

Новые подходы к стратификации пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Т.А. Киселева¹, Ф.В. Валеева¹, Д.Р. Исламова¹, И.Х. Валеева¹

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерева, 49

Реферат. Введение. Сахарный диабет 2 типа представляет собой одну из ключевых медико-социальных проблем современного здравоохранения. Согласно прогнозам, численность пациентов с данным заболеванием может достичь 643 миллионов к 2030 году и увеличиться до 783 миллионов к 2045 году. Традиционно рассматриваемый как диагноз исключения, сахарный диабет 2 типа отличается выраженной клинической гетерогенностью и вовлекает разнообразные патофизиологические механизмы. В последние годы акцент сместился в сторону персонализированной медицины, что обусловило необходимость разработки новых методов стратификации пациентов.

Цель. Изучить и систематизировать современные данные по стратификации пациентов с сахарным диабетом 2 типа. **Материалы и методы.** Проведен систематический поиск в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, E-library. Включались исследования, использующие простые и сложные алгоритмы для стратификации пациентов.

Результаты и их обсуждение. По результатам анализа литературы можно выделить два ключевых подхода к стратификации пациентов с сахарным диабетом 2 типа: анализ простых параметров, включая клинические характеристики и широкодоступные лабораторные тесты, и применение сложных методов с использованием машинного обучения и данных геномики. Сложные подходы позволили выделить воспроизводимые в различных когортных исследованиях подклассы сахарного диабета 2 типа: тяжелый инсулинодефицитный диабет, тяжелый инсулинорезистентный диабет, легкий диабет, связанный с ожирением и легкий диабет, связанный с возрастом. В ряде исследований, включавших определение титра аутоантител к глутаматдекарбоксилазе (GAD), был выделен специфический кластер, обозначенный как тяжелый аутоиммунный диабет. Каждый подкласс характеризовался уникальным клиническим профилем и различными траекториями прогрессирования заболевания, а также специфическими рисками развития диабет-ассоциированных осложнений. **Выводы.** Стратификация пациентов на основе многомерных данных открывает новые перспективы для разработки персонализированных подходов профилактики и лечения сахарного диабета 2 типа. Простые методы более удобны для рутинного клинического применения, однако сложные алгоритмы демонстрируют более высокую воспроизводимость выделенных подгрупп. Дальнейшие исследования должны быть направлены на валидацию данных подходов в различных популяциях и окончательную оценку эффективности применения концепции фенотипов в клинической практике.

Ключевые слова: кластеры сахарного диабета 2 типа, стратификация, фенотипы.

Для цитирования: Киселева Т.А., Валеева Ф.В., Исламова Д.Р., Валеева И.Х. Новые подходы к стратификации пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 5. – С.84-92. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(5).84-92.

New approaches to stratification of patients with type 2 diabetes mellitus

Tatiana A. Kiseleva¹, Farida V. Valeeva¹, Diana R. Islamova¹, Ildarija H. Valeeva¹

¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russian Federation

Abstract. Introduction. Type 2 diabetes mellitus represents one of the key medical and social problems of contemporary public health. It is predicted that the number of patients with this disease could reach 643 million by 2030 and increase to 783 million by 2045. Traditionally regarded as a diagnosis of exclusion, type 2 diabetes mellitus is characterized by marked clinical heterogeneity and involves a variety of pathophysiological mechanisms. In recent years, the focus has shifted towards personalized medicine, necessitating the development of new methods of patient stratification. **Aim.** To study and systematize current data on stratification of patients with type 2 diabetes mellitus. **Materials and Methods.** A systematic search in the PubMed, Scopus, Web of Science, and eLibrary databases was performed. Studies were included, which use simple and complex algorithms to stratify patients were included. **Results and Discussion.** Based on the results of the literature review, two key approaches to stratification patients with type 2 diabetes mellitus can be distinguished: Analysis of simple parameters, including clinical characteristics and widely available laboratory tests, and the application of sophisticated methods using machine learning and genomics data. Sophisticated approaches have allowed the identification of reproducible subclasses of type 2 diabetes mellitus in different cohort studies: Severe insulin-deficient diabetes, severe insulin-resistant diabetes, mild obesity-related diabetes, and mild age-related diabetes. A number of studies that included determination of autoantibody titers to glutamate decarboxylase identified a specific cluster labeled severe autoimmune diabetes. Each subclass is characterized by a unique clinical profile and different trajectories of disease progression, as well as specific risks of developing diabetes-associated complications. **Conclusions.** Patient stratification based on multivariate data opens new perspectives for the development of personalized approaches to prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. Simple methods are more convenient for routine clinical application, but complex algorithms demonstrate higher reproducibility of the subgroups identified. Further research should focus on validation of these approaches in different populations and final evaluation of the effectiveness of applying the phenotype concept to clinical practice.

Keywords: type 2 diabetes mellitus clusters, stratification, phenotypes.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения сахарный диабет (СД) является одной из самых быстрорастущих глобальных чрезвычайных проблем в области здравоохранения в 21 веке. В 2021 году СД страдали 537 миллионов человек, по прогнозам, к 2030 году это число достигнет 643 миллионов, а к 2045 году – 783 миллионов [1].

В общей структуре СД до 90% всех зарегистрированных случаев составляют пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2). В настоящее время СД2 рассматривается как диагноз исключения. Его ключевые диагностические критерии включают наличие гипергликемии без признаков аутоиммунного разрушения β -клеток поджелудочной железы и манифестацию заболевания преимущественно в зрелом возрасте. При отсутствии критериев, характерных для сахарного диабета 1 типа (СД1), других специфических типов СД и гестационного диабета, пациент классифицируется как имеющий СД2 [2]. Исходя из этой логики, около 90% всех случаев СД относятся к категории СД2. Однако подобный подход не отражает всей сложности патогенетических механизмов, лежащих в основе СД2, и не учитывает значительное клиническое разнообразие заболевания. В результате прогнозирование клинических исходов становится затруднительным, а существующие терапевтические стратегии часто оказываются недостаточно эффективными. Понимание фенотипических различий поможет оптимизировать и персонализировать методы профилактики и лечения ранних нарушений углеводного обмена. В связи с этим возрастает научный интерес к стратификации пациентов с СД2 на подгруппы с учетом клинико-метаболических характеристик и специфических биомаркеров.

Для изучения гетерогенности СД2 наиболее часто используется кластерный анализ, который позволяет группировать пациентов в фенотипические подтипы на основе схожих характеристик. За последнее время было проведено множество исследований, направленных на изучение подгрупп СД2. В литературе описаны различные подходы к стратификации заболевания, начиная от анализа простых клинических характеристик и биомаркеров, заканчивая применением сложных алгоритмов. Активно развиваются методы, использующие технологии машинного обучения (МО) и интеграцию данных из омикс-исследований (геномика, транскриптомика, протеомика и метаболомика). Простые методы основаны на применении клинических характеристик и широкодоступных лабораторных тестов [3]. Сложные алгоритмы применяют МО и данные геномики, что позволяет проводить анализ многомерных данных, включая генетические, эпигенетические, метаболические и клинические параметры, и способствует созданию более точных моделей стратификации и прогнозирования [4,5].

Цель исследования. Изучить и систематизировать современные данные по стратификации пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы. Проведен систематический поиск в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary. Включались исследования, использующие как простые клинические характеристики и биомаркеры, так и сложные алгоритмы для стратификации пациентов. Особое внимание уделялось исследованиям, оценивающим метаболические показатели, факторы сердечно-сосудистого риска и генетические предикторы СД2.

Результаты и их обсуждение.

Простые методы для выделения подтипов СД2.

Простые методы основаны на использовании клинических данных, доступных в рутинной практике. При этом можно выделить 3 разных подхода к стратификации пациентов: 1) определение пороговых значений, применяемых к одному биомаркеру, для выделения подгрупп, 2) комплексный метод, включающий два и более критерия для разделения, 3) изучение тенденции изменения уровня биомаркеров с течением времени и оценка его изменчивости. При анализе данных исследуются ассоциации стратифицированных подгрупп с различными исходами, включая показатели гликемии, клинические характеристики, показатели прогрессирования диабета (время до начала лечения инсулином или развитие микрососудистых осложнений), а также сердечно-сосудистые события и смертность [6].

Наиболее часто используемыми параметрами для стратификации пациентов с СД2 являются липидный профиль, индекс массы тела (ИМТ), показатели функции β -клеток поджелудочной железы, возраст на момент постановки диагноза СД2, пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), кардиоваскулярные параметры, реже другие лабораторные показатели (скорость клубочковой фильтрации (СКФ), глюкозурия, С-реактивный белок (СРБ), адипонектин, альбуминурия и др.). Ряд исследователей применяют альтернативные подходы, оценивающие различные клинические характеристики пациентов (наличие диабетической ретинопатии, склонность к кетозу, наличие тяжелых гипогликемий, стаж диабета, индекс TIBI (Total Illness Burden Index)).

Среди показателей липидного профиля, чаще всего в анализ включались уровни триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), атерогенных малых плотных липопротеинов с наличием или отсутствием признаков метаболического синдрома. В ряде исследований также проводилась оценка исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), где было выявлено, что более атерогенные липидные профили (повышенные концентрации холестерина ЛПНП) коррелировали с более высокой частотой неблагоприятных

сердечно-сосудистых событий [7-9]. Дополнительно оценивались такие параметры, как скорость пульсовой волны, а также ключевые клинические характеристики, включая возраст, ИМТ и наличие метаболического синдрома в специфических подгруппах пациентов [10].

В ряде работ пациенты с СД2 были стратифицированы на подгруппы на основе индекса массы тела (ИМТ), как отдельно, так и в сочетании с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c). При этом количество категорий ИМТ варьировалось от двух до шести [11-13]. Однако наблюдаемые эффекты не согласовывались в проведенных исследованиях, что говорит о низком качестве полученных данных. В одном вторичном анализе рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) более высокий исходный ИМТ был связан с более быстрым прогрессированием неблагоприятных почечных исходов, однако это не было воспроизведено ни в одном другом исследовании [14].

Некоторые исследователи стратифицировали пациентов с учетом возраста на момент постановки диагноза СД. В одном обсервационном исследовании с периодом наблюдения 12 месяцев пациенты более молодого возраста (средний возраст 33 года) характеризовались более высокой частотой пролиферативной ретинопатии по сравнению с пациентами старшего возраста (средний возраст 50 лет) [15]. В другом исследовании пациенты в возрасте 60-75 лет по сравнению с пациентами старше 75 лет имели более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности при стратификации по уровню холестерина [9]. Однако ни одно исследование не получило подтверждения в последующих работах.

Шесть исследований использовали аутоантитела к поджелудочной железе в качестве переменной для стратификации, при этом основное внимание уделялось уровню антител к глутаматдекарбоксилазе (GAD). Методологические подходы включали сравнение пациентов с положительным и отрицательным статусом GAD, а также анализ клинических исходов в зависимости от титра антител (высокий против низкого). В одном из исследований была дополнительно проведена стратификация пациентов по возрастным группам. Основные оцениваемые исходы включали время до начала инсулинотерапии [16,17], связь с другими клиническими характеристиками (липидный профиль, ИМТ, артериальное давление (АД)) [18-20], показатели функциональной активности β -клеток поджелудочной железы. Важно отметить, что дизайн исследований не был унифицированным, и большинство из них носили обсервационный характер. Тем не менее, два исследования выявили статистически значимую ассоциацию между позитивным статусом антител GAD и меньшим временем до начала инсулинотерапии [16,17].

В ряде исследований в качестве переменной для разделения на подгруппы использовали результаты ПГТТ. Подходы к стратификации варьировались между исследованиями и включали применение пороговых значений глюкозы натощак, анализ градиента изменений глюкозы после нагрузки, а также оценку ответов на различные препараты. Изучались

такие исходы, как чувствительность к инсулину, определяемая с помощью клэмпа, и различия в гликемическом профиле у пациентов молодого и более старшего возраста [21].

В нескольких исследованиях применялись показатели функциональной активности β -клеток в качестве группирующей переменной. При этом определялся уровень С-пептида, инсулина, глюкозы и рассчитывались индексы HOMA-islet (CP-normal) (функциональная активность β -клеток) и HOMA-IR (CP) (инсулинорезистентность). Для С-пептида использовались различные пороговые значения. Анализируемые исходы включали данные о клиническом фенотипе, ответ на медикаментозное лечение и развитие микро- и макрососудистых осложнений. В частности, гиперинсулинемия и повышенные концентрации С-пептида в моче продемонстрировали независимую ассоциацию с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [22-26].

Другие переменные включали менее распространенные биомаркеры, такие как скорость пульсовой волны, показатели кетоза/кетацидоза, а также специфические параметры, характеризующие заболевание. Однако каждый из этих показателей изучался в рамках отдельных исследований, что исключило возможность их объединения и группировки. Все данные суммированы в *таблице 1*.

Сложные методы для выделения подтипов СД2.

После передовой работы, выполненной Ahlqvist et al. в 2018 г. [3], во многих исследованиях стали использовать ряд переменных, оцениваемых на момент постановки диагноза СД: возраст пациента, уровень HbA1c, ИМТ, показатели функциональной активности β -клеток (HOMA-islet (CP-normal)), инсулинорезистентности (HOMA-IR (CP)) и наличие антител к глутаматдекарбоксилазе (GAD). В большинстве работ оценивались индексы, модифицированные с учетом уровня С-пептида.

В многочисленных исследованиях на различных популяциях были воспроизведены четыре подтипа неаутоиммунного диабета, впервые описанные Ahlqvist et al. [3]: тяжелый инсулинодефицитный диабет (SIDD), тяжелый инсулинорезистентный диабет (SIRD), легкий диабет, связанный с ожирением (MOD) и легкий диабет, связанный с возрастом (MARD). В подгруппе исследований, в которых проводилось измерение уровня антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD), был выделен специфический кластер, обозначенный как тяжелый аутоиммунный диабет (SAID). Ассоциации данных подтипов с клиническими исходами, включая контроль гликемии, развитие микрососудистых, макрососудистых осложнений и показатели смертности, были воспроизведены и подтверждены в ряде исследований.

В последующих работах были модифицированы подходы, предложенные Ahlqvist et al. в 2018 г. Вместо инсулина применялись показатели уровня С-пептида, а также добавлялись липидные маркеры (уровень ЛПВП). В отдельных исследованиях использовалась аппроксимация кластеров, основанная на упрощенных наборах переменных, с применением

Исследования с применением простых методов для выделения подгрупп сахарного диабета 2 типа

Table 1

Studies using simple methods to distinguish subgroups of type 2 diabetes mellitus

Подходы	Используемые переменные для выделения подгрупп СД2	Категории исходов, по которым отличались подгруппы СД2	Источник
Липидный профиль/ наличие метаболического синдрома	Атерогенная дислипидемия (да/нет) Тертили триглицерид-глюкозного индекса Квартили ЛПНП Триглицерид-глюкозный индекс и висцеральное ожирение Индекс атерогенности Фенотип гипертриглицеридемической талии Уровень триглицеридов Метаболический синдром (да/нет)	Наличие ССЗ Скорость пульсовой волны, наличие метаболического синдрома Гликемический контроль Два и более из вышеперечисленных пунктов	[5-8, 27-30]
ИМТ	Категории ИМТ ИМТ и HbA1c ИМТ и уровень триглицеридов ИМТ, стратифицированный по полу	Клинические характеристики (возраст на момент диагноза, ИМТ, АД, показатели инсулинорезистентности, функциональной активности β-клеток поджелудочной железы, липидный профиль, СКФ и др.) Осложнения СД2, кроме ССЗ Гликемический контроль	[10-12]
Возраст на момент постановки диагноза СД2	Возраст 60-75/ старше 75 лет Возраст на момент диагноза <25 лет/ >25 лет	Общая сердечно-сосудистая смертность Степень тяжести ретинопатии	[9,13]
Аутоантитела к антигенам поджелудочной железы	Положительный/ отрицательный статус антител GAD Статус антител GAD, стратифицированный по возрасту Высокий/низкий титр антител GAD	Меньшее время до начала инсулинотерапии Ассоциация с клиническими характеристиками (липидный профиль, ИМТ, АД) Показатели функциональной активности β-клеток поджелудочной железы	[16-20]
Показатели ПГТТ	Уровень глюкозы натощак и через 2 ч Назначенная терапия и профиль ПГТТ (монофазная, бифазная или восходящая кривая) Профиль ПГТТ: монофазная кривая; бифазная и восходящая кривая	ССЗ Гликемический контроль Клинические характеристики (ответ на нагрузку глюкозой, чувствительность к инсулину, инсулиногенный индекс)	[21,31,32]
Показатели функциональной активности β-клеток	Высокий или нормальный/низкий уровень инсулина, С-пептида, соотношения С-пептида к креатинину в моче Чувствительность к инсулину/инсулинорезистентность	Лабораторные показатели (уровень инсулина, С-пептида, глюкозы, HbA1c, АЛТ, АСТ, липидный профиль, индексы инсулинорезистентности и функциональной активности β-клеток и др.) Микро- и макрососудистые осложнения Ответ на терапию	[27-30]
Альтернативные подходы	Индекс TIBI (Total Illness Burden Index) Диабетическая ретинопатия (да/нет) Предрасположенность к кетозу Тяжелые гипогликемии (да/нет) Стаж диабета	ССЗ Клинические биомаркеры (возраст, пол, ИМТ, АД, продолжительность заболевания, анамнез предшествующих эпизодов гипергликемии, симптомы кетоза/кетоацидоза, тяжелые гипогликемии, наличие ретинопатии с указанием стадии) Физиологические биомаркеры (уровень глюкозы натощак, HbA1c, постпрандиальная гликемия, уровень кетоновых тел в крови и моче, инсулина, С-пептида, липидный профиль)	[33-35]
Сердечно-сосудистые параметры	Квартили пульсового давления Тертили скорости пульсовой волны Кардиомиопатия (да/нет)	ССЗ Прогрессирование диабетической нефропатии	[36-38]

Примечание: ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СД2 – сахарный диабет 2 типа, GAD – глутаматдекарбоксилаза, ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Note: LDL – low density lipoprotein, CVD – cardiovascular disease, BMI – body mass index, BP – arterial blood pressure, GFR – glomerular filtration rate, T2D – type 2 diabetes, GAD – glutamic acid decarboxylase, OGTT – oral glucose tolerance test, ALT – alanine aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase.

современных методов статистического и машинно-го обучения. Эти усовершенствованные подходы позволили не только подтвердить существование подгрупп СД2, описанных Ahlqvist et al. в 2018 г. [3], но и выявить новые подтипы, ассоциированные с дополнительными клиническими и биохимическими характеристиками. Несколько вновь выявленных подгрупп продемонстрировали значимые связи с клиническими исходами, однако в последующих независимых исследованиях результаты не были воспроизведены.

Некоторые авторы использовали расширенный набор исходных данных из более десяти клинических параметров, включающий информацию из электронных медицинских карт [39, 40]. Этот подход позволил идентифицировать подгруппы пациентов, которые демонстрировали переменные клинические исходы, включая различный риск сердечно-сосудистых заболеваний.

В единичных публикациях акцент был сделан на использование сердечно-сосудистых параметров в качестве исходных переменных для алгоритмов

МО. Анализировались данные электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии. С помощью такого подхода были выделены подгруппы пациентов, демонстрирующие различную степень ассоциации с риском сердечно-сосудистых заболеваний [41,42].

В работах Karpati T, Cohen-Stavi CJ, Leibowitz M, et al. (2018 г.) Tao R, Wang H, Wang X, et al., Mariam A, Liu Y, Wang Y, et al. (2021 г.) оценивались изменения гликемических параметров, включая уровень HbA1с, показатели гликемии во время теста со смешанным питанием, данные непрерывного мониторинга глюкозы [43-45]. В одном из исследований Amato M.C. et al (2016 г.) изучался уровень гормонов глюкагоноподобного пептида-1, глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и грелина натощак [46].

В двух группах исследований DiCorpo D, Udler MS, et al. (2018 г., 2022 г.) для идентификации подтипов СД применялись геномные данные. Анализировались наследуемые генетические вариации [5,47], а также данные об экспрессии генов, полученные из биоптатов мышечной ткани [48]. В рамках первого подхода генетические вариации были объединены

Исследования с применением сложных методов для выделения подгрупп сахарного диабета 2 типа

Таблица 2

Table 2

Studies using complex methods to distinguish subgroups of type 2 diabetes			
Подходы	Выделенные кластеры СД2	Категории исходов, по которым отличались кластеры СД2	Источник
Ahlqvist et.al	SAID, SIDD, SIRD, MOD, MARD	Микрососудистые/ макрососудистые осложнения, клинические и биохимические характеристики, показатели гликемии, омиксные данные	[3,49-59]
Схожие с Ahlqvist et.al	SAID, SIDD, SIRD, MOD, MARD. 5 кластеров: возрастной кластер, кластер с выраженной гипергликемией, кластер с выраженным ожирением, кластер молодого возраста, инсулинопотребный кластер. 4 кластера: возрастной кластер, кластер с неудовлетворительным гликемическим контролем, кластер с выраженным ожирением, кластер молодого возраста. Новые кластеры: MD, EOIDD, EOIRD, LOIDD, LOIRD	Микрососудистые/ макрососудистые осложнения, показатели гликемии, другие данные	[60-67]
Многомерные клинические параметры	Кластеры, отличные от Ahlqvist et.al	СС3, гликемический контроль, осложнения (кроме СС3), смертность	[39,40]
Сердечно-сосудистые характеристики	SIRD, MOD	СС3 и смерть от них	[41, 42]
Поведенческие характеристики	SIDD, MOD	Гликемический контроль	[68, 69]
Показатели гликемии	SIRD, MOD	Гликемический контроль, СС3	[43-45, 70]
Генетические данные	SAID, SIDD, SIRD, MOD, MARD, ассоциированные с различными генетическими вариантами 3 кластера, связанные с дисрегуляцией генов скелетных мышц	ИБС, инсульт, ХБП	[5,71,72]
Гормональные показатели	2 кластера: кластер 1: низкий ГПП-1 и грелин; кластер 2: высокий ГПП-1 и грелин	Гликемический контроль	[73]

Примечание: SAID (severe autoimmune diabetes) – тяжелый аутоиммунный диабет, SIDD (severe insulin deficient diabetes) – тяжелый инсулинодефицитный диабет, SIRD (severe insulin resistant diabetes) – тяжелый инсулинорезистентный диабет, MOD (mild obesity-related diabetes) – легкий диабет, связанный с ожирением, MARD (mild age-related diabetes) – легкий диабет, связанный с возрастом, MD (mild diabetes) – легкий диабет, EOIDD (early-onset insulin deficient diabetes) – ранний инсулинодефицитный диабет, EOIRD (early-onset insulin resistant diabetes) – ранний инсулинорезистентный диабет, LOIDD (late-onset insulin deficient diabetes) – поздний инсулинодефицитный диабет, LOIRD (late-onset insulin resistant diabetes) – поздний инсулинорезистентный диабет, СС3 (CVD) – сердечно-сосудистые заболевания (cardiovascular disease), ИБС (CHD) – ишемическая болезнь сердца (coronary heart disease), ХБП (CKD) – хроническая болезнь почек (chronic kidney disease), ГПП-1 (GLP-1) – глюкагоноподобный пептид-1 (glucagon-like peptide-1).

с клиническими характеристиками, связанными с СД2. В дальнейшем были разработаны как специфические для конкретного механизма СД2, так и комбинированные полигенные показатели, которые демонстрировали ассоциации с различными клиническими фенотипами и метаболическими исходами. Полученные результаты были подтверждены в ряде независимых исследований (2020 г., 2022 г.), что подчеркивает их воспроизводимость и значимость для дальнейшего изучения фенотипической гетерогенности заболевания. Результаты исследований, в которых анализировались данные об экспрессии генов в мышечной ткани, не были воспроизведены в последующих работах. Все данные суммированы в *таблице 2*.

Выводы.

Таким образом, учитывая разнообразие патофизиологических механизмов и клинических вариантов течения заболевания, гетерогенность СД2 не вызывает сомнений. Современные исследования предоставили новые перспективы для разработки персонализированных подходов к профилактике и лечению СД, предложив стратификацию пациентов на пять фенотипически обоснованных подгрупп (кластеров). Среди подходов, применяемых для подклассификации СД, выделяют простые методы, основанные на категоризации преимущественно рутинных показателей, и сложные алгоритмы, включающие анализ многомерных клинических и генетических данных с использованием МО.

Хотя простые подходы характеризуются большей доступностью и легкостью внедрения, дизайн проведенных исследований и уровень имеющихся доказательств не предоставляют достаточной основы для достоверных выводов об их клинической эффективности. В то же время сложные подходы позволили выделить воспроизводимые в различных когортных исследованиях подклассы СД. Каждый кластер продемонстрировал четкие ассоциации с дифференцированными траекториями прогрессирования заболевания и рисками развития диабет-ассоциированных осложнений.

Тем не менее, для окончательной оценки эффективности применения концепции фенотипов СД в клинической практике необходимы РКИ. Они должны подтвердить, превосходят ли подходы, учитывающие разделение пациентов на подгруппы, существующие методы управления заболеванием, предложенные в современных клинических рекомендациях. Особое внимание следует уделить устранению неопределенностей, связанных с экстраполяцией данных на различные этнические группы, что обеспечит универсальность и точность предложенных методов.

Прозрачность исследования. Работа выполнена за счет гранта Академии наук Республики Татарстан, предоставленного молодым кандидатам наук (постдокторантам) с целью защиты докторской диссертации, выполнения научно-исследовательских работ, а также выполнения трудовых функций в научных и образовательных организациях Республики Татарстан

в рамках Государственной программы Республики Татарстан «Научно-технологическое развитие Республики Татарстан» (соглашение № 131/2024-ПД). Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 10th Edition. 2021. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>. Accessed 6 Jun 2023
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., [и др.] Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. – 2023. – №26(2S). – С.1-157.
Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus]. Sakharnyy diabet [Diabetes Mellitus]. 2023; 26(2S): 1–157. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM13042
3. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(5):361–369. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2
4. Mahajan A, Wessel J, Willems SM, et al. Refining the accuracy of validated target identification through coding variant fine-mapping in type 2 diabetes. Nat Genet. 2018;50(4):559–571. DOI: 10.1038/s41588-018-0084-1
5. Udler MS, dler MS, Kim J, von Grotthuss M, et al. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: a soft clustering analysis. PLoS Med. 2018;15(9):e1002654. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002654
6. Misra S, Wagner R, Ozkan B, et al. Precision subclassification of type 2 diabetes: a systematic review. Commun Med (Lond). 2023;3(1):138. DOI: 10.1038/s43856-023-00360-3
7. Valensi P, Schwarzfuchs D, Barzilai N, et al. Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. Cardiovasc Diabetol. 2016; 15: 104. DOI: 10.1186/s12933-016-0420-1
8. Huang J, Wang X, Sun N, et al. Elevated serum small dense low-density lipoprotein cholesterol may increase the risk and severity of coronary heart disease and predict cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. Dis Markers. 2021; 2021: 5597028. DOI: 10.1155/2021/5597028
9. Zhao Q, Zhang TY, Cheng YJ, et al. Comparison of various insulin resistance surrogates on prognostic prediction and stratification following percutaneous coronary intervention in patients with and without type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):190. DOI: 10.1186/s12933-021-01363-0
10. Wang S, Ma W, Yuan Z, et al. Stronger association of triglyceride glucose index than the HOMA-IR with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes: a real-world single-centre study. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):82.

- DOI: 10.1186/s12933-021-01273-1
11. van Hateren KJJ, Landman GWD, Kleefstra N, et al. The lipid profile and mortality risk in elderly type 2 diabetic patients: a ten-year follow-up study (ZODIAC-13). *PLoS One*. 2009; 4(10): e8464.
DOI: 10.1371/journal.pone.0008464
 12. Dennis JM, Shields BM, Hill AV, et al. Precision medicine in type 2 diabetes: clinical markers of insulin resistance are associated with altered short- and long-term glycemic response to DPP-4 inhibitor therapy. *Diabetes Care*. 2018;41(4):705–712.
DOI: 10.2337/dc17-2134
 13. Faraz A, Ashraf H, Ahmad J. Clinical features, biochemical profile, and response to standard treatment in lean, normal-weight, and overweight/obese Indian type 2 diabetes patients. *Rev Diabet Stud*. 2021;17(2):68–74.
DOI: 10.1900/RDS.2021.17.68
 14. Mohammedi K, Woodward M, Hirakawa Y, et al. Associations between body mass index and the risk of renal events in patients with type 2 diabetes. *Nutr Diabetes*. 2018;8(1):7.
DOI: 10.1038/s41387-018-0010-6
 15. Parameswarappa DC, Babu SG, Babu N, et al. Severity of diabetic retinopathy and its relationship with age at onset of diabetes mellitus in India: a multicentric study. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(12):3255–3261.
DOI: 10.4103/ijo.IJO_1110_21
 16. Turner R, Stratton I, Horton V, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet*. 1997;350(9087):1288–1293.
DOI: 10.1016/S0140-6736(97)06074-4
 17. Lee SA, et al. Progression to insulin deficiency in Korean patients with Type 2 diabetes mellitus positive for anti-GAD antibody. *Diabet Med*. 2011; 28:319–324.
 18. Tuomi T, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*. 1999; 48:150–157.
 19. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E, et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(4):932–938.
DOI: 10.2337/dc06-2537
 20. Ipadeola A, Adeleye JO, Akinlade KS. Latent autoimmune diabetes amongst adults with type 2 diabetes in a Nigerian tertiary hospital. *Prim Care Diabetes*. 2015; 9(3):231–236.
DOI: 10.1016/j.pcd.2014.08.002
 21. Arslanian S, Bacha F, Grey M, et al. The shape of the glucose response curve during an oral glucose tolerance test: forerunner of heightened glycemic failure rates and accelerated decline in β -cell function in TODAY. *Diabetes Care*. 2019;42(9):164–172.
DOI: 10.2337/dc18-2216
 22. Stidsen JV, Henriksen JE, Olsen MH, et al. Pathophysiology-based phenotyping in type 2 diabetes: a clinical classification tool. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018; 34(8): e3005.
DOI: 10.1002/dmrr.3005
 23. Anoop S, Misra A, Bhatt SP et al. High fasting C-peptide levels and insulin resistance in non-lean & non-obese (BMI >19 to <25 kg/m²) Asian Indians with type 2 diabetes are independently associated with high intra-abdominal fat and liver span. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):708–715.
DOI: 10.1016/j.dsx.2018.11.052
 24. Wang Y, Liu J, Liu Z, et al. Urinary C-peptide/creatinine ratio: a useful biomarker of insulin resistance and refined classification of type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2021; 13(6): 893–904.
DOI: 10.1111/1753-0407.13161
 25. Saxena T, Maheshwari S, Goyal RK. Serum insulin assay: an important therapeutic tool in management of freshly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India*. 2000; 48(8): 815–817.
 26. Selvaraj R, Rajappa M, Shamanna SB. Phenotypic characterization of patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2020;40(2):242–247.
DOI: 10.1007/s13410-020-00829-2
 27. Fu L, Zhou J, Wang X, et al. Atherogenic index of plasma is associated with major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):201.
DOI: 10.1186/s12933-021-01388-3
 28. O’Gorman DJ, Royle P, McKay GA, et al. In vivo and in vitro studies of GAD-antibody positive subjects with Type 2 diabetes: a distinct sub-phenotype. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(3):365–370.
DOI: 10.1016/j.diabres.2008.01.004
 29. Prando R, Carneiro J, Almeida F, et al. Is type 2 diabetes a different disease in obese and nonobese patients? *Diabetes Care*. 1998;21(10):1680–1685.
DOI: 10.2337/diacare.21.10.1680
 30. Dennis JM, Shields BM, Hill AV, et al. Sex and BMI alter the benefits and risks of sulfonylureas and thiazolidinediones in type 2 diabetes: a framework for evaluating stratification using routine clinical and individual trial data. *Diabetes Care*. 2018;41(9):1844–1853.
DOI: 10.2337/dc18-0344
 31. Færch K, Hulman A, Solomon TPJ, et al. Trajectories of cardiometabolic risk factors before diagnosis of three subtypes of type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the longitudinal Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(1):43–51.
DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70008-1
 32. Arslanian SA, Bacha F, Grey M, et al. OGTT glucose response curves, insulin sensitivity, and β -cell function in RISE: comparison between youth and adults at randomization and in response to interventions to preserve β -cell function. *Diabetes Care*. 2021;44(4):817–825.
DOI:10.2337/dc20-1854
 33. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. Ketosis-prone atypical diabetes in Cameroonian people with hyperglycaemic crisis: frequency, clinical and metabolic phenotypes. *Diabet Med*. 2017;34(4):426–431.
DOI: 10.1111/dme.13298
 34. Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F, et al. Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2009;151(11):854–860.
DOI: 10.7326/0003-4819-151-11-200912010-00005
 35. Roy Chowdhury S, Tandon N, Anjana RM, et al. Diabetic retinopathy in newly diagnosed subjects with type 2 diabetes mellitus: contribution of β -cell function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):572–580.
DOI: 10.1210/jc.2015-3382
 36. Januszewicz A, Narkiewicz K, Gaciong Z, et al. Office and ambulatory pulse pressure—association with clinical characteristics and cardiovascular risk factors in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes (ROADMAP study). *J Hum Hypertens*. 2011;25(11):679–685.
DOI: 10.1038/jhh.2010.119
 37. Liu JJ, Liu S, Koh L, et al. Aortic pulse wave velocity, central pulse pressure, augmentation index and chronic kidney disease progression in individuals with type 2 diabetes: a 3-year prospective study. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):359.
DOI: 10.1186/s12882-020-02006-3
 38. Segar MW, Patel KV, Ayers C, et al. Prevalence and prognostic implications of diabetes with cardiomyopathy

- in community-dwelling adults. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(14):1587–1598.
DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.051
39. Li L, Cheng WY, Glicksberg BS, et al. Identification of type 2 diabetes subgroups through topological analysis of patient similarity. *Sci Transl Med*. 2015;7(311):311ra174.
DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa9364
 40. Kirk IK, Lundegaard PR, Pedersen-Bjergaard U, et al. Linking glycemic dysregulation in diabetes to symptoms, comorbidities, and genetics through EHR data mining. *eLife*. 2019;8:e44941.
DOI: 10.7554/eLife.44941
 41. Kuusisto J, Lempäinen P, Mykkanen L, Laakso M. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly type 2 diabetic men. *Diabetes Care*. 2001;24(9):1629–1633.
DOI: 10.2337/diacare.24.9.1629
 42. Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, et al. Clinical implications of echocardiographic phenotypes of patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(15):1704–1716.
DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.030
 43. Karpatis T, Cohen-Stavi CJ, Leibowitz M, et al. Patient clusters based on HbA1c trajectories: a step toward individualized medicine in type 2 diabetes. *PLoS One*. 2018;13(11):e0207096.
DOI: 10.1371/journal.pone.0207096
 44. Tao R, Wang H, Wang X, et al. Multilevel clustering approach driven by continuous glucose monitoring data for further classification of type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e001869.
DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001869
 45. Mariam A, Liu Y, Wang Y, et al. Type 2 diabetes subtype responsive to ACCORD intensive glycemia treatment. *Diabetes Care*. 2021;44(5):1155–1162.
DOI: 10.2337/dc20-2700
 46. Amato MC, Pizzolanti G, Torregrossa V, et al. Phenotyping of type 2 diabetes mellitus at onset on the basis of fasting incretin tone: results of a two-step cluster analysis. *J Diabetes Investig*. 2016;7(2):219–225.
DOI: 10.1111/jdi.12404
 47. DiCorpo D, Udler MS, Perry JRB, et al. Type 2 diabetes partitioned polygenic scores associate with disease outcomes in 454,193 individuals across 13 cohorts. *Diabetes Care*. 2022;45(3):674–683.
DOI: 10.2337/dc21-1562
 48. Khoshnejat M, Kavousi K, Banaei-Moghaddam AM, Moosavi-Movahedi AA. Unraveling the molecular heterogeneity in type 2 diabetes: a potential subtype discovery followed by metabolic modeling. *BMC Med Genomics*. 2020;13(1):119.
DOI: 10.1186/s12920-020-00760-1
 49. Dennis JM, Shields BM, Henley WE, et al. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):442–451.
DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30087-7
 50. Mansour Aly D, Dwivedi OP, Prasad RB, et al. Genome-wide association analyses highlight etiological differences underlying newly defined subtypes of diabetes. *Nat Genet*. 2021;53(11):1534–1542.
DOI: 10.1038/s41588-021-00977-9
 51. Zaharia OP, Strassburger K, Strom A, et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):684–694.
DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30187-1
 52. Saito K, Yaginuma M, Takahashi K, et al. Usefulness of subclassification of adult diabetes mellitus among inpatients in Japan. *J Diabetes Investig*. 2022;13(5):706–713.
DOI: 10.1111/jdi.13718
 53. Saatmann N, Fritsche A, Wagner R, et al. Physical fitness and cardiovascular risk factors in the novel diabetes subgroups. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(12):e4977–e4986.
DOI: 10.1210/clinem/dgab810
 54. Maalmi H, Strassburger K, Marzec L, et al. Differences in the prevalence of erectile dysfunction between novel subgroups of recent-onset diabetes. *Diabetologia*. 2022;65(3):552–562.
DOI: 10.1007/s00125-021-05615-z
 55. Zou X, Zhou X, Zhu Z, Ji L. Novel subgroups of patients with adult-onset diabetes in Chinese and US populations. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(1):9–11.
DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30315-6
 56. Herder C, Maalmi H, Strassburger K, et al. Differences in biomarkers of inflammation between novel subgroups of recent-onset diabetes. *Diabetes*. 2021;70(11):2430–2440.
DOI: 10.2337/db20-1054
 57. Prasad RB, Anjana RM, Mohan V, et al. Subgroups of patients with young-onset type 2 diabetes in India reveal insulin deficiency as a major driver. *Diabetologia*. 2021;64(8):1627–1637.
DOI: 10.1007/s00125-021-05543-y
 58. Peng X, Wang X, Su S, et al. Roles of plasma leptin and resistin in novel subgroups of type 2 diabetes driven by cluster analysis. *Lipids Health Dis*. 2022;21(1):7.
DOI: 10.1186/s12944-021-01599-0
 59. Xie J, Wang H, Li Z, et al. Validation of type 2 diabetes subgroups by simple clinical parameters: a retrospective cohort study of NHANES data from 1999 to 2014. *BMJ Open*. 2022;12(3):e055647.
DOI: 10.1136/bmjopen-2021-055647
 60. Lugner M, Guðbjörnsdóttir S, Sattar N, et al. Comparison between data-driven clusters and models based on clinical features to predict outcomes in type 2 diabetes: nationwide observational study. *Diabetologia*. 2021;64(9):1973–1981.
DOI: 10.1007/s00125-021-05482-9
 61. Paul SK, Shaw JE, Fenici P, Montvida O. Cardiorenal complications in young-onset type 2 diabetes compared between white Americans and African Americans. *Diabetes Care*. 2022;45(8):1873–1881.
DOI: 10.2337/dc21-2463
 62. Bello-Chavolla OY, Bahena-Lopez JP, Vargas-Vazquez A, et al. Clinical characterization of data-driven diabetes subgroups in Mexicans using a reproducible machine learning approach. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001550.
DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001550
 63. Wang Y, Zhao L, Zhang J, et al. Urinary C-peptide/creatinine ratio: a useful biomarker of insulin resistance and refined classification of type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2021;13(10):893–904.
DOI: 10.1111/1753-0407.13191
 64. Wang F, Gao B, Luo Y, et al. Novel subgroups and chronic complications of diabetes in middle-aged and elderly Chinese: a prospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:802114.
DOI: 10.3389/fendo.2021.802114
 65. Antonio-Villa NE, Bello-Chavolla OY, Vargas-Vázquez A, et al. Prevalence trends of diabetes subgroups in the United States: a data-driven analysis spanning three decades from NHANES (1988–2018). *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(12):e4902–e4913.
DOI: 10.1210/clinem/dgab762

66. Safai N, Ali A, Rossing P, Ridderstråle M. Stratification of type 2 diabetes based on routine clinical markers. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;141: 275–283. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.05.007
67. Slieker RC, Donnelly LA, Fitipaldi H, et al. Distinct molecular signatures of clinical clusters in people with type 2 diabetes: an IMI-RHAPSODY study. *Diabetes.* 2021;70(11):2683–2693. DOI: 10.2337/db21-0166
68. Yoda N, Inagaki K, Koshiyama H, et al. Classification of adult patients with type 2 diabetes using the Temperament and Character Inventory. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;62(3):279–285. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2008.01801.x
69. Skinner TC, Bruce DG, Davis TM. Comparison of illness representations dimensions and illness representation clusters in predicting outcomes in the first year following diagnosis of type 2 diabetes: results from the DESMOND trial. *Psychol Health.* 2011;26(3):321–335. DOI: 10.1080/08870440903411039
70. Obura M, McDonald TJ, Ntuk UE, et al. Post-load glucose subgroups and associated metabolic traits in individuals with type 2 diabetes: an IMI-DIRECT study. *PLoS One.* 2020;15(11):e0242360. DOI: 10.1371/journal.pone.0242360
71. DiCorpo D, Florez JC, Caputo M, et al. Type 2 diabetes partitioned polygenic scores associate with disease outcomes in 454,193 individuals across 13 cohorts. *Diabetes Care.* 2022;45(3):674–683. DOI: 10.2337/dc21-1680
72. Khoshnejat M, Kavousi K, Banaei-Moghaddam AM, Moosavi Movahedi AA. Unraveling the molecular heterogeneity in type 2 diabetes: a potential subtype discovery followed by metabolic modeling. *BMC Med Genomics.* 2020;13(1):119. DOI: 10.1186/s12920-020-00776-1
73. Amato MC, Pizzolanti G, Torregrossa V, et al. Phenotyping of type 2 diabetes mellitus at onset on the basis of fasting incretin tone: results of a two-step cluster analysis. *J Diabetes Investig.* 2016;7(2):219–225. DOI: 10.1111/jdi.12486

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

КИСЕЛЕВА ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-8959-093X, SCOPUS Author ID: 57203530034, канд. мед. наук, доцент, e-mail: tattiana@mail.ru ; доцент кафедры эндокринологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7(917)3908899 (автор, ответственный за переписку).
ВАЛЕЕВА ФАРИДА ВАДУТОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6000-8002, SCOPUS Author ID: 24077356700, докт. мед. наук, профессор, e-mail: val_farida@mail.ru ; зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный эндокринолог Приволжского федерального округа, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 (843) 236-93-03.
ИСЛАМОВА ДИАНА РАМИЛЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-3639-6361, e-mail: radiana2007@yandex.ru ; аспирант кафедры эндокринологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.
ВАЛЕЕВА ИЛЬДАРΙΑ ХАЙРУЛЛОВНА, ORCID ID: 0000-0003-3707-6511, докт. биол. наук, e-mail: valeeva.ildaria@yandex.ru ; старший научный сотрудник отдела биохимических исследований ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49.

ABOUT THE AUTHORS:

TATIANA A. KISELEVA, ORCID ID: 0000-0001-8959-093X, SCOPUS Author ID: 57203530034, Cand. sc. med., Associate Professor, e-mail: tattiana@mail.ru ; Associate Professor, Department of Endocrinology, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia (Corresponding Author).
FARIDA V. VALEEVA, ORCID ID: 0000-0001-6000-8002, SCOPUS Author ID: 24077356700, Dr. sc. med., Professor, e-mail: val_farida@mail.ru ; Head of the Department of Endocrinology, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; Chief Endocrinologist of the Volga Federal District.
DIANA R. ISLAMOVA, ORCID ID: 0000-0003-3639-6361, e-mail: radiana2007@yandex.ru ; Postgraduate Student, Department of Endocrinology, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia.
ILDARIA H. VALEEVA, ORCID ID: 0000-0003-3707-6511, Dr. sc. biol., e-mail: valeeva.ildaria@yandex.ru ; Senior Researcher at the Department of Biochemical Research, Central Research Laboratory, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia.