) и аллеля C и генотипов A/C и C/C гена *ATM* (rs11212517): A/A vs A/C, C/C (OR 1,509,  $p=0,007$ ).

В проведенном нами исследовании выявлено, что группа пациентов, где причиной смерти были ССЗ, отличалась от пациентов без фатального события старшим возрастом ( $60,02\pm 6,17$  года против  $58,74\pm 6,76$  года,  $P<0,001$ ), большей длительностью СД2 ( $10,11\pm 7,08$  года против  $7,97\pm 6,55$  года,  $P<0,001$ ) и высокими показателями глюкозы натощак ( $9,69\pm 3,55$  ммоль/л против  $8,53\pm 2,82$  ммоль/л,  $p<0,001$ ), более высокими значениями HbA<sub>1c</sub>, САД, креатинина, АСТ, низким уровнем C-пептида (табл. 4) и высокой частотой аллеля T и генотипов C/T и T/T гена *TCF7L2* (rs7903146) (рис. 1). Не было установлено взаимосвязи ССЗ с уровнем холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов (табл. 3). Выявленные различия факторов риска наступления смерти у больных СД2 были подтверждены многофакторным регрессионным анализом Кокса. Так, при

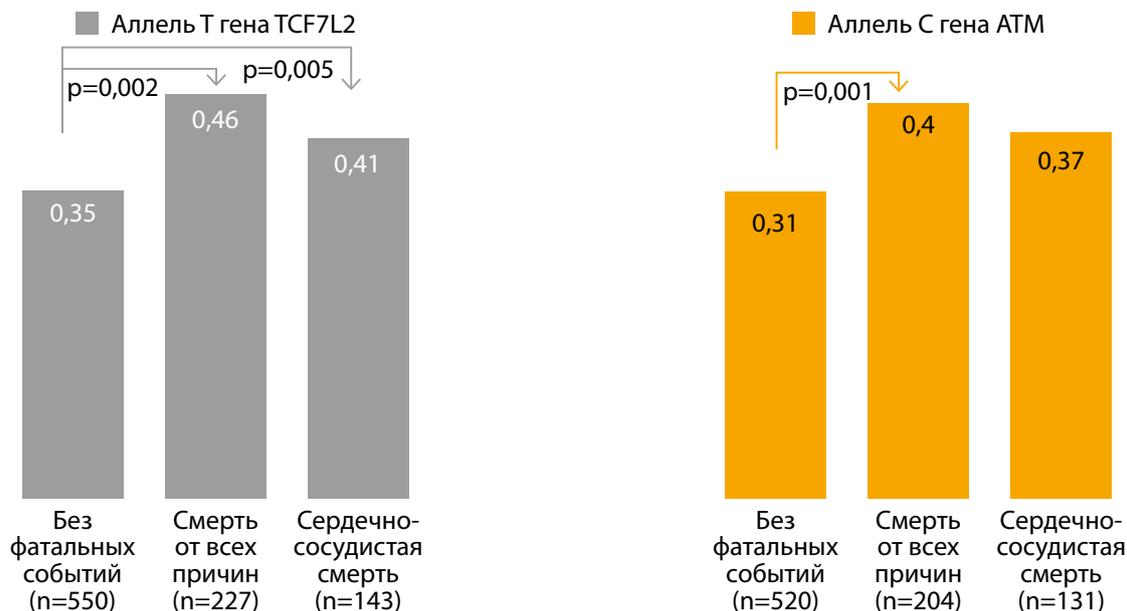


Рисунок 1. Частота аллеля Т структурного варианта гена *TCF7L2* (rs7903146) и аллеля С структурного варианта гена *ATM* (rs11212617) в зависимости от фатального исхода.

развитии смерти от ССЗ наиболее значимыми предикторами были  $HbA_{1c}$ : риск фатального исхода увеличивался на 12,9% при повышении  $HbA_{1c}$  на 1%, риск смерти увеличивался на 1,4%, ( $p=0,002$ ) на каждый год заболевания. Повышение уровня креатинина на каждый 1 мкмоль/л повышало риск смерти на 1,5%, наличие аллеля Т и генотипов С/Т и Т/Т гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск смерти на 71,9%, а наличие аллеля С и генотипов А/С и С/С гена *ATM* (rs11212517) — на 53,9%.

За анализируемый период у 40 пациентов причиной смерти была коронавирусная инфекция (COVID).

В этой группе пациенты отличались исходным более высоким уровнем креатинина и  $HbA_{1c}$ . Следует отметить, что, несмотря на отсутствие статистической значимости, в группе инсулинорезистентного фенотипа смерть от коронавирусной инфекции была самой высокой и составила 10,8% по сравнению с классическим фенотипом 6,8% и инсулинопеническим фенотипом 2,8%. Риск развития фатального события от COVID увеличивался на 18,7% при повышении уровня  $HbA_{1c}$  на 1% и на каждый 1 мкмоль/л креатинина на 3% (табл. 5).

Таблица 5. Отношение шансов развития фатального события в зависимости от клинических, лабораторных и генетических факторов

Фатальное событие	ОР	95% ДИ	Р
<b>Смерть от всех причин</b>			
Генотип С/С vs С/Т и Т/Т гена <i>TCF7L2</i> (rs7903146)	1,431	1,066–1,921	0,017*
Генотип А/А vs А/С и С/С гена <i>ATM</i> (rs11212517)	1,509	1,121–2,032	0,007*
Длительность СД2, на каждый 1 год	1,043	1,023–1,064	<0,001*
$HbA_{1c}$ , на каждый 1%	1,131	1,067–1,198	<0,001*
Креатинин, на каждый 1 мкмоль/л	1,013	1,005–1,021	0,002*
<b>Сердечно-сосудистая смерть</b>			
Генотип С/С vs С/Т и Т/Т гена <i>TCF7L2</i> (rs7903146)	1,719	1,179–2,506	0,005*
Генотип А/А vs А/С и С/С гена <i>ATM</i> (rs11212517)	1,539	1,058–2,240	0,024*
Длительность СД2, на каждый 1 год	1,041	1,014–1,068	0,002*
$HbA_{1c}$ , на каждый 1%	1,129	1,050–1,213	0,001*
Креатинин, на каждый 1 мкмоль/л	1,015	1,005–1,025	0,001*
<b>Коронавирусная инфекция</b>			
$HbA_{1c}$ , на каждый 1%	1,187	1,061–1,328	0,003*
Креатинин, на каждый 1 мкмоль/л	1,030	1,011–1,049	0,002*
<b>Онкологические заболевания</b>			
Креатинин, на каждый 1 мкмоль/л	1,023	1,005–1,041	0,011*

Примечание. \* — логистический регрессионный анализ Кокса, отношение шансов (ОР) (95% доверительный интервал (ДИ)). Критический уровень значимости,  $p<0,05$ .

Злокачественные заболевания как причина смерти зарегистрированы у 57 человек, только более высокий исходный уровень креатинина был ассоциирован со смертью от онкологических заболеваний, по другим параметрам, включая гликемию и показатели инсулинорезистентности, различий не было. При анализе частоты данной причины смерти в зависимости от фенотипа мы обратили внимание, что смерть от онкологических заболеваний при инсулинопеническом фенотипе встречалась в 2 раза реже (5,6% по сравнению с классическим 10,1% и инсулинорезистентным 10,8%), но также не достигала статистической значимости. Отсутствие статистической разницы, вероятно, обусловлено малым количеством наблюдений. Риск наступления смерти от онкологии увеличивался с каждым 1 мкмоль/л креатинина на 2,3% (табл. 5).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Репрезентативность выборок

Клиническая характеристика обследованных нами больных согласуется с данными других наблюдательных исследований [9, 10] и отражает в целом популяцию больных СД2, что в определенной степени позволяет экстраполировать полученные нами результаты на целевую популяцию.

### Сопоставление с другими публикациями

Наш анализ данных за период с 2013 по 2022 гг. показал, что у пациентов с СД2 самыми сильными предикторами как неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, так и смерти от всех причин, являлись более старший возраст, большая длительность СД2, высокий уровень глюкозы натощак,  $HbA_{1c}$ , САД, креатинина и более низкий уровень С-пептида. При этом высокий уровень  $HbA_{1c}$  был наиболее значимым предиктором как общей, так и ССС независимо от фенотипа СД2. Подобное негативное влияние высокого уровня  $HbA_{1c}$  было продемонстрировано при анализе данных Шведского национального регистра диабета, в котором изучали риски инсульта и смертности в зависимости от уровня  $HbA_{1c}$ . Было отмечено ступенчатое повышение риска смерти после инсульта при увеличении уровня  $HbA_{1c}$ : при показателях 54–64 ммоль/моль:  $OR=1,27$  (95% ДИ 1,22–1,32) и при уровне  $HbA_{1c}$  более 87 ммоль/моль:  $OR=2,14$  (95% ДИ 1,90–2,42) по сравнению с группой с  $HbA_{1c}$  менее 53 ммоль/моль [10].

В отличие от нашего исследования, где не было обнаружено статистически значимой взаимосвязи неблагоприятных исходов с индексами инсулинорезистентности (HOMA-IR) и уровнем инсулина, в исследовании ACCELERATE, в котором приняли участие 12 092 пациентов (у 2042 был СД2), уровень инсулина в плазме натощак оказался независимым предиктором основных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов ( $OR=1,36$ ,  $p=0,007$ ) и необходимости реваскуляризации ( $OR=1,56$ ,  $p=0,001$ ) [11]. В проведенном нами исследовании отмечена взаимосвязь более низкого уровня С-пептида с общей смертностью, в то время как в ретроспективном когортном исследовании, включившем 864 человека с СД2, у которых при диагностике диабета измеряли уровень С-пептида натощак и уровень  $HbA_{1c}$  было установле-

но, что увеличение уровня С-пептида натощак на одно стандартное отклонение было связано со смертностью от всех причин ( $OR=1,33$ ,  $p=0,001$ ) и смертностью от рака ( $OR=1,51$ ,  $p=0,005$ ), а увеличение  $HbA_{1c}$  на одно стандартное отклонение ассоциировалось со смертностью от всех причин ( $OR=1,24$ ;  $p=0,005$ ), серьезными сердечно-сосудистыми событиями ( $OR=1,20$ ,  $p=0,015$ ), инсультом ( $OR=1,36$ ,  $p=0,006$ ) и ретинопатией ( $OR=1,54$ ,  $p<0,0001$ ) [12].

Проведенное исследование не выявило взаимосвязи постпрандиальной гипергликемии и гиперлипидемии с фатальными событиями, в то время как в других исследованиях отмечено влияние именно гипертриглицеридемии на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. В наблюдательном проспективном исследовании в Италии риск смертности был значительно выше при высоком уровне триглицеридов ( $OR=1,167$ ,  $p=0,003$ ) и низком уровне холестерина ЛПВП (1,232,  $p<0,0001$ ) [13], а группой японских авторов была установлена не только взаимосвязь постпрандиальной гипергликемии и гипертриглицеридемии со смертностью от всех причин у пациентов с СД2, но и предложены пороговые значения постпрандиальной гликемии (13,8 ммоль/л) и гипертриглицеридемии, ассоциированные с повышенным риском смертности [14]. Отсутствие взаимосвязи гиперлипидемии с развитием фатальных событий, вероятно, связано с небольшой длительностью наблюдения ( $6,3\pm 2,5$  года).

Новая коронавирусная инфекция как причина смерти была зарегистрирована только у 40 пациентов в проведенном исследовании, а наиболее значимым предиктором неблагоприятного исхода являлся высокий уровень  $HbA_{1c}$ . Эти данные согласуются с результатами других исследований. Высокая смертность при худшем гликемическом контроле (стратифицированном по  $HbA_{1c}$ ) была продемонстрирована при анализе базы данных 10 926 смертей от COVID, у пациентов с уровнем  $HbA_{1c} < 7,5\%$  скорректированный показатель HR для смерти составил 1,31, тогда как при уровне  $HbA_{1c} \geq 7,5\%$  показатель HR составил 1,95 [15]. В Британском исследовании у пациентов с СД2 также было подтверждено, что более высокий уровень  $HbA_{1c}$  и вероятность острого повреждения почек при коронавирусной инфекции взаимосвязана с более высокой смертностью [16]. При анализе факторов риска неблагоприятных исходов от коронавирусной инфекции базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД на территории Российской Федерации, кроме взаимосвязи с  $HbA_{1c} \geq 7\%$  ( $OR=1,35$ ), была показана взаимосвязь с мужским полом ( $OR=1,18$ ), возрастом старше 65 лет ( $OR=3,18$ ) и длительностью СД более 10 лет ( $OR=2,11$ ) [17].

Известно, что протеинкиназа АТМ является ядерным белком, участвующем в клеточном цикле, активация которого происходит при повреждении ДНК, а аллель С структурного варианта гена АТМ (rs11212517) ассоциирована с метаболическими и сердечно-сосудистыми осложнениями [6]. Выявленная нами взаимосвязь наличия аллеля С структурного варианта гена АТМ (rs11212517) с повышенной общей и ССС согласуется с результатами ранее проведенных исследований. Так, еще в 2000 г. было отмечено, что наличие аллеля С структурного варианта гена АТМ (rs11212517)

у 405 обследованных сопровождалось повышенным риском смерти  $OR=1,9$ . Среди основных причин смерти была онкология  $OR=2,6$ ; умершие от рака были в среднем на 4 года моложе. На втором месте была ишемическая болезнь сердца (ИБС)  $OR=2,0$ , умершие носители аллеля С в среднем на 11 лет были моложе по сравнению с носителями аллеля Т ( $P = 0,006$ ) [6].

В настоящее время ген *TCF7L2* рассматривается как центральный транскрипционный регулятор, влияющий на экспрессию генов, участвующих в метаболизме липидов и глюкозы [18], и участвует не только в формировании дисфункции  $\beta$ -клеток, но и в процессах адипогенеза и нарушении метаболизма жировой ткани, способствуя гипертрофии адипоцитов и периферической и печеночной резистентности к инсулину [19].

В исследовании ARIC, включившем 13 000 больных, не выявлено ассоциации структурных вариантов гена *TCF7L2* (rs7903146, rs12255372, rs7901695, rs11196205, rs7895340) с ИБС, ишемическим инсультом, ССЗ, атеросклерозом периферических артерий или смертностью от всех причин [20]. В ранее опубликованных работах было установлено, что только в группе больных без СД наличие аллеля Т гена *TCF7L2* (rs7903146) взаимосвязано с более высоким шансом иметь какое-либо поражение коронарных артерий ( $OR=1,51$ ,  $p=0,01$ ), высокой распространенностью трехсосудистого поражения коронарных артерий ( $OR=1,76$ ,  $p=0,01$ ) и со значительно более высокой частотой сердечно-сосудистых событий, в то время как на популяции больных с СД данные взаимосвязи не выявлены [21]. Однако нами получены результаты, что наличие аллеля Т и генотипа С/Т и Т/Т гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск смерти от ССЗ на 71,9% (1,719 (1,179–2,506,  $p=0,005$ ),

#### Клиническая значимость результатов

В настоящее время нет клинических рекомендаций, основанных на фенотипах диабета, но наши результаты в сочетании с данными других авторов позволяют предположить, что фенотип СД2 с выраженной инсулинорезистентностью и повышением функции  $\beta$ -клеток имеет худший прогноз и раннюю смертность. Выявленная взаимосвязь наступления фатального события с наличием аллеля Т гена *TCF7L2* (rs7903146) и аллеля С гена *ATM* (rs11212517) требует дальнейших исследований. Таким образом, подход, сочетающий фенотипические особенности СД2 и генетические исследования, для прогнозирования фатальных событий имеет большую клиническую ценность.

#### Ограничения исследования

Наше когортное обсервационное исследование имеет несколько сильных сторон, но также и некоторые заметные ограничения. Мы не учитывали изменения переменных факторов риска во время наблюдения, и хотя это имело бы преимущества, использованный нами подход сводит к минимуму риск обратной причинно-следственной связи при интерпретации результатов. Кроме того, мы не проводили различий между пациентами, у которых переменные находились в пределах целевого диапазона без какого-либо специального вмешательства, и пациентами, которые получали медикаментозное лечение.

#### Направления дальнейших исследований

В настоящее время продолжается наблюдение за включенными в исследование пациентами для анализа риска развития осложнений и исходов в зависимости от клинического фенотипа СД2 с целью увеличения мощности выборки.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило, что пациенты с инсулинорезистентным фенотипом и кластер со сниженной функцией  $\beta$ -клеток имели более неблагоприятный прогноз. Наиболее значимым предиктором общей и ССС являлся  $HbA_{1c}$ . Наличие аллеля Т гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск общей смертности на 43,1%, аллеля С гена *ATM* (rs11212617) — на 50,9%. Наиболее значимый вклад генетические факторы вносили в наступление ССС.

Установлен более неблагоприятный прогноз развития смерти при инсулинорезистентном фенотипе, продолжительность жизни от момента установления диагноза была меньше при инсулинорезистентном фенотипе по сравнению с инсулинопеническим и классическим фенотипами. Определены клинические, метаболические и генетические факторы риска фатального события от всех причин в общей группе больных СД2: длительность СД2,  $HbA_{1c}$ , уровень креатинина, наличие аллеля Т и генотипов С/Т и Т/Т гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск смерти на 43,1% и наличие аллеля С и генотипов А/С и С/С гена *ATM* (rs11212517) — на 50,9%. Выявлено, что наиболее частой причиной смерти у больных СД2 были ССЗ — 63,8%, а риск фатального исхода от ССЗ был ассоциирован с высоким уровнем  $HbA_{1c}$ , креатинина, длительностью диабета.

Установлено, что наличие аллеля Т и генотипов С/Т и Т/Т гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск смерти от ССЗ на 71,9% и аллеля С и генотипов А/С и С/С гена *ATM* (rs11212517) — на 53,9%.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ 13-04-00520.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Бондарь И.А. — существенный вклад в концепцию исследования, в интерпретацию результатов исследования; внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Шабельникова О.Ю. — существенный вклад в концепцию исследования, в получение, анализ данных и интерпретацию результатов исследования, написание статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность профессиональному математику Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» Лилии Валерьевне Щербаковой за помощь в проведении кластерного анализа.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium; 2021. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. с соавт. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 104–123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104–123. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
- Yun JS, Ko SH. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2021;123:154838. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154838>
- Engelbrechtsen L, Hansen TH, Mahendran Y, et al. Homozygous carriers of the TCF7L2 rs7903146 T-allele show altered postprandial response in triglycerides and triglyceride-rich lipoproteins. *Sci Rep*. 2017;7:1–8. doi: <https://doi.org/10.1038/srep43128>
- Wingard MC, Frasier CR, Singh M, et al. Heart failure and diabetes: role of ATM. *Curr Opin Pharmacol*. 2020;54:27–35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2020.06.007>
- Su Y, Swift M. Mortality rates among carriers of ataxia-telangiectasia mutant alleles. *Ann Intern Med*. 2000;133(10):770–8. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-10-200011210-00009>
- Pearson-Stuttard J, Bennett J, Cheng YJ, et al. Trends in predominant causes of death in individuals with and without diabetes in England from 2001 to 2018: an epidemiological analysis of linked primary care records. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(3):165–173. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30431-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30431-9)
- Ali MK, Pearson-Stuttard J, Selvin E, et al. Interpreting global trends in type 2 diabetes complications and mortality. *Diabetologia*. 2022;65(1):3–13. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05585-2>
- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379(7):633–644. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800256>
- Zabala A, Darsalia V, Holzmann MJ, et al. Risk of first stroke in people with type 2 diabetes and its relation to glycaemic control: A nationwide observational study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(2):182–190. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13885>
- Kumar A, Patel DR, Wolski KE, et al. Baseline fasting plasma insulin levels predict risk for major adverse cardiovascular events among patients with diabetes and high-risk vascular disease: Insights from the ACCELERATE trial. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(2):171–177. doi: <https://doi.org/10.1177/1479164119827604>
- Otten J, Tavelin B, Söderberg S, et al. Fasting C-peptide at type 2 diabetes diagnosis is an independent risk factor for total and cancer mortality. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022;38(3):e3512. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3512>
- Orsi E, Penno G, Solini A, et al. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Independent association of atherogenic dyslipidaemia with all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes and modifying effect of gender: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):28. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01224-7>
- Takao T, Suka M, Yanagisawa H, et al. Thresholds for postprandial hyperglycemia and hypertriglyceridemia associated with increased mortality risk in type 2 diabetes patients: A real-world longitudinal study. *J Diabetes Invest*. 2021;12(5):886–893. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13403>
- Feldman EL, Savelieff MG, Hayek SS, et al. COVID-19 and Diabetes: A Collision and Collusion of Two Diseases. *Diabetes*. 2020;69(12):2549–2565. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi20-0032>
- Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):823–833. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0)
- Shestakova MV, Vikulova OK, Elfimova AR, et al. Risk factors for COVID-19 case fatality rate in people with type 1 and type 2 diabetes mellitus: A nationwide retrospective cohort study of 235,248 patients in the Russian Federation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:909874. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.909874>
- Geoghegan G, Simcox J, Seldin MM, et al. Targeted deletion of Tcf7l2 in adipocytes promotes adipocyte hypertrophy and impaired glucose metabolism. *Mol Metab*. 2019;24:44–63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.03.003>
- Chen X, Ayala I, Shannon C, et al. The Diabetes Gene and Wnt Pathway Effector TCF7L2 Regulates Adipocyte Development and Function. *Diabetes*. 2018;67(4):554–568. doi: <https://doi.org/10.2337/db17-0318>
- Bielinski SJ, Pankow JS, Folsom AR, et al. TCF7L2 single nucleotide polymorphisms, cardiovascular disease and all-cause mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia*. 2008;51(6):968–70. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1004-1>
- Sousa AG, Marquinez GF, Lemos PA, et al. TCF7L2 polymorphism rs7903146 is associated with coronary artery disease severity and mortality. *PLoS One*. 2009;4(11):e7697. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007697>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Шабельникова Олеся Юрьевна, к.м.н. [Olesia Y. Shabelnikova, MD, PhD]; адрес: Россия, 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130 [address: 130 Nemirovicha-Danchenko street, 630091 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3906-4784>; eLibrary SPIN-код: 5941-4815; e-mail: oyushabelnikova@yandex.ru

Бондарь Ирина Аркадьевна, д.м.н., профессор [Irina A. Bondar, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4641-3874>; eLibrary SPIN-код: 6633-8947; e-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru

## ЦИТИРОВАТЬ:

Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Риски смертельных исходов при различных клинических фенотипах у больных сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №6. — С. 580–588. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13195>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Bondar IA, Shabelnikova OY. Risks of mortality for various phenotypes in patients with type 2 diabetes mellitus in the Novosibirsk region. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(6):580–588. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13195>