



© Демидова Т.Ю., Титова В.В., 2026



Фенотипические и генетические кластеры сахарного диабета 2 типа: ассоциации с риском осложнений и терапевтические стратегии

Демидова Т.Ю., Титова В.В. ✉

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский университет), Москва, Россия

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой одно из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний, достигших масштабов глобальной пандемии. Несмотря на значительный прогресс в понимании его патогенеза и появление новых классов сахароснижающих препаратов, эффективность профилактики и лечения СД2 остается ограниченной, что проявляется высокими показателями инвалидизации и смертности вследствие микро- и макрососудистых осложнений. Ключевая проблема, препятствующая разработке оптимальных терапевтических стратегий, заключается в выраженной гетерогенности СД2. Заболевание представляет собой не единую нозологическую форму, а, скорее, синдром, объединяющий множество различных патологических состояний, которые характеризуются хронической гипергликемией, но различаются по этиологии, патофизиологическим механизмам, клинической картине, темпам прогрессирования и спектру развивающихся осложнений. В последние годы активно разрабатываются методы стратификации СД2 на основе кластерного анализа клинических и генетических данных. Фундаментальное исследование Ahlqvist E. et al. позволило выделить 5 подтипов СД2, различающихся по патогенезу, прогрессированию и риску осложнений. Параллельно развитие полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) и методов машинного обучения (байесовская неотрицательная матричная факторизация, мягкая кластеризация) дало возможность сгруппировать сотни генетических локусов в физиологические кластеры, соответствующие дисфункции β -клеток, ожирению, липодистрофии и нарушениям липидного обмена. Установлены устойчивые ассоциации между выделенными подтипами диабета и исходами – риском ретинопатии, нефропатии и сердечно-сосудистых событий. Интеграция фенотипической и генетической кластеризации открывает перспективы для разработки патогенетически обоснованных терапевтических стратегий: раннего назначения инсулина в кластерах с дефицитом инсулина, приоритетного использования ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в инсулинорезистентном кластере, фокуса на снижение массы тела в кластерах ожирения и минимизации риска гипогликемий при возрастном диабете.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, кластерный анализ, персонализированная медицина, полногеномный поиск ассоциаций (GWAS), полигенная шкала риска (PRS), инсулинорезистентность, дисфункция β -клеток, диабетические осложнения, стратификация риска

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: отсутствует.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Титова В.В. Фенотипические и генетические кластеры сахарного диабета 2 типа: ассоциации с риском осложнений и терапевтические стратегии. FOCUS Эндокринология. 2026;7(1):48–57. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-06>



Phenotypic and genetic clusters of type 2 diabetes mellitus: Associations with complication risk and therapeutic strategies

Tatyana Yu. Demidova, Victoria V. Titova ✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the most common noncommunicable diseases of our time, reaching global pandemic proportions. Despite significant advances in understanding the pathogenesis of the disease and the emergence of new classes of hypoglycemic medications, the effectiveness of T2DM prevention and treatment remains limited, resulting in high rates of disability and mortality due to micro- and macrovascular complications. A key challenge hindering the development of optimal therapeutic strategies is the marked heterogeneity of T2DM. The disease is not a single nosological entity, but rather a syndrome encompassing a multitude of different pathological conditions characterized by chronic hyperglycemia but differing in etiology, pathophysiological mechanisms, clinical presentation, rate of progression, and spectrum of complications. In recent years, methods for stratifying T2DM based on cluster analysis of clinical and genetic data have been actively developed. A fundamental study by Ahlqvist E. et al. identified five T2DM subtypes that differ in pathogenesis, progression, and risk of complications. Concurrently, the development of genome-wide association studies (GWAS) and machine learning methods (Bayesian nonnegative matrix factorization, soft clustering) has enabled the grouping of hundreds of genetic loci into physiological

clusters corresponding to β -cell dysfunction, obesity, lipodystrophy, and lipid metabolism disorders. Stable associations have been established between the identified subtypes and outcomes, including the risk of retinopathy, nephropathy, and cardiovascular events. The integration of phenotypic and genetic clustering opens up prospects for the development of pathogenetically based therapeutic strategies: early insulin administration in insulin-deficient clusters, prioritization of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in the insulin-resistant cluster, a focus on weight loss in obesity clusters, and minimization of the risk of hypoglycemia in age-related diabetes.

Key words: type 2 diabetes mellitus, cluster analysis, personalized medicine, genome-wide association studies (GWAS), polygenic risk score (PRS), insulin resistance, β -cell dysfunction, diabetic complications, risk stratification

The authors declare no conflict of interests.

Source of funding: None.

For citation: Demidova Tyu, Titova VV. Phenotypic and genetic clusters of type 2 diabetes mellitus: Associations with complication risk and therapeutic strategies. *Focus Endocrinologia = FOCUS Endocrinology*. 2026;7(1):48–57.

<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-06>

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой глобальную медико-социальную проблему, занимая ведущие позиции в структуре заболеваемости, смертности и инвалидизации населения во всем мире. Несмотря на десятилетия интенсивных исследований и значительный прогресс в понимании патогенеза этого заболевания, эффективность профилактики и лечения СД2 остается ограниченной, что во многом обусловлено его выраженной гетерогенностью. Традиционная классификация, разделяющая диабет преимущественно на 1-й и 2-й тип, не отражает всего многообразия клинических фенотипов, патофизиологических механизмов и особенностей течения заболевания, что определяет унифицированный подход к терапии, который может быть неоптимальным для значительной части пациентов.

В последнее десятилетие произошел концептуальный сдвиг в понимании СД2 как гетерогенного заболевания, включающего множество различных подтипов с уникальной этиологией, клинической картиной и прогнозом. Пионерские исследования, выполненные Ahlqvist E. et al., продемонстрировали, что применение методов кластерного анализа к данным пациентов с впервые выявленным диабетом позволяет выделить пять различных подтипов заболевания, различающихся по клинико-лабораторным характеристикам, скорости прогрессирования и риску развития осложнений [1]. Эта работа открыла новую эру в диабетологии, стимулировав многочисленные исследования по репликации и валидации кластерной классификации в различных популяциях и клинических условиях.

Параллельно с развитием кластерного анализа стремительный прогресс в области молекулярной генетики и полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) дал возможность идентифицировать сотни локусов, ассоциированных с риском развития СД2 и его осложнений. Использование методов машинного обучения в отношении генетических данных, таких как байесовская неотрицательная матричная факторизация и мягкая кластеризация, позволило сгруппировать генетические варианты в физиологические кластеры, соответствующие ключевым патогенетическим механизмам СД2: дисфункции β -клеток, инсулинорезистентности, ожирению, липодистрофии и нарушениям липидного обмена [2–6].

Методы клинической кластеризации

Основополагающий подход, предложенный Ahlqvist E. и et al., использует алгоритм кластерного анализа k-means (иерархическая кластеризация) для изучения рутинных клинических переменных, доступных на момент диагностики: возраста, индекса массы тела (ИМТ), уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), наличия аутоантител к глутаматдекарбоксилазе (GADA), а также расчетных показателей функции β -клеток (HOMA2-B) и инсулинорезистентности (HOMA2-IR). В результате были выделены пять кластеров диабета: тяжелый аутоиммунный диабет (SAID), соответствующий СД 1 типа, тяжелый инсулинодефицитный диабет (SIDDD), тяжелый инсулинорезистентный диабет (SIRD), легкий диабет, связанный с ожирением (MOD), и диабет, связанный с возрастом (MARD), которые соответствуют СД2 [1]. Этот метод кластеризации был воспроизведен в ряде исследований на различных популяциях, включая разные этнические группы [7, 8], а также в исследованиях исходов сердечно-сосудистых заболеваний (например, DEVOTE, LEADER, SUSTAIN-6 и ORIGIN) [9, 10]. Были выявлены устойчивые этнические различия в частоте и характеристиках кластеров. Так, в азиатских популяциях инсулинодефицитный кластер (SIDDD) встречается чаще, чем инсулинорезистентный (SIRD) — такой результат было получено в 5 из 8 исследований (около 60% случаев). В неазиатских популяциях (преимущественно европейских) SIRD оказался более распространенным, чем SIDDD, в 50% случаев. Кроме того, в индийских и китайских популяциях был описан дополнительный кластер, характеризующийся сочетанием тяжелого инсулинодефицита и инсулинорезистентности (CIRDD). Клинические характеристики кластеров также различаются: у азиатов медиана HbA1c была выше в кластерах SAID, SIDDD, SIRD и MARD, ИМТ — ниже для всех кластеров, а возраст диагностики диабета — меньше для MARD, SIRD, SIDDD и SAID. Показатели HOMA-B (функция β -клеток) были ниже для SIDDD, SIRD, MOD и MARD у азиатов по сравнению с неазиатами [11]. Исследование молодых пациентов с СД2 в Индии показало, что в местной популяции SIDDD (53%) значительно более распространен, чем MOD (38%), и это противоположно европейским данным (у шведов соотношение этих кластеров — 26 против 68%, у финнов —

24 против 71%). Кроме того, была подтверждена связь этих подтипов диабета с клиническими исходами, включая уровень гликемии, микрососудистые и макрососудистые осложнения, а также смертность [12, 13]. В нескольких работах использовались вариации исходного набора переменных из работы Ahlqvist E. и et al.: концентрация С-пептида, уровень инсулина или глюкозы натощак взамен индексов НОМА с добавлением липидных показателей, например холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП); в качестве альтернативного подхода проводился подбор кластеров из различных упрощенных наборов переменных с помощью методов машинного обучения [14]. Эти подходы позволили выявить некоторые подгруппы СД2, напоминающие кластеры из работы Ahlqvist E. и et al., а также новые подгруппы, связанные с дополнительными переменными.

В той же работе Ahlqvist E. и et al. четко прослеживается связь между определенными кластерами пациентов с диабетом и вероятностью специфических осложнений. Наибольший риск развития хронической болезни почек (ХБП) и ее терминальных стадий был ассоциирован с кластером 3, который соответствует тяжелому инсулинорезистентному диабету (SIRD). Пациенты из этого кластера имели более чем вдвое (отношение рисков (ОР) 2,41) высокий риск формирования ХБП 3А стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин./1,73 м²) по сравнению с кластером 5 (MARD) и более чем

втрое (ОР 3,34) высокий риск прогрессирования ХБП до 3В стадии (рСКФ <45 мл/мин./1,73 м²). Кроме того, в том же кластере оказалась значительно выше вероятность развития диабетической болезни почек, проявляющейся стойкой макроальбуминурией (ОР 2,89). Эти данные были подтверждены в других скандинавских когортах [1].

Что касается диабетической ретинопатии, то ее ранние признаки были наиболее распространены в кластере 2 (тяжелый инсулинодефицитный диабет, SIDD). В исходной когорте ANDIS отношение шансов развития ретинопатии в этом кластере составило 1,6 по сравнению с кластером MARD, и эта ассоциация была воспроизведена в других независимых когортах (ОР 1,33). В отношении сердечно-сосудистых событий (коронарных событий и инсульта) после поправки на возраст и пол не было выявлено статистически значимых различий между кластерами, что указывает на отсутствие четкой связи между кластерной принадлежностью и риском макрососудистых осложнений в исследуемых популяциях пациентов с диабетом. Таким образом, кластер SIRD ассоциирован с максимальным риском почечных осложнений, тогда как кластер SIDD с повышенным риском ретинопатии (рис. 1).

Ассоциация подтипов СД2 с клиническими исходами также была проанализирована в исследовании пациентов с диабетом и установленным сердечно-сосудистым заболеванием из когорты SAVOR-TIMI 53 [15].

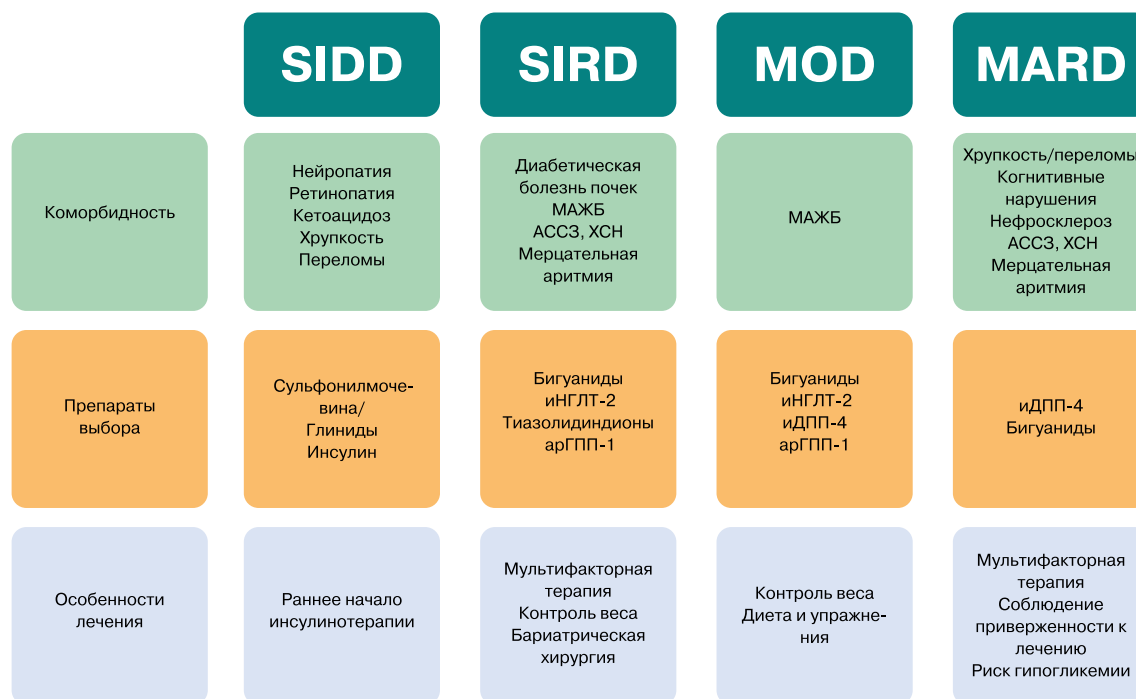


Рисунок 1. Фенотипические кластеры сахарного диабета 2 типа. Адаптировано из [1]

Figure 1. Phenotypic clusters of type 2 diabetes mellitus. Adapted from [1]

Примечание: SIDD – тяжелый инсулинодефицитный диабет; SIRD – тяжелый инсулинорезистентный диабет; MOD – легкий диабет, связанный с ожирением; MARD – диабет, связанный с возрастом; МАЗБП – метаболически ассоциированная болезнь печени; АССЗ – ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2; арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; идПП4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

Было обнаружено, что кластер SIDD характеризовался самым высоким риском развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE). Этот результат согласуется с данными исследований DEVOTE и LEADER, где подтип, подобный SIDD, также был ассоциирован с наивысшим риском MACE [9]. При этом в исследованиях SUSTAIN-6 и RECORD практически не наблюдалось различий в сердечно-сосудистом риске между кластерами [9, 16]. Важно отметить, что в отличие от первоначальных данных работы Ahlqvist E. и et al., где наивысший риск коронарных событий наблюдался в кластере SIRD (в нескорректированном анализе), в этих исследованиях даже при включении в анализ показателей HOMA2 именно SIDD оказался связан с максимальным кардиоваскулярным риском. Что касается нарушения функции почек, то вероятность снижения рСКФ была наивысшей в кластере SIRD. Этот вывод согласуется с оригинальным исследованием Ahlqvist E. и et al.

В систематическом обзоре прецизионной классификации СД2 взаимосвязь между 5 кластерами и конечными событиями (например, использованием противодиабетических препаратов, достижением целей лечения и осложнениями диабета) была установлена и подтверждена в независимых когортах. У пациентов группы SIRD отмечалась самая высокая частота добавления второго перорального сахароснижающего препарата к терапии метформином, развития диабетической нефропатии и ишемической болезни сердца (ИБС), а также самые медленные темпы достижения целевого уровня HbA1c <6,9%. Ретинопатия, которая редко встречалась при SIRD, была широко распространена при SIDD, в то время как у пациентов групп SAID и SIDD переход на инсулинотерапию происходил быстрее, чем у других. Напротив, у больных групп MARD и MOD наблюдались относительно благоприятное течение СД2 [13].

Дальнейшие исследования направлены на оптимизацию и критическую оценку методов кластеризации, а также на поиск альтернативных подходов к стратификации пациентов с диабетом. Показано, что сопоставимые результаты могут быть получены при использовании сокращенного набора переменных, например, только возраста, HbA1c и HOMA2-IR; это потенциально упрощает внедрение методики в практику. Вместе с тем применение «жесткой» кластеризации (отнесение каждого пациента строго к одному кластеру) имеет свои ограничения, включая неопределенность классификации и потерю информации по сравнению с исходными непрерывными переменными [13].

Метод мягкой кластеризации был использован в анализе когорты IMI DIRECT, в рамках которого клинические переменные пациентов с СД2 сопоставлялись с индивидуальными патогенетическими особенностями кластеров [17]. В частности, 4 архети-

па заболевания были определены с использованием 32 клинических переменных у ≈800 человек с впервые диагностированным СД2. Были получены количественные показатели кластеризации, присвоенные каждому участнику. Архетипы различались по скорости прогрессирования заболевания, значениям шкалы генетического риска (GRS), циркулирующим омиксным биомаркерам и фенотипической стабильности в течение 36-месячного периода наблюдения. При этом некоторые пациенты соответствовали определенному архетипу, тогда как другие имели комбинированную этиологию заболевания и не укладывались в единый паттерн. Определенные архетипы были связаны с различными этиологическими процессами: секреция инсулина (архетип А), ожирение (архетипы В, С и D), инсулинорезистентность (архетипы С и D), дислипидемия (архетипы С и D), снижение чувствительности β-клеток к глюкозе (архетип D). Анализ разделенных GRS (pGRS) помог дифференцировать первичные дефекты, ассоциированные с каждым архетипом СД2. Архетип А (инсулин-чувствительный) характеризовался относительно высокой чувствительностью к инсулину и меньшей массой тела, что, вероятно, связано с более низким генетическим риском ожирения (низкий BMI-pGRS) или влиянием факторов окружающей среды; при этом он ассоциирован с генетическими маркерами сниженной секреции инсулина. Архетип С (тучный и инсулинорезистентный) формируется, несмотря на низкий общий генетический риск, особенно в отношении дисфункции β-клеток, что указывает на ведущую роль в его развитии инсулинорезистентности, обусловленной преимущественно средовыми факторами, и подтверждается высокими уровнями лептина и тирозина. Архетип D (глобально тяжелый) не имеет четкой генетической основы, но ассоциирован с наиболее выраженными метаболическими нарушениями (высоким содержанием жира в печени, дислипидемией, артериальной гипертензией), наиболее быстрым прогрессированием заболевания и высокими уровнями маркеров воспаления, триглицеридов и аминокислот с разветвленной цепью. Архетип В (тучный и инсулин-чувствительный) связан с более высоким риском СД2 из-за ожирения (подтверждено высоким BMI-pGRS), но при этом характеризуется благоприятным липидным профилем, что соответствует фенотипу метаболически здорового ожирения. Анализ смешанных групп с сочетанной этиологией продемонстрировал сложное взаимодействие между архетипами заболевания: например, архетип А доминирует над архетипом С в плане влияния ИМТ, тогда как архетип С в большей степени влияет на уровень инсулина и гликемии, а архетип D – на уровень HbA1c и глюкозы. Перевод этих фенотипических паттернов в прогноз прогрессирования заболевания оказался сложной задачей из-за комплексного взаимодействия между архетипами смешанной этиологии и проводимым лечением.

Методы генетической кластеризации

В качестве альтернативы подходам, основанным на клинических переменных, предлагаются методы генетической кластеризации, которые используют стабильную и не зависящую от времени природу генома для стратификации пациентов с СД2. Данные полногеномных исследований ассоциаций (GWAS) выявили сотни локусов, связанных с риском развития СД2, однако большинство из них расположены в некодирующих регионах, и их вклад в патогенез заболевания остается не до конца изученным [2–6]. Генетическая кластеризация помогает преодолеть это ограничение, группируя варианты на основе общих паттернов ассоциации с множеством клинических признаков, что дает возможность выявлять скрытые общие механизмы заболевания. Например, анализ кластеров вариантов, ассоциированных с инсулинорезистентностью, позволил выделить подгруппу аллелей, связанных с липодистрофическим распределением жира, которые влияют на уровни инсулина, триглицеридов и ЛПВП [18]. Такой принцип, основанный на молекулярно-генетическом профилировании, предлагает единую основу для классификации пациентов, которая не зависит от давности заболевания или проводимого лечения и может способствовать выявлению новых биологических маркеров для более точной диагностики и персонализированной терапии СД2.

В работе Udler M.S. et al. с помощью байесовской неотрицательной матричной факторизации 94 генетических варианта были сгруппированы в 5 процесс-специфичных полигенных шкал риска (pPRS), соответствующих различным тканеспецифичным энхансерам и отражающих ключевые механизмы заболевания: два кластера были связаны со снижением функции β -клеток и различались между собой высоким и низким уровнем проинсулина, а три – с ожирением, липодистрофическим распределением жира и дисметаболизмом липидов в печени, указывающими на клеточную инсулинорезистентность [19]. Более высокие pPRS были связаны с повышенным артериальным давлением (АД), поражением коронарных артерий и инсультами. GRS кластеров β -клеточной функции и липодистрофии оказались ассоциированы с повышенной опасностью возникновения ишемического инсульта и его подтипов (инсульта, связанного с поражением крупных артерий и мелких сосудов), но не с кардиоэмболического инсульта. Кластер липодистрофии обнаружил значимую связь с повышением АД (как систолического, так и диастолического) и с увеличением уровня альбуминурии, что говорит о его роли в формировании почечной дисфункции. Кластер печень/липиды продемонстрировал парадоксальную ассоциацию: его повышенные значения были связаны со снижением рСКФ, что характерно для диабетической болезни почек, но при этом также ассоциировались с пониженным уровнем альбуминурии, что не типично для классического течения нефропатии.

При этом ни один из кластеров не был ассоциирован с риском развития ХБП (рСКФ <60 мл/мин./1,73 м²).

Аналогично Mahajan A. et al. применили мягкую кластеризацию и выделили три основных патофизиологических процесса в развитии СД2 [6]. Первый кластер включал 9 локусов риска СД2, которые имеют сильные ассоциации с ИМТ и дислипидемией. В эту группу вошли 3 новых кодирующих сигнала: *PNPLA3*, *POC5* и *BPTF*. Анализ показал, что влияние на риск развития СД2 в локусах *POC5* и *BPTF*, вероятно, опосредовано их первичным эффектом в отношении увеличения массы тела. Второй кластер включил 39 локусов, многофакторные профили которых указывают на первичный эффект, связанный с секрецией инсулина. В эту группу вошли четыре новых сигнала от кодирующих вариантов: *ANKK1*, *ZZEF1*, *TTLK1* и *ZHX3*. Третий кластер объединил 23 локуса с первичными эффектами в отношении действия инсулина, включая сигналы в локусах *KIF9*, *PLCB3*, *CEP68*, *TPCN2*, *FAM63A* и *PIM3*. Для большинства вариантов в этой категории аллель риска СД2 был ассоциирован с более низким ИМТ, а сигналы ассоциации становились более выраженными после поправки на этот параметр. У некоторых из этих локусов аллели риска также были ассоциированы с более высоким соотношением окружности талии и бедер и более низким процентом содержания жира, что указывает на задействование механизма, связанного с ограниченной способностью периферической жировой ткани к накоплению жира.

Исследование Smith K. et al. с использованием мягкой кластеризации на данных GWAS 1,4 млн человек различных популяций выявило 12 генетических кластеров, из которых 3 были связаны с инсулиновой недостаточностью (β -клетки 1, β -клетки 2, проинсулин), 7 – с инсулинорезистентностью (ожирение, липодистрофия 1, липодистрофия 2, гиперинсулинемия, холестерин, печень-липиды, щелочная фосфатаза (-)) и 2 – с механизмами, которые в настоящее время неясны (билирубин и глобулин, связывающий половые гормоны, – липопротеин А) [20]. Примечательно, что кластеры, ассоциированные с резистентностью к инсулину, имели значительные различия в зависимости от генетической популяции; это свидетельствует о существенной роли этнического происхождения в формировании данного патогенетического компонента. У лиц из восточной Азии обнаружена значительно более высокая доля липодистрофического PRS. При этом риск развития СД2 в европейской популяции возрастал при ИМТ 30 кг/м², а в восточноазиатской – уже при ИМТ 24,2 кг/м². Ряд кластеров в данном исследовании продемонстрировал значимые ассоциации с развитием коморбидных заболеваний. Так, кластеры «липидистрофия 1» и «липидистрофия 2» были связаны с повышенным риском ИБС, ХБП, артериальной гипертензии и метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП). Более того, кластер

«липидистрофия 1» ассоциировался с увеличением висцеральной жировой ткани (VAT) и соотношения «талия – бедра», а также с номинально значимым возрастанием риска диабетической ретинопатии. Кластер «холестерин», включающий локусы количественных признаков экспрессии (eQTL) для гена *HMGCR* (молекулярной мишени статинов), неожиданно показал ассоциацию со снижением риска ИБС, но в то же время и с повышением вероятности развития СД2, что согласуется с известным эффектом статинов. Кластер гиперинсулинемии был связан с повышенным риском ИБС (рис. 2). Наряду с этим были выявлены и межкластерные половые различия: ассоциация кластера «холестерин» со снижением уровня ЛПНП оказалась более выражена у женщин, у них же большую выраженность имела связь кластера «липидистрофия 1» с соотношением «талия / бедра».

Suzuki K. et al., проанализировав данные GWAS более 400 тыс. пациентов с СД2 и 2,1 млн человек без диабета, расширили число локусов, ассоциированных с СД2, до 611 и с помощью машинного обучения (k-means с итеративной множественной импутацией) сгруппировали сигналы в 8 групп, связанных с кардиометаболическими признаками [21]. Эти кластеры по-разному обогащены специфичными для типов клеток областями открытого хроматина в специфических клетках (островки поджелудочной железы, адипоциты, эндотелий, энтероэндокринные клетки). Производные кластер-специфические PRS затем ассоциировали на предмет связи с риском ИБС, заболеваний периферических артерий и терминальной диабетической нефропатии в разных популяциях. Было обнаружено, что кластер ожирения положительно ассоциирован с рядом макрососудистых исходов: ИБС, заболеванием периферических артерий, а также с терминальной стадией диабетической нефропатии и госпитализацией по поводу сердечной недостаточности. Кроме того, этот кластер был связан с более ранним возрастом дебюта СД2. В противоположность этому кластер «β-клетки + проинсулин» продемонстрировал отрицательную ассоциацию (т.е. протективный эффект) в отношении ИБС, терминальной нефропатии, сердечно-сосудистой смерти, основных сердечно-сосудистых событий и инфаркта миокарда. Для микроальбуминурии также наблюдалось разнонаправленное действие: положительная ассоциация с кластером ожирения и отрицательная – с кластером β-клеток. В отличие от этих специфических ассоциаций, пролиферативная диабетическая ретинопатия не была связана с каким-либо отдельным кластером, но показала сильную положительную связь с общей PRS СД2, что подтверждает ведущую роль гипергликемии и общего влияния вариантов риска в развитии этого микрососудистого осложнения. Исследователи также проанализировали данные 6 клинических испытаний TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Study Group, включавших 29 827 пациентов европей-

ского происхождения с СД2. Наиболее сильная ассоциация наблюдалась для риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: кластер ожирения был связан с повышением этого риска на 15%, тогда как кластер «β-клетки + проинсулин», напротив, ассоциировался со снижением данного показателя на 10%. Сходные закономерности прослеживались и для других исходов: кластер «β-клетки + проинсулин» оказался отрицательно ассоциирован с сердечно-сосудистой смертью (ОР 0,90), основными сердечно-сосудистыми событиями (ОР 0,94) и инфарктом миокарда (ОР 0,94). Для микроальбуминурии также подтвердилось разнонаправленное действие кластеров: кластер ожирения повышал ее риск (ОР 1,06), тогда как кластер «β-клетки + проинсулин», напротив, снижал (ОР 0,95). В целом же по всем исходам прослеживался устойчивый тренд положительной ассоциации с кластером ожирения и отрицательной – с кластером «β-клетки + проинсулин», что полностью согласуется с результатами ретроспективных GWAS в различных популяциях. Помимо этого, авторы обнаружили ассоциацию общего показателя rPRS с более ранним возрастом начала заболевания, с неоднородными эффектами в разных этнических группах. Интересно, что даже после корректировки на общий показатель rPRS кластер ожирения оказался значительно связан с более ранним возрастом начала заболевания, при этом не было обнаружено признаков неоднородности в разных этнических группах.

Терапевтические стратегии для основных кластеров СД2

Традиционные алгоритмы выбора сахароснижающей терапии при СД2 долгое время основывались преимущественно на соображениях экономической рациональности, профиле безопасности лекарственных средств и наличии сопутствующих заболеваний. Современные клинические рекомендации подчеркивают важность персонализированного подхода к выбору сахароснижающей терапии с учетом возраста, ИМТ, наличия сердечно-сосудистых и почечных осложнений [22–24]. Однако эти рекомендации все еще не в полной мере учитывают патофизиологическую гетерогенность СД2. Такой подход, хотя и учитывает коморбидный фон пациента, не принимает во внимание индивидуальные патофизиологические механизмы, лежащие в основе заболевания. Внедрение кластерной стратификации открывает новые возможности для персонализированного подхода к выбору терапии, позволяя назначать лечение, которое будет нацелено на конкретные звенья патогенеза, характерные для каждого подтипа диабета.

Пациенты кластера SIDD характеризуются абсолютным или относительным дефицитом инсулина и высоким риском микроангиопатических осложнений, прежде всего ретинопатии и нейропатии. Исходя из этого, краеугольный камень лечения в данном

			Ассоциативные гены	Связанные коморбидные состояния	Предпочтительные группы препаратов	
Недостаточность инсулина	β-клетки 1	β-клеточная функция, гомеостаз глюкозы	<i>CDKAL1, C2CD4A, HHEX, ST6GAL1, LDHB, TET2</i>	ИБС, ишемический инсульт		
	β-клетки 2	β-клеточная функция, процессинг инсулина	<i>GCK, TCF7L2, SLC30A8, SLC2A2, ADCY5, DGKB</i>			
	Проинсулин	Синтез инсулина	<i>ARAP1/STARD10, VEGFA</i>			
Инсулино-резистентность	Ожирение	Инсулино-резистентность, вызванная ожирением	<i>FTO/FTO, MC4R</i>	АГ		
	Гиперинсулинемия	Секреция инсулина, воспаление	<i>PDE3A, RBM6, TRAF3, CNTN2</i>		арГПП1	
	Холестерин	Метаболизм холестерина	<i>APOE, NECTIN2, TM6SF2, POLK/HMGSR</i>	Относительный риск ИБС		
	Липодистрофия 1	Инсулинорезистентность, опосредованная распределением жировой ткани	<i>VEGFA, CCFC92, CITED2, GRB14/COBLL1</i>	↓ИМП, ↓ЛПВП, ↑ТГ, ↑висцерального жира и ↑ОТ/ОБ	Тиазолидиндионы Ингибиторы VEGF	
	Липодистрофия 2	Стеатоз печени	<i>PNPLA3, PARG, IRS1, PEPD, ANKRD55</i>	Риск ИБС, ишемического инсульта, ХБП, АГ и НАЖБП Ретинопатия		
	Печень-липиды	Метаболизм печень-липиды	<i>GCKR, FADS1, PPI5K1</i>	Снижение СКФ с нормоальбуминурией		
	Щелочная фосфатаза (-)	Активность ЩФ	<i>ABO, FADS1</i>			
	Неизвестный механизм	Билирубин	Метаболизм билирубина	<i>UGT1A3</i>		Секвестранты желчных кислот
		ГСПГ-ЛпА	Метаболизм ГСПГ-ЛпА	<i>SHBG, SLC22A3, STAG1</i>	Снижение СКФ	

Рисунок 2. Генетические кластеры сахарного диабета 2 типа. Адаптировано из [20]
Figure 2. Genetic clusters of type 2 diabetes mellitus. Adapted from [20]

Примечание: ЩФ – щелочная фосфатаза; ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны; ЛпА – липопротеин А; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер; ХБП – хроническая болезнь почек; МАЖБП – метаболически ассоциированная болезнь печени; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

случае — достижение строгого гликемического контроля, часто требующее раннего назначения инсулина или секретагогов инсулина (производных сульфонилмочевины) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) [22]. Если секретагоги не обеспечивают адекватного контроля гликемии, переход на инсулинотерапию становится неизбежным. Применение ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ-2) у этой категории пациентов должно проводиться осторожно, после тщательной оценки соотношения пользы (потенциальное снижение риска сердечной недостаточности и диабетической болезни почек) и рисков (кетацидоз, саркопения), особенно у худых пациентов [25].

Для кластера SIRD типичны выраженная инсулинорезистентность, высокий риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых событий и диабетической болезни почек, а также частая ассоциация с МАЖБП. Патогенетически обоснованной стратегией здесь выступает снижение инсулинорезистентности и коррекция связанных с ней метаболических нарушений. Базовым немедикаментозным вмешательством служит снижение массы тела на 3–5% за счет модификации образа жизни. В фармакотерапии приоритет отдается иНГЛТ-2 и арГПП-1 [26]. Эти классы препаратов, наряду с тиазолидиндионами (пиоглитазоном), обладают инсулиносенсибилизирующим действием и способны влиять на ключевые звенья патогенеза SIRD, в том числе улучшать функцию жировой ткани, снижать активность воспаления и уменьшать содержание эктопического жира (висцерального, в печени и скелетных мышцах). Воздействие на эктопическое ожирение рассматривается как мощная стратегия профилактики почечных и сердечно-сосудистых осложнений у этого контингента больных.

Подходы к лечению пациентов кластера MOD базируются на коррекции избыточной массы тела [16]. Поскольку гликемический контроль у них относительно хорош, а риск микрососудистых осложнений не высок, препаратом первой линии для них остается метформин, если цели терапии не достигаются изменением образа жизни. При необходимости усиления терапии предпочтительны препараты, способствующие снижению веса, такие как иНГЛТ-2.

У кластера MARD на первый план выходят гериатрические синдромы и риски, связанные с пожилым возрастом: высокая уязвимость к гипогликемиям, падениям, переломам, когнитивным нарушениям и полипрагмазии [27]. Стратегия лечения у таких больных должна быть максимально простой и безопасной. Применение инсулина и секретагогов инсулина следует минимизировать из-за высокой вероятности развития гипогликемических состояний, которые могут приводить к падениям, переломам и усугублению когнитивной дисфункции. Предпочтение отдается препаратам с низким риском гипогликемии, таким как ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (чей прием, по данным

метаанализов, ассоциирован с наименьшим риском деменции) или метформин, с тщательным контролем всех коморбидных состояний.

Терапия на основе генетической стратификации

Более глубокое понимание генетической архитектуры СД2, позволившее выделить 8 физиологических кластеров заболевания на основе ассоциаций с кардиометаболическими признаками, открывает путь к еще более тонкому подбору терапии. Так, инсулиновые сенситайзеры (метформин и пиоглитазон) имеют наибольшую эффективность у пациентов с инсулинорезистентностью, обусловленной ожирением, а также у больных с печеночным стеатозом и липотоксичностью (характерными для генетического кластера печеночно-липидного обмена) [28]. У пациентов с ранней дисфункцией β -клеток, а также у лиц с центральным ожирением, алиментарной гиперинсулинемией и повышенным сердечно-сосудистым риском наиболее эффективны арГПП-1 (лираглутид, семаглутид) [29–31]. Их преимущества распространяются и на пациентов со смешанным метаболически-воспалительным профилем, в том числе лиц с МАЖБП. Для пациентов с доминирующим иммунно-воспалительным фенотипом (повышение уровня интерлейкина 6, С-реактивного белка) в будущем могут рассматриваться препараты, таргетно воздействующие на воспаление, такие как антагонисты интерлейкина 1 β или ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа, либо пиоглитазон с его иммуномодулирующими свойствами [28, 32].

Таким образом, персонализированный подход, основанный на выделении клинических и генетических кластеров СД2, позволяет не просто назначать лечение, влияющее на риски осложнений заболевания, но и воздействовать на первопричину метаболических нарушений у конкретного пациента, стратифицировать риски и выбирать оптимальную стратегию для предотвращения как микро-, так и макрососудистых осложнений. Интеграция молекулярных, генетических и клинических маркеров обещает в будущем сделать границы между кластерами более четкими, а алгоритмы лечения еще более точными и эффективными.

Заключение

Кластерная стратификация СД2 представляет собой перспективное направление, способное трансформировать существующие подходы к диагностике, прогнозированию и лечению этого гетерогенного заболевания. Интеграция фенотипических и генетических методов кластеризации позволяет преодолеть ограничения традиционной классификации диабета и перейти от унифицированных алгоритмов ведения пациентов к персонализированным стратегиям, учитывающим индивидуальные патофизиологические механизмы.

Ключевым достижением последних лет стала валидация кластерной классификации диабета в многочисленных популяционных когортах и клинических исследованиях. Выделенные подтипы заболевания демонстрируют воспроизводимость в различных этнических группах, от скандинавских до азиатских популяций, что подтверждает их фундаментальную биологическую значимость. При этом выявлены важные популяционные особенности, такие как более высокая распространенность инсулинодефицитных фенотипов СД2 в азиатских когортах и инсулинорезистентных в европейских, что необходимо учитывать при интерпретации результатов и разработке локальных клинических рекомендаций.

Генетические методы кластеризации существенно расширили понимание молекулярных основ гетерогенности СД2. Были выделены физиологические кластеры, соответствующие дисфункции β -клеток (включая множественные подтипы), ожирению, липодистрофии, печеночно-липидному метаболизму и инсулинорезистентности. Разработка pPRS открыла перспективы для персонализированного прогнозирования, продемонстрировав, что кластер ожирения ассоциирован с повышенным риском ИБС, заболеваний периферических артерий и сердечной недостаточности, тогда как кластер β -клеток протективен в отношении этих исходов.

Установленные ассоциации между кластерами СД2 и риском развития осложнений имеют прямое клиническое значение. SIDD характеризуется максимальным риском диабетической ретинопатии и наиболее бы-

стрым прогрессированием заболевания, что обосновывает необходимость раннего достижения строгого гликемического контроля и низкого порога для назначения инсулинотерапии соответствующим пациентам. SIRD ассоциирован с наивысшим риском ХБП, терминальной почечной недостаточности, сердечно-сосудистых событий и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, что определяет приоритетное использование иНГЛТ-2 и арГПП-1 у этой категории больных. MOD, в свою очередь, требует фокуса на снижение массы тела, тогда как MARD – на минимизации риска гипогликемий и учете гериатрических особенностей.

Несмотря значительный прогресс, в данной области сохраняется ряд нерешенных проблем и ограничений. Отсутствие стандартизации методов кластеризации СД2 затрудняет сравнение результатов различных исследований. Необходима дальнейшая валидация кластерной классификации в проспективных исследованиях с оценкой исходов и ответа на терапию. Остается открытым вопрос и о динамике кластерной принадлежности пациентов в процессе прогрессирования заболевания и под влиянием лечения. Внедрение кластерной стратификации в клиническую практику потребует создания доступных инструментов для определения кластерной принадлежности на основе рутинно доступных клинико-лабораторных показателей, обучения врачей интерпретации результатов и разработки четких алгоритмов принятия терапевтических решений.

Литература/References

- Ahlqvist E, Storm P, Karajamaki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson 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):361–69. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)
- Mohlke KL, Boehnke M. Recent advances in understanding the genetic architecture of type 2 diabetes. *Hum Mol Genet.* 2015;24(R1):R85–R92. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv264>
- Scott RA, Scott LJ, Mägi R, Marullo L, Gaulton KJ, Kaakinen M, et al.; DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium. An expanded genome-wide association study of type 2 diabetes in Europeans. *Diabetes.* 2017;66(11):2888–902. <https://doi.org/10.2337/db16-1253>
- Bonas-Guarch S, Guindo-Martínez M, Miguel-Escalada I, Grarup N, Sebastian D, Rodriguez-Fos E, et al. Re-analysis of public genetic data reveals a rare X-chromosomal variant associated with type 2 diabetes. *Nat Commun.* 2018;9(1):321. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02380-9>
- Gaulton KJ, Ferreira T, Lee Y, Raimondo A, Mägi R, Reschen ME, et al.; DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium. Genetic fine mapping and genomic annotation defines causal mechanisms at type 2 diabetes susceptibility loci. *Nat Genet.* 2015 Dec;47(12):1415–25. <https://doi.org/10.1038/ng.3437>
- Mahajan A, Wessel J, Willems SM, Zhao W, Robertson NR, Chu AY, et al. Refining the accuracy of validated target identification through coding variant fine-mapping in type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2018 Apr;50(4):559–71. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0084-1>
- Zaharia OP, Strassburger K, Strom A, Böhnhof GJ, Karusheva Y, Antoniou S, 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):684–94. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30187-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30187-1)
- 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. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30316-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30316-4)
- Kahkoska AR, Geybels MS, Klein KR, Kreiner FF, Marx N, Nauck MA, et al. Validation of distinct type 2 diabetes clusters and their association with diabetes complications in the DEVOTE, LEADER and SUSTAIN-6 cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(9):1537–47. <https://doi.org/10.1111/dom.14063>
- Pigeyre M, Hess S, Gomez MF, Asplund O, Groop L, Paré G, et al. Validation of the classification for type 2 diabetes into five subgroups: A report from the ORIGIN trial. *Diabetologia.* 2022;65(1):206–15. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05567-4>
- Varghese JS, Narayan KMV. Ethnic differences between Asians and non-Asians in clustering-based phenotype classification of adult-onset diabetes mellitus: A systematic narrative review. *Prim Care Diabetes.* 2022;16(6):853–56. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2022.09.007>
- Prasad RB, Asplund O, Shukla SR, Wagh R, Kunte P, Bhat D, et al. Subgroups of patients with young-onset type 2 diabetes in India reveal insulin deficiency as a major driver. *Diabetologia.* 2022;65(1):65–78. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05543-y>
- Misra S, Wagner R, Ozkan B, Schon M, Sevilla-Gonzalez M, et al. Precision subclassification of type 2 diabetes: A systematic review. *Commun Med (Lond).* 2023;3(1):138. <https://doi.org/10.1038/s43856-023-00360-3>
- Slieker RC, Donnelly LA, Fitipaldi H, Bouland GA, Giordano GN, Akerlund M, et al. Replication and cross-validation of type 2 diabetes subtypes based on clinical variables: An IMI-RHAPSODY study. *Diabetologia.* 2021;64(9):1982–89. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05490-8>
- Aoki Y, Hamren B, Clegg LE, Bouland GA, Giordano GN, Akerlund M, et al. Assessing reproducibility and utility of clustering of patients with type 2 diabetes and established CV disease (SAVOR -TIMI 53 trial). *PLoS One.* 2021;16(11):e0259372. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259372>
- Dennis JM, Shields BM, Henley WE, Jones AG, Hattersley AT. 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):442–51. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30087-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30087-7)
- Wesolowska-Andersen A, Brorsson CA, Bizzotto R, Mari A, Tura A, Koivula R, et al. Four groups of type 2 diabetes contribute to the etiological and clinical heterogeneity in newly diagnosed individuals: An IMI DIRECT study. *Cell Rep Med.* 2022;3(1):100477. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100477>
- Yaghoobkar H, Scott RA, White CC, Zhang W, Speliotes E, Munroe PB, et al. Genetic evidence for a normal-weight “metabolically obese” phenotype linking insulin resistance, hypertension, coronary artery disease, and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2014;63(12):4369–77. <https://doi.org/10.2337/db14-0318>
- Udler MS, Kim J, von Grotthuss M, Bonas-Guarch S, Cole JB, Chiou J, 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002654>
- Smith K, Deusch AJ, McGrail C, Kim H, Hsu S, Huerta-Chagoya A, et al. Multi-ancestry polygenic mechanisms of type 2 diabetes. *Nat Med.* 2024;30(4):1065–74. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02865-3>

21. Suzuki K, Hatzikotoulas K, Southam L, Taylor HJ, Yin X, Lorenz KM, et al. Genetic drivers of heterogeneity in type 2 diabetes pathophysiology. *Nature*. 2024;627(8003):347–57. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07019-6>
22. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Supplement_1):S183–S215. <https://doi.org/10.2337/dc26-S009>
23. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925–66. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
24. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. Сахарный диабет. 2025;26(2S):1–157. [Algorithms of specialized medical care for diabetes mellitus patients. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Sukhareva OYu. 12th edition. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2025;26(2S):1–157 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM13042>
25. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)
26. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–23. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
27. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 13. Older adults: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Supplement_1):S277–S296. <https://doi.org/10.2337/dc26-S013>
28. Weinberg Sibony R, Segev O, Dor S, Raz I. Overview of oxidative stress and inflammation in diabetes. *J Diabetes*. 2024;16(10):e70014. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.70014>
29. Lee E, Korf H, Vidal-Puig A. An adipocentric perspective on the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2023;78(5):1048–62. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.01.024>
30. Luna-Marco C, Iannantuoni F, Hermo-Argibay A, Devos D, Salazar JD, Víctor VM, et al. Cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists through effects on mitochondrial function and oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2024;213:19–35. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.01.015>
31. Marfella R, Prattichizzo F, Sardu C, Rambaldi PF, Fumagalli C, Marfella LV, et al. GLP-1 receptor agonists-SGLT-2 inhibitors combination therapy and cardiovascular events after acute myocardial infarction: An observational study in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-02118-6>
32. Ruscitti P, Berardicurti O, Cipriani P, Giacomelli R; TRACK study group. Benefits of anakinra versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis and type 2 diabetes: Long-term findings from participants further followed-up in the TRACK study, a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(2):403–6. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/phs97>

Рукопись получена 29.01.2026. Рецензия получена 27.03.2026. Принята к публикации 07.04.2026.

Received: 29.01.2026. Revision Received: 27.03.2026. Accepted: 07.04.2026.

ВКЛАД АВТОРОВ

Демидова Т.Ю. — концепция и дизайн статьи, обзор литературы, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи

Титова В.В. — сбор и обработка материала, написание текста, перевод на английский язык, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Tatiana Yu. Demidova — article concept and design, literature review, text editing, approval of the final version of the article.

Victoria V. Titova — collection and processing of the material, writing of the text, translation into English, editing, approval of the final version of the article.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Демидова Татьяна Юльевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой, заслуженный врач РФ. ORCID: 0000-0001-6385-540X. eLIBRARY SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Титова Виктория Викторовна ✉ — ассистент кафедры эндокринологии Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский университет). Адрес: Российская Федерация, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru

AUTHORS INFO

Tatyana Yu. Demidova — Dr. Sci (Med.), professor. Honored Doctor of the Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Victoria V. Titova ✉ — assistant at the Department of endocrinology of the Institute of clinical medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. Address: 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Russia. ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru